

**AZOPANIM®**  
**PAZOPANIB 200 mg y 400 mg**  
**Comprimidos recubiertos****Venta bajo receta archivada**  
**Industria Argentina**  
**FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA**

Cada comprimido recubierto de contiene	200 mg	400 mg
Pazopanib clorhidrato	216,7 mg (equivalente a 200 mg de Pazopanib base)	433,41 mg (equivalente a 400 mg de Pazopanib base)
Ácido Cítrico	6,9 mg	13,8
Almidón Glicolato de Sodio	16,0 mg	32,0 mg
Celulosa Microcristalina	64,1mg	128,2 mg
Povidona K30	9,6 mg	19,2 mg
Polisorbato 80	3,5 mg	7,0 mg
Estearato de magnesio	1,6 mg	3,2 mg
Dióxido de Silicio coloidal	1,6 mg	3,2 mg
Opadry HP 85F28751 *	4,8 mg	9,6 mg
*Alcohol Polivinílico	1,92 mg	3,84 mg
Dióxido de Titanio	1,20 mg	2,40 mg
Polietilenglicol6000	0,96 mg	1,92 mg
Talco	0,72 mg	1,44 mg

**ACCIÓN TERAPÉUTICA**

Agente antineoplásico, inhibidor de proteinkinasa  
Clasificación ATC: L01XE11

**INDICACIONES**

**Carcinoma de Células Renales (CCR)**

Pazopanib 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)**

Pazopanib 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 metastásico 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 (ver PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS).

**ACCIÓN FARMACOLÓGICA****Mecanismo de acción**

Pazopanib administrado por vía oral, es un potente inhibidor de la tirosinkinasa (ITK) que inhibe múltiples Receptores del Factor de Crecimiento Vascular Endotelial (VEGFR) 1, 2 y 3, inhibe los Receptores del Factor de Crecimiento Derivado de Plaquetas (PDGFR)  $\alpha$  y  $\beta$ , e inhibe el Receptor del Factor de Células Madre (c-KIT), con valores  $IC_{50}$  de 10, 30, 47, 71, 84 y 74 nM, respectivamente. En experimentos preclínicos, Pazopanib produjo una inhibición dependiente de la dosis, de la autofosforilación inducida por ligando de los receptores VEGFR-2, c-Kit y PDGFR-P 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 xenotransplantes de tumores humanos en ratones.

**Estudios clínicos****Carcinoma de Células Renales (CCR)**

Se evaluó la seguridad y la eficacia de Pazopanib en CCR en un estudio aleatorizado, doble ciego, multicéntrico, controlado con placebo. Los pacientes (N = 435) con CCR avanzado y/o metastásico fueron aleatorizados para recibir 800 mg de Pazopanib una vez al día o placebo. El objetivo primario del estudio fue determinar y comparar en los dos brazos de tratamiento, la supervivencia libre de progresión (SLP) siendo la variable secundaria principal la supervivencia global (SG). Los otros objetivos fueron evaluar la tasa de respuesta global y la duración de la respuesta.

Del total de 435 pacientes en este ensayo, 233 pacientes no habían recibido tratamiento previo y 202 eran pacientes en segunda línea que recibieron un tratamiento previo con IL-2 o INF $\alpha$ . El estado funcional de los Pacientes (ECOG) fue similar entre los grupos de Pazopanib y placebo (ECOG 0: 42% vs. 41%; ECOG 1: 58% vs. 59%). La mayoría de los pacientes tenían factores de pronóstico MSKCC (Memorial Sloan Kettering Cancer Centre) / Motzer, favorables (39 %) o intermedios (54 %). Todos los pacientes presentaron histología de células claras o predominante histología de células claras. Aproximadamente la mitad de los pacientes tenían 3 o más órganos implicados en su enfermedad y la mayoría de los pacientes presentaban el pulmón (74 %), y/o los ganglios linfáticos (54%) como localización metastásica de la enfermedad en la situación inicial.

Una proporción similar de pacientes en cada brazo no habían recibido tratamiento previo

o habían sido pre tratado con citoquinas (53% y 47% en el brazo de Pazopanib; 54% y 46% en el brazo de placebo). En el grupo pretratado con citoquinas, la mayoría (75%) habían recibido tratamiento basado en interferón.

Proporciones similares de pacientes en cada brazo tuvieron nefrectomía previa (89% y 88% en los brazos de Pazopanib y placebo, respectivamente) y/o radioterapia previa (22% y 15% en los brazos de Pazopanib y placebo, respectivamente).

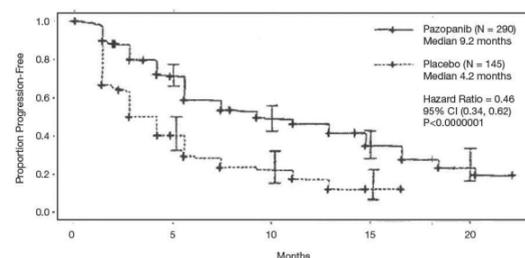
El análisis primario de la variable principal SLP está basada en la evaluación de la enfermedad mediante una revisión radiológica independiente en toda la población de estudio (pacientes que no han recibido tratamiento previo y pre tratados con citoquinas).

**Tabla 1: Resultados de eficacia global en CCR por una evaluación independiente**

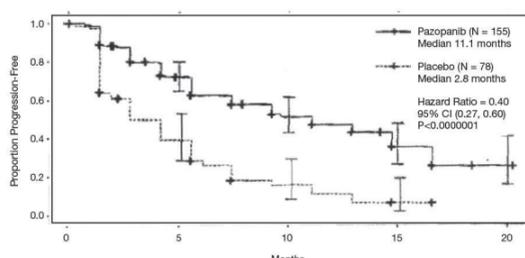
Variables/Población de estudio	Pazopanib	Placebo	HR (IC 95 %)	Valor de P (one-sided)
SLP ITT global* Mediana (meses)	N = 290 9,2	N = 145 4,2	0,46 (0,34; 0,62)	<0,000001
Tasa de respuesta % (IC 95%)	N = 290 30 (25,1;35,6)	N = 145 3(0,5; 6,4)	—	<0,001

HR = Hazard ratio; ITT = intención de tratar; SLP = supervivencia libre de progresión.

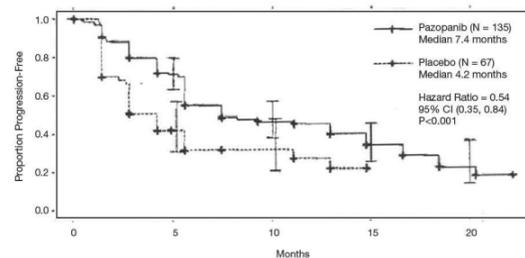
\* - Poblaciones que no han recibido tratamiento previo y pre tratadas con citoquinas.

**Figura 1 Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia libre de progresión según una evaluación independiente para la población global (Poblaciones que no han recibido tratamiento previo y poblaciones pre tratadas con citoquinas)**

Eje horizontal: Meses; Eje vertical: Porcentaje Libre de Progresión. Pazopanib (N= 290) Mediana de 9,2 meses; Placebo (N = 145) Mediana de 4,2 meses; Hazard ratio = 0,46; IC 95% (0,34; 0,62), P < 0,0000001

**Figura 2 Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia libre de progresión según una evaluación independiente para la población global que no ha recibido tratamiento previo**

Eje horizontal: Meses; Eje vertical: Porcentaje Libre de Progresión. Pazopanib (N = 155) Mediana de 11,1 meses; Placebo (N = 78) Mediana de 2,8 meses; Hazard ratio = 0,40; IC 95 % (0,27; 0,60), P < 0,0000001

**Figura 3 Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia libre de progresión según una evaluación independiente para la población pre tratada con citoquinas**

Eje horizontal: Meses; Eje vertical: Porcentaje Libre de Progresión. Pazopanib (N = 135) Mediana de 7,4 meses; Placebo (N = 67) Mediana de 4,2 meses; Hazard ratio = 0,54; IC 95 % (0,35; 0,84), P < 0,001

Para los pacientes que respondieron al tratamiento, la mediana del tiempo hasta la respuesta fue de 11,9 semanas y la mediana de la duración de la respuesta fue de 58,7 semanas según la revisión independiente.

Los datos de la mediana de la supervivencia global (SG) especificados en el protocolo como análisis final de supervivencia fueron 22,9 meses y 20,5 meses [HR = 0,91 (IC 95%: 0,71 - 1,16; p = 0,224)] para los pacientes aleatorizados en el brazo de Pazopanib y placebo respectivamente. Los resultados de SG están sujetos a posibles sesgos ya que el 54% de los pacientes en el brazo placebo recibieron Pazopanib en la parte de extensión del estudio tras progresión de la enfermedad. El 66% de los pacientes en el brazo del placebo recibieron tratamiento al finalizar el estudio en comparación con el 30 % de los pacientes en el brazo de Pazopanib. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de tratamiento para la Calidad de Vida Global utilizando EORTC QLQ-C30 y EuroQoL EQ-5D. En un ensayo Fase 2 de 225 pacientes con Carcinoma de Células Renales localmente recurrente o metastásico, la tasa de respuesta objetiva fue del 35 % y la mediana de la duración de la respuesta fue de 68 semanas, según la revisión independiente. La mediana de la SLP fue de 11,9 meses.

**Sarcoma de Tejidos Blandos (STB)**

La eficacia y seguridad de Pazopanib en STB fue evaluada en un estudio pivotal de fase III, multicéntrico, randomizado, doble ciego, controlado con placebo. Un total de 369 pacientes con STB avanzado fueron randomizados para recibir 800 mg de Pazopanib una vez al día o placebo.

De forma general, solamente se permitió participar en el estudio a aquellos pacientes con determinados subtipos histológicos de STB. Por lo tanto, la eficacia y seguridad de Pazopanib sólo se puede considerar establecida para esos subtipos de STB y el tratamiento con Pazopanib se debe restringir a dichos subtipos de STB.

**Los siguientes tipos de tumores fueron incluidos:**

Fibroblástico (fibrosarcoma del adulto, mixofibrosarcoma, fibrosarcoma epiteliode esclerosante, tumores fibrosos solitarios malignos), los llamados fibrohistiocitos (histiocitoma fibroso maligno pleomórfico [HFM], HFM de células gigantes, HFM inflamatorio), leiomiomasarcoma, tumores glomus malignos, músculo esqueléticos (rabdomyosarcoma pleomórfico y alveolar), vascular (hemangioendoteloma epiteliode, angiosarcoma), de diferenciación incierta (sinovial, epiteliode, de parte blanda alveolar, de células claras, desmoplásico de células pequeñas redondas, rabdoide extrarrenal, de mesenquima maligno, PEComa, sarcoma animal) excluyendo condrosarcoma, tumores Ewing / tumores neuroectodérmicos primitivos (PNET), tumor maligno de la vaina del nervio periférico, sarcomas de tejidos blandos indiferenciados no especificado (NOS) y otros tipos de sarcoma (no figuran como no elegibles).

**Los siguientes tipos de tumores fueron excluidos:**

Sarcoma adipocítico (todos los subtipos), todos los rabdomyosarcomas no alveolares o pleomórficos, condrosarcoma, osteosarcoma, tumores Ewing / PNET, GIST, sarcoma dermatofibromatosis protuberans, sarcoma miofibroblástico inflamatorio, mesotelioma maligno y tumores mixtos del mesodermo del útero.

Hay que tener en cuenta que los pacientes con sarcoma adipocítico fueron excluidos del estudio pivotal de fase III, debido a que en el estudio preliminar de fase II la actividad observada con Pazopanib en sarcomas adipocíticos (SLP a la semana 12) no alcanzó la tasa de respuesta preestablecida que permitía la realización de posteriores análisis clínicos.

Los otros principales criterios de inclusión del estudio fueron: evidencias histológicas de STB moderado de grado alto o intermedio y enfermedad progresiva durante los 6 meses de tratamiento para la enfermedad metastásica, o recurrente durante 12 meses de tratamiento neo/adyuvante.

El 98 % de los sujetos habían recibido doxorubicina anteriormente, el 70 % ifosfamida y el 65 % de los sujetos habían recibido al menos 3 o más fármacos quimioterápicos antes de incluirse en el estudio.

Los pacientes fueron estratificados por factores de la escala de evaluación del estado funcional de la OMS (WHO PS) (0 o 1) al inicio del estudio y por el número de líneas de tratamiento sistémico previo que recibieron para enfermedad avanzada (0 o 1 vs 2 o más). En cada grupo de tratamiento hubo un porcentaje ligeramente superior de sujetos que recibieron más de 2 líneas de tratamiento sistémico previo para enfermedad avanzada (58% y 55% para los brazos de placebo y Pazopanib respectivamente) comparado con aquellos que recibieron 0 o 1 línea de tratamiento sistémico previo (42% y 45% para los brazos de placebo y Pazopanib respectivamente). La mediana de la duración del seguimiento de sujetos (definida desde la fecha de randomización a la fecha de la última visita o la muerte) fue similar en ambos grupos de tratamiento (9,36 meses para placebo [rango de 0,69 a 23,0 meses] y 10,04 meses para Pazopanib [rango de 0,2 a 24,3 meses]).

El objetivo primario del estudio clínico fue la supervivencia libre de progresión (SLP) evaluada mediante una revisión radiológica independiente; entre las variables secundarias se incluyeron la supervivencia global (SG), la tasa respuesta global y la duración de la respuesta.

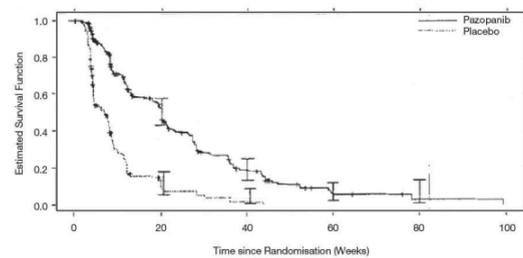
**Tabla 2: Resultados de eficacia global en STB por una evaluación independiente**

Variables primarias /población del estudio	Pazopanib	Placebo	HR (IC 95%)	Valor de P (dos lados)
SLP ITT Global Mediana (semanas)	N = 246 20,0	N = 123 7,0	0,35 (0,26; 0,48)	<0,001
Leiomiomasarcoma Mediana (semanas)	N = 109 20,1	N = 49 8,1	0,37(0,23; 0,60)	<0,001
Sarcoma sinovial subgrupos Mediana (semanas)	N = 25 17,9	N = 13 4,1	0,43 (0,19; 0,98)	0,005
*Otros subgrupos de STB* Mediana (semanas)	N = 112 20,1	N = 61 4,3	0,39 (0,25; 0,60)	<0,001
SG ITT Global Mediana (meses)	N = 246 12,6	N = 123 10,7	0,87(0,67; 1,12)	0,256
Leiomiomasarcoma* Mediana (meses)	N = 109 16,7	N = 49 14,1	0,84(0,56; 1,26)	0,363
SG Sarcoma sinovial subgrupos* Mediana (meses)	N = 25 8,7	N = 13 21,6	1,62 (0,79; 3,33)	0,115
*Otros subgrupos de STC* Mediana (meses)	N = 112 10,3	N = 61 9,5	0,84 (0,59; 1,21)	0,325
Tasas de respuesta (RC+RP) % (IC 95%)	4(2,3; 7,9)	0(0,0; 3,0)		
Duración de la respuesta Mediana (semanas) (IC 95 %)	38,9 (16,7; 40,0)			

HR = Hazard ratio; ITT = Población por intención de tratar; SLP = supervivencia libre de progresión; RC = Respuesta completa; RP = Respuesta parcial. SG = Supervivencia global

\*La supervivencia global para los respectivos subgrupos histológicos de STB (leiomiomasarcoma, sarcoma sinovial y "otros" STB) debe ser interpretada con precaución debido al reducido número de sujetos y los amplios intervalos de confianza.

Según las evaluaciones del investigador, se observó una mejora similar en la SLP en el brazo de Pazopanib comparado con placebo (HR en el conjunto de la población por intención de tratar 0,39; IC 95% de 0,30 a 0,52; p < 0,001).

**Figura 4: Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia libre de progresión en STS según una evaluación independiente para la población global total**

Subjects at Risk	246	88	25	51
Pazopanib				
Placebo	123	8	1	

**Note 95% confidence interval bands are shown for each treatment**

El análisis final de SG se realizó después de que se produjeran el 76 % (280/369) de los acontecimientos (HR 0,87, IC 95 % 0,67; 1,12 p = 0,256) y no se observaron diferencias significativas en la SG entre los dos grupos de tratamiento.

**•Población pediátrica**

La Agencia Europea del Medicamento (EMA) ha eximido de la obligación de presentar los resultados de los estudios con Pazopanib en todos los subgrupos de población pediátrica en el tratamiento del carcinoma de riñón y de pelvis renal (excluyendo nefroblastoma, nefroblastomatosis, sarcoma de células claras, nefromamesoblástico, carcinoma medular renal y tumor rabdoide del riñón).

La Agencia Europea del Medicamento ha aplazado la obligación de presentar los resultados de los estudios con Pazopanib en uno o más subgrupos de población pediátrica en el tratamiento de rabdomyosarcoma, sarcoma de tejidos blandos de tipo no rabdomyosarcoma y la familia de tumores de tipo sarcoma de Ewing. (Ver POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN para más información acerca del uso pediátrico)

**FARMACOCINÉTICA****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  $AUC_{0-24}$  de aproximadamente  $650 \pm 500 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ . La dosis diaria produjo un aumento de entre 1,2, 3 a 4 veces el  $AUC_{0-24}$ . 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 (ver POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN).

La administración de un comprimido triturado de 400 mg de Pazopanib aumentó el  $AUC_{0-24}$  en un 46 % y la  $C_{max}$  aproximadamente 2 veces y disminuyó la  $t_{1/2}$  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 triturados en relación con la administración de comprimidos enteros (ver POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN).

**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 administrada 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 (ver posología y forma de administración).

❖ **Insuficiencia hepática leve:** La mediana de la  $C_{max}$  y el  $AUC_{0-24}$  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 [límite superior normal] 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 (ver Tabla 3). En pacientes con alteraciones leves de las pruebas hepáticas en suero, la dosis recomendada es de 800 mg de Pazopanib una vez al día (ver POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN).

❖ **Insuficiencia hepática 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  $AUC_{0-24}$  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 (ver Tabla 1). 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 (ver POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN).

❖ **Insuficiencia hepática grave:** Los valores de la mediana de  $C_{max}$  y  $AUC_{0-24}$  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) (ver POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN).

**Tabla 3: Medianas farmacocinéticas de Pazopanib calculadas en estado estacionario, en sujetos con insuficiencia hepática.**

Grupo	Dosis investigada	C <sub>max</sub> (µg/ml)	AUC <sub>(0-24)</sub> (µg x hr / ml)	Dosis recomendada
<b>Función hepática normal</b>	800 mg una vez al día	52,0 (17,1-85,7)	888,2 (345,5-1482)	800 mg una vez al día
<b>Insuficiencia hepática leve</b>	800 mg una vez al día	33,5 (11,3-104,2)	774,2 (214,7-2034,4)	800 mg una vez al día
<b>Insuficiencia hepática moderada</b>	200 mg una vez al día	22,2 (4,2-32,9)	256,8 (65,7- 487,7)	200 mg una vez al día
<b>Insuficiencia hepática grave</b>	200 mg una vez al día	9,4 (2,4-24,3)	130,6 (46,9-473,2)	No está recomendado

***Datos pre clínicos sobre seguridad***

El perfil de seguridad pre clínica 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 recién nacidas desde el día 9 hasta el día 21 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 recién nacidas 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) (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO).

❖ ***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 micro núcleos 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 micro núcleos de ratón *in vivo*.

❖ ***Carcinogenicidad***

No se han realizado estudios de carcinogenicidad con Pazopanib.

**POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**

El tratamiento con PAZOPANIB IMA sólo debe ser iniciado por un médico experimentado en la administración de agentes anti cancerígenos.

**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 (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO; y DATOS PRECLÍNICOS DE SEGURIDAD).

No se ha establecido la eficacia y seguridad de Pazopanib en niños entre los 2 y los 18 años (ver ACCIÓN FARMACOLÓGICA). 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 (ver FARMACOCINÉTICA). 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 farmacocinéticas de Pazopanib en pacientes con diferentes grados de disfunción hepática (ver FARMACOCINÉTICA). 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) (ver FARMACOCINÉTICA).

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

**MODO DE ADMINISTRACIÓN**

Pazopanib se debe tomar sin alimentos, al menos una hora antes o dos horas después de las comidas. PAZOPANIB IMA comprimidos recubiertos se deben tomar enteros con agua y no se deben romper o machacar (ver FARMACOCINÉTICA).

**CONTRAINDICACIONES:**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes de la formulación.

**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) (ver POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN Y FARMACOCINÉTICA).

Pazopanib no se recomienda en pacientes con insuficiencia hepática grave (bilirrubina total > 3 x LSN independientemente de los niveles de ALT) (ver secciones POSOLOGLA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN Y FARMACOCINÉTICA). 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 (ver REACCIONES; ADVERSAS). 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 monitorear las pruebas hepáticas en suero antes de iniciar el tratamiento con Pazopanib y al menos una vez cada 4 semanas durante los 4 primeros meses de tratamiento, y según esté clínicamente indicado. Después de este período deben 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 (ver POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN). 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 (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO) 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 monitorear 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 (tensión arterial sistólica ≥ 150 o tensión 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 monitorear la tensión 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) (ver POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN Y REACCIONES ADVERSAS). Se debe interrumpir el tratamiento con Pazopanib si existen evidencias de que persisten los valores elevados de tensión arterial (140/90 mmHg) o si la hipertensión arterial es grave y persiste a pesar de la terapia antihipertensiva y la reducción de dosis de Pazopanib.

***Disfunción cardíaca / Fallo cardíaco***

Se deben tener en cuenta los riesgos y beneficios de Pazopanib antes de iniciar el tratamiento en pacientes con disfunción cardíaca preexistente. No se ha estudiado la seguridad y la farmacocinética de Pazopanib en pacientes con fallo cardíaco 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 cardíaca como fallo cardíaco congestivo y disminución de la FEVI (ver REACCIONES ADVERSAS). Se notificó fallo cardíaco 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: 13 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 cardíaca en pacientes con riesgos a través de un incremento de la post carga cardíaca. El 99 % de los pacientes (243/246) reclutados en el estudio de fase III en STB, incluyendo los 15 sujetos con hipertensión, recibieron antraciclínas. El tratamiento previo con antraciclínas puede ser un factor de riesgo de disfunción cardíaca.

Resultados: 4de 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 dejos otros 5 sujetos.

Manejo: el tratamiento de la hipertensión se debe combinar con interrupciones y/o reducciones de la dosis de Pazopanib en pacientes con disminuciones significantes de la FEVI, como indica la práctica clínica.

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

***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 (ver REACCIONES ADVERSAS). 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 cardíaca 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 trombotícos arteriales***

En ensayos clínicos con Pazopanib se observaron casos de infarto de miocardio, accidente cerebro vascular isquémico y accidente isquémico transitorio (ver REACCIONES ADVERSAS). 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 %).

***Acontecimientos hemorrágicos***

En ensayos clínicos con Pazopanib se han notificado acontecimientos hemorrágicos (ver REACCIONES ADVERSAS). 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 (ver REACCIONES ADVERSAS). 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 Vascular Endotelial (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 en pacientes con dehiscencia de la herida.

***Hipotiroidismo***

En ensayos clínicos con Pazopanib se han producido casos: de hipotiroidismo (ver REACCIONES ADVERSAS). 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 (ver REACCIONES ADVERSAS). 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 (ver DATOS PRECLÍNICOS DE SEGURIDAD), 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.

***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 micro somas 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, ketoconazol (400 mg una vez al día) durante 5 días consecutivos, produjo un incremento medio del AUC<sub>(0-24)</sub> y de la C<sub>max</sub> 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<sub>max</sub> (rango de medias de 27,5a 58,1 µg/ml) y AUC<sub>(0-24)</sub> (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<sub>max</sub> 59,2 µg/ml, media de AUC<sub>(0-24)</sub> 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, voriconazol, idinavir, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromidna, 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<sub>(0-24)</sub> y la C<sub>max</sub> 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-pg 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 (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO). 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 rifampicina 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<sub>max</sub> de midazolam (CYP3A4 sonda de sustrato) e incrementos del 33% al 64% en el cociente de las concentraciones de dextrometorfano a dextrofano 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 paditaxel 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<sub>max</sub> de paditaxel.

En base a los valores *in vitro* de C150 y los valores *in vivo* de la C<sub>max</sub>, 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 humanas (OATP1B1). No se puede excluir que Pazopanib afecte a la farmacocinética de los sustratos de OATP1B1 (por ej.: estatinas, por a continuación "Efecto del uso concomitante de Pazopanib y simvastatina").

***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 metanálisis 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 (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO). 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<sub>max</sub>. 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<sub>max</sub>)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 de 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 H<sub>2</sub>, Pazopanib se debe tomar en ausencia de alimentos al menos 2 horas antes o 10 horas después de tomar un antagonista de los receptores H<sub>2</sub>. 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 H<sub>2</sub> 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 (ver DATOS PRECLÍNICOS DE SEGURIDAD). 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 Pazopranib 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 quedar 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 (ver DATOS PRECLÍNICOS DE SEGURIDAD).

***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 (n=290), el estudio de extensión (n=71) y el estudio complementario de Fase II (n=225), fueron analizados en la evaluación global de seguridad y tolerabilidad de Pazopanib (total n=586) en pacientes con CCR (ver ACCIÓN FARMACOLÓGICA).

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

La reacción adversa grave más importante identificada 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 fistula, 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, náuseas, 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 todas las dosis, que fueron notificadas en sujetos con CCR y STB o durante el período post comercialización, 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 ≥1/10  
 Frecuentes ≥1/100 a <1/10  
 Poco frecuentes ≥1/1.000 a <1/100  
 Raras ≥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 post 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.

**Listado de reacciones adversas**

**Tabla 1: Reacciones adversas relacionadas con el tratamiento notificadas en los estudios en CCR (n=586) o durante el período postcomercialización**

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia (todos los grados)	Reacciones Adversas	Todos los Grados n (%)	Grado 3 n (%)	Grado 4 n (%)
<b>Infecciones e infestaciones</b>	Poco frecuentes	Infecciones (con sin neutropenia)	Desconocido	Desconocido	Desconocido
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>	Frecuentes	Trombocitopenia	25 (4%)	3 (<1%)	3 (<1%)
	Frecuentes	Neutropenia	17 (3%)	4 (<1%)	2 (<1%)
	Frecuentes	Leucopenia	14 (2%)	1 (<1%)	0
<b>Trastornos endocrinos</b>	Frecuentes	Hipotiroidismo	23 (4%)	0	0
<b>Trastornos del metabolismo y la nutrición</b>	Muy frecuentes	Disminución del apetito	122(21%)	6 (1%)	0
	Poco frecuentes	Hipofosfatemia	4 (<1%)	2 (<1%)	0
	Poco frecuentes	Hipomagnesemia	3 (<1%)	0	0
<b>Trastornos del Sistema Nervioso</b>	Muy frecuentes	Disgeusia	92 (16%)	0	0
	Frecuentes	Cefalea	41 (7%)	0	0
	Frecuentes	Mareo	19 (3%)	0	1 (<1%)
	Frecuentes	Letargia	12 (2%)	1 (<1%)	0
	Frecuentes	Parestesia	12 (2%)	2 (<1%)	0
	Poco frecuentes	Neuropatía sensorial periférica	5 (<1%)	0	0
	Poco frecuentes	Hipoestesia	4 (<1%)	0	0
	Poco frecuentes	Accidente isquémico transitorio	3 (<1%)	2 (<1%)	0
	Poco frecuentes	Accidente cerebrovascular	1 (<1%)	0	1 (<1%)
	Poco frecuentes	ictus isquémico	1 (<1%)	0	0
<b>Trastornos oculares</b>	Poco frecuentes	Alteración del color de las pestañas	3 (<1%)	0	0
<b>Trastornos cardíacos</b>	Poco frecuentes	Bradicardia	3 (<1%)	0	0
	Poco frecuentes	Disfunción cardíaca	4 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)
	Poco frecuentes	Infarto de miocardio	2 (<1%)	0	2 (<1%)
	Poco frecuentes	isquemia de miocardio	1 (<1%)	1 (<1%)	0

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia (todos los grados)	Reacciones Adversas	Todos los Grados n (%)	Grado 3 n (%)	Grado 4 n (%)
<b>Trastornos vasculares</b>	Muy frecuentes	Hipertensión	225 (38%)	34 (6%)	0
	Frecuentes	Sofocos	11 (2%)	0	0
	Poco frecuentes	Rubefacción	5 (<1%)	0	0
	Poco frecuentes	Hemorragia	1 (<1%)	0	0
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	Poco frecuentes	Crisis hipertensiva	1 (<1%)	0	1 (<1%)
	Frecuentes	Epistaxis	16 (3%)	0	0
	Frecuentes	Disfonía	15 (3%)	0	0
	Poco frecuentes	Embobia Pulmonar	4 (<1%)	1 (<1%)	3 (<1%)
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	Poco frecuentes	Hemoptisis	3 (<1%)	0	0
	Poco frecuentes	Hemorragia pulmonar	1 (<1%)	0	0
	Muy frecuentes	Diarrea	286 (49%)	19 (3%)	2 (<1%)
	Muy frecuentes	Náuseas	161 (27%)	3 (<1%)	0
	Muy frecuentes	Vómitos	89 (15%)	7 (1%)	1 (<1%)
	Muy frecuentes	Dolor abdominal	60 (10%)	8 (1%)	0
	Frecuentes	Dispepsia	24 (4%)	2 (<1%)	0
	Frecuentes	Estomatitis	24 (4%)	0	0
	Frecuentes	Flatulencia	20 (3%)	0	0
	Frecuentes	Distensión abdominal	15 (3%)	0	0
	Poco frecuentes	Ulceración de la boca	4 (<1%)	1 (<1%)	0
	Poco frecuentes	Movimientos intestinales frecuentes	3 (<1%)	0	0
	Poco frecuentes	Hemorragia gastrointestinal	3 (<1%)	1 (<1%)	0
	Poco frecuentes	Hemorragia rectal	3 (<1%)	1 (<1%)	0
	Poco frecuentes	Perforación del intestino grueso	2 (<1%)	1 (<1%)	0
	Poco frecuentes	Hemorragia bucal	2 (<1%)	0	0
	Poco frecuentes	Fistula enterocutánea	1 (<1%)	0	0
Poco frecuentes	Hematemesis	1 (<1%)	0	0	
Poco frecuentes	Hematoquecia	1 (<1%)	0	0	
Poco frecuentes	Hemorragia hemorroides	1 (<1%)	0	0	
Poco frecuentes	Perforación de íleon	1 (<1%)	0	1 (<1%)	
Poco frecuentes	Melena	1 (<1%)	0	0	
Poco frecuentes	Hemorragia esofágica	1 (<1%)	0	1 (<1%)	
Poco frecuentes	Pancreatitis	1 (<1%)	0	0	
Poco frecuentes	Peritonitis	1 (<1%)	0	0	
Poco frecuentes	Hemorragia retroperitoneal	1 (<1%)	0	0	
Poco frecuentes	Hemorragia gastrointestinal alta	1 (<1%)	0	0	
<b>Trastornos hepato biliares</b>	Frecuentes	Función hepática anormal	20 (3%)	6 (1%)	0
	Frecuentes	Hiperbilirubinemia	18 (3%)	2 (<1%)	1 (<1%)
	Poco frecuentes	Hepato toxicidad	5 (<1%)	3 (<1%)	0
	Poco frecuentes	Ictericia	2 (<1%)	1 (<1%)	0
	Poco frecuentes	Insuficiencia hepática	1 (<1%)	0	1 (<1%)
	Poco frecuentes	Hepatitis	1 (<1%)	1 (<1%)	0
	Muy frecuentes	Cambios de color del pelo	231 (39%)	1 (<1%)	0
	Frecuentes	Erupción	52 (9%)	3 (<1%)	0
	Frecuentes	Alopecia	50 (9%)	0	0
	Frecuentes	Síndrome de entodisestesias palmoplantar	43 (7%)	7 (1%)	0
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	Frecuentes	Hipopigmentación de la piel	25 (4%)	0	0
	Frecuentes	Eritema	15 (3%)	0	0
	Frecuentes	Prurito	13 (2%)	0	0
	Frecuentes	Despigmentación de la piel	13 (2%)	0	0
	Frecuentes	Piel seca	12 (2%)	0	0
	Frecuentes	Hiperhidrosis	9 (2%)	0	0
	Poco frecuente	Reacción de Fotosensibilidad	7 (1%)	0	0
	Poco frecuentes	Exfoliación de la piel	7 (1%)	0	0
	Poco frecuentes	Erupción vesicular	3 (<1%)	0	0
	Poco frecuentes	Prurito generalizado	2 (<1%)	1 (<1%)	0
	Poco frecuentes	Erupción papular	2 (<1%)	0	0
	Poco frecuentes	Eritema plantar	1 (<1%)	0	0
	Poco frecuentes	Erupción entematosas	1 (<1%)	0	0
	Poco frecuentes	Erupción generalizada	1 (<1%)	0	0

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia (todos los grados)	Reacciones Adversas	Todos los Grados n (%)	Grado 3 n (%)	Grado 4 n (%)
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	Poco frecuentes	Erupción macular	1 (<1%)	0	0
	Poco frecuentes	Erupción prurítica	1 (<1%)	0	0
	Frecuentes	Mialgia	15 (3%)	2 (<1%)	0
	Frecuentes	Espasmos musculares	12 (2%)	0	0
	Frecuentes	Proteinuria	40 (7%)	5 (<1%)	0
<b>Trastornos renales y urinarios</b>	Poco frecuentes	Hemorragia en tracto urinario	1 (<1%)	0	0
<b>Trastornos del aparato reproductor y la mama</b>	Poco frecuentes	Menorragia	1 (<1%)	0	0
	Poco frecuentes	Metrorragia	1 (<1%)	0	0
	Poco frecuentes	Hemorragia vaginal	1 (<1%)	0	0
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	Muy frecuentes	Fatiga	139 (24%)	16 (3%)	0
	Frecuentes	Astenia	41 (7%)	8 (1%)	0
	Frecuentes	Inflamación de mucosa	27 (5%)	2 (<1%)	0
	Frecuentes	Edema	19 (3%)	0	0
	Frecuentes	Dolor torácico	14 (2%)	2 (<1%)	0
	Poco frecuentes	Trastorno de las membranas mucosas	1 (<1%)	0	0
	<b>Exploraciones complementarias</b>	Muy frecuentes	Elevación de alanina aminotransferasa	83 (14%)	28 (5%)
Muy frecuentes		Elevación de aspartato aminotransferasa	72 (12%)	17 (3%)	3 (<1%)
Frecuentes		Disminución de peso	38 (6%)	2 (<1%)	0
Frecuentes		Creatinina elevada en sangre	13 (2%)	2 (<1%)	0
Frecuentes		Bilirrubina elevada en sangre	11 (2%)	1 (<1%)	1 (<1%)
Frecuentes		Descenso del recuento de leucocitos en sangre <sup>b</sup>	10 (2%)	1 (<1%)	0
Frecuentes		Lipasa elevada	9 (2%)	4 (<1%)	1 (<1%)
Frecuentes		Aumento de la tensión arterial	6 (1%)	0	0
Frecuentes		Elevación de la hormona estimulante de tiroides en sangre	6 (1%)	0	0
Frecuentes		Gamma glutamiltransferasa elevada	6 (1%)	1 (<1%)	1 (<1%)
Frecuentes		Elevación de las enzimas hepáticas	6 (1%)	2 (<1%)	0
Poco frecuentes		Aspartato aminotransferasa	5 (<1%)	2 (<1%)	0
Poco frecuentes		Urea elevada en sangre	5 (<1%)	1 (<1%)	0
Poco frecuentes		Prolongación del intervalo QT del electrocardiograma	5 (<1%)	1 (<1%)	0
Poco frecuentes		Amilasa elevada en sangre	4 (<1%)	0	0
Poco frecuentes		Glucosa disminuida	4 (<1%)	0	0
Poco frecuentes		Alanina aminotransferasa	3 (<1%)	2 (<1%)	0
Poco frecuentes		Elevación de las	3 (<1%)	1 (<1%)	0
Poco frecuentes		Tensión arterial	2 (<1%)	0	0
Poco frecuentes		Prueba de función	2 (<1%)	0	0
Poco frecuentes		Tensión arterial sistólica aumentada	1 (<1%)	0	0
Poco frecuentes		Prueba anormal de función hepática	1 (<1%)	0	0

\* Reacciones adversas relacionadas con el tratamiento y notificadas durante el período 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

**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 (%)
<b>Infecciones e infestaciones</b>	Frecuentes	Infección gingival	4 (1%)	0	0

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia (todos los grados)	Reacciones Adversas	Todos los Grados n (%)	Grado 3 n (%)	Grado 4 n (%)	
<b>Neoplasias benignas, malignas inespecíficas (incluyendo quistes y pólipos)</b>	Muy frecuentes	Dolor tumoral	121 (n%)	32(8%)	0	
	<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>	Muy frecuentes	Leucopenia	106 (4%)	3 (1%)	0
		Muy frecuentes	Trombocitopenia	88 (35%)	7 (3%)	2 (<1%)
Muy frecuentes		Neutropenia	79 (33%)	10 (4%)	0	
<b>Trastornos endocrinos</b>	Frecuentes	Hipotiroidismo	18 (5%)	0	0	
	<b>Trastornos del metabolismo y la nutrición</b>	Muy frecuentes	Disminución del apetito <sup>a</sup>	108 (28%)	12 (3%)	0
Muy frecuentes		Hiperalbuminemia <sup>a</sup>	81 (34%)	2 (<1%)	0	
Frecuentes		Deshidratación	4 (1%)	2 (1%)	0	
Poco frecuentes		Hipomagnesemia	1 (<1%)	0	0	
<b>Trastornos psiquiátricos</b>	Frecuentes	Insomnio	5 (1%)	1 (<1%)	0	
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	Muy frecuentes	Disgeusia	79 (21%)	0	0	
	Muy frecuentes	Dolor de cabeza	54 (14%)	2 (<1%)	0	
	Frecuentes	Neuropatía sensorial periférica	30(8%) <sup>a</sup>	1 (<1%)	0	
	Frecuentes	Mareo	15 (4%)	0	0	
	Poco frecuentes	Somnolencia	3 (<1%)	0	0	
	Poco frecuentes	Parestesia	1 (<1%)	0	0	
<b>Trastornos oculares</b>	Frecuentes	Visión borrosa	15 (4%)	0	0	
	<b>Trastornos cardíacos</b>	Frecuentes	Disfunción Cardíaca	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		
<b>Trastornos vasculares</b>	Muy frecuentes	Hipertensión	152 (40%)	26 (7%)	0	
	Frecuentes	Acontecimientos tromboembólicos venosos	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	
	Frecuentes	Epistaxis	22 (6%)	0	0	
	Frecuentes	Distonía	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%)	
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	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	
	Muy frecuentes	Diarrea	174 (46%)	17(4%)	0	
	Muy frecuentes	Náuseas	167 (44%)	8 (2%)	0	
	Muy frecuentes	Vómitos	96 (25%)	7 (2%)	0	
	Muy frecuentes	Dolor abdominal <sup>a</sup>	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		

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia (todos los grados)	Reacciones Adversas	Todos los Grados n (%)	Grado 3 n (%)	Grado 4 n (%)
<b>Trastornos hepato biliares</b>	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	Melena	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
<b>Trastornos hepato biliares</b>					

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia (todos los grados)	Reacciones Adversas	Todos los Grados n (%)	Grado 3 n (%)	Grado 4 n (%)
	Poco frecuentes	Astenia	1 (< 1 %)	0	0
Exploraciones complementarias	Muy frecuentes	Pérdida de peso	86 (23 %)	5 (1 %)	0
	Frecuentes	Examen anormal de oídos, nariz y garganta*	29 (5 %)	4 (1 %)	0
	Frecuentes	Elevación de alanina aminotransferasa	8 (2 %)	4 (1 %)	2 (< 1 %)
	Frecuentes	Colesterol en sangre anormal	6 (2 %)	0	0
	Frecuentes	Elevación de aspartato aminotransferasa	5 (1 %)	2 (< 1 %)	2 (< 1 %)
	Frecuentes	Elevación de gamma glutamiltransferasa	4 (1 %)	0	3 (< 1 %)
	Poco frecuentes	Incremento de bilirubina 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



Laboratorios IMA S.A.I.C – Palpa 2862, C 1426 DPB  
Ciudad Autónoma de Buenos Aires  
República Argentina  
(54 11) 4551 5109  
Dirección Técnica: Farm. Alejandra I. Fernandes M.N 12.674  
Fecha última revisión: Noviembre 2017

20632V01

**Los siguientes términos han sido combinados:**

\* Dolor abdominal, dolor abdominal superior y dolor gastrointestinal

<sup>b</sup> Edema, periférico y edema palpebral

<sup>c</sup> La mayoría de los casos fueron síndrome eritrodisestesia palmoplantar

<sup>d</sup> Acontecimientos trombo embólicos venosos – incluye trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar y términos de trombosis.

<sup>e</sup> La mayoría de estos casos se describieron como mucositis .

<sup>f</sup> La frecuencia está basada en las tablas de valores procedentes de (N = 240). Estos fueron notificados por los investigadores como acontecimientos adversos menos frecuentes que los indicados en las tablas de valores.

<sup>g</sup> Acontecimientos de disfunción cardíaca- Incluye disfunción del ventrículo izquierdo, fallo cardíaco y cardiopatía restrictiva

<sup>h</sup> La frecuencia está basada en los acontecimientos adversos notificados por los investigadores. Las anomalías fueron notificadas por los investigadores como acontecimientos adversos menos frecuentes que los indicados en las tablas de valores.

**Sobredosificación:**

Se han evaluado dosis superiores a 2000 mg de Pazopanib en estudios clínicos de toxicidad limitante de dosis

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

Ante la eventualidad de una sobredosificación comunicarse con el hospital más cercano o consultar a los siguientes Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez. Tel (011) 4962-2247/ 6668

Hospital Alejandro Posadas: Tel (011) 4654- 6645 / 4658-7777

Hospital Juan A. Fernández Tel (011) 4808-2655 /4801 -7767

**CONSERVACION**

Conservar entre 15°C y 30°C en su envase original.

**PRESENTACION**

**PAZOPANIB IMA 200 mg:** Envases conteniendo un frasco de PEAD con tapón de polipropileno resistente a los niños que contiene 30 o 90 comprimidos recubiertos.

**PAZOPANIB IMA 400 mg:** Envases conteniendo un frasco de PEAD con tapón de polipropileno resistente a los niños que contiene 30 o 60 comprimidos recubiertos.

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS  
ESTE MEDICAMENTO DEBE SER ADMINISTRADO BAJO PRESCRIPCIÓN Y  
VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA  
Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud de la Nación**

Certificado N.º 58.729

Elaborado por Eczane Pharma S.A, Laprida 43, CP B1870 CNA, Avellaneda, Provincia de Buenos Aires, República Argentina