

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

VORIFAS COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 400 mg PAZOPANIB

FÓRMULA CUALITATIVA Y CUANTITATIVA:

Cada comprimido recubierto de 400 mg, contiene:

Pazopanib (como Clorhidrato) 400,000 mg

Excipientes c.s: Lactosa, Almidón glicolato de sodio, Povidona, Dióxido de silicio coloidal, Estearato de magnesio, Hipromelosa, Talco, Macrogol, Dióxido de titanio, Óxido de hierro rojo.

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Agente antineoplásico, otros agentes antineoplásicos, inhibidores de protein kinasa.

Código 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 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.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA:

Pazopanib administrado por vía oral, es un potente inhibidor de tirosin kinasa (ITK) que inhibe múltiples Receptores del Factor de Crecimiento Endotelial Vascolar (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 CI50, 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- 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 xenotransplantes de tumores humanos en ratones.

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 (Cmax) de aproximadamente 19 ± 13 $\mu\text{g/ml}$ tras una mediana de 3,5 horas (intervalo 1,0-11,9 horas) y se obtuvo un AUC_{0- ∞} de aproximadamente 650 ± 500 $\mu\text{g.h/ml}$. 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 Cmax 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 Cmax 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.

La administración de un comprimido machacado de 400 mg de pazopanib aumento el AUC (0-72) en un 46% y la Cmax aproximadamente 2 veces y disminuyo la tmax 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 µg/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 solo 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.

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) 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 Cmax 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).

POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN:

El tratamiento con pazopanib solo 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.

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. Antes de iniciar el tratamiento con pazopanib, y durante el mismo, se deben realizar pruebas de función hepática a todos los pacientes para determinar si presentan insuficiencia 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. Los comprimidos 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:

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. Los pacientes mayores de 60 años de edad pueden presentar mayor riesgo de incremento de la ALT, de moderada ($> 3 \times \text{LSN}$) a grave ($> 8 \times \text{LSN}$).

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 este clínicamente indicado. Después del cuarto mes se debe continuar con una monitorización periódica.

En la Tabla 1 se puede consultar como llevar a cabo modificaciones de dosis en pacientes con valores basales de bilirrubina total $\leq 1,5 \times \text{LSN}$, y valores de AST y ALT $\leq 2 \times \text{LSN}$:

Tabla 1. Modificaciones de la dosis cuando se produce hepatotoxicidad inducida por el fármaco.

Valores en las pruebas hepáticas	Modificaciones de la dosis
Elevación de transaminasas entre 3 y 8 x LSN	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.
Elevación de transaminasas >8 x LSN	Interrumpir el tratamiento con pazopanib hasta que las transaminasas vuelvan al Grado 1 o a la situación inicial. Si el posible beneficio de reiniciar el tratamiento con pazopanib se considera mayor que el riesgo de hepatotoxicidad, se puede reiniciar el tratamiento con pazopanib a la dosis de reducida de 400 mg al día y realizar pruebas hepáticas en suero semanalmente durante 8 semanas. Si tras reiniciar el tratamiento con pazopanib, las elevaciones de transaminasas vuelven a ser >3 x LSN, se debe interrumpir permanentemente el tratamiento con pazopanib.
Elevación de transaminasas >3 x LSN junto con elevaciones de bilirrubina >2 x LSN	Interrumpir permanentemente el tratamiento con pazopanib. Se debe monitorizar a los pacientes hasta que los valores vuelvan al Grado 1 o a la situación inicial. Pazopanib es un inhibidor de UGT1A1. En pacientes con Síndrome de Gilbert, puede aparecer hiperbilirrubinemia indirecta (no conjugada) leve. En los pacientes con hiperbilirrubinemia indirecta leve, conocida o posible Síndrome de Gilbert, las elevaciones de ALT >3 x LSN deben ser manejadas siguiendo las recomendaciones indicadas en caso de elevaciones aisladas de ALT.

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 diagnosticados (crisis hipertensiva). La presión sanguínea debe estar bien controlada antes de iniciar el tratamiento con pazopanib. Para asegurar el control de la presión arterial, al poco tiempo de iniciar el tratamiento con

pazopanib (no más de una semana después), se debe monitorizar la hipertensión de los pacientes y controlar frecuentemente su presión arterial. 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 existe evidencia de crisis hipertensiva o si la hipertensión es grave y persistente pese al tratamiento antihipertensivo y las reducciones 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. Los cuadros de PRES/RPLS pueden 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.

Enfermedad pulmonar intersticial (EPI)/Neumonitis:

Se han notificado casos de EPI, que pueden llegar a ser mortales, asociados al uso de pazopanib. Se debe monitorizar a los pacientes con síntomas pulmonares indicativos de EPI/neumonitis, así como interrumpir el tratamiento con pazopanib en pacientes que desarrollen EPI o neumonitis.

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 cardíaca como fallo cardíaco congestivo y disminución de la FEVI. La presencia de hipertensión simultánea al tratamiento con pazopanib puede exacerbar la disfunción cardíaca en pacientes con riesgos a través de un incremento de la poscarga cardíaca. El tratamiento previo con antraciclinas puede ser un factor de riesgo de disfunción cardíaca.

La hipertensión (si está presente, consultar la sección anterior acerca de las precauciones en caso de hipertensión) debe ser medicada, y dicho tratamiento 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 monitorizar 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*. pazopanib se debe utilizar con precaución en pacientes con un historial de prolongación del intervalo QT, en pacientes que tomen antiarrítmicos 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 (e.j. calcio, magnesio, potasio) dentro de los rangos normales.

Acontecimientos trombóticos arteriales:

En ensayos clínicos con pazopanib se observaron casos de infarto de miocardio, accidente cerebrovascular isquémico y accidente isquémico transitorio. Se han observado acontecimientos mortales. pazopanib se debe usar con precaución en pacientes que presenten un mayor riesgo de padecer acontecimientos

trombóticos o que hayan tenido un historial clínico de acontecimientos trombóticos. Pazopanib no se ha estudiado en pacientes que hayan presentado un acontecimiento de este tipo en los 6 meses previos al inicio del tratamiento con pazopanib. 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 topotecan. 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. Se han producido acontecimientos hemorrágicos mortales. No se ha estudiado el uso de 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 significativo de hemorragia.

Perforaciones gastrointestinales y fístula:

En ensayos clínicos con pazopanib se han producido casos de perforación gastrointestinal o fístula. Se han producido perforaciones gastrointestinales mortales. pazopanib se debe utilizar con precaución en pacientes con riesgo de perforaciones gastrointestinales o fístula.

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 síndrome nefrótico.

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.

Infecciones:

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

Combinación con otros tratamientos anticancerígenos 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.

PRECAUCIONES:***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.

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 quedara 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 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.

INTERACCIONES:

Efectos de otros medicamentos sobre Pazopanib:

Los estudios *in vitro* sugieren que el metabolismo oxidativo de pazopanib en los microsomas hepáticas 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, glicoproteína-P (P-gp), y de la proteína resistente al cáncer de mama (BCRP):

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

La administración concomitante de pazopanib con otros inhibidores potentes de la familia CYP3A4 (e.j., itraconazol, claritromicina, atazanavir, indinavir,

nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina, voriconazol) puede aumentar las concentraciones de pazopanib.

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.

El jugo de pomelo contiene un inhibidor de CYP3A4 y puede también aumentar las concentraciones plasmáticas de pazopanib. Se debe evitar tomar zumo de pomelo durante el tratamiento con pazopanib.

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

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. Pazopanib no tiene un efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de la cafeína (sustrato CYP1A2), warfarina (sustrato CYP2C9), o el omeprazol (sustrato CYP2C19). Pazopanib provoca un incremento de aproximadamente el 30% en la media del AUC y de la Cmax de midazolam (sustrato CYP3A4) 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 (sustrato CYP2D6). La administración conjunta de pazopanib y paclitaxel (sustrato CYP3A4 y CYP2C8) 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 CI₅₀ 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 e.j.: estatinas).

Pazopanib es un inhibidor *in vitro* de la enzima uridina difosfoglucuronosil-transferasa 1A1 (UGT1A1). Se debe tener precaución con la administración concomitante de pazopanib con sustratos de uridin difosfato glucuronosil transferasa 1A1 (UGT1A1) (e.j. irinotecan).

Efecto del uso concomitante de Pazopanib y simvastatina:

El uso concomitante de pazopanib y simvastatina incrementa la incidencia de elevaciones de ALT (> 3 x LSN). Si un paciente que recibe simultáneamente simvastatina desarrolla elevaciones de ALT, se deben seguir las instrucciones posológicas de pazopanib y suspender 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

Cmax. 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 Cmax), 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.

EFFECTOS 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:

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

Página 18 de 29

Esta información es propiedad de Tecnofarma S.A. Su contenido está dirigido a profesionales prescriptores, se prohíbe la reproducción, divulgación o utilización total o parcial de este documento o de su contenido, salvo autorización expresa del propietario y con consentimiento por escrito. Este documento ha sido preparado según lo aprobado por el ISP bajo Resolución Exenta RW N° 17298/16 para el producto REG. ISP N°F-22940/21.

CL--2400186

cardiaca, 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, hipopigmentación 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 postcomercialización 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 2. Reacciones adversas relacionadas con el tratamiento notificadas en los estudios en CCR (n=1149) 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) †	Desconocida	Desconocida	Desconocida
		Infección gingival	1 (<1%)	0	0
		Peritonitis infecciosa	1 (<1%)	0	0
Neoplasias benignas, malignas e inespecíficas (incluyendo quistes y pólipos)	Poco frecuentes	Dolor tumoral	1 (<1%)	1 (<1%)	0
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Frecuentes	Trombocitopenia	80 (7%)	10 (<1%)	5 (<1%)
		Neutropenia	79 (7%)		
		Leucopenia	63 (5%)	5 (<1%)	0
	Raras	Microangiopatía trombótica (incluyendo purpura trombocitopénica trombótica y síndrome urémico hemolítico) †	Desconocida	Desconocida	Desconocida
Trastornos endocrinos	Frecuentes	Hipotiroidismo	83 (7%)	1 (<1%)	0
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Muy frecuentes	Disminución del apetito ^e	317 (28%)	14 (1%)	0
	Frecuentes	Hipofosfatemia	21 (2%)	7 (<1%)	0
		Deshidratación	16 (1%)	5 (<1%)	0
	Poco frecuentes	Hipomagnesemia	10 (<1%)	0	0
Trastornos Psiquiátricos	Frecuentes	Insomnio	30 (3%)	0	0

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia (todos los grados)	Reacciones Adversas	Todos los grados n (%)	Grado 3 n (%)	Grado 4 n (%)	
Trastornos del Sistema Nervioso	Muy frecuentes	Disgeusia ^c	254 (22%)	1 (<1%)	0	
		Cefalea	122(11%)	11 (<1%)	0	
	Frecuentes	Mareo	55(5%)	3 (<1%)	1 (<1%)	
		Letargia	30(3%)	3 (<1%)	0	
		Parestesia	20(2%)	2 (<1%)	0	
		Neuropatía sensorial Periférica	17(1%)	0	0	
	Poco frecuentes	Hipoestesia	8 (<1%)	0	0	
		Accidente isquémico Transitorio	7 (<1%)	4 (<1%)	0	
		Somnolencia	3 (<1%)	1 (<1%)	0	
		Accidente cerebrovascular	2 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	
		Ictus isquémico	2 (<1%)	0	1(<1%)	
	Raras	Encefalopatía posterior reversible/ síndrome de Leucoencefalopatía posterior reversible	Desconocida	Desconocida	Desconocida	
	Trastornos oculares	Frecuentes	Visión borrosa	19 (2 %)	1 (<1%)	0
		Poco Frecuentes	Desgarro retiniano [†]	1 (<1%)	1 (<1%)	0
			Alteración del color de las pestañas	4 (<1%)	0	0
Trastornos cardiacos	Poco frecuentes	Bradicardia	6 (<1%)	0	0	
		Infarto de miocardio	5 (<1%)	1 (<1%)	4 (<1%)	
		Disfunción cardíaca ^f	3 (<1%)	1 (<1%)	0	
		Isquemia de miocardio	3 (<1%)	1 (<1%)	0	
Trastorno vascular	Muy frecuentes	Hipertensión	473 (41%)	1 (<1%)	0	
	Frecuentes	Sofocos	16 (1%)	0	0	
		Eventos Tromboembólicos venosos ^g	13(1%)	6(<1%)	7 (<1%)	
		Rubefacción	12 (1%)	0	0	
		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	
		Disfonía	48 (4%)	0	0	
		Disnea	42(4%)	8 (<1%)	1(<1%)	
		Hemoptisis	15(1%)	1(<1%)	0	
	Poco frecuentes	Rinorrea	8(<1%)	0	0	
		Hemorragia pulmonar	2 (<1%)	0	0	
		Neumotórax	1(<1%)	0	0	
	Raras	Enfermedad pulmonar intersticial/ neumonitis [†]	Desconocido	desconocido	Desconocido	

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia (todos los grados)	Reacciones Adversas	Todos los grados n (%)	Grado 3 n (%)	Grado 4 n (%)
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Diarrea	614 (53%)	65 (6%)	2 (<1%)
		Nausea	386 (34%)	14 (1%)	0
		Vómitos	225 (20%)	18(2%)	
		Dolor abdominal ^a	139 (12%)	15(1%)	0
	Frecuentes	Estomatitis	96 (8%)	4(<1%)	0
		Dispepsia	83(7%)	2(<1%)	0
		Flatulencia	43(4%)	0	0
		Distensión Abdominal	36 (3%)	2(<1%)	0
		Ulceración de la Boca	28(2%)	3 (<1%)	0
		Sequedad bucal	27 (2%)	0	0
	Poco frecuentes	Pancreatitis	8 (<1%)	4 (<1%)	0
		Hemorragia rectal	8 (<1%)	2 (<1%)	0
		Hematoquecia	6 (<1%)	0	0
		Hemorragia gastrointestinal	4 (<1%)	2 (<1%)	0
		Melenas	4 (<1%)	1 (<1%)	0
		Movimientos intestinales frecuentes	3 (<1%)	0	0
		Hemorragia anal	2 (<1%)	0	0
		Perforación del intestino grueso	2 (<1%)	1 (<1%)	0
		Hemorragia bucal	2 (<1%)	0	0
		Hemorragia gastrointestinal alta	2 (<1%)	1 (<1%)	0
Fistula enterocutánea		1 (<1%)	0	0	
Hematemesis		1 (<1%)	0	0	
Hemorragia Hemorroidal		1 (<1%)	0	0	
Perforación de íleon		1 (<1%)	0	1 (<1%)	
Hemorragia Esofágica	1 (<1%)	0	0		
Hemorragia retroperitoneal	1 (<1%)	0	0		
Trastornos hepato biliares	Frecuentes	Hiperbilirrubinemia	38 (3%)	2 (<1%)	1 (<1%)
		Función hepática anormal	29 (3%)	13 (1%)	2 (<1%)
		Hepatotoxicidad	18 (2%)	11 (<1%)	2 (<1%)
	Poco frecuentes	Ictericia	3 (<1%)	1 (<1%)	0
		Daño hepático inducido por Fármacos	2 (<1%)	2 (<1%)	0
		Fallo hepático	1 (<1%)	0	1 (<1%)

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia (todos los grados)	Reacciones Adversas	Todos los grados n (%)	Grado 3 n (%)	Grado 4 n (%)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes	Cambios de color del pelo	404 (35%)	1 (<1%)	0
		Síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar	206 (18%)	39 (3%)	0
		Alopecia	130 (11%)	0	0
		Erupción	129 (11%)	7 (<1%)	0
	Frecuentes	Hipopigmentación de la piel	52 (5%)	0	0
		Piel seca	50 (4%)	0	0
		Prurito	29 (3%)	0	0
		Eritema	25 (2%)	0	0
		Despigmentación de la piel	20 (2%)	0	0
		Hiperhidrosis	17 (1%)	0	0
	Poco frecuentes	Trastornos en las uñas	11 (<1%)	0	0
		Exfoliación de la piel	10 (<1%)	0	0
		Reacción de fotosensibilidad	7 (<1%)	0	0
		Erupción eritematosa	6 (<1%)	0	0
		Trastornos de la piel	5 (<1%)	0	0
		Erupción macular	4 (<1%)	0	0
		Erupción prurítica	3 (<1%)	0	0
		Erupción vesicular	3 (<1%)	0	0
		Prurito generalizado	2 (<1%)	1 (<1%)	0
Erupción generalizada		2 (<1%)	0	0	
Erupción papular		2 (<1%)	0	0	
Eritema plantar	1 (<1%)	0	0		
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	frecuentes	Artralgia	48 (4%)	8 (<1%)	0
		Mialgia	35 (3%)	2 (<1%)	0
		Espasmos musculares	25 (2%)	0	0
	Poco frecuentes	Dolor musculo esquelético	9 (<1%)	1 (<1%)	0
Trastornos renales y urinarios	Muy frecuentes	Proteinuria	135 (12%)	32 (3%)	0
	Poco frecuentes	Hemorragia en tracto urinario	1 (<1%)	0	0
Trastornos del Aparato reproductor y la mama	Poco frecuentes	Menorragia	3 (<1%)	0	0
		Hemorragia vaginal	3 (<1%)	0	0
		Metrorragia	1 (<1%)	0	0
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Fatiga	415 (36%)	65 (6%)	1 (<1%)
	Frecuentes	Inflamación de la mucosa	86 (7%)	5 (<1%)	0
		Astenia	82 (7%)	20 (2%)	1 (<1%)
		Edema ^b	72 (6%)	1 (<1%)	0
		Dolor torácico	18 (2%)	2 (<1%)	0
	Poco frecuentes	Escalofríos	4 (<1%)	0	0
		Trastorno en la membrana mucosa	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 (%)	
Exploraciones complementarias	Muy frecuentes	Incremento de alanina aminotransferasa	246 (21%)	84 (7%)	14 (1%)	
		Incremento de aspartato aminotransferasa	211 (18%)	51 (4%)	10 (<1%)	
	Frecuentes	Pérdida de peso	96 (8%)	7 (<1%)	0	
		Incremento de bilirrubina en sangre	61 (5%)	6 (<1%)	1 (<1%)	
		Incremento de creatinina en sangre	55 (5%)	3 (<1%)	0	
		Incremento de lipasa	51 (4%)	21(2%)	7 (<1%)	
		Descenso del recuento de leucocitos en sangre ^d	51 (4%)	3 (<1%)	0	
		Incremento de la hormona estimulante de la tiroides en sangre	36 (3%)	0	0	
		Incremento de amilasa	35 (3%)	7 (<1%)	0	
		Incremento de Gamma-glutamilttransferasa	31 (3%)	9 (<1%)	4 (<1%)	
		Incremento de la presión arterial	15 (1%)	2 (<1%)	0	
		Incremento de urea en sangre	12 (1%)	1 (<1%)	0	
		Prueba de función hepática anormal	12 (1%)	6 (<1%)	1 (<1%)	
			Incremento de las enzimas hepáticas	11 (<1%)	4 (<1%)	3 (<1%)
			Descenso de glucosa en sangre	7 (<1%)	0	1(<1%)
	Prolongación del intervalo QT del electrocardiograma		7 (<1%)	2(<1%)	0	
	Incremento de Transaminasas		7(<1%)	1 (<1%)	0	
	Prueba de función tiroidea anormal		3 (<1%)	0	0	
	Incremento de la presión arterial Diastólica		2 (<1%)	0	0	
	Incremento de la presión arterial sistólica		1 (<1%)	0	0	

† Reacciones adversas relacionadas con el tratamiento y notificadas durante el periodo post comercialización (notificación espontanea 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, ageusia e hipogeusia
- d Descenso en el recuento de glóbulos blancos, neutrófilos y leucocitos.
- e Disminución del apetito y anorexia

f Disfunción cardiaca, disfunción del ventrículo izquierdo, insuficiencia cardiaca y cardiomiopatía restrictiva

g Evento tromboembólico venoso, trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar y trombosis

En pacientes con ascendencia del Este Asiático, se observaron con mayor frecuencia casos de neutropenia, trombocitopenia y síndrome de eritrodisestesia palmoplantar.

Tabla 3. 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 ^f	Muy frecuentes	Leucopenia	106 (44%)	3 (1%)	0
		Trombocitopenia	86 (36%)	7 (3%)	2 (<1%)
		Neutropenia	79 (33%)	10 (4%)	0
	Poco frecuentes	Microangiopatía trombótica (incluyendo purpura 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
		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
		Dolor de cabeza	54 (14%)	2 (<1%)	0
	Frecuentes	Neuropatía sensorial periférica	30 (8%)	1 (<1%)	0
		Mareo	15 (4%)	0	0
	Poco Frecuentes	Somnolencia	3 (<1%)	0	0
		Parestesia	1 (<1%)	0	0
		Infarto cerebral	1 (<1%)	0	0
Trastornos oculares	Frecuentes	Visión borrosa	15 (4%)	0	0
Trastornos cardiacos	Frecuentes	Disfunción cardiaca ^g	21 (5%)	3 (<1%)	1 (<1%)
		Disfunción del ventrículo izquierdo	13 (3%)	3 (<1%)	0
		Bradicardia	4 (1%)	0	0
	Poco Frecuentes	Infarto de miocardio	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 (%)
Trastornos vasculares	Muy frecuentes	Hipertensión	152 (40%)	26 (7%)	0
	Frecuentes	Acontecimientos romboembólicos venosos ^d	13 (3%)	4 (1%)	5 (1%)
		Sofoco	12 (3%)	0	0
		Rubefacción	4 (1%)	0	0
Poco frecuentes	Hemorragia	2 (<1%)	1 (<1%)	0	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes	Epistaxis	22 (6%)	0	0
		Disfonía	20 (5%)	0	0
		Disnea	14 (4%)	3 (<1%)	0
		Tos	12 (3%)	0	0
		Neumotórax	7 (2%)	2 (<1%)	0
		Hipo	4 (1%)	0	0
		Hemorragia pulmonar	4 (1%)	1 (<1%)	0
	Poco frecuentes	Dolor orofaríngeo	3 (<1%)		0
		Hemorragia bronquial	2 (<1%)		0
		Rinorrea	1 (<1%)		0
		Hemoptisis	1 (<1%)		0
	Raras	Enfermedad intersticial/neumonitis [†] pulmonar	Desconocido	Desconocido	Desconocido
	Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Diarrea	174 (46%)	17 (4%)
Nausea			167 (44%)	8 (2%)	0
Vómitos			96 (25%)	7 (2%)	0
Dolor abdominal ^a			55 (14%)	4 (1%)	0
Estomatitis			41 (11%)	1 (<1%)	0
Frecuentes		Distensión abdominal	16 (4%)	2 (1%)	0
		Sequedad bucal	14 (4%)	0	0
		Dispepsia	12 (3%)	0	0
		Hemorragia bucal	5 (1%)	0	0
		Flatulencia	5 (1%)	0	0
		Hemorragia anal	4 (1%)	0	0
Poco frecuentes		Hemorragia gastrointestinal	2 (<1%)	0	0
		Hemorragia rectal	2 (<1%)	0	0
		Fistula enterocutánea	1 (<1%)	1 (<1%)	0
		Hemorragia gástrica	1 (<1%)	0	0
		Melenas	2 (<1%)	0	0
		Hemorragia esofágica	1 (<1%)	0	1 (<1%)
		Peritonitis	1 (<1%)	0	0
		Hemorragia retroperitoneal	1 (<1%)	1 (<1%)	0
	Hemorragia gastrointestinal superior	1 (<1%)	0	0	
	Perforación del íleon	1 (<1%)	0	1 (<1%)	

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia (todos los grados)	Reacciones Adversas	Todos los grados n (%)	Grado 3 n (%)	Grado 4 n (%)
Trastornos Hepatobiliares	Poco frecuentes	Función hepática anormal	2 (<1%)	0	1 (<1%)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes	Cambios de color del pelo	93 (24%)	0	0
		Hipopigmentación de la piel	80 (21%)	0	0
		Erupción exfoliativa	52 (14%)	2 (< 1%)	0
	Frecuentes	Alopecia	30 (8%)	0	0
		Trastornos de la piel ^c	26 (7%)	4 (1%)	0
		Piel seca ^l	21 (5%)	0	0
		Hiperhidrosis	18 (5%)	0	0
		Trastornos de las uñas	13 (3%)	0	0
		Prurito	11 (3%)	0	0
		Eritema	4 (1%)	0	0
	Poco frecuentes	Úlcera de la piel	3 (<1%)	1 (<1%)	0
		Erupción cutánea	1 (<1%)	0	0
		Erupción papular	1 (<1%)	0	0
		Reacción de fotosensibilidad	1 (<1%)	0	0
Síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar ^c		2 (<1%)	0	0	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Frecuentes	Dolor musculo esquelético	35 (9%)	2 (<1%)	0
		Mialgia	28 (7%)	2 (<1%)	0
		Espasmos musculares	8 (2%)	0	0
	Poco frecuentes	Artralgia	2 (<1%)	0	0
Trastornos renales y Urinarios	Poco frecuentes	Proteinuria	2 (<1%)	0	0
	Trastornos del aparato reproductor y la mama	Poco frecuentes	Hemorragia vaginal	3 (<1%)	0
			Menorragia	1 (<1%)	0
	Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Fatiga	178 (47%)	34 (9%)
Frecuentes		Edema ^b	18 (5%)	1 (<1%)	0
		Dolor en el pecho	12 (3%)	4 (1%)	0
		Escalofríos	10 (3%)	0	0
Poco frecuentes		Inflamación de las mucosas ^e	1 (<1%)	0	0
		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
		Elevación de alanina aminotransferasa	8 (2%)	4 (1%)	2 (<1%)
		Colesterol en sangre anormal	6 (2%)	0	0
		Elevación de aspartato aminotransferasa	5 (1%)	2 (< 1%)	2 (< 1%)
		Elevación de gamma glutamil Transferasa	4 (1%)	0	3 (< 1%)
		Poco frecuentes	Incremento de bilirrubina en Sangre	2 (<1%)	0
		Aspartato Aminotransferasa	2 (<1%)	0	0
		Alanina Aminotransferasa	1 (<1%)	0	0
		Disminución del recuento de plaquetas	1 (<1%)	0	0
		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 eritrodisestesia 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 un estudio con 240 pacientes. 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 en el estudio clínico. Las anomalías del laboratorio fueron notificadas por los investigadores como acontecimientos adversos menos frecuentes que los indicados en las tablas de valores del laboratorio.

En pacientes con ascendencia del Este Asiático, se observaron con mayor frecuencia casos de neutropenia, trombocitopenia y síndrome de eritrodisestesia palmoplantar.

SOBREDOSIFICACIÓN:

En los estudios clínicos se ha evaluado el empleo de dosis superiores a 2.000 mg de pazopanib. Se ha observado fatiga de Grado 3 (toxicidad limitante de dosis) e hipertensión de Grado 3 en 1 de cada 3 pacientes que recibieron dosis de 2.000 mg y 1.000 mg de pazopanib al día, respectivamente.

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

PRESENTACIÓN:

Envases conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

CONSERVACIÓN:

Este medicamento no requiere ninguna condición especial de conservación. En su envase original, a temperatura ambiente no mayor de 25°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.

TECNOFARMA S.A.