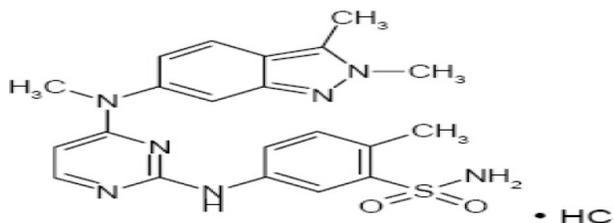


PAZITORZ
PAZOPANIB
Comprimidos Recubiertos
Ficha Técnica

- 1- Nombre de fantasía del producto:
PAZITORZ
- 2- Nombre de denominación internacional:
Comprimidos recubiertos de PAZITORZ 200 mg y 400 mg
- 3- Nombre químico:
Monoclorhidrato de 5-[[4-[(2,3-dimetil-2H-indazol-6-il) (metil)amino]pirimidin-2-il]amino]-2-metilbencenosulfonamida
- 4- Formula empírica:
 $C_{22}H_{22}F_3N \cdot HCl$



- 5- Formula estructural:
- 6- Peso molecular:
473.99 g/mol
- 7- Grupo farmacoterapéutico:
Fármacos utilizados en la diabetes, inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4)
- 8- Composición cualitativa y cuantitativa:

PAZITORZ comprimidos recubiertos 200 mg

Cada comprimido recubierto contiene:

Pazopanib Clorhidrato 216,70 mg

(equivalente a 200 mg de Pazopanib)

Excipientes (**c.s**): Glicolato sódico de almidón de papa, Povidona, Estearato de magnesio, Celulosa microcristalina, Hipromelosa, Dióxido de titanio, Macrogol, Óxido de Hierro rojo, Polisorbato.

PAZITORZ comprimidos recubiertos 400 mg

Cada comprimido recubierto contiene:

Clorhidrato de Pazopanib 433,40 mg

(equivalente a Pazopanib 400,00 mg)

Excipientes (c.s.): Glicolato sódico de almidón de papa, Povidona, Estearato de magnesio, Celulosa microcristalina, Hipromelosa, Dióxido de titanio, Macrogol, Polisorbato.

9- Forma farmacéutica:
Comprimidos Recubiertos

10- Particularidades clínicas:

Indicaciones terapéuticas

Carcinoma de células renales (CCR)

Pazopanib está indicado para tratar el carcinoma de células renales (renal cell carcinoma, RCC) avanzado. Está indicado en el tratamiento de carcinoma de células renales en estado avanzado y/o metastásico.

Sarcoma de tejido blando (STB)

Pazopanib está indicado para el tratamiento de pacientes con Sarcoma de Partes Blandas avanzado (SPB) que han recibido quimioterapia previa

Posología y forma de administración

El tratamiento con Pazopanib solo debe iniciarlo un médico con experiencia en la administración de medicamentos contra el cáncer.

Posología

Adultos

La dosis recomendada de Pazopanib para el tratamiento de RCC o SPB es de 800 mg una vez al día.

Modificaciones de dosis

La modificación de la dosis (disminución o aumento) debe realizarse en reducciones o incrementos de 200 mg de forma escalonada en función de la tolerabilidad individual para controlar las reacciones adversas. La dosis de Pazopanib no debe exceder los 800 mg.

Población pediátrica

Pazopanib no debe usarse en niños menores de 2 años debido a problemas de seguridad con respecto al crecimiento y la maduración de los órganos.

Aún no se ha establecido la seguridad y eficacia de Pazopanib en niños de 2 a 18 años.

Adultos mayores

Hay datos limitados sobre el uso de Pazopanib en pacientes de 65 años o más. En los estudios de RCC de Pazopanib, en general no se observaron diferencias clínicamente significativas en la seguridad de Pazopanib entre sujetos de al menos 65 años y sujetos más jóvenes. La experiencia clínica no ha identificado diferencias en las respuestas entre los ancianos y los pacientes más jóvenes, pero no se puede descartar una mayor sensibilidad de algunos pacientes ancianos.

Insuficiencia renal

Es poco probable que la insuficiencia renal tenga un efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de Pazopanib dada la baja excreción renal de Pazopanib y sus metabolitos. Por tanto, no es necesario ajustar la dosis en pacientes con aclaramiento de creatinina superior a 30 mL/min. Se recomienda precaución en pacientes con aclaramiento de creatinina por debajo de 30 mL/min ya que no hay experiencia con Pazopanib en esta población de pacientes.

No se recomienda el uso de Pazopanib en pacientes con insuficiencia renal severa en diálisis peritoneal o hemodiálisis.

Insuficiencia hepática

Las recomendaciones de dosificación en pacientes con insuficiencia hepática se basan en estudios farmacocinéticos de Pazopanib en pacientes con diversos grados de disfunción hepática. Todos los pacientes deben someterse a pruebas de función hepática para determinar si tienen insuficiencia hepática antes de comenzar y durante la terapia con Pazopanib. La administración de Pazopanib a pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada se debe realizar con precaución y control estricto de la tolerabilidad. 800 mg de Pazopanib una vez al día es la dosis recomendada en pacientes con anomalías leves en las pruebas hepáticas séricas (definidas como bilirrubina normal y cualquier grado de elevación de la alanina aminotransferasa (ALT) o como una elevación de la bilirrubina (>35% directa) hasta 1,5 x límite superior de normalidad (LSN) independientemente del valor ALT). Se recomienda una dosis reducida de Pazopanib de 200 mg una vez al día en pacientes con insuficiencia hepática moderada (definida como una elevación de la bilirrubina >1,5 a 3 x LSN independientemente del valor de ALT).

No se recomienda Pazopanib en pacientes con insuficiencia hepática grave (definida como bilirrubina total >3 x LSN independientemente del valor de ALT).

Método de administración

Pazopanib es para uso oral. Debe tomarse sin alimentos, al menos una hora antes o dos horas después de una comida. Los comprimidos recubiertos con película deben tomarse enteros con agua y no romperse ni triturarse.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes

Advertencias y precauciones especiales de uso

Efectos hepáticos

Se han notificado casos de insuficiencia hepática (incluidas muertes) durante el uso de Pazopanib. La administración de Pazopanib a pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada se debe realizar con precaución y control estricto. 800 mg de Pazopanib una vez al día es la dosis recomendada en pacientes con anomalías leves en las pruebas hepáticas séricas (bilirrubina normal y cualquier grado de elevación de la ALT o elevación de la bilirrubina hasta 1,5 x LSN independientemente del valor de la ALT). Se recomienda una dosis reducida de Pazopanib de 200 mg una vez al día en pacientes con insuficiencia hepática moderada (elevación de la bilirrubina >1,5 a 3 x LSN independientemente del valor de ALT). No se recomienda Pazopanib en pacientes con insuficiencia hepática grave (bilirrubina total >3 x LSN independientemente del valor de ALT). La exposición a dosis de 200 mg se reduce notablemente, aunque muy variable, en estos pacientes, considerándose valores insuficientes para obtener un efecto clínicamente relevante.

En estudios clínicos con Pazopanib, se observaron aumentos en las transaminasas séricas (ALT, aspartato aminotransferasa [AST]) y bilirrubina. En la mayoría de los casos, se han informado aumentos aislados de ALT y AST, sin elevaciones concomitantes de fosfatasa alcalina o bilirrubina. Los pacientes mayores de 60 años pueden tener un mayor riesgo de elevación leve (>3 x LSN) a severa (>8 x LSN) de ALT. Los pacientes que portan el alelo HLA-B*57:01 tienen un mayor riesgo de elevaciones de ALT asociadas con Pazopanib. Se debe controlar la función hepática en todos los sujetos que reciben Pazopanib, independientemente del genotipo o la edad.

Se deben realizar pruebas hepáticas en suero antes de iniciar el tratamiento con Pazopanib, en las semanas 3, 5, 7 y 9, luego en los meses 3 y 4, con pruebas adicionales según esté clínicamente indicado. Las pruebas periódicas deben continuar después del mes 4.

Consulte la tabla a continuación para obtener orientación sobre la modificación de la dosis para pacientes con valores iniciales de bilirrubina total $\leq 1,5$ x LSN y AST y ALT ≤ 2 x LSN:

Tabla 1: Modificaciones de dosis para hepatotoxicidad inducida por fármacos

Valores de pruebas hepáticas	Modificación de dosis
Elevación de transaminasas entre 3 y 8 x LSN	Continúe con Pazopanib con control semanal de la función hepática hasta que las transaminasas vuelvan al Grado 1 o al valor inicial.
Elevación de transaminasas >8 x LSN	Interrumpir Pazopanib hasta que las transaminasas vuelvan al Grado 1 o al valor inicial. Si se considera que el beneficio potencial de reiniciar el tratamiento con Pazopanib supera el riesgo de hepatotoxicidad, vuelva a introducir Pazopanib a una dosis reducida de 400 mg al día y realice pruebas hepáticas en suero semanalmente durante 8 semanas. Después de la reintroducción de Pazopanib, si se repiten las elevaciones de transaminasas >3 x LSN, se debe suspender Pazopanib de forma permanente.
Elevaciones de transaminasas >3 x LSN simultáneamente con elevaciones de bilirrubina >2 x LSN	Suspender Pazopanib de forma permanente. Los pacientes deben ser monitoreados hasta que regresen al Grado 1 o al valor inicial. Pazopanib es un inhibidor de UGT1A1. La hiperbilirrubinemia indirecta (no conjugada)

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
PAZITORZ COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 400 mg**

	leve puede ocurrir en pacientes con síndrome de Gilbert. Los pacientes con hiperbilirrubinemia indirecta leve, síndrome de Gilbert conocido o sospechado y aumento de ALT > 3 x LSN deben tratarse según las recomendaciones descritas para elevaciones aisladas de ALT.
--	--

El uso concomitante de Pazopanib y simvastatina aumenta el riesgo de elevaciones de ALT y se debe realizar con precaución y control estricto.

Hipertensión

En estudios clínicos con Pazopanib, se han producido eventos de hipertensión, incluidos episodios sintomáticos recién diagnosticados de presión arterial elevada (crisis hipertensiva). La presión arterial debe estar bien controlada antes de iniciar Pazopanib. Los pacientes deben ser monitoreados por hipertensión poco después de comenzar el tratamiento (no más de una semana después de comenzar con Pazopanib) y posteriormente con frecuencia para asegurar el control de la presión arterial. Los niveles elevados de presión arterial (presión arterial sistólica ≥ 150 mm Hg o presión arterial diastólica ≥ 100 mm Hg) ocurrieron temprano en el curso del tratamiento (aproximadamente el 40% de los casos ocurrieron el día 9 y aproximadamente el 90% de los casos ocurrieron en las primeras 18 semanas). La presión arterial debe controlarse de inmediato mediante una combinación de terapia antihipertensiva y modificación de la dosis de Pazopanib (interrupción y reinicio a una dosis reducida según el juicio clínico). Pazopanib debe suspenderse si hay evidencia de crisis hipertensiva o si la hipertensión es grave y persiste a pesar de la terapia antihipertensiva y la reducción de la dosis de Pazopanib.

Síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES)/Síndrome de leuco encefalopatía posterior reversible (RPLS)

Se ha notificado PRES/RPLS en asociación con Pazopanib. PRES/RPLS puede presentarse con dolor de cabeza, hipertensión, convulsiones, letargo, confusión, ceguera y otras alteraciones visuales y neurológicas, y puede ser fatal. Los pacientes que desarrollen PRES/RPLS deben suspender permanentemente el tratamiento con Pazopanib.

Enfermedad pulmonar intersticial (EPI)/neumonitis

Se ha informado ILD, que puede ser fatal, en asociación con Pazopanib. Se debe controlar a los pacientes para detectar síntomas pulmonares indicativos de EPI/neumonitis y Pazopanib debe suspenderse en pacientes que desarrollen EPI o neumonitis.

Disfunción cardíaca/insuficiencia cardíaca

Se deben considerar los riesgos y beneficios de Pazopanib antes de comenzar la terapia en pacientes que tienen una disfunción cardíaca preexistente. No se ha estudiado la seguridad y la farmacocinética de Pazopanib en pacientes con insuficiencia cardíaca de moderada a grave o aquellos con una fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) por debajo de lo normal.

En estudios clínicos con Pazopanib, se han producido eventos de disfunción cardíaca como insuficiencia cardíaca congestiva y disminución de la FEVI. En un estudio aleatorizado que comparó Pazopanib y sunitinib en RCC (VEG108844), los sujetos tenían mediciones de FEVI al inicio y al seguimiento. Se produjo disfunción miocárdica en el 13% (47/362) de los sujetos en el brazo de Pazopanib en comparación con el 11% (42/369) de los sujetos en el brazo de sunitinib. Se observó insuficiencia cardíaca congestiva

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL PAZITORZ COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 400 mg

en el 0,5% de los sujetos en cada brazo de tratamiento. Se notificó insuficiencia cardíaca congestiva en 3 de 240 sujetos (1%) en el estudio de Fase III VEG110727 STS. Se detectaron disminuciones en la FEVI en sujetos que tenían una medición de la FEVI posterior al inicio y de seguimiento en el 11% (15/140) en el brazo de Pazopanib, en comparación con el 3% (1/39) en el brazo de placebo.

Factores de riesgo

Trece de los 15 sujetos en el brazo de Pazopanib del estudio de fase III de STS tenían hipertensión concurrente que puede haber exacerbado la disfunción cardíaca en pacientes en riesgo al aumentar la poscarga cardíaca. El 99% de los pacientes (243/246) inscritos en el estudio de fase III de STS, incluidos los 15 sujetos, recibieron antraciclina. El tratamiento previo con antraciclinas puede ser un factor de riesgo de disfunción cardíaca.

Desenlace

Cuatro de los 15 sujetos tuvieron una recuperación completa (dentro del 5% del valor inicial) y 5 tuvieron una recuperación parcial (dentro del rango normal, pero >5% por debajo del valor inicial). Un sujeto no se recuperó y los datos de seguimiento no estaban disponibles para los otros 5 sujetos.

Manejo

La interrupción de Pazopanib y/o la reducción de la dosis debe combinarse con el tratamiento de la hipertensión en pacientes con reducciones significativas de la FEVI, según esté clínicamente indicado.

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

Prolongación del intervalo QT y Torsade de pointes

En estudios clínicos con Pazopanib, se han producido eventos de prolongación del intervalo QT y Torsade de pointes. Pazopanib se debe usar con precaución en pacientes con antecedentes de prolongación del intervalo QT, en pacientes que toman antiarrítmicos u otros medicamentos que pueden prolongar el intervalo QT y en pacientes con enfermedades cardíacas preexistentes relevantes. Cuando se utiliza Pazopanib, se recomienda la monitorización inicial y periódica de electrocardiogramas y el mantenimiento de electrolitos (p. ej., calcio, magnesio, potasio) dentro del rango normal.

Eventos trombóticos arteriales

En estudios clínicos con Pazopanib, se observaron infarto de miocardio, isquemia de miocardio, ictus y accidente isquémico transitorio. Se han observado eventos fatales. Pazopanib debe usarse con precaución en pacientes que tienen un mayor riesgo de eventos trombóticos o que han tenido antecedentes de eventos trombóticos. Pazopanib no se ha estudiado en pacientes que han tenido un evento en los 6 meses anteriores. Se debe tomar una decisión de tratamiento basada en la evaluación del riesgo/beneficio individual del paciente.

Eventos tromboembólicos venosos

En estudios clínicos con Pazopanib, han ocurrido eventos tromboembólicos venosos que incluyen trombosis venosa y embolia pulmonar fatal. Si bien se observó en los estudios de RCC y STS, la incidencia fue mayor en la población STS (5%) que en la población RCC (2%).

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
PAZITORZ COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 400 mg**Microangiopatía trombótica (MAT)

Se ha informado MAT en estudios clínicos de Pazopanib como monoterapia, en combinación con bevacizumab y en combinación con topotecan. Los pacientes que desarrollen MAT deben suspender permanentemente el tratamiento con Pazopanib. Se ha observado la reversión de los efectos de TMA después de suspender el tratamiento. Pazopanib no está indicado para uso en combinación con otros agentes.

Eventos hemorrágicos

En estudios clínicos con Pazopanib se han notificado eventos hemorrágicos. Se han producido eventos hemorrágicos fatales. Pazopanib no se ha estudiado en pacientes con antecedentes de hemoptisis, hemorragia cerebral o hemorragia gastrointestinal (GI) clínicamente significativa en los últimos 6 meses. Pazopanib debe usarse con precaución en pacientes con riesgo significativo de hemorragia.

Aneurismas y disecciones arteriales

El uso de inhibidores de la vía del VEGF en pacientes con o sin hipertensión puede promover la formación de aneurismas y/o disecciones arteriales. Antes de iniciar Pazopanib, se debe considerar cuidadosamente este riesgo en pacientes con factores de riesgo como hipertensión o antecedentes de aneurismas.

Perforaciones y fistulas gastrointestinales (GI)

En estudios clínicos con Pazopanib, se han producido eventos de perforación GI o fistula. Se han producido eventos de perforación fatales. Pazopanib debe usarse con precaución en pacientes con riesgo de perforación o fistula GI.

Cicatrización de la herida

No se han realizado estudios formales sobre el efecto de Pazopanib en la cicatrización de heridas. Dado que los inhibidores del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) pueden afectar la cicatrización de heridas, el tratamiento con Pazopanib debe suspenderse al menos 7 días antes de la cirugía programada. La decisión de reanudar Pazopanib después de la cirugía debe basarse en el juicio clínico de cicatrización adecuada de la herida. Pazopanib debe interrumpirse en pacientes con dehiscencia de la herida.

Hipotiroidismo

En estudios clínicos con Pazopanib, se han producido eventos de hipotiroidismo. Se recomienda la medición de laboratorio de referencia de la función tiroidea y los pacientes con hipotiroidismo deben ser tratados según la práctica médica habitual antes de iniciar el tratamiento con Pazopanib. Todos los pacientes deben ser observados de cerca en busca de signos y síntomas de disfunción tiroidea durante el tratamiento con Pazopanib. El control de laboratorio de la función tiroidea debe realizarse periódicamente y manejarse según la práctica médica estándar.

Proteinuria

En estudios clínicos con Pazopanib, se ha notificado proteinuria. Se recomienda un análisis de orina inicial y periódico durante el tratamiento y se debe controlar a los pacientes por si empeora la proteinuria. Pazopanib debe suspenderse si el paciente desarrolla síndrome nefrótico.

Síndrome de lisis tumoral (SLT)

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
PAZITORZ COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 400 mg**

La aparición de SLT, incluido SLT mortal, se ha asociado con el uso de Pazopanib. Los pacientes con mayor riesgo de SLT son aquellos con tumores de crecimiento rápido, una carga tumoral alta, disfunción renal o deshidratación. Se deben considerar medidas preventivas, como el tratamiento de niveles altos de ácido úrico e hidratación intravenosa, antes de iniciar Pazopanib. Los pacientes en riesgo deben ser monitoreados de cerca y tratados según lo clínicamente indicado.

Neumotórax

En estudios clínicos con Pazopanib en sarcoma de tejido blando avanzado, se han producido eventos de neumotórax. Se debe observar de cerca a los pacientes en tratamiento con Pazopanib para detectar signos y síntomas de neumotórax.

Población pediátrica

Debido a que el mecanismo de acción de Pazopanib puede afectar gravemente el crecimiento y la maduración de órganos durante el desarrollo posnatal temprano en roedores, Pazopanib no debe administrarse 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 otras terapias sistémicas contra el cáncer

Los estudios clínicos de Pazopanib en combinación con una serie de otras terapias contra el cáncer (incluidos, por ejemplo, pemetrexed, lapatinib o pembrolizumab) se terminaron antes de tiempo debido a preocupaciones sobre el aumento de la toxicidad y/o mortalidad, y no se ha establecido una dosis de combinación segura y eficaz con estos regímenes.

El embarazo

Los estudios preclínicos en animales han mostrado toxicidad para la reproducción. Si se utiliza Pazopanib durante el embarazo, o si la paciente queda embarazada mientras recibe Pazopanib, se debe explicar a la paciente el peligro potencial para el feto. Se debe advertir a las mujeres en edad fértil que eviten quedarse embarazadas mientras reciben tratamiento con Pazopanib.

Interacciones

Debe evitarse el tratamiento concomitante con inhibidores potentes de CYP3A4, glicoproteína P (P-gp) o proteína resistente al cáncer de mama (BCRP) debido al riesgo de una mayor exposición a Pazopanib. Se debe considerar la selección de medicamentos concomitantes alternativos con potencial nulo o mínimo para inhibir CYP3A4, P-gp o BCRP.

Debe evitarse el tratamiento concomitante con inductores de CYP3A4 debido al riesgo de disminución de la exposición a Pazopanib.

Debe evitarse el tratamiento concomitante con inductores de CYP3A4 debido al riesgo de disminución de la exposición a Pazopanib.

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

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
PAZITORZ COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 400 mg**

La administración concomitante de Pazopanib con sustratos de uridina difosfato glucuronosil transferasa 1A1 (UGT1A1) (p. ej., irinotecán) debe realizarse con precaución ya que Pazopanib es un inhibidor de UGT1A1.

Se debe evitar el jugo de toronja durante el tratamiento con Pazopanib.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Efectos de otros medicamentos sobre Pazopanib

Los estudios in vitro sugirieron que el metabolismo oxidativo de Pazopanib en microsomas hepáticos humanos está 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 el potente inhibidor de CYP3A4 y P-gp ketoconazol (400 mg una vez al día) durante 5 días consecutivos resultó en un aumento del 66% y 45% en el AUC medio de Pazopanib (0-24) y $C_{máx}$, respectivamente, en relación con la administración de Pazopanib solo (400 mg una vez al día durante 7 días). Comparaciones de parámetros farmacocinéticos de Pazopanib $C_{máx}$ (rango de medias de 27,5 a 58,1 $\mu\text{g}/\text{mL}$) y AUC(0-24) (rango de medias de 48,7 a 1040 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$) después de la administración de Pazopanib 800 mg solo y después de la administración de Pazopanib 400 mg más ketoconazol 400 mg ($C_{máx}$ media 59,2 $\mu\text{g}/\text{mL}$, AUC media (0-24) 1300 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$) indicó que, en presencia de un inhibidor potente de CYP3A4 y P-gp, una reducción de la dosis a Pazopanib 400 mg una vez diario dará lugar, en la mayoría de los pacientes, a una exposición sistémica similar a la observada tras la administración de 800 mg de Pazopanib una vez al día solo. Sin embargo, algunos pacientes pueden tener una exposición sistémica a Pazopanib mayor que la observada después de la administración de 800 mg de Pazopanib solo.

La administración conjunta de Pazopanib con otros inhibidores potentes de la familia CYP3A4 (p. ej., itraconazol, claritromicina, atazanavir, indinavir, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina, voriconazol) puede aumentar las concentraciones de Pazopanib. El jugo de toronja contiene un inhibidor de CYP3A4 y también puede aumentar las concentraciones plasmáticas de Pazopanib.

La administración de 1500 mg de lapatinib (un sustrato y un inhibidor débil de CYP3A4 y P-gp y un potente inhibidor de BCRP) con 800 mg de Pazopanib resultó en un aumento de aproximadamente 50% a 60% en el AUC promedio de Pazopanib (0-24) y $C_{máx}$ en comparación con la administración de 800 mg de Pazopanib solo. La inhibición de P-gp y/o BCRP por lapatinib probablemente contribuyó al aumento de la exposición a Pazopanib.

La administración conjunta de Pazopanib con un inhibidor de CYP3A4, P-gp y BCRP, como lapatinib, provocará un aumento de las concentraciones plasmáticas de Pazopanib. La coadministración con inhibidores potentes de P-gp o BCRP también puede alterar la exposición y distribución de Pazopanib, incluida la distribución en el sistema nervioso central (SNC).

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
PAZITORZ COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 400 mg**

Debe evitarse el uso concomitante de Pazopanib con un inhibidor potente de CYP3A4. Si no se dispone de una alternativa médicamente aceptable a un inhibidor potente de CYP3A4, la dosis de Pazopanib debe reducirse a 400 mg al día durante la administración concomitante. En tales casos, se debe prestar mucha atención a la reacción adversa al medicamento y se puede considerar una mayor reducción de la dosis si se observan posibles eventos adversos relacionados con el medicamento.

Debe evitarse la combinación con inhibidores potentes de la P-gp o la BCRP, o se recomienda la selección de un medicamento concomitante alternativo que tenga un potencial mínimo o nulo para inhibir la P-gp o la BCRP.

Inductores de CYP3A4, P-gp, BCRP

Los inductores de CYP3A4, como la rifampicina, pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de Pazopanib. La coadministración de Pazopanib con inductores potentes de P-gp o BCRP puede alterar la exposición y distribución de Pazopanib, incluida la distribución en el SNC. Se recomienda la selección de una medicación concomitante alternativa con potencial mínimo o nulo de inducción de enzimas o transportadores.

Efectos de Pazopanib sobre otros medicamentos

Los estudios in vitro con microsomas hepáticos humanos mostraron que Pazopanib inhibía las enzimas CYP 1A2, 3A4, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 y 2E1. La inducción potencial de CYP3A4 humano se demostró en un ensayo PXR humano in vitro. Los estudios de farmacología clínica, utilizando 800 mg de Pazopanib una vez al día, han demostrado que Pazopanib no tiene un efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de la cafeína (sustrato de la sonda CYP1A2), la warfarina (sustrato de la sonda CYP2C9) o el omeprazol (sustrato de la sonda CYP2C19) en pacientes con cáncer. Pazopanib produjo un aumento de aproximadamente un 30% en el AUC medio y la $C_{máx}$ de midazolam (sustrato de la sonda CYP3A4) y aumentos de un 33% a un 64% en la proporción de dextrometorfano a las concentraciones de dextrofano en la orina después de la administración oral de dextrometorfano (sustrato de la sonda CYP2D6). La coadministración de 800 mg de Pazopanib una vez al día y 80 mg/m² de paclitaxel (sustrato de CYP3A4 y CYP2C8) una vez a la semana produjo un aumento medio del 26% y el 31% en el AUC y la $C_{máx}$ de paclitaxel, respectivamente.

Según los valores de IC₅₀ in vitro y de $C_{máx}$ plasmática in vivo, los metabolitos de Pazopanib GSK1268992 y GSK1268997 pueden contribuir al efecto inhibitorio neto de Pazopanib frente a 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 coadministra Pazopanib con otros sustratos orales de BCRP y P-gp.

In vitro, Pazopanib inhibió el polipéptido transportador de aniones orgánicos humanos (OATP1B1). No se puede excluir que Pazopanib afecte la farmacocinética de los sustratos de OATP1B1 (p. ej., estatinas).

Pazopanib es un inhibidor de la enzima uridina difosfoglucuronosil-transferasa 1A1 (UGT1A1) in vitro. El metabolito activo de irinotecan, SN-38, es un sustrato para OATP1B1 y UGT1A1. La administración concomitante de Pazopanib 400 mg una vez al día con cetuximab 250 mg/m² e irinotecan 150 mg/m² resultó en un aumento de aproximadamente el 20% en la exposición sistémica a SN-38. Pazopanib puede tener un mayor impacto en la disposición de SN-38 en sujetos con el polimorfismo UGT1A1*28 en relación con los sujetos con el alelo de tipo salvaje. Sin embargo, el genotipo UGT1A1 no siempre predijo el efecto de Pazopanib en la disposición de SN-38. Se debe tener cuidado cuando se coadministra Pazopanib con sustratos de UGT1A1.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
PAZITORZ COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 400 mg**

Efecto del uso concomitante de Pazopanib y simvastatina

El uso concomitante de Pazopanib y simvastatina aumenta la incidencia de elevaciones de ALT. Los resultados de un metaanálisis que utilizó datos agrupados de estudios clínicos con Pazopanib muestran que ALT >3x LSN se notificó en 126/895 (14%) de los pacientes que no usaban estatinas, en comparación con 11/41 (27%) de los pacientes que usaban estatinas. tenían uso concomitante de simvastatina (p = 0,038). Si un paciente que recibe simvastatina concomitante desarrolla elevaciones de ALT, siga las pautas para la posología de Pazopanib y suspenda la simvastatina. Además, el uso concomitante de Pazopanib y otras estatinas debe realizarse con precaución ya que no hay datos suficientes disponibles para evaluar su impacto en los niveles de ALT. No se puede excluir que Pazopanib afecte la farmacocinética de otras estatinas (por ejemplo, atorvastatina, fluvastatina, pravastatina, rosuvastatina).

Efecto de los alimentos sobre Pazopanib

La administración de Pazopanib con una comida rica en grasas o baja en grasas da como resultado un aumento de aproximadamente 2 veces en el AUC y la C_{máx}. Por lo tanto, Pazopanib debe administrarse al menos 1 hora antes o 2 horas después de una comida.

Medicamentos que elevan el pH gástrico

La administración concomitante de Pazopanib con esomeprazol disminuye la biodisponibilidad de Pazopanib en aproximadamente un 40% (AUC y C_{máx}), y debe evitarse la administración concomitante de Pazopanib con medicamentos que aumentan el pH gástrico. Si el uso concomitante de un inhibidor de la bomba de protones (IBP) es medicamento necesario, se recomienda que la dosis de Pazopanib se tome sin alimentos una vez al día por la noche junto con el IBP. Si la administración concomitante de un antagonista del receptor H₂ es medicamento necesaria, Pazopanib debe tomarse sin alimentos al menos 2 horas antes o al menos 10 horas después de una dosis de un antagonista del receptor H₂. Pazopanib debe administrarse al menos 1 hora antes o 2 horas después de la administración de antiácidos de acción corta. Las recomendaciones sobre cómo se administran conjuntamente los IBP y los antagonistas de los receptores H₂ se basan en consideraciones fisiológicas.

Fertilidad, embarazo y lactanciaEmbarazo/ Anticoncepción en hombres y mujeres

No hay datos adecuados sobre el uso de Pazopanib en mujeres embarazadas. Estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva. Se desconoce el riesgo potencial para los humanos.

Pazopanib no debe utilizarse durante el embarazo a menos que el estado clínico de la mujer requiera tratamiento con Pazopanib. Si se usa Pazopanib durante el embarazo, o si la paciente queda embarazada mientras recibe Pazopanib, se le debe explicar el peligro potencial para el feto.

Se debe recomendar a las mujeres en edad fértil que utilicen métodos anticonceptivos adecuados durante el tratamiento y durante al menos 2 semanas después de la última dosis de Pazopanib y que eviten quedarse embarazadas mientras reciben tratamiento con Pazopanib.

Los pacientes masculinos (incluidos aquellos que se han sometido a vasectomías) deben usar preservativos durante las relaciones sexuales mientras toman Pazopanib y durante al menos 2 semanas después de la última dosis de Pazopanib para evitar una posible exposición al medicamento para parejas embarazadas y parejas femeninas con potencial reproductivo.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
PAZITORZ COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 400 mg**

Lactancia

No se ha establecido el uso seguro de Pazopanib durante la lactancia. Se desconoce si Pazopanib o sus metabolitos se excretan en la leche humana. No hay datos en animales sobre la excreción de Pazopanib en la leche animal. No se puede excluir un riesgo para el niño lactante. Se debe interrumpir la lactancia durante el tratamiento con Pazopanib.

Fertilidad

Los estudios en animales indican que la fertilidad masculina y femenina puede verse afectada por el tratamiento con Pazopanib.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Pazopanib sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. No se puede predecir un efecto perjudicial sobre tales actividades a partir de la farmacología de Pazopanib. Se debe tener en cuenta el estado clínico del paciente y el perfil de eventos adversos de Pazopanib cuando se considere la capacidad del paciente para realizar tareas que requieran juicio, habilidades motoras o cognitivas. Los pacientes deben evitar conducir o utilizar máquinas si se sienten mareados, cansados o débiles.

Efectos indeseables**Resumen del perfil de seguridad**

Datos agrupados del estudio fundamental de RCC (VEG105192, n=290), el estudio de extensión (VEG107769, n=71), el estudio de fase II de apoyo (VEG102616, n=225) y el estudio de fase III aleatorizado, abierto y de grupos paralelos estudio de no inferioridad (VEG108844, n=557) se evaluaron en la evaluación general de seguridad y tolerabilidad de Pazopanib (total n=1149) en sujetos con CCR.

Los datos agrupados del estudio pivotal STS (VEG110727, n=369) y el estudio de fase II de apoyo (VEG20002, n=142) se evaluaron en la evaluación general de seguridad y tolerabilidad de Pazopanib (población de seguridad total n=382) en sujetos con STS.

Las reacciones adversas graves más importantes identificadas en los estudios de RCC o STS fueron accidente isquémico transitorio, accidente cerebrovascular isquémico, isquemia de miocardio, infarto de miocardio y cerebral, disfunción cardíaca, perforación y fistula gastrointestinal, prolongación del intervalo QT, Torsade de Pointes y hemorragia pulmonar, gastrointestinal y cerebral, notificándose todas las reacciones adversas en <1% de los pacientes tratados. Otras reacciones adversas graves importantes identificadas en los estudios STS incluyeron eventos tromboembólicos venosos, disfunción ventricular izquierda y neumotórax.

Los eventos fatales que se consideraron posiblemente relacionados con Pazopanib incluyeron hemorragia gastrointestinal, hemorragia pulmonar/hemoptisis, función hepática anormal, perforación intestinal y accidente cerebrovascular isquémico.

Las reacciones adversas más comunes (experimentadas por al menos el 10% de los pacientes) de cualquier grado en los ensayos de RCC y STS incluyeron: diarrea, cambio de color del cabello, hipopigmentación de la piel, erupción exfoliativa, hipertensión, náuseas, dolor de cabeza, fatiga, anorexia, vómitos, disgeusia, estomatitis, disminución de peso, dolor, alanino aminotransferasa elevada y aspartato aminotransferasa elevada.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL PAZITORZ COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 400 mg

Las reacciones adversas al fármaco, de todos los grados, que se informaron en sujetos con RCC y STS o durante el período posterior a la comercialización se enumeran a continuación por clasificación de órganos del sistema corporal MedDRA, frecuencia y grado de severidad. Se ha utilizado la siguiente convención para la clasificación de la frecuencia: muy común ($\geq 1/10$); común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco común ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raro ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1.000$); muy raro ($< 1/10.000$); y desconocido (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Las categorías se han asignado en función de las frecuencias absolutas de los datos del ensayo clínico. También se evaluaron los datos posteriores a la comercialización sobre seguridad y tolerabilidad en todos los estudios clínicos de Pazopanib y de informes espontáneos. Dentro de cada sistema de clasificación de órganos, las reacciones adversas con la misma frecuencia se presentan en orden decreciente de gravedad.

Lista tabulada de reacciones adversas

Tabla 2: Reacciones adversas relacionadas con el tratamiento notificadas en estudios de RCC (n = 1149) o durante el período posterior a la comercialización

Sistema de clasificación de órgano	Frecuencia (todos los grados)	Reacciones adversas	Todos los grados n (%)	Grado 3 n (%)	Grado 4 n (%)
Infecciones e infestaciones	Común	Infecciones (con o sin neutropenia) †	Desconocido	Desconocido	Desconocido
	Poco común	Infecciones gingivales	1 (<1%)	0	0
		Peritonitis	1 (<1%)	0	0
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)	Poco común	Dolor tumoral	1 (<1%)	1 (<1%)	0
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Común	Trombocitopenia	80 (7%)	10 (<1%)	5 (<1%)
		Neutropenia	79 (7%)	20 (2%)	4 (<1%)
		Leucopenia	63 (5%)	5 (<1%)	0
	Poco común	Policitemia	6 (0.03%)	1	0
	Raro	Microangiopatía trombótica (incluida la trombocitopenia trombótica) púrpura y síndrome hemolítico urémico)†	Desconocido	Desconocido	Desconocido
Desordenes endocrinos	Común	Hipertiroidismo	83 (7%)	1 (<1%)	0
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy común	Disminución del apetito °	317 (28%)	14 (1%)	0
	Común	Hiperfosfatemia	21 (2%)	7 (<1%)	0
		Deshidratación	16 (1%)	5 (<1%)	0
	Poco común	Hipomagnesemia	10 (<1%)	0	0

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
PAZITORZ COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 400 mg**

	Desconocido	Síndrome de lisis tumoral *	Desconocido	Desconocido	Desconocido
Desordenes psiquiátricos	Común	Insomnio	30 (3%)	0	0
Desordenes del sistema nervioso	Muy común	Disgeusia ^c	254 (22%)	1 (<1%)	0
		Dolor de cabeza	122 (11%)	11 (<1%)	0
	Común	Mareos	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 común	Hipoestesia	8 (<1%)	0	0
		Ataque isquémico transitorio	7 (<1%)	4 (<1%)	0
		Somnolencia	3 (<1%)	1 (<1%)	0
		Accidente cerebrovascular	2 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)
		Accidente cerebrovascular isquémico	2 (<1%)	0	1 (<1%)
	Raro	Síndrome de encefalopatía posterior reversible/leuco encefalopatía posterior reversible [†]	Desconocido	Desconocido	Desconocido
	Desordenes oculares	Común	Visión borrosa	19 (2%)	1 (<1%)
Poco común		Desprendimiento de retina [†]	1 (<1%)	1 (<1%)	0
		Desgarro de retina [†]	1 (<1%)	1 (<1%)	0
		Decoloración de pestañas	4 (<1%)	0	0
Desordenes cardiacos	Poco común	Bradicardia	6 (<1%)	0	0
		Infarto de miocardio	5 (<1%)	1 (<1%)	4 (<1%)
		Disfunción cardíaca	4 (<1%)	1 (<1%)	0
		Isquemia al miocardio	3 (<1%)	1 (<1%)	0
Desordenes vasculares	Muy común	Hipertensión	473 (41%)	115 (10%)	1 (<1%)
	Común	Sofoco	16 (1%)	0	0
		Tromboembólico venoso evento _g	13 (1%)	6 (<1%)	7 (<1%)
		Enrojecimiento	12 (1%)	0	0
	Poco común	Crisis hipertensiva	6 (<1%)	0	2 (<1%)
		Hemorragia	1 (<1%)	0	0
		Aneurisma y disección arterial [†]	Desconocido	Desconocido	Desconocido
Desordenes respiratorios,	Común	Epistaxis	50 (4%)	1 (<1%)	0
		Disfonía	48 (4%)	0	0
		Disnea	42 (4%)	8 (<1%)	1 (<1%)

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
PAZITORZ COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 400 mg**

torácicos y mediastínicos		Hemoptisis	15 (1%)	1 (<1%)	0
	Poco común	Rinorrea	8 (<1%)	0	0
		Hemorragia pulmonar	2 (<1%)	0	0
		Neumotórax	1 (<1%)	0	0
Raro	pulmón intersticial enfermedad/neumonitis†	Desconocido	Desconocido	Desconocido	
Desordenes gastrointestinales	Muy común	Diarrea	614 (53%)	65 (6%)	2 (<1%)
		Nauseas	386 (34%)	14 (1%)	0
		Vómitos	225 (20%)	18 (2%)	1 (<1%)
		Dolor abdominal ^a	139 (12%)	15 (1%)	0
	Común	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 boca	28 (2%)	3 (<1%)	0
		Boca seca	27 (2%)	0	0
		Poco común	Pancreatitis	8 (<1%)	4 (<1%)
	Hemorragia rectal	8 (<1%)	2 (<1%)	0	
	Hematoquecia	6 (<1%)	0	0	
	Hemorragia gastrointestinal	4 (<1%)	2 (<1%)	0	
	Melena	4 (<1%)	1 (<1%)	0	
	Movimientos intestinales frecuentes	3 (<1%)	0	0	
	Hemorragia anal	2 (<1%)	0	0	
	Perforación intestino largo	2 (<1%)	1 (<1%)	0	
	Hemorragia bucal	2 (<1%)	0	0	
	Hemorragia gastrointestinal alta	2 (<1%)	1 (<1%)	0	
	Fístula entero cutánea	1 (<1%)	0	0	
	Hematemesis	1 (<1%)	0	0	
	Hemorragia hemorroidal	1 (<1%)	0	0	
Perforación ileal	1 (<1%)	0	1 (<1%)		
Hemorragia esofágica	1 (<1%)	0	0		
Hemorragia retroperitoneal	1 (<1%)	0	0		
Desordenes hepatobiliares	Común	Hiperbilirrubemia	38 (3%)	2 (<1%)	1 (<1%)
		Función hepática anormal	29 (3%)	13 (1%)	2 (<1%)
		Hepatotoxicidad	18 (2%)	11 (<1%)	2 (<1%)
	Poco común	Ictericia	3 (<1%)	1 (<1%)	0
		Daño hepático inducido por medicamentos	2 (<1%)	2 (<1%)	0
		Falla hepática†	1 (<1%)	0	1 (<1%)
	Muy común	Cambio en color de pelo	404 (35%)	1 (<1%)	0

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
PAZITORZ COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 400 mg

Desordenes de piel y subcutáneos		Síndrome de eritrodisestesia palmar-plantar	206 (18%)	39 (3%)	0
		Alopecia	130 (11%)	0	0
		Picazón	129 (11%)	7 (<1%)	0
	Común	Hiperpigmentación 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 común	Desordenes de uñas	11 (<1%)	0
	Exfoliación de la piel		10 (<1%)	0	0
	Reacciones de fotosensibilidad		7 (<1%)	0	0
	Rash eritomatoso		6 (<1%)	0	0
	Desordenes de la piel		5 (<1%)	0	0
	Sarpullido macular		4 (<1%)	0	0
	Erupción pruriginosa		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	
Úlcera cutánea†	Desconocida	Desconocida	Desconocida		
Desordenes musculoesqueléticos y de tejido conectivo	Común	Artralgia	35 (9%)	2 (<1%)	0
		Mialgia	28 (7%)	2 (<1%)	0
		Espasmo muscular	8 (2%)	0	0
	Poco común	Artralgia	2 (<1%)	0	0
Desordenes renales y urinarios	Muy común	Proteinuria	135 (12%)	32 (3%)	0
	Poco común	Hemorragia del tracto urinario	1 (<1%)	0	0
Desordenes del sistema reproductivo y mamas	Poco común	Menorragia	3 (<1%)	0	0
		Hemorragia vaginal	3 (<1%)	0	0
		Metrorragia	1 (<1%)	0	0
Desordenes generales y del sitio de administración	Muy común	Fatiga	415 (36%)	65 (6%)	1 (<1%)
		Inflamación de mucosa	86 (7%)	5 (<1%)	0
		Astenia	82 (7%)	20 (2%)	1 (<1%)
		Edema ^b	72 (6%)	1 (<1%)	0
		Dolor de pecho	18 (2%)	2 (<1%)	0
	Poco común	Escalofríos	4 (<1%)	0	0
		Trastorno de la membrana mucosa	1 (<1%)	0	0

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
PAZITORZ COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 400 mg**

Investigación	Muy común	Incremento de alanino aminotransferasa	246 (21%)	84 (7%)	14 (1%)	
		Incremento de aspartato aminotransferasa	211 (18%)	51 (4%)	10 (<1%)	
	Común	Disminución 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%)	
		Disminución del conteo de células blancas ^d	51 (4%)	3 (<1%)	0	
		Aumento de la hormona estimulante de la tiroides en sangre	36 (3%)	0	0	
		Incremento amilasa	35 (3%)	7 (<1%)	0	
		Aumento de gammaglutamiltransferasa	31 (3%)	9 (<1%)	4 (<1%)	
		Incremento de presión sanguínea	15 (1%)	2 (<1%)	0	
		Incremento de urea en sangre	12 (1%)	1 (<1%)	0	
		Pruebas de función hepática anormal	12 (1%)	6 (<1%)	1(<1%)	
		Poco común	Aumento de las enzimas hepáticas	11 (<1%)	4 (<1%)	3 (<1%)
			Disminución de glucosa en sangre	7 (<1%)	0	1 (<1%)
	Electrocardiograma QT prolongado		7 (<1%)	2 (<1%)	0	
	Aumento de transaminasas		7 (<1%)	1 (<1%)	0	
	Prueba de función tiroidea anormal		3 (<1%)	0	0	
	Aumento de la presión arterial diastólica		2 (<1%)	0	0	
	Aumento de la presión arterial sistólica		1 (<1%)	0	0	

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL PAZITORZ COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 400 mg

† Reacción adversa relacionada con el tratamiento notificada durante el período posterior a la comercialización (informes de casos espontáneos y reacciones adversas de todos los estudios clínicos de Pazopanib).

* Reacción adversa relacionada con el tratamiento informada solo durante el período posterior a la comercialización. La frecuencia no puede ser estimado a partir de los datos disponibles.

Se han combinado los siguientes términos:

a Dolor abdominal, dolor abdominal superior y dolor abdominal inferior

b Edema, edema periférico, edema ocular, edema localizado y edema facial

c Disgeusia, ageusia e hipogeusia

d Disminución del recuento de glóbulos blancos, disminución del recuento de neutrófilos y disminución del recuento de leucocitos

e Disminución del apetito y anorexia

f Disfunción cardíaca, disfunción ventricular izquierda, insuficiencia cardíaca y miocardiopatía restrictiva

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

La neutropenia, la trombocitopenia y el síndrome de eritrodisestesia palmar-plantar se observaron con más frecuencia en pacientes de ascendencia asiática oriental.

Tabla 3: Reacciones adversas relacionadas con el tratamiento notificadas en estudios STS (n=382) o durante el período posterior a la comercialización

Sistema de clasificación de órgano	Frecuencia (todos los grados)	Reacciones adversas	Todos los grados (%)	Grado 3 n (%)	Grado 4 n (%)
Infecciones e infestaciones	Común	Infección gingival	4 (1%)	0	0
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)	Muy común	Dolor tumoral	121 (32%)	32 (8%)	0
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy común	Leucopenia	106 (44%)	3 (1%)	0
		Trombocitopenia	86 (36%)	7 (3%)	2 (<1%)
		Neutropenia	79 (33%)	10 (4%)	0
	Poco común	trombótico microangiopatía (incluidos los trombóticos) trombocitopénico púrpura y hemolítica síndrome urémico)	1 (<1%)	1 (<1%)	0
Desordenes endocrinos	Común	Hipertiroidismo	18 (5%)	0	0
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy común	Disminución del apetito ^e	108 (28%)	12 (3%)	0
	Común	Hipoalbuminemia ^f	81 (34%)	2 (<1%)	0

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
PAZITORZ COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 400 mg**

		Deshidratación	4 (1%)	2 (1%)	0
	Poco común	Hipomagnesemia	1 (<1%)	0	1 (<1%)
	Desconocido	Síndrome de lisis tumoral *	Desconocido	Desconocido	Desconocido
Desordenes psiquiátricos	Común	Insomnio	5 (1%)	1 (<1%)	0
Desordenes del sistema nervioso	Muy común	Disgeusia ^c	79 (21%)	0	0
		Dolor de cabeza	54 (14%)	2 (<1%)	0
	Común	Neuropatía sensorial periférica	30 (8%)	1 (<1%)	0
		Mareos	15 (4%)	0	0
	Poco común	Somnolencia	3 (<1%)	0	0
		Parestesia	1 (<1%)	0	0
Infarto cerebral		1 (<1%)	0	1 (<1%)	
Desordenes oculares	Común	Visión borrosa	15 (4%)	0	0
		Disfunción cardíaca ^g	21 (5%)	3 (<1%)	1 (<1%)
		Disfunción ventrículo cardíaco izquierdo	13 (3%)	3 (<1%)	0
		Bradicardia	4 (1%)	0	0
Desordenes cardíacos	Poco común	Infarto de miocardio	1 (<1%)	0	0
Desordenes vasculares	Muy común	Hipertensión	152 (40%)	26 (7%)	0
	Común	Sofoco	12 (3%)	0	0
		Tromboembólico venoso evento ^g	13 (3%)	4 (1%)	5 (1%)
		Enrojecimiento	4 (1%)	0	0
	Poco común	Hemorragia	2 (<1%)	1 (<1%)	0
	Raro	Aneurismas y disecciones arteriales	Desconocido	Desconocido	Desconocido
Desordenes respiratorios, torácicos y mediastínicos	Común	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%)	1 (<1%)
		Hipo	4 (1%)	0	0
	Poco común	Hemorragia pulmonar	4 (1%)	1 (<1%)	0
		Dolor orofaríngeo	4 (1%)	1 (<1%)	0
		Hemorragia bronquial	3 (<1%)	0	0
		Rinorrea	2 (<1%)	0	0
	Raro	hemoptisis	1 (<1%)	0	0
		pulmón intersticial enfermedad/neumonitis [†]	Desconocido	Desconocido	Desconocido
Desordenes gastrointestinales	Muy común	Diarrea	174 (46%)	17 (4%)	0
		Nauseas	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
	Común	Dispepsia	12 (3%)	0	0

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
PAZITORZ COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 400 mg**

		Flatulencia	5 (1%)	0	0
		Distensión abdominal	16 (4%)	2 (1%)	0
		Ulceración de boca	28 (2%)	3 (<1%)	0
		Boca seca	14 (4%)	0	0
		Hemorragia anal	4 (1%)	0	0
		Hemorragia bucal	5 (1%)	0	0
		Hemorragia rectal	2 (<1%)	0	0
		Melena	2 (<1%)	0	0
		Peritonitis	1 (<1%)	0	0
		Hemorragia gástrica	2 (<1%)	0	0
		Hemorragia gastrointestinal alta	1 (<1%)	1 (<1%)	0
		Hemorragia gastrointestinal	1 (<1%)	0	0
		Fístula entero cutánea	1 (<1%)	1 (<1%)	0
		Hemorragia esofágica	1 (<1%)	0	1 (<1%)
		Hemorragia retroperitoneal	1 (<1%)	0	0
		Perforación ileal	1 (<1%)	0	1 (<1%)
Desordenes hepatobiliares	Poco común	Función hepática anormal	2 (<1%)	0	1 (<1%)
	Desconocido	Ictericia	3 (<1%)	1 (<1%)	0
		Falla hepática*	Desconocido	Desconocido	Desconocido
Desordenes de piel y subcutáneos	Muy común	Cambio en color de pelo	93 (24%)	0	0
		Hiperpigmentación de la piel	80 (21%)	0	0
		Erupción exfoliativa	52 (14%)	2 (<1%)	0
	Común	Alopecia	30 (8%)	0	0
		Desordenes de la piel ^c	26 (7%)	4 (1%)	0
		Piel seca	21 (5%)	0	0
		Hiperhidrosis	18 (5%)	0	0
		Desordenes de las uñas	13 (3%)	0	0
		Prurito	11 (3%)	0	0
		Eritema	4 (1%)	0	0
	Poco común	Úlcera de la piel	3 (<1%)	1 (<1%)	0
		Erupciones	1 (<1%)	0	0
		Erupción papular	1 (<1%)	0	0
		Reacción de fotosensibilidad	1 (<1%)	0	0
		Síndrome de eritrodisestesia palmar-plantar	2 (<1%)	0	0
Desordenes musculoesqueléticos y de tejido conectivo	Común	Dolor musculoesquelético	35 (9%)	2 (<1%)	0
		Mialgia	28 (7%)	2 (<1%)	0
		Espasmo muscular	8 (2%)	0	0
	Poco común	Artralgia	2 (<1%)	0	0

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
PAZITORZ COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 400 mg**

Desordenes renales y urinarios	Poco común	Proteinuria	2 (<1%)	0	0
Desordenes del sistema reproductivo y mamas	Poco común	Menorragia	1 (<1%)	0	0
		Hemorragia vaginal	3 (<1%)	0	0
Desordenes generales y del sitio de administración	Muy común	Fatiga	178 (47%)	34 (9%)	1 (<1%)
	Común	Edema ^b	18 (5%)	1 (<1%)	0
		Dolor de pecho	12 (3%)	4 (1%)	0
		Escalofríos	10 (3%)	0	0
	Poco común	Inflamación mucosas ^c	1 (<1%)	0	0
		Astenia	1 (<1%)	0	0
Investigación	Muy común	Disminución de peso	86 (23%)	5 (1%)	0
	Común	Examen anormal de oído, nariz y garganta	29 (8%)	4 (1%)	0
		Incremento de alanino aminotransferasa	8 (2%)	4 (1%)	2 (<1%)
		Colesterol sanguíneo anormal	6 (2%)	0	0
		Incremento de aspartato aminotransferasa	(1%)	2 (<1%)	2 (<1)
		Aumento de gammaglutamiltransferasa	4 (1%)	0	3 (<1%)
	Desconocido	Incremento de bilirrubina sanguínea	2 (<1%)	0	0
		Incremento aspartato aminotransferasa	2 (<1%)	0	2 (<1)
		Incremento alanino aminotransferasa	1 (<1%)	0	1 (<1%)
		Disminución de conteo de plaquetas	1 (<1%)	0	1 (<1%)
		Prolongación electrocardiograma QT	2 (<1%)	1 (<1%)	0

†Reacción adversa relacionada con el tratamiento notificada durante el período posterior a la comercialización (informes de casos espontáneos y reacciones adversas de todos los estudios clínicos de Pazopanib).

*Reacción adversa relacionada con el tratamiento informada solo durante el período posterior a la comercialización.

La frecuencia no puede ser estimado a partir de los datos disponibles.

Se han combinado los siguientes términos:

a Dolor abdominal, dolor abdominal superior y dolor gastrointestinal

b Edema, edema periférico y edema palpebral

c La mayoría de estos casos fueron síndrome de eritrodismesia palmar-plantar

d Eventos tromboembólicos venosos: incluye los términos trombosis venosa profunda, embolia pulmonar y trombosis

e La mayoría de estos casos describen mucositis

f La frecuencia se basa en tablas de valores de laboratorio de VEG110727 (N=240). Estos fueron reportados como adversos

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
PAZITORZ COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 400 mg**

eventos con menos frecuencia por parte de los investigadores que lo indicado por las tablas de valores de laboratorio.

g Eventos de disfunción cardíaca: incluye disfunción del ventrículo izquierdo, insuficiencia cardíaca y enfermedad restrictiva.

miocardiopatía

h La frecuencia se basa en los eventos adversos informados por los investigadores. Las anomalías de laboratorio se informaron como

eventos adversos con menor frecuencia según los investigadores que lo indicado por las tablas de valores de laboratorio.

La neutropenia, la trombocitopenia y el síndrome de eritrodisestesia palmar-plantar se observaron con más frecuencia en pacientes de ascendencia asiática oriental.

Población pediátrica

El perfil de seguridad en pacientes pediátricos fue similar al informado con Pazopanib en adultos en las indicaciones aprobadas según los datos de 44 pacientes pediátricos del estudio de fase I ADVL0815 y 57 pacientes pediátricos del estudio de fase II PZP034X2203.

Sobredosis

Se han evaluado dosis de Pazopanib de hasta 2000 mg en estudios clínicos. Se observaron fatiga de grado 3 (toxicidad limitante de la dosis) e hipertensión de grado 3 en 1 de 3 pacientes que recibieron dosis de 2000 mg y 1000 mg al día, respectivamente.

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

Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: agentes antineoplásicos, inhibidores de la proteína quinasa, otros inhibidores de la proteína quinasa

Mecanismo de acción

Pazopanib es un potente inhibidor multidiario de la tirosina quinasa (TKI) administrado por vía oral de los receptores del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR) -1, -2 y -3, factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR) $-\alpha$ y $-\beta$, y receptor del factor de células madre (c-KIT), con valores de IC50 de 10, 30, 47, 71, 84 y 74 nM, respectivamente. En experimentos preclínicos, Pazopanib inhibió de forma dependiente de la dosis la autofosforilación inducida por ligandos 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 pulmones de ratones, la angiogénesis en varios modelos animales y el crecimiento de múltiples xenoinjertos de tumores humanos en ratones.

Farmacogenómica

En un metaanálisis farmacogenético de datos de 31 estudios clínicos de Pazopanib administrado como monoterapia o en combinación con otros agentes, ALT >5 x LSN (NCI CTC Grado 3) ocurrió en el 19% de los portadores del alelo HLA-B*57:01 y en el 10% de los no transportistas. En este conjunto de datos, 133/2235 (6%) de los pacientes portaban el alelo HLA-B*57:01.

Propiedades farmacocinéticas

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
PAZITORZ COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 400 mg**

Bioequivalencia : **Este medicamento ha demostrado equivalencia terapéutica.**

Absorción

Tras la administración oral de una dosis única de 800 mg de Pazopanib a pacientes con tumores sólidos, se obtuvo una concentración plasmática máxima (C_{máx}) de aproximadamente 19 ± 13 µg/mL después de una mediana de 3,5 horas (rango 1,0-11,9 horas) y un AUC_{0-∞} de aproximadamente 650 ± 500 µg.h/mL. La dosificación diaria da como resultado un aumento de 1,23 a 4 veces en AUC_{0-T}.

No hubo un aumento consistente en el AUC o la C_{máx} con dosis de Pazopanib superiores a 800 mg.

La exposición sistémica a Pazopanib aumenta cuando se administra con alimentos. La administración de Pazopanib con una comida rica en grasas o baja en grasas da como resultado un aumento de aproximadamente 2 veces en el AUC y la C_{máx}. Por lo tanto, Pazopanib debe administrarse al menos dos horas después de las comidas o al menos una hora antes de las comidas.

La administración de un comprimido triturado de 400 mg de Pazopanib aumentó el AUC(0-72) en un 46% y la C_{máx} en aproximadamente 2 veces y disminuyó el t_{max} en aproximadamente 2 horas en comparación con la administración del comprimido completo. Estos resultados indican que la biodisponibilidad y la tasa de absorción oral de Pazopanib aumentan después de la administración del comprimido triturado en relación con la administración del comprimido completo.

Distribución

La unión de Pazopanib a la proteína plasmática humana in vivo fue superior al 99% sin dependencia de la concentración en el rango de 10-100 µg/mL. Los estudios in vitro sugieren que Pazopanib es un sustrato para P-gp y BCRP.

Biotransformación

Los resultados de los estudios in vitro demostraron que el metabolismo de Pazopanib está mediado principalmente por CYP3A4, con contribuciones menores de CYP1A2 y CYP2C8. Los cuatro metabolitos principales de Pazopanib representan solo el 6% de la exposición en plasma. Uno de estos metabolitos inhibe la proliferación de células endoteliales de la vena umbilical humana estimuladas por VEGF con una potencia similar a la de Pazopanib, los otros son de 10 a 20 veces menos activos. Por lo tanto, la actividad de Pazopanib depende principalmente de la exposición de los padres a Pazopanib.

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 es principalmente a través de las heces y la eliminación renal representa <4% de la dosis administrada.

Poblaciones especiales**Insuficiencia renal**

Los resultados indican que menos del 4% de una dosis de Pazopanib administrada por vía oral se excreta en la orina como Pazopanib y metabolitos. Los resultados del modelo farmacocinético poblacional (datos de sujetos con valores CLCR basales que oscilan entre 30,8 mL/min y 150 mL/min) indicaron que es poco

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
PAZITORZ COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 400 mg**

probable que la insuficiencia renal tenga un efecto clínicamente relevante en la farmacocinética de Pazopanib. No es necesario ajustar la dosis en pacientes con aclaramiento de creatinina superior a 30 mL/min. Se recomienda precaución en pacientes con aclaramiento de creatinina por debajo de 30 mL/min ya que no hay experiencia con Pazopanib en esta población de pacientes.

Leve

La mediana de la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC(0-24) de Pazopanib en estado estacionario en pacientes con anomalías leves en los parámetros hepáticos (definidos como bilirrubina normal y cualquier grado de elevación de ALT o como una elevación de la bilirrubina hasta 1,5 x LSN independientemente del valor de ALT) tras la administración de 800 mg una vez al día son similares a la mediana en pacientes con función hepática normal. Pazopanib 800 mg una vez al día es la dosis recomendada en pacientes con anomalías leves en las pruebas hepáticas séricas.

Moderado

La dosis máxima tolerada de Pazopanib (MTD) en pacientes con insuficiencia hepática moderada (definida como una elevación de la bilirrubina >1,5 x a 3 x LSN independientemente de los valores de ALT) fue de 200 mg una vez al día. La mediana de los valores de $C_{m\acute{a}x}$ y AUC(0-24) en estado estacionario después de la administración de 200 mg de Pazopanib una vez al día en pacientes con insuficiencia hepática moderada fue de aproximadamente 44% y 39%, de los valores medianos correspondientes después de la administración de 800 mg una vez al día en pacientes con función hepática normal, respectivamente.

Según los datos de seguridad y tolerabilidad, la dosis de Pazopanib debe reducirse a 200 mg una vez al día en sujetos con insuficiencia hepática moderada.

Severo

La mediana de los valores de $C_{m\acute{a}x}$ y AUC(0-24) en estado estacionario después de la administración de 200 mg de Pazopanib una vez al día en pacientes con insuficiencia hepática grave fueron aproximadamente el 18% y el 15% de los valores medianos correspondientes después de la administración de 800 mg una vez al día en pacientes con función hepática normal. En base a la exposición reducida y la reserva hepática limitada, no se recomienda Pazopanib en pacientes con insuficiencia hepática grave (definida como bilirrubina total >3 X LSN, independientemente de cualquier nivel de ALT).

Tabla 4: Mediana de la farmacocinética de Pazopanib en estado estacionario medida en sujetos con insuficiencia hepática.

Grupo	Dosis investigada	$C_{m\acute{a}x}$ ($\mu\text{g/mL}$)	ABC (0-24) ($\mu\text{g} \times \text{h/mL}$)	Dosis recomendada
Función hepática normal	800 mg DO	52.0 (17.1-85.7)	888.2 (345.5-1482)	800 mg DO
Leve HI	800 mg DO	33.5 (11.3-104.2)	774.2 (214.7-2034.4)	800 mg DO
Moderada HI	200 mg DO	22.2 (4.2-32.9)	256.8 (65.7-487.7)	200 mg DO
Severa HI	200 mg DO	9.4 (2.4-24.3)	130.6 (46.9-473.2)	No recomendado

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
PAZITORZ COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 400 mg**

DO: una vez al día

Población pediátrica

Tras la administración de Pazopanib 225 mg/m² (como suspensión oral) en pacientes pediátricos, los parámetros farmacocinéticos (C_{máx}, T_{max} y AUC) fueron similares a los notificados previamente en pacientes adultos tratados con 800 mg de Pazopanib. Los resultados no indicaron diferencias marcadas en el aclaramiento de Pazopanib, normalizado por área de superficie corporal, entre niños y adultos.

CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO DEL MEDICAMENTO

Mantener en su envase original a no más de 25°C

Mantener los envases fuera de la mirada y alcance de los niños

Revise regularmente el vencimiento de sus medicamentos, el que viene indicado en los envases generalmente con mes y año de caducidad. La expiración es el último día del mes indicado, salvo que se señale una fecha específica.

No elimine sus medicamentos vencidos o en desuso por el inodoro, el desagüe o la basura. Consulte a su farmacéutico la mejor manera de eliminar estos residuos. Así estará contribuyendo a proteger el medio ambiente.

INFORMACIÓN ADICIONAL

Aspecto del producto y contenido del envase

PAZITORZ se presenta como comprimidos recubiertos envasados en Blíster PVC-PVDC (incoloro-transparente) /Aluminio impreso y/o en frascos de Polietileno de alta densidad, rotulados, con tapa de Polipropileno.

PAZITORZ se encuentra disponible en presentaciones de 200 y 400 mg.

Los comprimidos recubiertos de 200 mg son tienen forma de cápsula, son de color rosado, con un "200" grabado en una cara.

Los comprimidos recubiertos de 400 mg tienen forma de cápsula, son de color blanco, con un "400" grabado en una cara.

Período de eficacia: 24 Meses

Contenido de los envases: Estuches con 10 a 150 comprimidos recubiertos.

Fabricante y titular del registro sanitario.

PAZITORZ es fabricado por PharOS MT Ltd, HF62X Hal Far Industrial Estate, Birzebbugia, BBG3000, Malta.

PAZITORZ es importado por Dr. Reddy's Laboratories de Chile S.p.a., Badajoz N°130 Oficina 402, Las Condes, Santiago, titular del registro sanitario.