

INIBCO® PAZOPANIB (COMO CLORHIDRATO) 200 y 400 mg Comprimidos Recubiertos

Industria Argentina

Venta Bajo Receta Archivada

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto de INIBCO® 200 mg contiene:

Pazopanib (como clorhidrato) *.....200 mg
Excipientes: Sorbitol 62,1 mg, Almidón glicolato sódico 19,0 mg, Povidona K30 19,0 mg, Estearil fumarato de sodio 3,2 mg, Hipromelosa 2910/5** 3,3 mg, Polietilenglicol 8000** 0,9 mg, Talco** 3,3 mg, Lactosa monohidrato** 1,6 mg, Dióxido de titanio** 0,84 mg, Óxido de hierro rojo** 0,06 mg.

**Equivalente a 216,7 mg de pazopanib clorhidrato*

*** Se refiere a los componentes del Opadry II rosado*

Cada comprimido recubierto de INIBCO® 400 mg contiene:

Pazopanib (como clorhidrato) *.....400 mg
Excipientes: Sorbitol 124,2 mg, Almidón glicolato sódico 38,0 mg, Povidona K30 38,0 mg, Estearil fumarato de sodio 6,4 mg, Hipromelosa 2910/5** 6,47 mg, Polietilenglicol 8000** 1,77 mg, Talco** 4,23 mg, Lactosa monohidrato** 3,3 mg, Dióxido de titanio** 4,23 mg.

**Equivalente a 433,4 mg de pazopanib clorhidrato*

*** Se refiere a los componentes del Opadry II blanco*

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Agente antineoplásico, otros agentes antineoplásicos, inhibidor de la proteína quinasas. 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 han recibido previamente tratamiento con quimioterapia para tratar su enfermedad metastásica o en aquellos pacientes adultos cuya enfermedad ha progresado en los 12 meses posteriores al tratamiento neo-adyuvante y/o adyuvante.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES

Propiedades farmacodinámicas

Mecanismo de acción

Pazopanib es un potente inhibidor de varias tirosinaquinasas, que se administra por vía oral e inhibe los receptores 1 y 3 del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGFR), los receptores α y β del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR-α y PDGFR-β) y el receptor del factor de crecimiento de células madre (c-KIT) con valores de CI50 de 10, 30, 47, 71, 84 y 74 nM, respectivamente. En los experimentos preclínicos el pazopanib inhibió de forma dependiente de la dosis la autofosforilación de los receptores VEGFR-2, c-KIT y PDGFR-β inducida por los respectivos ligandos en las células. Pazopanib inhibió *in vivo* la fosforilación del VEGFR-2 inducida por el VEGF en pulmones de ratones, la angiogénesis en diversos modelos animales y el crecimiento de diferentes xenotransplantes tumorales humanos en ratones.

Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Tras la administración oral de una dosis única de 800 mg de pazopanib a pacientes con tumores sólidos, se obtuvo la concentración plasmática máxima (C_{max}) de aproximadamente 19 ± 13 µg/ml tras una mediana de 3,5 horas (intervalo 1,0 -11,9 horas) y se obtuvo un AUC_{0-∞} de aproximadamente 650 ± 500 µg.h/ml. La dosis diaria produjo un aumento de entre 1,23 a 4 veces el AUC_{0-∞}.

No hubo un aumento constante en el AUC o en la C_{max}, a dosis de pazopanib mayores de 800 mg. La exposición sistémica al pazopanib se ve incrementada cuando se administra con alimentos. La administración de pazopanib con alimentos de alto o bajo tenor gras produce un aumento de aproximadamente el doble del AUC y la C_{max}. Por lo tanto, el pazopanib debe administrarse al menos una hora antes o dos horas después 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_{max} aproximadamente al doble y redujo el t_{max} en aproximadamente 2 horas en comparación con la administración del comprimido entero. Estos resultados indican que la biodisponibilidad y la velocidad de absorción oral del pazopanib aumentan tras la administración del comprimido triturado en comparación con la administración del comprimido entero por lo tanto, debido a la posibilidad de que aumente la exposición al fármaco, los comprimidos no deben triturarse ver "POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN MODO ADMINISTRACIÓN").

Distribución

La unión de pazopanib a proteínas plasmáticas humanas *in vivo* fue mayor del 99%, independientemente de la concentración, en el intervalo de 10-100 µg/ml. Los estudios *in vitro* sugieren que pazopanib es sustrato de la glicoproteína P (P-gp) y de la proteína resistente al cáncer de mama (BCRP).

Metabolismo

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 del 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 lo tanto la actividad de pazopanib depende principalmente de la exposición a la molécula original.

Eliminación

Pazopanib se elimina lentamente, con una vida 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 estudio farmacocinético poblacional (sujetos con diversos tipos de cáncer la depuración de creatinina de 30,8 a 150 ml/min) indicaron que es improbable que la insuficiencia renal tenga un efecto clínicamente relevante en la farmacocinética de pazopanib. No se prevé que la insuficiencia renal altere la exposición al pazopanib, por lo que no es necesario ajustar la dosis de los pacientes con una depuración de creatinina 30 ml/min.

Insuficiencia hepática

Las medianas de la C_{max} y el AUC (0-24) del pazopanib en el estado estacionario en los pacientes con insuficiencia hepática leve (definida bien como una bilirrubinemia normal y cualquier grado de aumento de la ALAT o bien como un aumento de la bilirrubinemia de hasta 1,5 veces el LSN independientemente del valor de la ALAT) tras una dosis diaria de 800 mg al día son similares a las medianas de los pacientes sin insuficiencia hepática. En pacientes con alteraciones leves de las pruebas hepáticas en suero, la dosis recomendada es de 800 mg de pazopanib una vez al día.

La dosis máxima tolerada del pazopanib (DMT) en los pacientes con insuficiencia hepática moderada (definida como un aumento de la bilirrubinemia superior a entre 1,5 y 3 veces el LSN independientemente de los valores de la ALAT) fue de 200 mg un vez al día. Las medianas de los valores de la C_{max} y del AUC (0-24) en el estado estacionario tras la administración de 200 mg de pazopanib una vez al día en sujetos con insuficiencia hepática moderada fueron aproximadamente el 44% y el 39% de los correspondientes valores de medianos tras la administración de 800 mg una vez al día a sujetos con la función hepática normal. En pacientes con alteraciones moderadas de las pruebas hepáticas en suero, la dosis recomendada es de 200 mg de pazopanib una vez al día. Los valores de la mediana de C_{max} yAUC (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 veces el LSN independientemente de los valores de la ALAT).

POSOLOGÍA/ DOSIFICACIÓN Y MODO DE ADMINISTRACIÓN Adultos

La dosis recomendada de pazopanib es de 800 mg por vía oral una vez al día.

Modificaciones de la dosis

Las modificaciones de la dosis, ya sea un aumento o una reducción, se deben hacer de forma escalonada de 200 mg según la tolerabilidad individual, con el fin de manejar las reacciones adversas. La dosis de pazopanib no debe excederse de 800 mg.

Poblaciones especiales

Población pediátrica

No se ha comprobado ni la seguridad ni la eficacia en niños.

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 edad avanzada.

Insuficiencia renal

No se prevé que la insuficiencia renal tenga un efecto clínicamente importante sobre la farmacocinética del pazopanib dada la escasa eliminación renal de la sustancia activa y de sus metabolitos (ver "Eliminación"). No es necesario ajustar la dosis de los pacientes con una depuración de la creatinina ≥ 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 bien como valores normales de bilirrubina y cualquier grado de elevación de alanina aminotransferasa (ALAT) o bien como 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 del valor de ALT).

No se ha recomendado pazopanib en pacientes con insuficiencia hepática grave (definida como bilirrubina total < 3 veces LSN independientemente del valor de ALT).

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

ADVERTENCIAS

Efectos hepáticos

Se han referido casos de insuficiencia hepática (algunos de ellos mortales) durante la utilización del 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 (bilirrubina normal con cualquier grado de elevación de ALT, o bilirrubina elevada hasta 1,5 veces LSN independientemente de los niveles de ALT). Se recomienda una reducción 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 del valor de ALT).

Pazopanib no se recomienda con insuficiencia hepática grave (bilirrubina total < 3 veces LSN independientemente del valor 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 los ensayos clínicos con el pazopanib se ha observado un aumento de las aminotransferasas séricas (ALAT, alanina-aminotransferasa, ASAT, aspartato-aminotransferasa) y de la bilirrubina. En la mayoría de los casos se han notificado aumentos aislados de la ALAT y la ASAT sin ningún aumento simultáneo de la fosfatasa alcalina ni de la bilirrubina. Los pacientes de más de 60 años pueden correr un mayor riesgo de aumento de la ALAT superior al triple del LSN. Los pacientes portadores del alelo HLA-B*57:01 también corren un mayor riesgo de aumento de la ALAT asociado a la administración del pazopanib. Debe vigilarse la función hepática de todos los sujetos tratados con pazopanib, independientemente de su genotipo o su edad. La gran mayoría (más del 90%) de todos los aumentos de las aminotransferasas de cualquier grado tuvieron lugar durante las primeras 18 semanas. Los grados se basan en la versión 3 de

los criterios terminológicos comunes para los eventos adversos del National Cancer Institute estadounidense (CTCAE del NCI).

Es preciso vigilar la serología hepática antes de comenzar el tratamiento con pazopanib y en las semanas 3, 5, 7 y 9. A partir de entonces, se hará el seguimiento en el mes 3 y el mes 4 y siempre que esté clínicamente indicado. Debe hacerse un seguimiento periódico y luego continuar después del mes 4.

Se indican las siguientes directrices para los pacientes con valores iniciales de la bilirrubina total 1,5 veces el LSN y de la ASAT y la ALAT ≤2 veces el LSN.

• Los pacientes con aumentos aislados de la ALAT de entre 3 veces y 8 veces el LSN pueden seguir recibiendo el pazopanib con un seguimiento semanal de la función hepática hasta que la ALAT vuelva al grado 1 (según los CTCAE del NCI) o a los valores iniciales.

• Debe interrumpirse el tratamiento con pazopanib de los pacientes con concentraciones de ALAT de más de 8 veces el LSN hasta que los valores vuelvan al grado 1 (según los CTCAE del NCI) o a la situación inicial. Si se considera que los posibles beneficios de reanudar el tratamiento con pazopanib justifican el riesgo de hepatotoxicidad, podrá reanudarse la administración del medicamento con una dosis reducida de 400 mg una vez al día y deberán efectuarse pruebas de serología hepática cada semana durante 8 semanas. Si tras reanudar el tratamiento con pazopanib vuelven a producirse aumentos de la ALAT superiores al triple del LSN, es necesario suspender el tratamiento de forma permanente.

• Si se producen aumentos de la ALAT superiores al triple del LSN de forma concurrente con aumentos de la bilirrubina superiores al doble del LSN es necesario suspender definitivamente la administración de pazopanib. Debe hacerse un seguimiento de los pacientes hasta que los valores vuelvan al grado 1 (según los CTCAE del NCI) o a la situación inicial. El pazopanib es inhibidor de la UGT1A1. Podría sobrevenir una hiperbilirrubinemia indirecta leve en los pacientes con síndrome de Gilbert. Los pacientes que solo padecen una hiperbilirrubinemia indirecta leve, un síndrome de Gilbert presunto o confirmado y un aumento superior al triple del LSN deben tratarse siguiendo las recomendaciones descritas para los casos de aumentos aislados de la ALAT. El uso simultáneo de pazopanib y la simvastatina aumenta el riesgo de elevación de la ALAT y debe hacerse con precaución y con un seguimiento estrecho. Más allá de recomendar que los pacientes con disfunción hepática leve reciban un tratamiento con 800 mg de pazopanib una vez al día y de reducir la dosis inicial de los pacientes con disfunción hepática moderado a 200 mg al día no se ha formulado ninguna otra directriz específica de modificación de la dosis en función de los resultados de las pruebas de serología hepática durante el tratamiento de los pacientes con disfunción hepática preexistente.

Hipertensión

En los ensayos clínicos con el pazopanib se han producido casos de hipertensión, entre ellos crisis hipertensivas. Es preciso controlar adecuadamente la presión arterial antes de empezar el tratamiento con pazopanib. Debe vigilarse la hipertensión el paciente poco después de empezar el tratamiento (a más tardar una semana después de que comience a recibir el pazopanib) y luego con regularidad para el control de la presión arterial, y se deberá administrar un tratamiento antihipertensor convencional combinado con una reducción de la dosis de pazopanib o la suspensión de la administración de pazopanib en caso de que esté clínicamente justificado. La hipertensión (presión arterial sistólica150 mm Hg o presión arterial diastólica 100 mm Hg) aparece en las primeras fases del tratamiento con pazopanib (aproximadamente el 40% de los casos se presentaron el día 9 y entorno al 90% tuvieron lugar durante las primeras 18 semanas). Debe suspenderse el tratamiento con pazopanib si existen indicios de crisis hipertensiva o si la hipertensión es severa y persiste a pesar de administrar un tratamiento antihipertensivo y de reducir la dosis de pazopanib.

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

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

Enfermedad pulmonar intersticial/Neumonitis

Se ha notificado la aparición de neuropatía intersticial, que puede ser mortal, asociada al uso del pazopanib. Debe hacerse un seguimiento de los pacientes para detectar posibles síntomas pulmonares indicativos de neuropatía intersticial y neumonitis y suspenderse el tratamiento con pazopanib en aquellos que manifiesten estos trastornos.

Disfunción cardíaca/ Falla cardíaca

Se deben tener en cuenta los riesgos y beneficios de pazopanib antes de iniciar el tratamiento en pacientes con disfunción cardíaca preexistente. No se ha estudiado la seguridad y la farmacocinética de pazopanib en pacientes con falla cardíaca de moderado a grave o en aquellos con fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) por debajo de lo normal.

En los ensayos clínicos con pazopanib se han presentado casos de disfunción cardíaca como insuficiencia cardíaca congestiva y una reducción de la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI). Se detectó una insuficiencia cardíaca congestiva en el 0,5% de los sujetos con STB. Se observaron reducciones de la FEVI en sujetos que disponían de una medición posterior a la inicial en el 11% de los sujetos del grupo del pazopanib en comparación con el 5% del grupo del placebo.

Algunos sujetos del grupo del pazopanib sufrieron una hipertensión concurrente que pudo haber exacerbado la disfunción cardíaca de los pacientes susceptibles (p. ej. los que habían recibido un tratamiento previo con antraccíclinas) al aumentar la poscarga.

Es necesario vigilar y tratar de inmediato la presión arterial mediante un tratamiento antihipertensivo combinado con la modificación de la dosis de pazopanib (en este último caso hay que interrumpir la dosis y reanudar la administración con una dosis menor basándose en el razonamiento clínico). Es preciso supervisar atentamente a los pacientes para detectar posibles síntomas y signos de insuficiencia cardíaca congestiva. Se recomienda determinar al inicio y luego a intervalos periódicos la FEVI de los pacientes susceptibles de sufrir una disfunción cardíaca.

Prolongación del intervalo QT y Torsade de Pointes

En estudios clínicos con pazopanib se observaron casos de prolongación del intervalo QT y Torsade de Pointes. Pazopanib se debe utilizar con precaución en pacientes con un historial de prolongación de intervalo QT, en pacientes que tomen antiarrítmicos u otros medicamentos que puedan prolongar el intervalo QT y en pacientes con una importante enfermedad cardíaca preexistente. Mientras se está tomando pazopanib se recomienda la monitorización basal y periódica de los electrocardiogramas y el mantenimiento de los niveles de electrolitos (ej. calcio, magnesio, potasio) dentro de los rangos normales.

Eventos trombóticos arteriales

En ensayos clínicos con pazopanib se observaron casos de infarto de miocardio, isquemia miocárdica, accidente cerebrovascular isquémico, y accidente isquémico transitorio. Se han observado casos fatales. 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 tenido 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.

Eventos tromboembólicos venosos

En los estudios clínicos con pazopanib se han producido eventos 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 estudios 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 la remisión de los efectos de la MAT. Pazopanib no está indicado para su uso en combinación con otros medicamentos.

Eventos hemorrágicos

En estudios clínicos con pazopanib se han notificado eventos hemorrágicos. Se han producido eventos hemorrágicos, alguno de ellos 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 importante de hemorragia.

Perforaciones y fistulas gastrointestinales

En estudios clínicos con pazopanib se han producido casos de perforación gastrointestinal o fistula (ver "REACCIONES ADVERSAS"). Se han producido perforaciones gastrointestinales mortales. Pazopanib se debe utilizar con precaución en pacientes con riesgo de perforaciones gastrointestinales o fistula.

Cicatrización de las heridas

No se han realizado estudios formales sobre el efecto de pazopanib en la cicatrización de las 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 estudios clínicos con pazopanib se han producido casos de hipotiroidismo. Se recomienda efectuar un seguimiento proactivo 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 de la función tiroidea y tratarla como una práctica médica estándar.

Proteinuria

En estudios 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 del neumotórax.

Población pediátrica

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

Infecciones

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

Combinación con otros tratamientos anti cancerigenos sistémicos

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

Embarazo

En estudios preclínicos en animales se ha observado toxicidad reproductiva (ver "Datos sobre toxicidad preclínica" "Carcinogénesis, mutagénesis, alteración de la fertilidad"). Si se usa pazopanib durante el embarazo, o si la paciente se queda embarazada durante el tratamiento con pazopanib, se debe explicar a la paciente el riesgo potencial para el feto. Se debe aconsejar a las mujeres en edad fértil evitar quedar embarazadas durante el tratamiento con pazopanib.

Interacciones

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

Se debe evitar el tratamiento concomitante con inductores de CYP34A debido al riesgo de disminuir la exposición a pazopanib.

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

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

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

PRECAUCIONES

Interacciones

Efectos de otros medicamentos sobre pazopanib

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

Inhibidores de CYP3A4, P-gp, BCRP

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

La administración simultánea de pazopanib (400 mg una vez al día) con ketoconazol (400 mg una vez al día), un inhibidor potente de la CYP3A4 y la GPP, durante cinco días consecutivos derivó un aumento del 66% del AUC (0-24) media y del 45% de la C_{max} media del pazopanib en comparación con la administración de pazopanib en monoterapia (400 mg al día durante siete días). La C_{max} y el AUC del pazopanib aumentan de forma menos proporcional a la dosis en la

gama de 50 mg a 2000 mg. Por lo tanto, una reducción de la dosis a 400 mg de pazopanib una vez al día en presencia de inhibidores potentes de la CYP3A4 resultará, en la mayoría de los casos, en una exposición sistémica similar a la observada después de la administración de 800 mg de pazopanib una vez al día. Sin embargo, algunos pacientes pueden presentar una exposición sistémica al pazopanib superior a la observada tras la administración de 800 mg de pazopanib solo.

La administración conjunta del pazopanib con otros inhibidores potentes de la familia de las CYP3A4 (p. ej. el itraconazol, la claritromicina, el atazanavir, el indinavir, la nefazodona, el neflinavir, el ritonavir, el saquinavir, la telitromicina y el voriconazol) pueden aumentar las concentraciones de pazopanib. El jugo de pomelo también puede aumentar las concentraciones plasmáticas de pazopanib. La administración de 1500 mg de lapatinib, un sustrato y un inhibidor leve de la CYP3A4, la GPP y la BCRP, con 800 mg de pazopanib provocó un aumento de aproximadamente el 50% al 60% del AUC(0-24) media y la C_{max} media de pazopanib en comparación con la administración de 800 mg de pazopanib en monoterapia. La administración conjunta de pazopanib con un inhibidor de la CYP3A4, la GPP y la BCRP como el lapatinib causará un aumento de las concentraciones plasmáticas de pazopanib.

Es necesario evitar la administración simultánea de pazopanib con un inhibidor potente de la CYP3A4. Si no hay ninguna alternativa médica aceptable a la administración de un inhibidor potente de la CYP3A4, la dosis de pazopanib debe reducirse a 400 mg al día durante su administración conjunta. Puede contemplarse reducir nuevamente la dosis si se manifiestan eventos farmacológicos adversos.

Debe evitarse la combinación de pazopanib con inhibidores potentes de la GPP o la BCRP; de lo contrario, se recomienda escoger otro medicamento concomitante que inhiba mínimamente o que no inhiba en absoluto la GPP y la BCRP.

Inductores de la CYP3A4

Los inductores de la CYP3A4 como la rifampicina pueden reducir 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. Se recomienda escoger otro medicamento concomitante con un efecto inductor enzimático mínimo o nulo.

Efectos del pazopanib en los sustratos del CYP

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto de INIBCO® 200 mg contiene:

Pazopanib (como clorhidrato) *.....200 mg
Excipientes: Sorbitol 62,1 mg, Almidón glicolato sódico 19,0 mg, Povidona K30 19,0 mg, Estearil fumarato de sodio 3,2 mg, Hipromelosa 2910/5** 3,3 mg, Polietilenglicol 8000** 0,9 mg, Talco** 3,3 mg, Lactosa monohidrato** 1,6 mg, Dióxido de titanio** 0,84 mg, Óxido de hierro rojo** 0,06 mg.

**Equivalente a 216,7 mg de pazopanib clorhidrato*

***Se refiere a los componentes del Opadry II rosa*

Cada comprimido recubierto de INIBCO® 400 mg contiene:

Pazopanib (como clorhidrato)*400 mg
Excipientes: Sorbitol 124,2 mg, Almidón glicolato sódico 38,0 mg, Povidona K30 38,0 mg, Estearil fumarato de sodio 6,4 mg, Hipromelosa 2910/5** 6,47 mg, Polietilenglicol 8000** 1,77 mg, Talco** 4,23 mg, Lactosa monohidrato** 3,3 mg, Dióxido de titanio** 4,23 mg.

**Equivalente a 433,4 mg de pazopanib clorhidrato*

***Se refiere a los componentes del Opadry II blanco*

ACCIONE TERAPÉUTICA

Agente antineoplásico, otros agentes antineoplásicos, inhibidor de la proteína quinasa. 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 han recibido previamente tratamiento con quimioterapia para tratar su enfermedad metastásica o en aquellos pacientes adultos cuya enfermedad ha progresado en los 12 meses posteriores al tratamiento neo-adyuvante y/o adyuvante.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEADAES

Propiedades farmacodinámicas

Mecanismo de acción

Pazopanib es un potente inhibidor de varias tirosinaquinasas, que se administra por vía oral e inhibe los receptores α 1, 2 y 3 del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGFR), los receptores α y β del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR-α y PDGFR-β) y el receptor del factor de crecimiento de células madre (c-KIT) con valores de CI50 de 10, 30, 47, 71, 84 y 74 nM, respectivamente. En los experimentos preclínicos el pazopanib inhibió de forma dependiente de la dosis la autofosforilación de los receptores VEGFR-2, c-KIT y PDGFR-β inducida por los respectivos ligandos en las células. Pazopanib inhibió *in vivo* la fosforilación del VEGFR-2 inducida por el VEGF en pulmones de ratones, la angiogénesis en diversos modelos animales y el crecimiento de diferentes xenotransplantes tumorales humanos en ratones.

Propiedades farmacocinéticas

Absorción

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

La exposición sistémica al pazopanib se ve incrementada cuando se administra con alimentos. La administración de pazopanib con alimentos de alto o bajo tenor graso produce un aumento de aproximadamente el doble delAUC y la C_{max}. Por lo tanto, el pazopanib debe administrarse al menos una hora antes o dos horas después 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_{max} aproximadamente al doble y redujo el t_{max} en aproximadamente 2 horas en comparación con la administración del comprimido entero. Estos resultados indican que la biodisponibilidad y la velocidad de absorción oral del pazopanib aumentan tras la administración del comprimido triturado en comparación con la administración del comprimido entero por lo tanto, debido a la posibilidad de que aumente la exposición al fármaco, los comprimidos no deben triturarse ver "POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN MODO ADMINISTRACIÓN").

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 la glicoproteína P (P-gp) y de la proteína resistente al cáncer de mama (BCRP).

Metabolismo

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 del 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 lo tanto la actividad de pazopanib depende principalmente de la exposición a la molécula original.

Eliminación

Pazopanib se elimina lentamente, con una vida 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 estudio farmacocinético poblacional (sujetos con diversos tipos de cáncer la depuración de creatinina de 30,8 a 150 ml/min) indicaron que es improbable que la insuficiencia renal tenga un efecto clínicamente relevante en la farmacocinética de pazopanib. No se prevé que la insuficiencia renal altere la exposición al pazopanib, por lo que no es necesario ajustar la dosis de los pacientes con una depuración de creatinina 30 ml/min.

Insuficiencia hepática

Las medianas de la C_{max} y el AUC (0-24) del pazopanib en el estado estacionario en los pacientes con insuficiencia hepática leve (definida bien como una bilirubinemia normal y cualquier grado de aumento de la ALAT o bien como un aumento de la bilirrubinemia de hasta 1,5 veces el LSN independientemente del valor de la ALAT) tras una dosis diaria de 800 mg al día son similares a las medianas de los pacientes sin insuficiencia hepática. En pacientes con alteraciones leves de las pruebas hepáticas en suero, la dosis recomendada es de

800 mg de pazopanib una vez al día.

La dosis máxima tolerada del pazopanib (DMT) en los pacientes con insuficiencia hepática moderada (definida como un aumento de la bilirrubinemia superior a entre 1,5 y 3 veces el LSN independientemente de los valores de la ALAT) fue de 200 mg un vez al día. Las medianas de los valores de la C_{max} y delAUC (0-24) en el estado estacionario tras la administración de 200 mg de pazopanib una vez al día en sujetos con insuficiencia hepática moderada fueron aproximadamente el 44% y el 39% de los correspondientes valores de medianos tras la administración de 800 mg una vez al día a sujetos con la función hepática normal. En pacientes con alteraciones moderadas de las pruebas hepáticas en suero, la dosis recomendada es de 200 mg de pazopanib una vez al día.

Los valores de la mediana de C_{max} yAUC (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 veces el LSN independientemente de los valores de la ALAT).

POSOLOGÍA/ DOSIFICACIÓN Y MODO DE ADMINISTRACIÓN Adultos

La dosis recomendada de pazopanib es de 800 mg por vía oral una vez al día.

Modificaciones de la dosis

Las modificaciones de la dosis, ya sea un aumento o una reducción, se deben hacer de forma escalonada de 200 mg según la tolerabilidad individual, con el fin de manejar las reacciones adversas. La dosis de pazopanib no debe excederse de 800 mg.

Poblaciones especiales

Población pediátrica

No se ha comprobado ni la seguridad ni la eficacia en niños.

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 edad avanzada.

Insuficiencia renal

No se prevé que la insuficiencia renal tenga un efecto clínicamente importante sobre la farmacocinética del pazopanib dada la escasa eliminación renal de la sustancia activa y de sus metabolitos (ver "Eliminación"). No es necesario ajustar la dosis de los pacientes con una depuración de la creatinina ≥ 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 bien como valores normales de bilirrubina y cualquier grado de elevación de alanina aminotransferasa (ALT) o bien como 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 del valor de ALT).

No se ha recomendado pazopanib en pacientes con insuficiencia hepática grave (definida como bilirrubina total < 3 veces LSN independientemente del valor de ALT).

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

ADVERTENCIAS

Efectos hepáticos

Se han referido casos de insuficiencia hepática (algunos de ellos mortales) durante la utilización del 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 (bilirrubina normal con cualquier grado de elevación de ALT, o bilirrubina elevada hasta 1,5 veces LSN independientemente de los niveles de ALT). Se recomienda una reducción 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 del valor de ALT).

Pazopanib no se recomienda con insuficiencia hepática grave (bilirrubina total < 3 veces LSN independientemente del valor 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 los ensayos clínicos con el pazopanib se ha observado un aumento de las aminotransferasas séricas (ALAT, alanina-aminotransferasa, ASAT, aspartato-aminotransferasa) y de la bilirrubina. En la mayoría de los casos se han notificado aumentos aislados de la ALAT y la ASAT sin ningún aumento simultáneo de la fosfatasa alcalina ni de la bilirrubina. Los pacientes de más de 60 años pueden correr un mayor riesgo de aumento de la ALAT superior al triple del LSN. Los pacientes portadores del alelo HLA-B*57:01 también corren un mayor riesgo de aumento de la ALAT asociado a la administración del pazopanib. Debe vigilarse la función hepática de todos los sujetos tratados con pazopanib, independientemente de su genotipo o su edad. La gran mayoría (más del 90%) de todos los aumentos de las aminotransferasas de cualquier grado tuvieron lugar durante las primeras 18 semanas. Los grados se basan en la versión 3 de los criterios terminológicos comunes para los eventos adversos del National Cancer Institute estadounidense (CTCAE del NCI).

Es preciso vigilar la serología hepática antes de comenzar el tratamiento con pazopanib y en las semanas 3, 5, 7 y 9. A partir de entonces, se hará el seguimiento en el mes 3 y el mes 4 y siempre que esté clínicamente indicado. Debe hacerse un seguimiento periódico y luego continuar después del mes 4.

Se indican las siguientes directrices para los pacientes con valores iniciales de la bilirrubina total 1,5 veces el LSN y de la ASAT y la ALAT ≤ 2 veces el LSN.

• Los pacientes con aumentos aislados de la ALAT de entre 3 veces y 8 veces el LSN pueden seguir recibiendo el pazopanib con un seguimiento semanal de la función hepática hasta que la ALAT vuelva al grado 1 (según los CTCAE del NCI) o a los valores iniciales.

• Debe interrumpirse el tratamiento con pazopanib de los pacientes con concentraciones de ALAT de más de 8 veces el LSN hasta que los valores vuelvan al grado 1 (según los CTCAE del NCI) o a la situación inicial. Si se considera que los posibles beneficios de reanudar el tratamiento con pazopanib justifican el riesgo de hepatotoxicidad, podrá reanudarse la administración del medicamento con una dosis reducida de 400 mg una vez al día y deberán efectuarse pruebas de serología hepática cada semana durante 8 semanas. Si tras reanudar el tratamiento con pazopanib vuelven a producirse aumentos de la ALAT superiores al triple del LSN, es necesario suspender el tratamiento de forma permanente.

• Si se producen aumentos de la ALAT superiores al triple del LSN de forma concurrente con aumentos de la bilirrubina superiores al doble del LSN es necesario suspender definitivamente la administración de pazopanib. Debe hacerse un seguimiento de los pacientes hasta que los valores vuelvan al grado 1 (según los CTCAE del NCI) o a la situación inicial. El pazopanib es inhibidor de la UGT1A1. Podría sobrevenir una hiperbilirrubinemia indirecta leve en los pacientes con síndrome de Gilbert. Los pacientes que solo padecen una hiperbilirrubinemia indirecta leve, un síndrome de Gilbert presunto o confirmado y un aumento superior al triple del LSN deben tratarse siguiendo las recomendaciones descritas para los casos de aumentos aislados de la ALAT. El uso simultáneo de pazopanib y la simvastatina aumenta el riesgo de elevación de la ALAT y debe hacerse con precaución y con un seguimiento estrecho. Más allá de recomendar que los pacientes con disfunción hepática leve reciban un tratamiento con 800 mg de pazopanib una vez al día y de reducir la dosis inicial de los pacientes con disfunción hepática moderado a 200 mg al día no se ha formulado ninguna otra directriz específica de modificación de la dosis en función de los resultados de las pruebas de serología hepática durante el tratamiento de los pacientes con disfunción hepática preexistente.

Hipertensión

En los ensayos clínicos con el pazopanib se han producido casos de hipertensión, entre ellos crisis hipertensivas. Es preciso controlar adecuadamente la presión arterial antes de empezar el tratamiento con pazopanib. Debe vigilarse la hipertensión el paciente poco después de empezar el tratamiento (a más tardar una semana después de que comience a recibir el pazopanib) y luego con regularidad para el control de la presión arterial, y se deberá administrar un tratamiento antihipertensor convencional combinado con una reducción de la dosis de pazopanib o la suspensión de la administración de pazopanib en caso de que esté clínicamente justificado. La hipertensión (presión arterial sistólica150 mm Hg o presión arterial diastólica 100 mm Hg) aparece en las primeras fases del tratamiento con pazopanib (aproximadamente el 40% de los casos se presentaron el día 9 y entorno al 90% tuvieron lugar durante las primeras 18 semanas). Debe suspenderse el tratamiento con pazopanib si existen indicios de crisis hipertensiva o si la hipertensión es severa y persiste a pesar de administrar un tratamiento antihipertensivo y de reducir la dosis de pazopanib.

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

El PRES/RPLS puede presentarse en forma de cefalea, hipertensión, convulsiones, letargia, confusión, ceguera y otras alteraciones visuales y neurológicas, pudiendo ser mortales. Los pacientes que desarrollen PRES/RPLS deben interrumpir definitivamente el tratamiento con pazopanib.

Enfermedad pulmonar intersticial/Neumonitis

Se ha notificado la aparición de neuropatía intersticial, que puede ser mortal, asociada al uso del pazopanib. Debe hacerse un seguimiento de los pacientes para detectar posibles síntomas pulmonares indicativos de neuropatía intersticial y neumonitis y suspenderse el tratamiento con pazopanib en aquellos que manifiesten estos trastornos.

Disfunción cardíaca/ Falla cardíaca

Se deben tener en cuenta los riesgos y beneficios de pazopanib antes de iniciar el tratamiento en pacientes con disfunción cardíaca preexistente. No se ha estudiado la seguridad y la farmacocinética de pazopanib en pacientes con falla cardíaca de moderado a grave o en aquellos con fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) por debajo de lo normal.

En los ensayos clínicos con pazopanib se han presentado casos de disfunción cardíaca como insuficiencia cardíaca congestiva y una reducción de la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI). Se detectó una insuficiencia cardíaca congestiva en el 0,5% de los sujetos con STB. Se observaron reducciones de la FEVI en sujetos que disponían de una medición posterior a la inicial en el 11% de los sujetos del grupo del pazopanib en comparación con el 5% del grupo del placebo.

Algunos sujetos del grupo del pazopanib sufrieron una hipertensión concurrente que pudo haber exacerbado la disfunción cardíaca de los pacientes susceptibles (p. ej. los que habían recibido un tratamiento previo con antracíclinas) al aumentar la poscarga.

Es necesario vigilar y tratar de inmediato la presión arterial mediante un tratamiento antihipertensivo combinado con la modificación de la dosis de pazopanib (en este último caso hay que interrumpir la dosis y reanudar la administración con una dosis menor basándose en el razonamiento clínico). Es preciso supervisar atentamente a los pacientes para detectar posibles síntomas y signos de insuficiencia cardíaca congestiva. Se recomienda determinar al inicio y luego a intervalos periódicos la FEVI de los pacientes susceptibles de sufrir una disfunción cardíaca.

Prolongación del intervalo QT y Torsade de Pointes

En estudios clínicos con pazopanib se observaron casos de prolongación del intervalo QT y Torsade de Pointes. Pazopanib se debe utilizar con precaución en pacientes con un historial de prolongación de intervalo QT, en pacientes que tomen antiarrítmicos u otros medicamentos que puedan prolongar el intervalo QT y en pacientes con una importante enfermedad cardíaca preexistente. Mientras se está tomando pazopanib se recomienda la monitorización basal y periódica de los electrocardiogramas y el mantenimiento de los niveles de electrolitos (ej. calcio, magnesio, potasio) dentro de los rangos normales.

Eventos tromboticos arteriales

En ensayos clínicos con pazopanib se observaron casos de infarto de miocardio, isquemia miocárdica, accidente cerebrovascular isquémico, y accidente isquémico transitorio. Se han observado casos fatales. Pazopanib se debe usar con precaución en pacientes que presenten un mayor riesgo de padecer acontecimientos tromboticos o que hayan tenido un historial clínico de acontecimientos tromboticos. Pazopanib no se ha estudiado en pacientes que hayan tenido 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.

Eventos tromboembólicos venosos

En los estudios clínicos con pazopanib se han producido eventos 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 po-

blación con STB (5 %) que en la población con CCR (2 %).

Microangiopatía trombotica

Se han notificado casos de microangiopatía trombotica (MAT) en estudios 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 la remisión de los efectos de la MAT. Pazopanib no está indicado para su uso en combinación con otros medicamentos.

Eventos hemorrágicos

En estudios clínicos con pazopanib se han notificado eventos hemorrágicos. Se han producido eventos hemorrágicos, alguno de ellos 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 importante de hemorragia.

Perforaciones y fistulas gastrointestinales

En estudios clínicos con pazopanib se han producido casos de perforación gastrointestinal o fistula (ver "REACCIONES ADVERSAS"). Se han producido perforaciones gastrointestinales mortales. Pazopanib se debe utilizar con precaución en pacientes con riesgo de perforaciones gastrointestinales o fistula.

Cicatrización de las heridas

No se han realizado estudios formales sobre el efecto de pazopanib en la cicatrización de las 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 estudios clínicos con pazopanib se han producido casos de hipotiroidismo. Se recomienda efectuar un seguimiento proactivo 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 de la función tiroidea y tratarla como una práctica médica estándar.

Proteinuria

En estudios 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 del neumotórax.

Población pediátrica

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

Infecciones

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

Combinación con otros tratamientos anti cancerigenos sistémicos

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

Embarazo

En estudios preclínicos en animales se ha observado toxicidad reproductiva (ver "Datos sobre toxicidad preclínica "Carcinogénesis, mutagénesis, alteración de la fertilidad"). Si se usa pazopanib durante el embarazo, o si la paciente se queda embarazada durante el tratamiento con pazopanib, se debe explicar a la paciente el riesgo potencial para el feto. Se debe aconsejar a las mujeres en edad fértil evitar quedar embarazadas durante el tratamiento con pazopanib.

Interacciones

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

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

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

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

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

PRECAUCIONES

Interacciones

Efectos de otros medicamentos sobre pazopanib

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

Inhibidores de CYP3A4, P-gp, BCRP

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

La administración simultánea de pazopanib (400 mg una vez al día) con ketoconazol (400 mg una vez al día), un inhibidor potente de la CYP3A4 y la GPP, durante cinco días consecutivos derivó en un aumento del 66% del AUC (0-24) media y del 45% de la C_{max} media del pazopanib en comparación con la administración de pazopanib en monoterapia (400 mg al día durante siete días). La C_{max} y el AUC del pazopanib aumentan de forma menos proporcional a la dosis en la gama de 50 mg a 2000 mg. Por lo tanto, una reducción de la dosis a 400 mg de pazopanib una vez al día en presencia de inhibidores potentes de la CYP3A4 resultará, en la mayoría de los casos, en una exposición sistémica similar a la observada después de la administración de 800 mg de pazopanib una vez al día. Sin embargo, algunos pacientes pueden presentar una exposición sistémica al pazopanib superior a la observada tras la administración de 800 mg de pazopanib solo.

La administración conjunta del pazopanib con otros inhibidores potentes de la

familia de las CYP3A4 (p. ej. el itraconazol, la claritromicina, el atazanavir, el indi-navir, la nefazodona, el neflinavir, el ritonavir, el saquinavir, la telitromicina y el voriconazol) pueden aumentar las concentraciones de pazopanib. El jugo de pomelo también puede aumentar las concentraciones plasmáticas de pazopanib.

La administración de 1500 mg de lapatinib, un sustrato y un inhibidor leve de la CYP3A4, la GPP y la BCRP, con 800 mg de pazopanib provocó un aumento de aproximadamente el 50% al 60% delAUC(0-24) media y la C_{max} media de pazopanib en comparación con la administración de 800 mg de pazopanib en monoterapia. La administración conjunta de pazopanib con un inhibidor de la CYP3A4, la GPP y la BCRP como el lapatinib causará un aumento de las concentraciones plasmáticas de pazopanib.

Es necesario evitar la administración simultánea de pazopanib con un inhibidor potente de la CYP3A4. Si no hay ninguna alternativa médica aceptable a la administración de un inhibidor potente de la CYP3A4, la dosis de pazopanib debe reducirse a 400 mg al día durante su administración conjunta. Puede contem-plarse reducir nuevamente la dosis si se manifiestan eventos farmacológicos adversos.

Debe evitarse la combinación de pazopanib con inhibidores potentes de la GPP o la BCRP; de lo contrario, se recomienda escoger otro medicamento concomitante que inhiba mínimamente o que no inhiba en absoluto la GPP y la BCRP.

Inductores de la CYP3A4

Los inductores de la CYP3A4 como la rifampicina pueden reducir las concentra-ciones plasmáticas de pazopanib. La administración concomitante de pazo-panib con un potente inductor de P-gp o BCRP puede alterar la exposición y la distribución de pazopanib. Se recomienda escoger otro medicamento conco-mitante con un efecto inductor enzimático mínimo o nulo.

Efectos del pazopanib en los sustratos del CYP

Estudios *in vitro* con microsomas hepáticos humanos han revelado que el pazopanib inhibe las enzimas CYP 1A2, la CYP 3A4, la CYP 2B6, la CYP 2C8, la CYP 2C9, la CYP 2C19 y la CYP 2E1. La posibilidad de inducción de la CYP3A4 humana se demostró en un ensayo *in vitro* con el receptor X del pregnano (PXR) humano. En los estudios de