

BELEG PAZOPANIB 200 Y 400 mg

Administración: Vía oral
Venta bajo receta archivada

Fórmula:

Cada comprimido recubierto de BELEG 200 MG contiene: Pazopanib clorhidrato 216,7 mg (equivalentes a 200 mg de Pazopanib). Excipientes: Celulosa microcristalina 22,3 mg; Almidón glicolato de sodio 25,0 mg; Povidona K30 18,0 mg; Poloxamer 15,0 mg; Estearato de magnesio 3,0 mg; Hipromelosa 5,3 mg; Dióxido de titanio 2,8 mg; Polietilenglicol 0,7 mg; Polisorbato 80 0,1 mg.

Cada comprimido recubierto de BELEG 400 MG contiene: Pazopanib clorhidrato 433,4 mg (equivalentes a 400 mg de Pazopanib). Excipientes: Celulosa microcristalina 44,6 mg; Almidón glicolato de sodio 50,0 mg; Povidona K30 36,0 mg; Poloxamer 30,0 mg; Estearato de magnesio 6,0 mg; Hipromelosa 10,7 mg; Dióxido de titanio 5,6 mg; Polietilenglicol 1,5 mg; Polisorbato 80 0,2 mg.

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Agentes antineoplásicos, otros agentes antineoplásicos, inhibidores de protein kinasa. Código ATC: L01XE11

INDICACIONES:

Carcinoma de Células Renales (CCR)

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

Sarcoma de Tejidos Blandos (STB)

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

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

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS:

Mecanismo de Acción

Pazopanib administrado por vía oral, es un potente inhibidor de tirosin kinasa (ITK) que inhibe múltiples Receptores del Factor de Crecimiento Endotelial Vascular (VEGFR)-1, -2 y -3, inhibe los receptores del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR) y –, e inhibe el receptor del factor de células madre (c-KIT), con valores CI50, de 10, 30, 47, 71, 84 y 74 nM, respectivamente.

FARMACOCINÉTICA:

Absorción

Tras la administración oral de una dosis única de 800 mg de pazopanib a pacientes con tumores sólidos, se obtuvo la concentración plasmática máxima (Cmax) de aproximadamente 19 ± 13 µg/ml tras una mediana de 3,5 horas (intervalo 1,0-11,9 horas) y se obtuvo un AUC0-∞ de aproximadamente 650 ± 500 µg.h/ml. La dosis diaria produjo un aumento de entre 1,23 a 4 veces el AUC0-T. No hubo un aumento constante en el AUC o en la Cmax a dosis de pazopanib mayores de 800 mg. La exposición sistémica a pazopanib se ve aumentada cuando se administra con alimentos.

La administración de pazopanib con alimentos con alto o bajo contenido en grasas produjo un incremento en el AUC y la Cmax de aproximadamente dos veces. Por lo tanto, se debe administrar pazopanib como mínimo dos horas después de las comidas o una hora antes de las comidas.

Distribución

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

Biotransformación

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

Eliminación

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

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

Los resultados indican que menos del 4 % de la dosis de pazopanib administrada oralmente se excreta en la orina como pazopanib y metabolitos. Los resultados de un modelo farmacocinético poblacional (datos de individuos con valores del aclaramiento de creatinina entre 30,8 ml/min y 150 ml/min) indicaron que es improbable que la insuficiencia renal tenga un efecto clínicamente relevante en la farmacocinética de pazopanib. No se requieren ajustes de la dosis en pacientes con aclaramiento de creatinina superior a 30 ml/min. Se recomienda tener precaución en los pacientes con aclaramiento de creatinina inferior a 30 ml/min debido a que no hay experiencia del uso de pazopanib en esta población de pacientes.

Insuficiencia hepática

Leve

La mediana de la Cmax y el AUC(0-24 h) de pazopanib en estado estacionario en los pacientes con alteraciones leves de los parámetros hepáticos (definidas como valores normales de bilirrubina y cualquier grado de elevación de ALT o elevación de los valores de bilirrubina de hasta 1,5 veces el LSN independientemente de los valores de ALT) después de la administración de 800 mg una vez al día es similar a la mediana en los pacientes con función hepática normal (ver Tabla 1). En pacientes con alteraciones leves de las pruebas hepáticas en suero, la dosis recomendada es de 800 mg de pazopanib una vez al día (ver sección Posología).

Moderada

En pacientes con insuficiencia hepática moderada (definida como una elevación de bilirrubina > 1,5 a 3 veces el LSN independientemente de los niveles de ALT) la dosis máxima tolerada (DMT) fue de 200 mg de pazopanib una vez al día. Los valores de la mediana de Cmax y AUC(0-24) en estado estacionario tras la administración de 200 mg de pazopanib una vez al día en pacientes con insuficiencia hepática moderada, fueron aproximadamente el 44 % y el 39 % respectivamente de los valores de las medianas correspondientes tras la administración de 800 mg una vez al día en pacientes con función hepática normal (ver Tabla 1). En base a los datos de seguridad y tolerabilidad, la dosis de pazopanib se debe reducir a 200 mg una vez al día en individuos con insuficiencia hepática moderada (ver sección Posología).

Grave

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

Tabla 1. Medianas farmacocinéticas de pazopanib calculadas en estado estacionario, en sujetos con insuficiencia hepática

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

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN:

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

Posología

Adultos

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

Modificaciones de la dosis

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

Población pediátrica

Pazopanib no se debe utilizar en niños menores de 2 años debido a motivos de seguridad relacionados con el desarrollo y maduración de órganos. No se ha establecido la seguridad y eficacia de pazopanib en niños de 2 a 18 años.

Pacientes de edad avanzada

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

Insuficiencia renal

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

Insuficiencia hepática

Las recomendaciones posológicas en pacientes con insuficiencia hepática están basadas en los estudios farmacocinéticos de pazopanib en pacientes con diferentes grados de disfunción hepática. Antes de iniciar el tratamiento con pazopanib, y durante el mismo, se deben realizar pruebas de función hepática a todos los pacientes para determinar si presentan insuficiencia hepática. La administración de pazopanib en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada se debe realizar con precaución y estrecha vigilancia sobre la tolerabilidad. La dosis recomendada es de 800 mg de pazopanib una vez al día en pacientes con alteraciones leves de las pruebas hepáticas en suero (definidas como valores normales de bilirrubina y cualquier grado de elevación de alanina aminotransferasa (ALT) o elevación de los valores de bilirrubina (> 35 % bilirrubina directa) de hasta 1,5 veces el límite superior de la normalidad (LSN) independientemente de los valores de ALT). Se recomienda una dosis reducida de pazopanib de 200 mg una vez al día en pacientes con insuficiencia hepática moderada (definida como elevación de los valores de bilirrubina de > 1,5 a 3 veces el LSN independientemente de los valores de ALT).Pazopanib no está recomendado en pacientes con insuficiencia hepática grave (definida como bilirrubina total > 3 x LSN independientemente de los niveles de ALT).

Forma de administración:

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

CONTRAINDICACIONES:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Efectos hepáticos

Se han notificado casos de insuficiencia hepática (incluyendo víctimas mortales) durante el uso de pazopanib. La administración de pazopanib a pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada debe realizarse con precaución y bajo una estrecha vigilancia. La dosis recomendada es de 800 mg de pazopanib una vez al día en pacientes con alteraciones leves de las pruebas hepáticas en suero (tanto bilirrubina normal con cualquier grado de elevación de ALT, como bilirrubina elevada hasta 1,5 x LSN independientemente de los niveles de ALT). Se recomienda una dosis reducida de 200 mg de pazopanib una vez al día en pacientes con insuficiencia hepática moderada (elevaciones de bilirrubina > 1,5 a 3 veces el LSN independientemente de los valores de ALT). Pazopanib no se recomienda en pacientes con insuficiencia hepática grave (bilirrubina total > 3 x LSN independientemente de los niveles de ALT). En estos pacientes con valores considerados insuficientes para obtener un efecto clínico relevante, la exposición a dosis de 200 mg es considerablemente reducida, aunque altamente variable.

En ensayos clínicos con pazopanib, se observó un incremento de las transaminasas séricas (ALT, aspartato aminotransferasa [AST]) y de la bilirrubina. Se han notificado incrementos aislados de ALT y AST, que en la mayoría de los casos, no presentaron elevaciones concomitantes de fosfatasa alcalina o bilirrubina. Los pacientes mayores de 60 años de edad, pueden presentar mayor riesgo de incremento de la ALT, de moderada (> 3 x LSN) a grave (> 8 x LSN). Los pacientes que son portadores del alelo HLA-B*57:01 también presentan mayor riesgo de incrementos de ALT asociados a pazopanib. Se debe controlar la función hepática en todos los pacientes que reciben pazopanib, independientemente del genotipo o la edad.

Se deben monitorizar las pruebas hepáticas en suero antes de iniciar el tratamiento con pazopanib y en las semanas 3, 5, 7 y 9 de tratamiento. Después de este periodo, se deben monitorizar en el tercer y cuarto mes, y según esté clínicamente indicado. Después del sexto mes se debe continuar con una monitorización periódica. En la Tabla 2 se puede consultar cómo llevar a cabo modificaciones de dosis en pacientes con valores basales de bilirrubina total ≤ 1,5 x LSN, y valores de AST y ALT ≤ 2 x LSN.

Tabla 2. Modificaciones de la dosis cuando se produce hepatotoxicidad inducida por el fármaco.

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

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

Hipertensión

En estudios clínicos con pazopanib, se han producido casos de hipertensión incluyendo episodios sintomáticos de presión arterial elevada recientemente diagnosticados (crisis hipertensiva). La presión sanguínea debe estar bien controlada antes de iniciar el tratamiento con pazopanib. Para asegurar el control de la presión arterial, al poco tiempo de iniciar el tratamiento con pazopanib (no más de una semana después), se debe monitorizar la hipertensión de los pacientes y controlar frecuentemente su presión arterial.

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

Se han notificado casos de PRES/RPLS asociados al uso de pazopanib. El PRES/RPLS puede presentarse en forma de cefalea, hipertensión, convulsiones, letargia, confusión, ceguera y otras alteraciones visuales y neurológicas, pudiendo ser mortales.

Los pacientes que desarrollen PRES/RPLS deben interrumpir definitivamente el tratamiento con pazopanib.

Enfermedad pulmonar intersticial (EPI)/Neumonitis

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

Disfunción cardíaca/Fallo cardíaco

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

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

Prolongación del intervalo QT y Torsade de Pointes

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

Acontecimientos tromboticos arteriales

En ensayos clínicos con pazopanib se observaron casos de infarto de miocardio, accidente cerebrovascular isquémico, y accidente isquémico transitorio. Se han observado acontecimientos mortales. Pazopanib se debe usar con precaución en pacientes que presenten un mayor riesgo de padecer acontecimientos tromboticos o que hayan tenido un historial clínico de acontecimientos tromboticos. Pazopanib no se ha estudiado en pacientes que hayan presentado un acontecimiento de este tipo en los 6 meses previos al inicio del tratamiento con pazopanib. Se debe tomar una decisión en cuanto al tratamiento en base a la evaluación individual del beneficio/riesgo de los pacientes.

Acontecimientos tromboembólicos venosos

En los estudios clínicos con pazopanib se han producido acontecimientos tromboembólicos venosos entre los que se incluyen trombosis venosa y embolia pulmonar mortal.

Microangiopatía trombotíca

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

Acontecimientos hemorrágicos

En ensayos clínicos con pazopanib se han notificado acontecimientos hemorrágicos. Se han producido acontecimientos hemorrágicos mortales. No se ha estudiado el uso de pazopanib en pacientes que hayan tenido antecedentes de hemoptisis, hemorragia cerebral o hemorragia gastrointestinal clínicamente significativa en los últimos 6 meses. Pazopanib se debe utilizar con precaución en pacientes con riesgo significativo de hemorragia.

Perforaciones gastrointestinales y fistula

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

Cicatrización de heridas

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

Hipotiroidismo

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

Proteinuria

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

Neumotórax

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

Población pediátrica

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

Infecciones

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

Combinación con otros tratamientos anti cancerígenos sistémicos

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

Embarazo

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

Interacciones

Se debe evitar el tratamiento concomitante con inhibidores potentes de CYP3A4, glicoproteína-P (P-gp) o de la proteína resistente al cáncer de mama (BCRP) debido al riesgo de una mayor exposición a pazopanib. Se recomienda hacer una selección alternativa de medicamentos concomitantes que no tengan potencial de inhibir o presenten un potencial mínimo de inhibir CYP3A4, P-gp o BCRP. Se debe evitar el tratamiento concomitante con inductores de CYP3A4 debido al riesgo de disminuir la exposición a pazopanib. Se han observado casos de hiperglucemia durante el tratamiento concomitante con ketoconazol. Se debe tener precaución con la administración concomitante de pazopanib con sustratos de uridil difosfato glucuronosil transferasa 1A1 (UGT1A1) (e.j. irinotecan) debido a que pazopanib es un inhibidor de UGT1A1.

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

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Efectos de otros medicamentos sobre pazopanib

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

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

Se debe evitar la administración concomitante de pazopanib con un inhibidor potente de CYP3A4. Si no se dispone de una alternativa médica aceptable diferente de un inhibidor potente de CYP3A4, se debe reducir la dosis de pazopanib a 400 mg al día durante la administración concomitante.

En estos casos se debe prestar especial atención a las reacciones adversas relacionadas con el fármaco, y pueden plantearse reducciones de dosis adicionales si se observan posibles reacciones adversas relacionadas con el fármaco. Por lo tanto, se debe evitar la combinación con inhibidores potentes de P-gp o BCRP o se recomienda seleccionar una medicación alternativa concomitante que no tenga capacidad para inhibir o presente una mínima capacidad de inhibir P-gp o BCRP.

Inductores de CYP3A4, P-gp, BCRP

Los inductores CYP3A4 como rifampicina pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de pazopanib. La administración concomitante de pazopanib con un potente inductor de P-gp o BCRP puede alterar la exposición y la distribución de pazopanib, incluso la distribución en el SNC.

Se recomienda seleccionar una medicación alternativa concomitante que no tenga capacidad o que tenga una mínima capacidad de inducción enzimática o transportadora.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

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

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

Se debe aconsejar a las mujeres en edad fértil que utilicen un método anticonceptivo adecuado durante el tratamiento y al menos 2 semanas después del tratamiento para evitar quedar embarazadas durante el tratamiento con pazopanib.

Los pacientes varones (incluso los que se han sometido a vasectomía) deben utilizar preservativos durante las relaciones sexuales mientras estén tomando pazopanib y durante al menos 2 semanas después de la última dosis de pazopanib, para evitar una posible exposición al medicamento a las parejas embarazadas y a las parejas femeninas con posibilidad de quedar embarazadas.

Lactancia

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

Fertilidad

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

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

REACCIONES ADVERSAS:

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

Entre los eventos mortales que posiblemente tuvieron relación con pazopanib se incluyeron la hemorragia gastrointestinal, hemorragia pulmonar/hemoptisis, función hepática normal, perforación intestinal y accidente cerebrovascular isquémico.

Entre las reacciones adversas más comunes (experimentadas por al menos el 10 % de los pacientes) de cualquier grado en los estudios en CCR y STB se incluyeron: diarrea, cambios en el color del pelo, hipopigmentación de la piel, erupción cutánea exfoliativa, hipertensión, náusea, dolor de

Trastornos endocrinos	Raras	Microangiopatía trombótica (incluyendo púrpura trombocitopénica trombótica y síndrome urémico hemolítico)	Desconocida	Desconocida	Desconocida	
	Frecuentes	Hipotiroidismo	83 (7 %)	1 (< 1 %)	0	
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Disminución del apetito *	317 (28 %)	14 (1 %)	0	
	Frecuentes	Hipofosfatemia	21 (2 %)	7 (< 1 %)	0	
	Poco frecuentes	Deshidratación	16 (1 %)	5 (< 1 %)	0	
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Hipomagnesemia	10 (< 1 %)	0	0	
	Frecuentes	Disgeusia *	254 (22 %)	1 (< 1 %)	0	
		Cefalea	122 (11 %)	11 (< 1 %)	0	
		Mareo	55 (5 %)	3 (< 1 %)	1 (< 1 %)	
		Letargia	30 (3 %)	3 (< 1 %)	0	
		Parestesia	20 (2 %)	2 (< 1 %)	0	
		Neuropatía sensorial periférica	17 (1 %)	0	0	
	Poco frecuentes	Hipoestesia	8 (< 1 %)	0	0	
		Accidente isquémico transitorio	7 (< 1 %)	4 (< 1 %)	0	
		Somnolencia	3 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0	
	Accidente cerebrovascular	2 (< 1 %)	1 (< 1 %)	1 (< 1 %)		
	Ictus isquémico	2 (< 1 %)	0	1 (< 1 %)		
	Raras	Encefalopatía posterior reversible / Síndrome de Leucoencefalopatía posterior reversible	Desconocida	Desconocida	Desconocida	
Trastornos oculares	Frecuentes	Visión borrosa	19 (2 %)	1 (< 1 %)	0	
	Poco frecuentes	Alteración del color de las pestañas	4 (< 1 %)	0	0	
		Desprendimiento de retina+	1 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0	
		Desgarro retiniano+	1 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0	
Trastornos cardíacos	Poco frecuentes	Bradicardia	6 (< 1 %)	0	0	
		Infarto de miocardio	5 (< 1 %)	1 (< 1 %)	4 (< 1 %)	
		Disfunción cardíaca ¹	4 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0	
		Isquemia de miocardio	3 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0	
		Hipertensión	473 (41 %)	115 (10 %)	1 (< 1 %)	
Trastornos vasculares	Muy frecuentes	Sofoco	16 (1 %)	0	0	
	Frecuentes	Eventos tromboembólicos venosos ²	13 (1 %)	6 (< 1 %)	7 (< 1 %)	
		Rubefacción	12 (1 %)	0	0	
	Poco frecuentes	Crisis hipertensiva	6 (< 1 %)	0	2 (< 1 %)	
	Hemorragia	1 (< 1 %)	0	0		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes	Epistaxis	50 (4 %)	1 (< 1 %)	0	
		Disfonía	48 (4 %)	0	0	
		Disnea	42 (4 %)	8 (< 1 %)	1 (< 1 %)	
		Hemoptisis	15 (1 %)	1 (< 1 %)	0	
	Poco frecuentes	Rinorrea	8 (< 1 %)	0	0	
		Hemorragia pulmonar	2 (< 1 %)	0	0	
		Neumotórax	1 (< 1 %)	0	0	
	Raras	Enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis +	Desconocida	Desconocida	Desconocida	
	Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Diarrea	614 (53 %)	65 (6 %)	2 (< 1 %)
			Náusea	386 (34 %)	14 (1 %)	0
		Vómitos	225 (20 %)	18 (2 %)	1 (< 1 %)	
		Dolor abdominal ³	139 (12 %)	15 (1 %)	0	
Frecuentes		Estomatitis	96 (8 %)	4 (< 1 %)	0	
		Dispepsia	83 (7 %)	2 (< 1 %)	0	
		Flatulencia	43 (4 %)	0	0	
		Distensión abdominal	36 (3 %)	2 (< 1 %)	0	
		Ulceración de la boca	28 (2 %)	3 (< 1 %)	0	
		Sequedad bucal	27 (2 %)	0	0	
Poco frecuentes		Pancreatitis	8 (< 1 %)	4 (< 1 %)	0	
		Hemorragia rectal	8 (< 1 %)	2 (< 1 %)	0	
		Hematoquecia	6 (< 1 %)	0	0	
		Hemorragia gastrointestinal	4 (< 1 %)	2 (< 1 %)	0	
		Melena	4 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0	
		Movimientos intestinales frecuentes	3 (< 1 %)	0	0	
		Hemorragia anal	2 (< 1 %)	0	0	
		Perforación del intestino grueso	2 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0	
		Hemorragia bucal	2 (< 1 %)	0	0	
		Hemorragia gastrointestinal alta	2 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0	
	Fístula entero-cuánea	1 (< 1 %)	0	0		
	Hematemesis	1 (< 1 %)	0	0		
	Hemorragia hemorroidal	1 (< 1 %)	0	0		
	Perforación de ileon	1 (< 1 %)	0	1 (< 1 %)		
	Hemorragia esofágica	1 (< 1 %)	0	0		
	Hemorragia retroperitoneal	1 (< 1 %)	0	0		
Trastornos hepatobiliares	Frecuentes	Hiperbilirrubinemia	38 (3 %)	2 (< 1 %)	1 (< 1 %)	
		Función hepática anormal	29 (3 %)	13 (1 %)	2 (< 1 %)	
	Poco frecuentes	Hepatotoxicidad	18 (2 %)	11 (< 1 %)	3 (< 1 %)	
	Ictericia	3 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0		
	Daño hepático inducido por fármacos	2 (< 1 %)	2 (< 1 %)	0		
	Falla hepática	1 (< 1 %)	0	1 (< 1 %)		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes	Cambios de color de pelo	404 (35 %)	1 (< 1 %)	0	
		Síndrome de eritrodismestesia palmo-plantar	206 (18 %)	39 (3 %)	0	
		Alopecia	130 (11 %)	0	0	
		Erupción cutánea	129 (11 %)	7 (< 1 %)	0	
	Frecuentes	Hipopigmentación de la piel	52 (5 %)	0	0	
		Piel seca	50 (4 %)	0	0	
		Prurito	29 (3 %)	0	0	
		Eritema	25 (2 %)	0	0	
		Despigmentación de la piel	20 (2 %)	0	0	
		Hiperhidrosis	17 (1 %)	0	0	
	Poco frecuentes	Exfoliación de la piel	10 (< 1 %)	0	0	
		Trastornos en las uñas	11 (< 1 %)	0	0	
		Reacción de fotosensibilidad	7 (< 1 %)	0	0	
		Erupción eritematosa	6 (< 1 %)	0	0	
		Trastornos de la piel	5 (< 1 %)	0	0	
		Erupción macular	4 (< 1 %)	0	0	
		Erupción prurítica	3 (< 1 %)	0	0	
		Erupción vesicular	3 (< 1 %)	0	0	
		Prurito generalizado	2 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0	
		Erupción generalizada	2 (< 1 %)	0	0	
	Erupción papular	2 (< 1 %)	0	0		
	Eritema plantar	1 (< 1 %)	0	0		
Trastorno músculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuentes	Artalgia	48 (4 %)	8 (< 1 %)	0	
		Mialgia	35 (3 %)	2 (< 1 %)	0	
	Poco frecuentes	Espasmos musculares	25 (2 %)	0	0	
		Dolor músculoesquelético	9 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0	
Trastornos renales y urinarios	Muy frecuentes	Proteinuria	135 (12 %)	32 (3 %)	0	
	Poco frecuentes	Hemorragia en el tracto urinario	1 (< 1 %)	0	0	
Trastornos del aparato reproductor y de las mamas	Poco frecuentes	Menorragia	3 (< 1 %)	0	0	
		Hemorragia vaginal	3 (< 1 %)	0	0	
		Metrorragia	1 (< 1 %)	0	0	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Fatiga	415 (36 %)	65 (6 %)	1 (< 1 %)	
	Frecuentes	Inflamación de la mucosa	86 (7 %)	5 (< 1 %)	0	
		Astenia	82 (7 %)	20 (2 %)	1 (< 1 %)	
		Edema ⁴	72 (6 %)	1 (< 1 %)	0	
		Dolor torácico	18 (2 %)	2 (< 1 %)	0	
	Poco frecuentes	Escalofríos	4 (< 1 %)	0	0	
		Trastornos en la membrana mucosa	1 (< 1 %)	0	0	
		Incremento de alanina aminotransferasa	246 (21 %)	84 (7 %)	14 (1 %)	
Exploraciones complementarias	Muy frecuentes	Incremento de aspartato aminotransferasa	211 (11 %)	51 (4 %)	10 (< 1 %)	
		Pérdida de peso	96 (8 %)	7 (< 1 %)	0	
		Incremento de bilirrubina en sangre	61 (5 %)	6 (< 1 %)	1 (< 1 %)	
		Incremento de creatinina en sangre	55 (5 %)	3 (< 1 %)	0	
		Incremento de lipasa	51 (4 %)	21 (2 %)	7 (< 1 %)	
		Descenso del recuento de leucocitos en sangre ⁵	51 (4 %)	3 (< 1 %)	0	
		Incremento de la hormona estimulante de la tiroides en sangre	36 (3 %)	0	0	
		Incremento de amilasa	35 (3 %)	7 (< 1 %)	0	
		Incremento de gamma-glutamyl transferasa	31 (3 %)	9 (< 1 %)	4 (< 1 %)	
		Incremento de la presión arterial	15 (1 %)	2 (< 1 %)	0	
		Incremento de urea en sangre	12 (1 %)	1 (< 1 %)	0	
		Prueba de función hepática anormal	12 (1 %)	6 (< 1 %)	1 (< 1 %)	
		Incrementos de las enzimas hepáticas	11 (< 1 %)	4 (< 1 %)	3 (< 1 %)	
	Poco frecuentes	Descenso de glucosa en sangre	7 (< 1 %)	0	1 (< 1 %)	
		Prolongación del intervalo QT del electrocardiograma	7 (< 1 %)	2 (< 1 %)	0	
		Incremento de transaminasas	7 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0	
		Prueba de función tiroidea anormal	3 (< 1 %)	0	0	
	Incremento de la presión arterial diastólica	2 (< 1 %)	0	0		
	Incremento de la presión arterial sistólica	1 (< 1 %)	0	0		

+ Reacciones adversas relacionadas con el tratamiento y notificadas durante el período de post-comercialización.

Los siguientes términos se han combinado:

^a Dolor abdominal, dolor de la parte superior e inferior del abdomen.

^b Edema, edema periférico, edema del ojo, edema localizado y edema de cara.

^c Disgeusia, agueusia e hipogeusia.

^d Descenso en el recuento de glóbulos blancos, neutrófilos y leucocitos.

^e Disminución del apetito y anorexia.

^f Disfunción cardíaca, disfunción del ventrículo izquierdo y cardiomiopatía restrictiva.

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

Tabla 4. Reacciones adversas relacionadas con el tratamiento, notificadas en los estudios clínicos publicados (n=382), durante el tratamiento de Sarcoma de Tejidos Blandos (STB)

Clasificación de Órganos por Sistema	Frecuencia (Todos los grados)	Reacciones adversas	Todos los Grados n (%)	Grado 3 n (%)	Grado 4 n (%)
Infecciones e infestaciones	Frecuentes	Infección gingival	4 (1 %)	0	0
Neoplasias benignas, malignas y no específicas (incluyendo quistes y pólipos)	Muy frecuentes	Dolor tumoral	121 (32 %)	32 (8 %)	0
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuentes	Leucopenia	106 (44 %)	3 (1 %)	0
		Trombocitopenia	86 (36 %)	7 (3 %)	2 (< 1 %)
		Neutropenia	79 (33 %)	10 (4 %)	0
Poco frecuentes	Microangiopatía trombótica (incluyendo púrpura trombocitopénica trombótica y síndrome urémico hemolítico)	1 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0	
Trastornos endocrinos	Frecuentes	Hipotiroidismo	18 (5 %)	0	0
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Muy frecuentes	Disminución del apetito *	108 (28 %)	12 (< 3 %)	0
	Frecuentes	Hiperalbuminemia ¹	81 (< 34 %)	2 (< 1 %)	0
	Poco frecuentes	Deshidratación	4 (1 %)	2 (1 %)	0
Trastornos psiquiátricos	Frecuentes	Hipomagnesemia	1 (< 1 %)	0	0
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Insomnio	5 (1 %)	1 (< 1 %)	0
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Disgeusia ^c	79 (21 %)	0	0
	Frecuentes	Dolor de cabeza	54 (14 %)	2 (< 1 %)	0
	Poco frecuentes	Neuropatía sensorial periférica	30 (8 %)	1 (< 1 %)	0
	Mareo	15 (4 %)	0	0	
	Somnolencia	3 (< 1 %)	0	0	
	Parestesia	1 (< 1 %)	0	0	
	Infarto cerebral	1 (< 1 %)	0	< 1 %	
Trastornos oculares	Frecuentes	Visión borrosa	15 (4 %)	0	0
Trastornos cardíacos	Frecuentes	Disfunción cardíaca ^g	21 (5 %)	3 (< 1 %)	1 (< 1 %)
		Disfunción del ventrículo izquierdo	13 (3 %)	3 (< 1 %)	0
	Poco frecuentes	Bradicardia	4 (1 %)	0	0
	Infarto de miocardio	1 (< 1 %)	0	0	
Trastornos vasculares	Muy frecuentes	Hipertension	152 (40 %9)	26 (7 %)	0
	Frecuentes	Evento tromboembólico venoso ^d	13 (3 %)	4 (1 %)	5 (1 %)
		Sofoco	12 (3 %)	0	0
	Poco frecuentes	Rubefacción	4 (1 %)	0	0
	Hemorragia	2 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes	Epistaxis	22 (6 %)	0	0
		Disfonía	20 (5 %)	0	0
		Disnea	14 (4 %)	3 (< 1 %)	0
		Tos	12 (3 %)	0	0
		Neumotórax	7 (2 %)	2 (< 1 %)	1 (< 1 %)
		Hipo	4 (1 %)	0	0
		Hemorragia pulmonar	4 (1 %)	1 (< 1 %)	0
	Poco frecuentes	Dolor orofaríngeo	3 (< 1 %)	0	0
		Hemorragia bronquial	2 (< 1 %)	0	0
		Rinorrea	1 (< 1 %)	0	0
		Hemoptisis	1 (< 1 %)	0	0
	Raras	Enfermedad pulmonar intersticial / neumonitis +	Desconocida	Desconocida	Desconocida
	Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Diarrea	174 (46 %)	17 (4 %)
		Náusea	167 (44 %)	8 (< 2 %)	0
		Vómitos	96 (25 %)	7 (2 %)	0
		Dolor abdominal ^a	55 (14 %)	4 (1 %)	0
		Estomatitis	41 (11 %)	1 (< 1 %)	0
Frecuentes		Distensión abdominal			
		Sequedad bucal	614 (53 %)	65 (6 %)	2 (< 1 %)
		Dispepsia	386 (34 %)	14 (1 %)	0
		Hemorragia bucal	225 (20 %)	18 (2 %)	1 (< 1 %)
		Flatulencia	139 (12 %)	15 (1 %)	0
		Hemorragia anal	1 (< 1 %)	4 (< 1 %)	0
Poco frecuentes		Hemorragia gastrointestinal	2 (< 1 %)	0	0
		Hemorragia rectal	2 (< 1 %)	0	0
	Fístula enterocutánea	1 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0	
	Hemorragia gástrica	1 (< 1 %)	0	0	
	Melena	2 (< 1 %)	0	0	
	Hemorragia esofágica	1 (< 1 %)	0	1 (< 1 %)	
	Peritonitis	1 (< 1 %)	0	0	
	Hemorragia retroperitoneal	1 (< 1 %)	0	0	
	Hemorragia gastrointestinal superior	1 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0	
	Perforación de ileon	1 (< 1 %)	0	1 (< 1 %)	
Trastornos hepatobiliares	Poco frecuentes	Función Hepática anormal	2 (< 1 %)	0	1 (< 1 %)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes	Cambios de color del pelo	93 (24 %)	0	0
		Hipopigmentación de la piel	80 (21 %)	0	0
Frecuentes	Erupción exfoliativa	52 (14 %)	2 (< 1 %)	0	
	Alopecia	30 (8 %)	0	0	
	Trastornos de la piel ^e	26 (7 %)	4 (1 %)	0	
	Piel seca	21 (5 %)	0	0	
	Hiperhidrosis	18 (5 %)	0	0	
	Trastornos de las uñas	13 (3 %)	0	0	
	Prurito	11 (3 %)	0	0	
	Eritema	4 (1 %)	0	0	
Poco frecuentes	Úlcera de la piel	3 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0	