FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Pazopanib Glenmark 200 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Pazopanib Glenmark 400 mg comprimidos recubiertos con película EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Pazopanib Glenmark 200 mg comprimidos recubiertos con película EFG

Cada comprimido recubierto con película contiene 200 mg de pazopanib (como hidrocloruro).

Pazopanib Glenmark 400 mg comprimidos recubiertos con película EFG

Cada comprimido recubierto con película contiene 400 mg de pazopanib (como hidrocloruro).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película (comprimido).

Pazopanib Glenmark 200 mg comprimidos recubiertos con película EFG

Comprimido recubierto con película de forma ovalada, color rosa, marcado con "200" en una cara, y dimensiones aproximadas de 14 mm x 6 mm.

Pazopanib Glenmark 400 mg comprimidos recubiertos con película EFG

Comprimido recubierto con película de forma ovalada, color blanco, marcado con "400" en una cara, y dimensiones aproximadas de 18 mm x 7 mm.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

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.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

La eficacia y seguridad solamente se ha establecido para ciertos subtipos histológicos de tumores de STB (ver sección 5.1).

4.2. Posología y forma de administración

El tratamiento con pazopanib sólo debe ser iniciado por un médico experimentado en la administración de medicamentos 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 (aumentos o reducciones) se deben hacer de forma escalonada en reducciones o incrementos de 200 mg según la tolerabilidad individual, con el fin de manejar las reacciones adversas. La dosis de pazopanib no debe exceder de 800 mg.

Población pediátrica
Pazopanib no se debe utilizar en niños menores de 2 años debido a motivos de seguridad relacionados con el desarrollo y maduración de órganos (ver secciones 4.4 y 5.3).

No se ha establecido la seguridad y eficacia de pazopanib en niños de 2 a 18 años.

Los datos actualmente disponibles están descritos en las secciones 4.8, 5.1 y 5.2, sin embargo, no se puede hacer una recomendación posológica.

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
Es poco probable que la insuficiencia renal tenga un efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de pazopanib debido a la baja excreción renal de pazopanib y sus metabolitos (ver sección 5.2). 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 (ver sección 5.2). 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 (ver sección 4.4). 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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

elevación de los valores de bilirrubina de >1,5 a 3 veces el LSN independientemente del valor de ALT) (ver sección 5.2).

Pazopanib no está recomendado en pacientes con insuficiencia hepática grave (definida como bilirrubina total > 3 x LSN independientemente del valor de ALT).

Para más información sobre pacientes con hepatotoxicidad inducida por medicamentos, ver en el apartado monitorización hepática y modificaciones de la dosis en la sección 4.4.

Forma de administración

Pazopanib es para uso por vía oral. Se debe tomar sin alimentos, al menos una hora antes o dos horas después de las comidas (ver sección 5.2). Los comprimidos recubiertos con película se deben tomar enteros con agua y no se deben romper o machacar (ver sección 5.2).

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Efectos hepáticos

Se han notificado casos de insuficiencia hepática (incluyendo víctimas mortales) durante el uso de pazopanib. La administración de pazopanib a pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada debe realizarse con precaución y bajo una estrecha vigilancia. La dosis recomendada es de 800 mg de pazopanib una vez al día en pacientes con alteraciones leves de las pruebas hepáticas en suero (tanto bilirrubina normal con cualquier grado de elevación de ALT, o 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 del valor de ALT) (ver secciones 4.2 y 5.2). Pazopanib no se recomienda en pacientes con insuficiencia hepática grave (bilirrubina total >3 x LSN independientemente del valor de ALT) (ver secciones 4.2 y 5.2). 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 (ver sección 4.8). 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 (ver sección 5.1).

Se deben realizar las pruebas hepáticas en suero antes de iniciar el tratamiento con pazopanib en las semanas 3, 5, 7 y 9 de tratamiento, después en el tercer y cuarto mes, con pruebas adicionales según esté clínicamente indicado. Después del cuarto mes se debe continuar con un control periódico.

En la Tabla 1 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:

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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

Valores en las pruebas hepáticas	Modificaciones de la dosis
Elevación de transaminasas entre 3 y 8 x LSN	Continuar el tratamiento con pazopanib con una monitorización semanal de la función hepática hasta que las transaminasas vuelvan al Grado 1 o a la situación inicial.
Elevación de transaminasas > 8 x LSN	Interrumpir el tratamiento con pazopanib hasta que las transaminasas vuelvan al Grado 1 o a la situación inicial. Si el posible beneficio de reiniciar el tratamiento con pazopanib se considera mayor que el riesgo de hepatotoxicidad, se puede reiniciar el tratamiento con pazopanib a la dosis 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 (ver sección 4.5) y se debe realizar con precaución y estrecha vigilancia.

Hipertensión

En estudios clínicos con pazopanib, se han producido casos de hipertensión incluyendo episodios sintomáticos de presión arterial elevada recientemente diagnosticados (crisis hipertensiva). La presión sanguínea debe estar bien controlada antes de iniciar el tratamiento con pazopanib. Para asegurar el control de la presión arterial, al poco tiempo de iniciar el tratamiento con pazopanib (no más de una semana después), se debe monitorizar la hipertensión de los pacientes y controlar frecuentemente su presión arterial. Niveles elevados de presión arterial (presión arterial sistólica ≥150 mm Hg o presión arterial diastólica ≥100 mm Hg) se produjeron al principio del curso del tratamiento con pazopanib (aproximadamente el 40% de los casos se produjeron antes del día 9 y aproximadamente el 90% de los casos sucedieron en las primeras 18 semanas). Se debe monitorizar la presión arterial y tratarla inmediatamente utilizando una combinación de terapia antihipertensiva y modificando la dosis de pazopanib (interrupción y reinicio con la dosis reducida siguiendo el criterio clínico) (ver secciones 4.2 y 4.8). Se debe interrumpir el tratamiento con pazopanib si existe evidencia de crisis hipertensiva o si la hipertensión es grave y persistente pese al tratamiento antipertensivo y las reducciones de dosis de pazopanib.

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

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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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 (ver sección 4.8). Se debe monitorizar a los pacientes con síntomas pulmonares indicativos de EPI/neumonitis, y se debe interrumpir el tratamiento con pazopanib en pacientes que desarrollen EPI o neumonitis.

Disfunción cardiaca/Fallo cardiaco

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

En estudios clínicos con pazopanib, se han producido acontecimientos de disfunción cardiaca como insuficiencia cardiaca congestiva y disminución de la FEVI (ver sección 4.8). En los pacientes que participaron en un estudio randomizado comparativo de pazopanib frente a sunitinib en CCR (VEG108844), se realizaron mediciones iniciales y de seguimiento del FEVI. La disfunción miocárdica se produjo en el 13% (47/362) de los pacientes en el brazo de pazopanib comparado con el 11% (42/369) de los pacientes en el brazo de sunitinib. Se observó insuficiencia cardíaca congestiva en el 0,5% de los sujetos en cada brazo del tratamiento. Se notificó fallo cardiaco congestivo en 3 de los 240 sujetos (1 %) en la fase III del estudio VEG110727 en STB. En sujetos a los que les realizaron mediciones tras iniciar el ensayo clínico y de seguimiento del FEVI, se detectaron disminuciones del FEVI de un 11% (15/140) en el brazo de pazopanib comparado con el 3% (1/39) en el brazo del placebo.

Factores de riesgo
Trece de los 15 sujetos en el brazo de pazopanib del estudio de Fase III en STB presentaron hipertensión simultáneamente, la cual pudo exacerbar la disfunción cardiaca en pacientes con riesgos a través de un incremento de la poscarga cardiaca. El 99% de los pacientes (243/246) reclutados en el estudio de Fase III en STB, incluyendo los 15 sujetos con hipertensión, recibieron antraciclinas. El tratamiento previo con antraciclinas puede ser un factor de riesgo de disfunción cardiaca.

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

Manejo
La interrupción y/o reducción de la dosis de pazopanib se debe combinar con tratamiento de la hipertensión (si está presente, consultar la sección anterior acerca de las precauciones en caso de hipertensión) en pacientes con disminuciones significantes de la FEVI, como indica la práctica clínica.

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

Prolongación del intervalo QT y torsade de pointes

En ensayos clínicos con pazopanib han aparecido casos de prolongación del intervalo QT y torsade de pointes (ver sección 4.8). 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 pacientes con una importante enfermedad cardíaca preexistente. Mientras se

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

esté utilizando pazopanib se recomienda la monitorización basal y periódica de los electrocardiogramas y el mantenimiento de los niveles de electrolitos (e.j. calcio, magnesio, potasio) dentro de los rangos normales.

Acontecimientos trombóticos arteriales

En ensayos clínicos con pazopanib se observaron casos de infarto de miocardio, isquemia miocárdica, accidente cerebrovascular isquémico, y accidente isquémico transitorio (ver sección 4.8). Se han observado acontecimientos mortales. Pazopanib se debe usar con precaución en pacientes que presenten un mayor riesgo de padecer acontecimientos trombóticos o que hayan tenido un historial clínico de acontecimientos trombóticos. Pazopanib no se ha estudiado en pacientes que hayan presentado un acontecimiento de este tipo en los 6 meses previos al inicio del tratamiento con pazopanib. Se debe tomar una decisión en cuanto al tratamiento en base a la evaluación individual del beneficio/riesgo de los pacientes.

Acontecimientos tromboembólicos venosos

En los estudios clínicos con pazopanib se han producido acontecimientos tromboembólicos venosos entre los que se incluyen trombosis venosa y embolia pulmonar mortal. Al observar los estudios en CCR y STB, la incidencia fue mayor en la población con STB (5%) que en la población con CCR (2%).

Microangiopatía trombótica (MAT)

Se han notificado casos de MAT en estudios clínicos de pazopanib en monoterapia, en combinación con bevacizumab, y en combinación con topotecan (ver sección 4.8). 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 (ver sección 4.8). 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.

Aneurismas y disecciones arteriales

El uso de inhibidores de la vía VEGF en pacientes con o sin hipertensión puede promover la formación de aneurismas y/o disecciones arteriales. Antes de iniciar el tratamiento con pazopanib, este riesgo se debe evaluar de forma cuidadosa en pacientes con factores de riesgo como hipertensión o antecedentes de aneurisma.

Perforaciones gastrointestinales (GI) y fístula

En ensayos clínicos con pazopanib se han producido casos de perforación gastrointestinal o fístula (ver sección 4.8). Se han producido perforaciones gastrointestinales mortales. Pazopanib se debe utilizar con precaución en pacientes con riesgo de perforaciones gastrointestinales o fístula.

Cicatrización de heridas

No se han realizado estudios formales sobre el efecto de pazopanib en la cicatrización de heridas. Debido a que los inhibidores del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) pueden dificultar la cicatrización de heridas, el tratamiento con pazopanib debe interrumpirse durante al menos 7 días antes de una intervención quirúrgica programada. La decisión de reanudar el tratamiento con pazopanib después de

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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 (ver sección 4.8). 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 periódicos 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.

Síndrome de lisis tumoral (SLT)

Se ha asociado la aparición de SLT, incluyendo SLT mortal, con el uso de pazopanib (ver sección 4.8). Los pacientes con un mayor riesgo de SLT son aquellos con tumores de crecimiento rápido, una alta carga tumoral, alteración renal, o deshidratación. Antes de iniciar el tratamiento con pazopanib se deben considerar medidas preventivas tales como el tratamiento de los niveles altos de ácido úrico y la hidratación intravenosa. Los pacientes que presentan riesgo se debe controlar estrechamente y recibir tratamiento según esté clínicamente indicado.

Neumotórax

En los estudios clínicos con pazopanib en sarcoma de tejidos blandos avanzado, se han producido acontecimientos de neumotórax (ver sección 4.8). Se debe vigilar muy de cerca a los pacientes que estén siendo tratados con pazopanib para detectar signos y síntomas de neumotórax.

Población pediátrica

Debido a que el mecanismo de acción de pazopanib puede afectar gravemente al desarrollo y la maduración de los órganos de roedores durante el primer desarrollo postnatal (ver sección 5.3), 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 estudios clínicos de pazopanib en combinación con un grupo de otros tratamientos anticancerosos (incluyendo por ejemplo pemetrexed, lapatinib o pembrolizumab) 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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

En estudios preclínicos en animales se ha observado toxicidad reproductiva (ver sección 5.3). 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 (ver sección 4.6).

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 (ver sección 4.5). Se recomienda hacer una selección alternativa de medicamentos concomitantes que no tengan potencial de inhibir o presenten un potencial mínimo de inhibir CYP34A, P-gp o BCRP.

Se debe evitar el tratamiento concomitante con inductores de CYP34A debido al riesgo de disminuir la exposición a pazopanib (ver sección 4.5).

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 1A1 (UGT1A1) (e.j. irinotecan) debido a que pazopanib es un inhibidor de UGT1A1 (ver sección 4.5).

Se debe evitar tomar zumo de pomelo durante el tratamiento con pazopanib (ver sección 4.5).

Excipientes

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido recubierto con película; esto es, esencialmente "exento de sodio".

4.5. 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 del hígado humano es mediado principalmente por CYP3A4, con contribuciones menores de CYP1A2 y CYP2C8. Por lo tanto, los inhibidores e inductores de CYP3A4 pueden alterar el metabolismo de pazopanib.

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

La administración concomitante de pazopanib (400 mg una vez al día) con un inhibidor potente de CYP3A4 y P-gp, ketoconazole (400 mg una vez al día) durante 5 días consecutivos, produjo un incremento medio del $AUC_{(0-24)}$ y de la C_{max} de pazopanib en un 66% y un 45% respectivamente, en comparación con la administración de pazopanib solo (400 mg una vez al día durante 7 días). La comparación de parámetros farmacocinéticos de C_{max} pazopanib (rango de medias de 27,5 a 58,1 µg/ml) y $AUC_{(0-24)}$ (rango de medias 48,7 a 1040 µg*h/ml) tras la administración de 800 mg de pazopanib solo y tras la administración de 400 mg de pazopanib junto con 400 mg de ketoconazol (media de C_{max} 59,2 µg/ml, media de $AUC_{(0-24)}$ 1300 µg*h/ml) indica que en presencia de un inhibidor potente de CYP3A4 y P-gp, la reducción de dosis a 400 mg de pazopanib una vez al día producirá en la mayoría de los pacientes una exposición sistémica similar a la observada tras la administración de 800 mg de solo pazopanib una vez al día. Sin embargo, algunos pacientes pueden presentar una exposición sistémica a pazopanib mayor a la observada tras la administración de 800 mg de pazopanib solo.

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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

telitromicina, voriconazol) pueden aumentar las concentraciones de pazopanib. El zumo de pomelo contiene un inhibidor de CYP3A4 y puede también aumentar las concentraciones plasmáticas de pazopanib.

La administración de 1500 mg de lapatinib (sustrato e inhibidor débil de CYP3A4 y P-gp y potente inhibidor de BCRP) con 800 mg de pazopanib produjo un incremento de aproximadamente un 50% a un 60% en la media del $AUC_{(0-24)}$ y la C_{max} de pazopanib, comparado con la administración de 800 mg de pazopanib solo. Es probable que la inhibición de P-gp y/o BCRP por lapatinib contribuya a un aumento de la exposición de pazopanib.

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

Se debe evitar la administración concomitante de pazopanib con un inhibidor potente de CYP3A4 (ver sección 4.4). 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.

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 rifampina pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de pazopanib. La administración concomitante de pazopanib con un potente inductor de P-gp o BCRP puede alterar la exposición y la distribución de pazopanib, incluso la distribución en el SNC. Se recomienda seleccionar una medicación alternativa concomitante que no tenga capacidad o que tenga una mínima capacidad de inducción enzimática o transportadora.

Efectos de pazopanib sobre otros medicamentos

Los estudios *in vitro* con microsomas hepáticos humanos mostraron que pazopanib inhibe las enzimas CYP 1A2, 3A4, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, y 2E1. La capacidad de inducción de CYP3A4 en humanos se demostró en un análisis *in vitro* de PXR humano. En estudios de farmacología clínica en pacientes con cáncer, en los que utilizaron 800 mg de pazopanib una vez al día, se ha demostrado que pazopanib no tiene un efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de la cafeína (CYP1A2 sonda de sustrato), warfarina (CYP2C9 sonda de sustrato), o el omeprazol (CYP2C19 sonda de sustrato). Pazopanib provoca un incremento de aproximadamente el 30% en la media del AUC y de la C_{max} de midazolam (CYP3A4 sonda de sustrato) e incrementos del 33% al 64% en el cociente de las concentraciones de dextrometorfano a dextrofano en orina después de la administración oral de dextrometorfano (CYP2D6 sonda de sustrato). La administración conjunta de 800 mg de pazopanib una vez al día y paclitaxel 80 mg/m^2 (CYP3A4 y CYP2C8 sustrato) una vez a la semana provocó un incremento medio del 26% y el 31% respectivamente en el AUC y la C_{max} de paclitaxel.

En base a los valores *in vitro* de CI_{50} y los valores *in vivo* de la C_{max} en plasma, los metabolitos de pazopanib GSK1268992 y GSK1268997 pueden contribuir al efecto inhibitorio neto de pazopanib sobre BCRP. Además, no se puede excluir la inhibición de BCRP y P-gp por pazopanib en el tracto gastrointestinal. Se debe tener cuidado cuando se administra conjuntamente pazopanib con otros sustratos orales de BCRP y P-gp.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

In vitro, pazopanib inhibe el polipéptido transportador de aniones orgánicos humanos (OATP1B1). No se puede excluir que pazopanib afecte a la farmacocinética de los sustratos de OATP1B1 (e.j.: estatinas, ver a continuación "Efecto del uso concomitante de pazopanib y simvastatina").

Pazopanib es un inhibidor *in vitro* de la enzima uridina difosfoglucuronosil-transferasa 1A1 (UGT1A1). El metabolito activo de irinotecan, SN-38, es un sustrato de OATP1B1 y UGT1A1. La coadministración de 400 mg de pazopanib una vez al día con 250 mg/m^2 de cetuximab y 150 mg/m^2 de irinotecan, produjo un incremento de la exposición sistémica a SN-38 de aproximadamente el 20%. Pazopanib puede tener un mayor impacto sobre la disposición a SN-38 en sujetos con polimorfismo familiar en UGT1A1*28 que en sujetos con el alelo normal. Sin embargo, el genotipo UGT1A1 no fue siempre predictivo del efecto de pazopanib sobre la disposición a SN-38. Se debe tener precaución cuando se coadministre pazopanib con sustratos de UGT1A1.

Efecto del uso concomitante de pazopanib y simvastatina

El uso concomitante de pazopanib y simvastatina incrementa la incidencia de elevaciones de ALT. Los resultados procedentes de un meta análisis donde utilizaron datos agrupados de los estudios clínicos con pazopanib mostraron que elevaciones de ALT > 3 x LSN fueron notificadas en 126/895 (14%) de los pacientes que no tomaron estatinas en comparación con 11/41 (27%) de los pacientes que tomaron simvastatina simultáneamente (p = 0,038). Si un paciente que recibe simultáneamente simvastatina desarrolla elevaciones de ALT, siga las instrucciones posológicas de pazopanib y suspenda el tratamiento con simvastatina (ver sección 4.4). Además, el uso concomitante de pazopanib y otras estatinas se debe realizar con precaución ya que actualmente los datos disponibles son insuficientes para evaluar su impacto en los niveles de ALT. No se puede descartar que pazopanib afecte a la farmacocinética de otras estatinas (por ej.: atorvastatina, fluvastatina, pravastatina, rosuvastatina).

Efecto de los alimentos sobre pazopanib

La administración de pazopanib con comidas con alto o bajo contenido en grasas da lugar a un incremento de aproximadamente 2 veces en el AUC y la C_{max}. Por lo tanto, pazopanib se debe administrar al menos 1 hora antes o 2 horas después de las comidas.

Medicamentos que aumentan el pH gástrico

La administración concomitante de pazopanib con esomeprazol disminuye la biodisponibilidad de pazopanib aproximadamente en un 40% (AUC y C_{max}), y se debe evitar la administración conjunta de pazopanib con medicamentos que aumentan el pH gástrico. Si el médico considera necesario emplear de forma concomitante un inhibidor de la bomba de protones (IBP), se recomienda tomar la dosis pazopanib en ausencia de alimentos, una vez al día por la noche junto con el IBP. Si el médico considera necesario emplear de forma concomitante un antagonista de los receptores H_2, pazopanib se debe tomar en ausencia de alimentos al menos 2 horas antes o 10 horas después de tomar un antagonista de los receptores H_2. Pazopanib debe ser administrado al menos 1 hora antes o 2 horas después de la administración de antiácidos de acción rápida. Las recomendaciones sobre cómo administrar pazopanib junto con IBP y con antagonistas de los receptores H_2 se basan en consideraciones fisiológicas.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo/ Anticoncepción masculina y femenina

No existen datos adecuados del uso de pazopanib en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva (ver sección 5.3). El riesgo potencial en humanos es desconocido.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Pazopanib no se debe utilizar durante el embarazo a menos que el estado clínico de la mujer 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 durante al menos 2 semanas después de la última dosis de pazopanib para evitar quedarse 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 o sus metabolitos se excretan en la leche materna. No hay datos en animales sobre la excreción de pazopanib en la leche, por tanto, el riesgo en el lactante no puede ser excluido. La lactancia debe interrumpirse durante el tratamiento con pazopanib.

Fertilidad

Estudios en animales indican que la fertilidad masculina y femenina puede verse afectada por el tratamiento con pazopanib (ver sección 5.3).

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de pazopanib sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. No se puede predecir 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.

4.8. Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Los datos agrupados procedentes del estudio pivotal en CCR (VEG105192, n=290), el estudio de extensión (VEG107769, n=71), el estudio complementario de Fase II (VEG102616, n=225) y el estudio Fase III de no inferioridad, randomizado, abierto, de grupos paralelos (VEG108844, n=557), fueron analizados en la evaluación global de seguridad y tolerabilidad de pazopanib (total n=1.149) en pacientes con CCR (ver sección 5.1).

Los datos agrupados procedentes del estudio pivotal en STB (VEG110727, n = 369) y el estudio complementario Fase II (VEG20002, n = 142) fueron analizados en la evaluación global de seguridad y tolerabilidad de pazopanib (población total de seguridad n = 382) en sujetos con STB (ver sección 5.1).

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 cardiaca, perforación gastrointestinal y fístula, prolongación del

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

intervalo QT, Torsade de Pointes y hemorragia pulmonar, gastrointestinal y cerebral. Todas las reacciones adversas fueron notificadas en <1 % de los pacientes tratados. Entre las otras importantes reacciones adversas graves identificadas en los estudios en STB se incluyen, acontecimientos tromboembólicos venosos, disfunción del ventrículo izquierdo y neumotórax.

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

Entre las reacciones adversas más comunes (experimentadas por al menos el 10% de los pacientes) de cualquier grado en los estudios en CCR y STB se incluyeron: diarrea, cambios en el color del pelo, hipopigmentación de la piel, erupción cutánea exfoliativa, hipertensión, náusea, dolor de cabeza, fatiga, anorexia, vómitos, disgeusia, estomatitis, disminución de peso, dolor, elevaciones de alanina aminotransferasa y aspartato aminotransferasa.

Las reacciones adversas relacionadas con el tratamiento, en todos los grados, que fueron notificadas en sujetos con CCR y STB o durante el periodo poscomercialización, se enumeran a continuación por la clasificación por órganos y sistemas de MedDRA, por frecuencia y por el nivel de gravedad. Se ha empleado el siguiente criterio para la clasificación de la frecuencia: muy frecuentes (≥1/10); frecuentes (≥1/100 a <1/10); poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100); raras (≥1/10.000 a <1/1.000); muy raras (<1/10.000); y frecuencia no conocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

Las categorías han sido asignadas en base a las frecuencias absolutas procedentes de los datos de estudios clínicos. Los datos sobre la seguridad y tolerabilidad poscomercialización también han sido evaluados en todos los estudios clínicos de pazopanib y en las notificaciones espontáneas. Dentro de cada clasificación por órganos y sistemas, las reacciones adversas con la misma frecuencia se enumeran en orden decreciente de gravedad.

Tabla de reacciones adversas

Tabla 2 Reacciones adversas relacionadas con el tratamiento notificadas en los estudios en CCR (n = 1.149) o durante el periodo poscomercialización

Clasificación por órganos y sistemas	**Frecuencia (todos los grados)**	**Reacciones adversas**	**Todos los grados n (%)**	**Grado 3 n (%)**	**Grado 4 n (%)**
Infecciones e infestaciones	Frecuentes	Infecciones (con o sin neutropenia)†	desconocida	desconocida	desconocida
	Poco frecuentes	Infección gingival	1 (<1 %)	0	0
		Peritonitis infecciosa	1 (<1 %)	0	0
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos)	Poco frecuentes	Dolor tumoral	1 (<1 %)	1 (<1 %)	0
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Frecuentes	Trombocitopenia	80 (7%)	10 (<1%)	5 (<1%)
		Neutropenia	79 (7%)	20 (2%)	4 (<1%)
		Leucopenia	63 (5%)	5 (<1%)	0

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

	Poco frecuentes	Policitemia	6 (0,03%)	1	0
	Raras	Microangiopatía trombótica (incluyendo púrpura trombocitopénica trombótica y síndrome urémico hemolítico)†	desconocida	desconocida	desconocida
Trastornos endocrinos	Frecuentes	Hipotiroidismo	83 (7%)	1 (<1%)	0

Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes	Disminución del apetito[e]	317 (28%)	14 (1%)	0
	Frecuentes	Hipofosfatemia	21 (2%)	7 (<1%)	0
		Deshidratación	16 (1%)	5 (<1%)	0
	Poco frecuentes	Hipomagnesemia	10 (<1%)	0	0
	Frecuencia no conocida	Síndrome de lisis tumoral*	desconocida	desconocida	desconocida
Trastornos psiquiátricos	Frecuentes	Insomnio	30 (3%)	0	0
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Disgeusia[c]	254 (22%)	1 (<1%)	0
		Cefalea	122 (11%)	11 (<1%)	0
	Frecuentes	Mareo	55 (5%)	3 (<1%)	1 (<1%)
		Letargia	30 (3%)	3 (<1%)	0
		Parestesia	20 (2%)	2 (<1%)	0
		Neuropatía sensorial periférica	17 (1%)	0	0
	Poco frecuentes	Hipoestesia	8 (<1%)	0	0
		Accidente isquémico transitorio	7 (<1%)	4 (<1%)	0
		Somnolencia	3 (<1%)	1 (<1%)	0
		Accidente cerebrovascular	2 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)
		Ictus isquémico	2 (<1%)	0	1 (<1%)
	Raras	Encefalopatía posterior reversible/ síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible†	desconocida	desconocida	desconocida
Trastornos oculares	Frecuentes	Visión borrosa	19 (2%)	1 (<1%)	0
	Poco frecuentes	Desprendimiento de retina†	1 (<1%)	1 (<1%)	0

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

		Desgarro retiniano†	1 (<1%)	1 (<1%)	0
		Alteración del color de las pestañas	4 (<1%)	0	0
Trastornos cardiacos	Poco frecuentes	Bradicardia	6 (<1%)	0	0
		Infarto de miocardio	5 (<1%)	1 (<1%)	4 (<1%)
		Disfunción cardiaca [f]	4 (<1%)	1 (<1%)	0
		Isquemia de miocardio	3 (<1%)	1 (<1%)	0
Trastornos vasculares	Muy frecuentes	Hipertensión	473 (41%)	115 (10%)	1 (<1%)
	Frecuentes	Sofoco	16 (1%)	0	0
		Eventos tromboembólicos venosos [g]	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
	Raras	Aneurismas y disecciones arteriales†	desconocida	desconocida	desconocida

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[a]	139 (12%)	15 (1%)	0
	Frecuentes	Estomatitis	96 (8 %)	4 (<1%)	0
		Dispepsia	83 (7 %)	2 (<1%)	0
		Flatulencia	43 (4 %)	0	0
		Distensión abdominal	36 (3 %)	2 (<1%)	0
		Ulceración de la boca	28 (2 %)	3 (<1%)	0
		Sequedad bucal	27 (2 %)	0	0
	Poco frecuentes	Pancreatitis	8 (<1%)	4 (<1%)	0
		Hemorragia rectal	8 (<1%)	2 (<1%)	0

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

		Hematoquecia	6 (<1%)	0	0
		Hemorragia gastrointestinal	4 (<1%)	2 (<1%)	0
		Melenas	4 (<1%)	1(<1%)	0
		Movimientos intestinales frecuentes	3 (<1%)	0	0
		Hemorragia anal	2 (<1%)	0	0
		Perforación del intestino grueso	2 (<1%)	1 (<1%)	0
		Hemorragia bucal	2 (<1%)	0	0
		Hemorragia gastrointestinal alta	2 (<1%)	1 (<1%)	0
		Fístula enterocutánea	1 (<1%)	0	0
		Hematemesis	1 (<1%)	0	0
		Hemorragia hemorroidal	1 (<1%)	0	0
		Perforación de íleon	1 (<1%)	0	1 (<1%)
		Hemorragia esofágica	1 (<1%)	0	0
		Hemorragia retroperitoneal	1 (<1%)	0	0
Trastornos hepatobiliares	Frecuentes	Hiperbilirrubinemia	38 (3%)	2 (<1%)	1 (<1%)
		Función hepática anormal	29 (3%)	13 (1%)	2 (<1%)
		Hepatotoxicidad	18 (2%)	11 (<1%)	2 (<1%)
	Poco frecuentes	Ictericia	3 (<1%)	1 (<1%)	0
		Daño hepático inducido por fármacos	2 (<1%)	2 (<1%)	0
		Insuficiencia hepática†	1 (<1%)	0	1 (<1%)

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes	Cambios de color del pelo	404 (35%)	1 (<1%)	0
		Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar	206 (18%)	39 (3%)	0
		Alopecia	130 (11%)	0	0
		Erupción	129 (11%)	7 (<1%)	0
	Frecuentes	Hipopigmentación de la piel	52 (5%)	0	0
		Piel seca	50 (4%)	0	0
		Prurito	29 (3%)	0	0
		Eritema	25 (2%)	0	0
		Despigmentación de la piel	20 (2%)	0	0
		Hiperhidrosis	17 (1%)	0	0
	Poco frecuentes	Trastornos en las uñas	11 (<1%)	0	0
		Exfoliación de la	10 (<1%)	0	0

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

		piel			
		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
		Úlcera cutánea†	desconocida	desconocida	desconocida
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuentes	Artralgia	48 (4%)	8 (<1%)	0
		Mialgia	35 (3%)	2 (<1%)	0
		Espasmos musculares	25 (2%)	0	0
	Poco frecuentes	Dolor musculoesquelético	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 la mama	Poco frecuentes	Menorragia	3 (<1%)	0	0
		Hemorragia vaginal	3 (<1%)	0	0
		Metrorragia	1 (<1%)	0	0
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Fatiga	415 (36%)	65 (6%)	1 (<1%)
	Frecuentes	Inflamación de la mucosa	86 (7%)	5 (<1%)	0
		Astenia	82 (7%)	20 (2%)	1 (<1%)
		Edema[b]	72 (6%)	1 (<1%)	0
		Dolor torácico	18 (2%)	2 (<1%)	0
	Poco frecuentes	Escalofríos	4 (<1%)	0	0
		Trastorno en la membrana mucosa	1 (<1%)	0	0
Exploraciones complementarias	Muy frecuentes	Incremento de alanina aminotransferasa	246 (21%)	84 (7%)	14 (1%)
		Incremento de aspartato aminotransferasa	211 (18%)	51 (4%)	10 (<1%)
	Frecuentes	Pérdida de peso	96 (8%)	7 (<1%)	0
		Incremento de bilirrubina en	61 (5%)	6 (<1%)	1 (<1%)

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

		sangre			
		Incremento de creatinina en sangre	55 (5%)	3 (<1%)	0
		Incremento de lipasa	51 (4%)	21 (2%)	7 (<1%)
		Descenso del recuento de leucocitos en sangre[d]	51 (4%)	3 (<1%)	0
		Incremento de la hormona estimulante de la tiroides en sangre	36 (3%)	0	0
		Incremento de amilasa	35 (3%)	7 (<1%)	0
		Incremento de Gammaglutamiltransferasa	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%)
	Poco frecuentes	Incremento de las enzimas hepáticas	11 (<1%)	4 (<1%)	3 (<1%)
		Descenso de glucosa en sangre	7 (<1%)	0	1 (<1%)
		Prolongación del intervalo QT del electrocardiograma	7 (<1%)	2 (<1%)	0
		Incremento de transaminasas	7 (<1%)	1 (<1%)	0
		Prueba de función tiroidea anormal	3 (<1%)	0	0
		Incremento de la presión arterial diastólica	2 (<1%)	0	0
		Incremento de la presión arterial sistólica	1 (<1%)	0	0

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

† Reacciones adversas relacionadas con el tratamiento y notificadas durante el periodo poscomercialización (notificación espontánea de casos y reacciones adversas graves procedentes de todos los estudios clínicos con pazopanib).
* Reacción adversa relacionada con el tratamiento notificada sólo durante el periodo poscomercialización. No se puede estimar la frecuencia a partir de los datos disponibles.
Los siguientes términos se han combinado:
[a] Dolor abdominal, dolor en la parte superior e inferior del abdomen
[b] Edema, edema periférico, edema del ojo, edema localizado y edema de cara
[c] Disgeusia, ageusia e hipogeusia
[d] Descenso en el recuento de glóbulos blancos, neutrófilos y leucocitos
[e] Disminución del apetito y anorexia
[f] Disfunción cardiaca, disfunción del ventrículo izquierdo, insuficiencia cardiaca y cardiomiopatía restrictiva
[g] Evento tromboembólico venoso, trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar y trombosis

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

Tabla 3 Reacciones adversas relacionadas con el tratamiento notificadas en los estudios en STB (n = 382) o durante el periodo poscomercialización

Clasificación por órganos y sistemas	**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 especificadas (incl quistes y pólipos)	Muy frecuentes	Dolor tumoral	121 (32%)	32 (8%)	0
Trastornos de la sangre y del sistema linfático [f]	Muy frecuentes	Leucopenia	106 (44%)	3 (1%)	0
		Trombocitopenia	86 (36%)	7 (3%)	2 (<1%)
		Neutropenia	79 (33%)	10 (4%)	0
	Poco frecuentes	Microangiopatía trombótica (incluyendo púrpura trombocitopénica trombótica y síndrome hemolítico urémico)	1 (<1%)	1 (<1%)	0
Trastornos endocrinos	Frecuentes	Hipotiroidismo	18 (5%)	0	0
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes	Disminución del apetito	108 (28%)	12 (3%)	0
		Hipoalbuminemia[f]	81 (34%)	2 (<1%)	0
	Frecuentes	Deshidratación	4 (1%)	2 (1%)	0
	Poco frecuentes	Hipomagnesemia	1 (<1%)	0	0

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

	Frecuencia no conocida	Síndrome de lisis tumoral*	frecuencia no conocida	frecuencia no conocida	frecuencia no conocida
Trastornos psiquiátricos	Frecuentes	Insomnio	5 (1%)	1 (<1%)	0
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Disgeusia[c]	79 (21%)	0	0
		Cefalea	54 (14%)	2 (<1%)	0
	Frecuentes	Neuropatía sensorial periférica	30 (8%)	1 (<1%)	0
		Mareo	15 (4%)	0	0
	Poco frecuentes	Somnolencia	3 (<1%)	0	0
		Parestesia	1 (<1%)	0	0
		Infarto cerebral	1 (<1%)	0	1 (<1%)
Trastornos oculares	Frecuentes	Visión borrosa	15 (4%)	0	0
Trastornos cardiacos	Frecuentes	Disfunción cardiaca[g]	21 (5%)	3 (<1 %)	1 (< 1 %)
		Disfunción del ventrículo izquierdo	13 (3%)	3 (<1%)	0
		Bradicardia	4 (1%)	0	0
	Poco frecuentes	Infarto de miocardio	1 (<1%)	0	0
Trastornos vasculares	Muy frecuentes	Hipertensión	152 (40%)	26 (7%)	0
	Frecuentes	Acontecimientos tromboembólicos venosos[d]	13 (3%)	4 (1%)	5 (1%)
		Sofoco	12 (3%)	0	0
		Rubefacción	4 (1%)	0	0
	Poco frecuentes	Hemorragia	2 (<1%)	1 (<1%)	0
	Raras	Aneurismas y disecciones arteriales	desconocida	desconocida	desconocida
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	desconocida	desconocida	desconocida

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

		intersticial/neumonitis†			
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Diarrea	174 (46%)	17 (4%)	0
		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	16 (4%)	2 (1%)	0
		Sequedad bucal	14 (4%)	0	0
		Dispepsia	12 (3%)	0	0
		Hemorragia bucal	5 (1%)	0	0
		Flatulencia	5 (1%)	0	0
		Hemorragia anal	4 (1%)	0	0
	Poco frecuentes	Hemorragia gastrointestinal	2 (<1%)	0	0
		Hemorragia rectal	2 (<1%)	0	0
		Fístula enterocutánea	1 (<1%)	1 (<1%)	0
		Hemorragia gástrica	1 (<1%)	0	0
		Melenas	2 (<1%)	0	0
		Hemorragia esofágica	1 (<1%)	0	1 (<1%)
		Peritonitis	1 (<1%)	0	0
		Hemorragia retroperitoneal	1 (<1%)	0	0
		Hemorragia gastrointestinal superior	1 (<1%)	1 (<1%)	0
		Perforación del ileón	1 (<1%)	0	1 (<1%)

Trastornos hepatobiliares	Poco frecuentes	Función hepática anormal	2 (<1%)	0	1 (<1%)
	Frecuencia no conocida	Insuficiencia hepática*	desconocida	desconocida	desconocida
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes	Cambios de color del pelo	93 (24%)	0	0
		Hipopigmentación de la piel	80 (21%)	0	0
		Erupción exfoliativa	52 (14%)	2 (<1%)	0
	Frecuentes	Alopecia	30 (8%)	0	0
		Trastornos de la piel[c]	26 (7%)	4 (1%)	0
		Piel seca	21 (5%)	0	0
		Hiperhidrosis	18 (5%)	0	0
		Trastornos de las uñas	13 (3%)	0	0
		Prurito	11 (3%)	0	0
		Eritema	4 (1%)	0	0
	Poco frecuentes	Úlcera de la piel	3 (<1%)	1 (<1%)	0
		Erupción cutánea	1 (<1%)	0	0

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

		Erupción papular	1 (<1%)	0	0
		Reacción de fotosensibilidad	1 (<1%)	0	0
		Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar	2 (<1%)	0	0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuentes	Dolor musculoesquelético	35 (9%)	2 (<1%)	0
		Mialgia	28 (7%)	2 (<1%)	0
		Espasmos musculares	8 (2%)	0	0
	Poco frecuentes	Artralgia	2 (<1%)	0	0
Trastornos renales y urinarios	Poco frecuentes	Proteinuria	2 (<1%)	0	0
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Poco frecuentes	Hemorragia vaginal	3 (<1%)	0	0
		Menorragia	1 (<1%)	0	0
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Fatiga	178 (47%)	34 (9%)	1 (<1%)
	Frecuentes	Edema[b]	18 (5%)	1 (<1%)	0
		Dolor en el pecho	12 (3%)	4 (1%)	0
		Escalofríos	10 (3%)	0	0
	Poco frecuentes	Inflamación de las mucosas[e]	1 (<1%)	0	0
		Astenia	1 (<1%)	0	0
Exploraciones complementarias[h]	Muy frecuentes	Pérdida de peso	86 (23%)	5 (1%)	0
	Frecuentes	Examen anormal de oídos, nariz y garganta[e]	29 (8%)	4 (1%)	0
		Elevación de alanina aminotransferasa	8 (2%)	4 (1%)	2 (<1%)
		Colesterol en sangre anormal	6 (2%)	0	0
		Elevación de aspartato aminotransferasa	5 (1%)	2 (<1%)	2 (<1%)
		Elevación de gamma glutamyltransferasa	4 (1%)	0	3 (<1%)
	Poco frecuentes	Incremento de bilirrubina en sangre	2 (<1%)	0	0
		Aspartato aminotransferasa	2 (<1%)	0	2 (<1%)
		Alanina aminotransferasa	1 (<1%)	0	1 (<1%)
		Disminución del recuento de plaquetas	1 (<1%)	0	1 (<1%)

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

		Prolongación del intervalo QT del electrocardiograma	2 (<1%)	1 (<1%)	0

† Reacciones adversas relacionadas con el tratamiento y notificadas durante el periodo poscomercialización (notificación espontánea de casos y reacciones adversas graves procedentes de todos los estudios clínicos con pazopanib).
*Reacción adversa relacionada con el tratamiento notificada sólo durante el periodo poscomercialización. No se puede estimar la frecuencia a partir de los datos disponibles.
Los siguientes términos han sido combinados:
[a] Dolor abdominal, dolor abdominal superior y dolor gastrointestinal
[b] Edema, edema periférico y edema palpebral
[c] La mayoría de los casos fueron síndrome de eritrodisestesia palmoplantar
[d] Acontecimientos tromboembólicos venosos – incluye trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar y términos de trombosis
[e] La mayoría de estos casos se describieron como mucositis [f] La frecuencia está basada en las tablas de valores del laboratorio procedentes de VEG110727 (N = 240). Estos fueron notificados por los investigadores como acontecimientos adversos menos frecuentes que los indicados en las tablas de valores del laboratorio.
[g] Acontecimientos de disfunción cardiaca – incluye disfunción del ventrículo izquierdo, fallo cardiaco y cardiomiopatía restrictiva
[h] La frecuencia está basada en los acontecimientos adversos notificados por los investigadores. Las anomalías del laboratorio fueron notificadas por los investigadores como acontecimientos adversos menos frecuentes que los indicados en las tablas de valores del laboratorio.

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

Población pediátrica

El perfil de seguridad en pacientes pediátricos fue similar al notificado con pazopanib en adultos en las indicaciones autorizadas, en base a los datos de 44 pacientes pediátricos de un ensayo Fase I ADVL0815 y 57 pacientes pediátricos del ensayo Fase II PZP034X2203 (ver sección 5.1).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: https://www.notificaRAM.es.

4.9. Sobredosis

En los estudios clínicos se ha evaluado el empleo de dosis superiores a 2000 mg de pazopanib. Se ha observado fatiga de Grado 3 (toxicidad limitante de dosis) e hipertensión de Grado 3 en 1 de cada 3 pacientes que recibieron dosis de 2000 mg y 1000 mg de pazopanib al día, respectivamente.

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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antineoplásicos, inhibidores de protein kinasa, otros inhibidores de protein kinasa, código ATC: L01EX03

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) -α y -β, e inhibe el receptor del factor de células madre (c-KIT), con valores CI_{50}, de 10, 30, 47, 71, 84 y 74 nM, respectivamente. En experimentos preclínicos, pazopanib produjo una inhibición dependiente de la dosis, de la autofosforilación inducida por ligando de los receptores VEGFR-2, c-Kit y PDGFR- β en las células. *In vivo*, pazopanib inhibió la fosforilación de VEGFR-2 inducida por VEGF en los pulmones de ratón, la angiogénesis en varios modelos animales y el crecimiento de múltiples xenotransplantes de tumores humanos en ratones.

Farmacogenómica

En un metanálisis farmacogenético de datos procedentes de 31 ensayos clínicos de pazopanib administrado o bien en monoterapia o bien en combinación con otros agentes, se observó ALT >5 x LSN (Grado 3 NCI CTC) en un 19% de los portadores del alelo HLA-B*57:01 y en un 10% de los no portadores. En esta base de datos, 133/2235 (6%) de los pacientes eran portadores del alelo HLA-B*57:01 (ver sección 4.4).

Estudios clínicos

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

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

Una proporción similar de pacientes en cada brazo no habían recibido tratamiento previo o habían sido pretratados con citoquinas (53% y 47% en el brazo de pazopanib; 54% y 46% en el brazo de placebo). En el grupo pretratado con citoquinas, la mayoría (75%) habían recibido tratamiento basado en interferón.

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

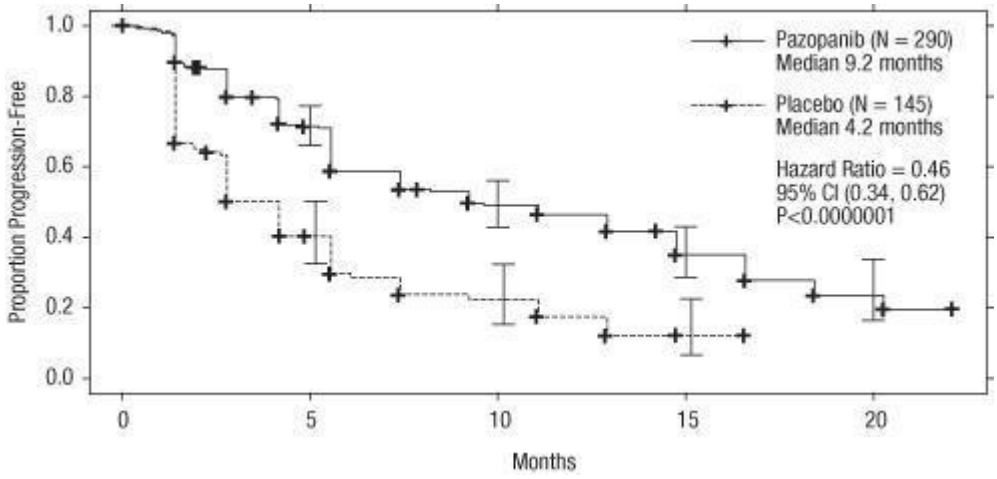
MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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

Tabla 4 Resultados de eficacia global en CCR por una evaluación independiente (VEG105192)

Variables/Población de estudio	**Pazopanib**	**Placebo**	**HR (IC 95 %)**	**Valor de P (uno de los lados)**
SLP				
ITT global*	N = 290	N = 145		
Mediana (meses)	9,2	4,2	0,46 (0,34; 0,62)	<0,0000001
Tasa de respuesta	N = 290	N = 145		
% (IC 95 %)	30 (25,1;35,6)	3 (0,5; 6,4)	–	<0,001
HR = hazard ratio; ITT = intención de tratar; SLP = supervivencia libre de progresión. * - poblaciones que no han recibido tratamiento previo y pretratadas con citoquinas.				

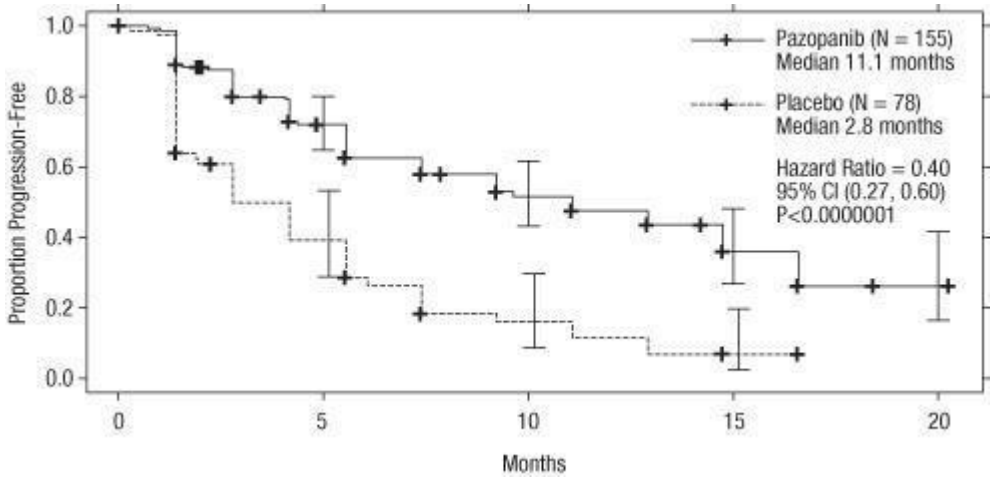
Figura 1 Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia libre de progresión según una evaluación independiente para la población global (Poblaciones que no han recibido tratamiento previo y poblaciones pretratadas con citoquinas) (VEG105192)



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

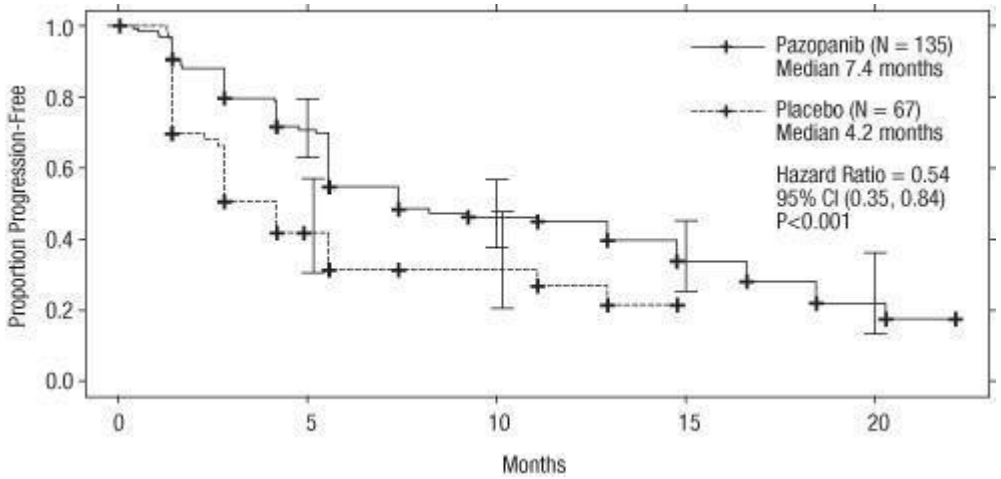
Figura 2 Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia libre de progresión según una evaluación independiente para la población que no ha recibido tratamiento previo (VEG105192)

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios



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

Figura 3 Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia libre de progresión según una evaluación independiente para la población pretratada con citoquinas (VEG105192)



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

Para los pacientes que respondieron al tratamiento, la mediana del tiempo hasta la respuesta fue de 11,9 semanas y la mediana de la duración de la respuesta fue de 58,7 semanas según la revisión independiente (VEG105192).

Los datos de la mediana de la supervivencia global (SG) especificados en el protocolo como análisis final de supervivencia fueron 22,9 meses y 20,5 meses [HR = 0,91 (IC 95%: 0,71 - 1,16; p = 0,224)] para los pacientes aleatorizados en el brazo de pazopanib y placebo respectivamente. Los resultados de SG están sujetos a posibles sesgos ya que el 54% de los pacientes en el brazo placebo recibieron pazopanib en la parte de extensión del estudio tras progresión de la enfermedad. El sesenta y seis por ciento de los pacientes en el brazo del placebo recibieron tratamiento al finalizar el estudio en comparación con el 30% de los pacientes en el brazo de pazopanib.

No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de tratamiento para la Calidad de Vida Global utilizando EORTC QLQ-C30 y EuroQoL EQ-5D.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

En un ensayo Fase II de 225 pacientes con carcinoma de células renales localmente recurrente o metastásico, la tasa de respuesta objetiva fue del 35% y la mediana de la duración de la respuesta fue de 68 semanas, según la revisión independiente. La mediana de la SLP fue de 11,9 meses.

Se evaluó la seguridad, eficacia y calidad de vida de pazopanib frente a sunitinib en un estudio Fase III de no inferioridad, aleatorizado, abierto y con grupos paralelos (VEG108844).

En el estudio VEG108844, los pacientes (N=1.110) con CCR localmente avanzado y/o metastásico que no hubiesen recibido tratamiento sistémico previo, fueron randomizados para recibir 800 mg de pazopanib una vez al día de forma continuada ó 50 mg de sunitinib una vez al día en ciclos de 6 semanas consistentes en 4 semanas de tratamiento, seguidas de 2 semanas sin tratamiento.

El objetivo primario de este estudio fue evaluar y comparar la SLP en pacientes tratados con pazopanib frente aquellos tratados con sunitinib. Las características demográficas fueron similares entre los grupos de tratamiento. Las características de la enfermedad en el diagnóstico inicial y en las pruebas de control fueron similares entre los grupos de tratamiento, con una mayoría de pacientes con histología de células claras y enfermedad en estadío IV.

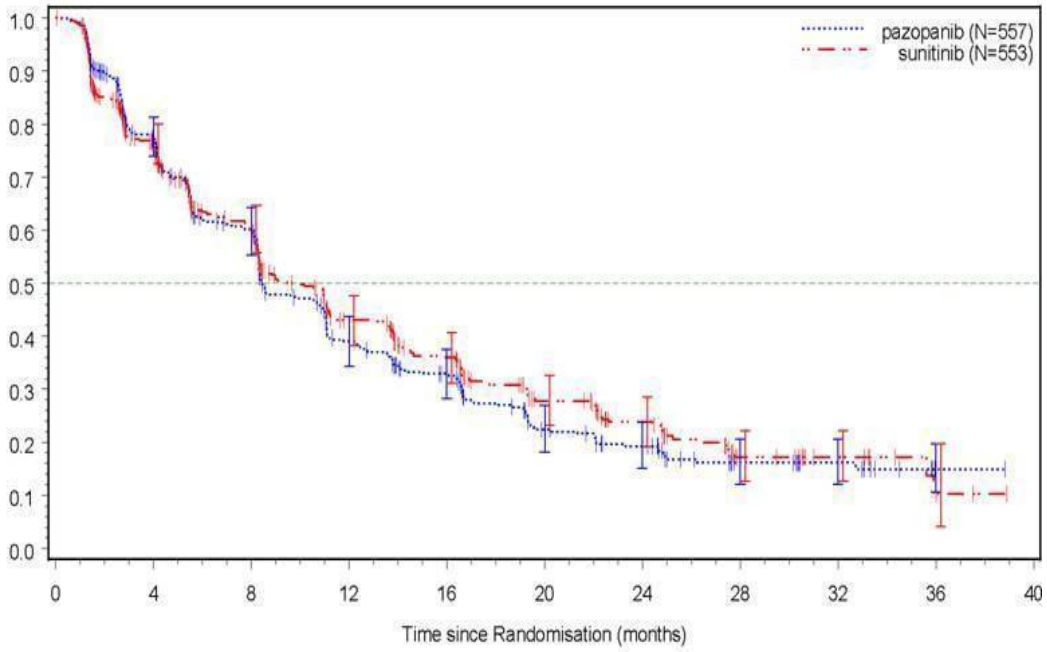
El estudio VEG108844 alcanzó la variable primaria de SLP y demostró la no inferioridad de pazopanib frente a sunitinib, siendo el límite superior del IC al 95% para el Riesgo Relativo (Hazard Ratio) menor que el margen de no inferioridad de 1,25 especificado en el protocolo. Los resultados globales de eficacia se resumen en la Tabla 5.

Tabla 5 Resultados globales de eficacia (VEG108844)

Variables	Pazopanib N = 557	Sunitinib N = 553	HR (95% CI)
SLP Resultados globales Mediana (meses) (IC 95%) Supervivencia Global Mediana (meses) (IC 95%)	 8,4 (8,3; 10,9) 28,3 (26,0; 35,5)	 9,5 (8,3; 11,0) 29,1 (25,4; 33,1)	 1,047 (0,898; 1,220) 0,915[a] (0,786; 1,065)
HR = hazard Ratio; SLP = supervivencia libre de progresión[a]; valor de *P* = 0,245 (a los 2 lados)			

Figura 4 Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia libre de progresión realizada por una evaluación independiente para la población total (VEG108844)

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios



Se realizó un análisis de subgrupos de la SLP incluyendo 20 factores pronósticos y demográficos. El 95% de los intervalos de confianza para todos los subgrupos incluía un valor estimado de riesgo relativo de 1. De los 20 subgrupos, en los tres más pequeños, el valor estimado de riesgo relativo fue superior a 1,25, por ejemplo, en sujetos sin nefrectomía previa (n=186, HR=1,403 IC 95% [0,955; 2,061]), LDH basal >1,5 x LSN (n=68, HR=1,72 IC 95% [0,943; 3,139], y MSKCC: riesgo bajo (n=119, HR=1,472 IC 95% [0,937; 2,313].

Sarcoma de tejidos blandos (STB)

La eficacia y seguridad de pazopanib en STB fue evaluada en un estudio pivotal de Fase III, multicéntrico, randomizado, doble ciego, controlado con placebo (VEG110727). Un total de 369 pacientes con STB avanzado fueron randomizados para recibir 800 mg de pazopanib una vez al día o placebo. De forma general, solamente se permitió participar en el estudio a aquellos pacientes con determinados subtipos histológicos de STB. Por lo tanto, la eficacia y seguridad de pazopanib sólo se puede considerar establecida para esos subtipos de STB y el tratamiento con pazopanib se debe restringir a dichos subtipos de STB.

Los siguientes tipos de tumores fueron incluidos:
Fibroblástico (fibrosarcoma del adulto, mixofibrosarcoma, fibrosarcoma epitelioide esclerosante, tumores fibrosos solitarios malignos), los llamados fibrohistocíticos (histocitioma fibroso maligno pleomórfico [HFM], HFM de células gigantes, HFM inflamatorio), leiomiosarcoma, tumores glomus malignos, músculo esqueléticos (rabdomiosarcoma pleomórfico y alveolar), vascular
(hemangioendotelioma epiteliode, angiosarcoma), de diferenciación incierta (sinovial, epitelioide, de parte blanda alveolar, de células claras, desmoplásico de células pequeñas redondas, rabdoide extrarrenal, de mesenquioma maligno, PEComa, sarcoma intimal), tumor maligno de la vaina del nervio periférico, sarcomas de tejidos blandos indiferenciados no especificado (NOS) y otros tipos de sarcoma (no figuran como no elegibles).

Los siguientes tipos de tumores fueron excluidos:
Sarcoma adipocítico (todos los subtipos), todos los rabdomiosarcomas que eran no alveolares o pleomórficos, condrosarcoma, osteosarcoma, tumores Ewing/tumores neuroectodérmicos primitivos (PNET), GIST, sarcoma dermatofibromatosis protuberans, sarcoma miofibroblástico inflamatorio, mesotelioma maligno y tumores mixtos del mesodermo del útero.

Hay que tener en cuenta que los pacientes con sarcoma adipocítico fueron excluidos del estudio pivotal de Fase III, debido a que en el estudio preliminar de fase II (VEG20002) la actividad observada con pazopanib

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

en sarcomas adipocíticos (SLP a la semana 12) no alcanzó la tasa de respuesta preestablecida que permitía la realización de posteriores análisis clínicos.

Los otros principales criterios de inclusión del estudio VEG110727 fueron: evidencias histológicas de STB maligno de grado alto o intermedio y enfermedad progresiva durante los 6 meses de tratamiento para la enfermedad metastásica, o recurrente durante 12 meses de tratamiento (neo) -/adyuvante.

El noventa y ocho por ciento (98 %) de los sujetos habían recibido doxorrubicina anteriormente, el 70 % ifosfamida y el 65 % de los sujetos habían recibido al menos tres o más fármacos quimioterápicos antes de incluirse en el estudio.

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

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

Tabla 6 Resultados de eficacia global en STB por una evaluación independiente (VEG110727)

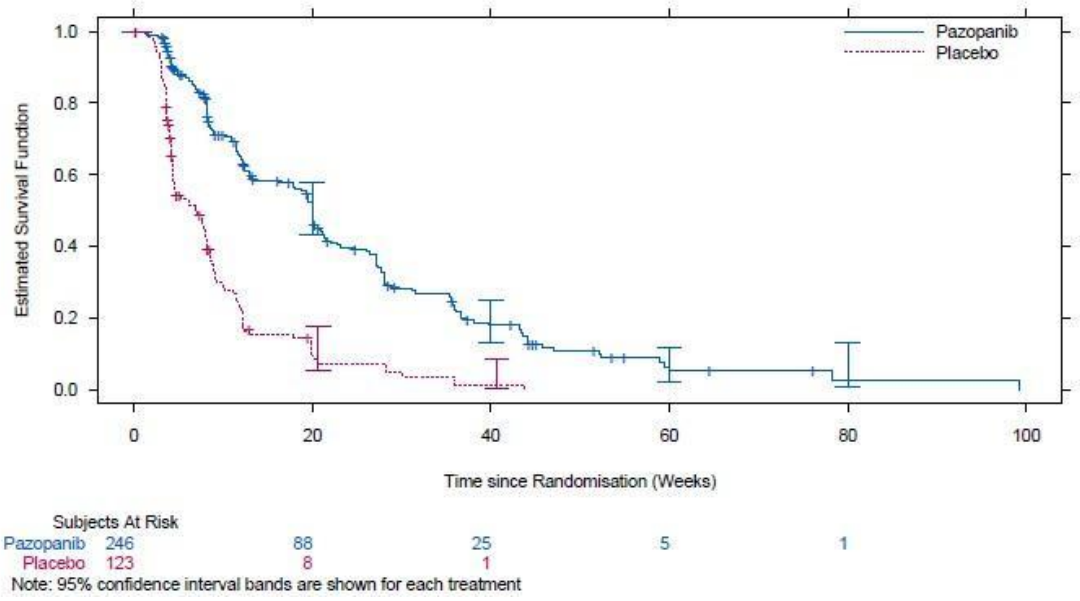
Variables primarias /población del estudio	**Pazopanib**	**Placebo**	**HR (IC 95%)**	**Valor de P (dos lados)**
SLP				
ITT Global	N = 246	N = 123		
Mediana (semanas)	20,0	7,0	0,35 (0,26; 0,48)	<0,001
Leiomiosarcoma	N = 109	N = 49		
Mediana (semanas)	20,1	8,1	0,37 (0,23; 0,60)	<0,001
Sarcoma sinovial subgrupos	N = 25	N = 13		
Mediana (semanas)	17,9	4,1	0,43 (0,19; 0,98)	0,005
"Otros subgrupos de STB"	N = 112	N = 61		
Mediana (semanas)	20,1	4,3	0,39 (0,25; 0,60)	<0,001
SG				
ITT Global	N = 246	N = 123		
Mediana (meses)	12,6	10,7	0,87 (0,67, 1,12)	0,256
Leiomiosarcoma*	N = 109	N = 49		
Mediana (meses)	16,7	14,1	0,84 (0,56, 1,26)	0,363
Sarcoma sinovial subgrupos*	N = 25	N = 13		

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Mediana (meses)	8,7	21,6	1,62 (0,79, 3,33)	0,115
"Otros subgrupos de STB"*	N = 112	N = 61		
Mediana (meses)	10,3	9,5	0,84 (0,59, 1,21)	0,325
Tasas de respuesta (RC+RP) % (IC 95%) Duración de la respuesta Mediana (semanas) (IC 95%)	4 (2,3; 7,9) 38,9 (16,7; 40,0)	0 (0,0; 3,0)		
HR = hazard ratio; ITT = población por intención de tratar; SLP = supervivencia libre de progresión; RC = respuesta completa; RP = respuesta parcial. SG = supervivencia global * La supervivencia global para los respectivos subgrupos histológicos de STB (leiomiosarcoma, sarcoma sinovial y "otros" STB) debe ser interpretada con precaución debido al reducido número de sujetos y los amplios intervalos de confianza.				

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

Figura 5 Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia libre de progresión en STB según una evaluación independiente para la población global total (VEG110727)



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

Población pediátrica

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Se llevó a cabo un estudio Fase I (ADVL0815) de pazopanib en 44 pacientes pediátricos con varios tumores sólidos recurrentes o refractarios. El objetivo principal fue investigar la dosis máxima tolerada (DMT), el perfil de seguridad y las propiedades farmacocinéticas de pazopanib en niños. La mediana de duración de exposición en este estudio fue de 3 meses (1-23 meses).

Se llevó a cabo un estudio Fase II (PZP034X2203) de pazopanib en 57 pacientes pediátricos con tumores sólidos refractarios incluyendo rabdomiosarcoma (N=12), sarcoma de tejidos blandos no rabdomiosarcoma (N=11), sarcoma de Ewing/pPNET (N=10), osteosarcoma (N=10), neuroblastoma (N=8) y hepatoblastoma (N=6). El estudio fue de agente único, no controlado, abierto, para determinar la actividad terapéutica de pazopanib en niños y adolescentes de 1 a <18 años de edad. Pazopanib se administró diariamente como un comprimido a una dosis de 450 mg/m^2/dosis o como una suspensión oral a 225 mg/m^2/dosis. La dosis diaria máxima permitida fue de 800 mg para el comprimido y 400 mg para la suspensión oral. La mediana de duración de exposición fue de 1,8 meses (1 día-29 meses).

Los resultados de este estudio no mostraron ninguna actividad antitumoral significativa en la población pediátrica respectiva. Por lo tanto, pazopanib no está recomendado para el tratamiento de estos tumores en la población pediátrica (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con pazopanib en todos los grupos de la población pediátrica en el tratamiento del carcinoma de riñón y de pelvis renal (excluyendo nefroblastoma, nefroblastomatosis, sarcoma de células claras, nefroma mesoblastico, carcinoma medular renal y tumor rabdoide del riñon) (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2. 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 $AUC_{0-\infty}$ de aproximadamente 650 ± 500 µg.h/ml. La dosis diaria produjo un aumento de entre 1,23 a 4 veces el AUC_{0-T}.

No hubo un aumento constante en el AUC o en la C_{max} a dosis de pazopanib mayores de 800 mg.

La exposición sistémica a pazopanib se ve aumentada cuando se administra con alimentos. La administración de pazopanib con alimentos con alto o bajo contenido en grasas produjo un incremento en el AUC y la C_{max} de aproximadamente dos veces. Por lo tanto, se debe administrar pazopanib como mínimo dos horas después de las comidas o una hora antes de las comidas (ver sección 4.2).

La administración de un comprimido machacado de 400 mg de pazopanib aumentó el $AUC_{(0-72)}$ en un 46 % y la C_{max} aproximadamente 2 veces y disminuyó la t_{max} aproximadamente 2 horas en comparación con la administración de un comprimido entero. Estos resultados indican que la biodisponibilidad y la velocidad de absorción oral de pazopanib aumentan tras la administración de comprimidos machacados en relación con la administración de comprimidos enteros (ver sección 4.2).

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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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

Eliminación

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

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal
Los resultados indican que menos del 4% de la dosis de pazopanib administrada oralmente se excreta en la orina como pazopanib y metabolitos. Los resultados de un modelo farmacocinético poblacional (datos de individuos con valores del aclaramiento de creatinina entre 30,8 ml/min y 150 ml/min) indicaron que es improbable que la insuficiencia renal tenga un efecto clínicamente relevante en la farmacocinética de pazopanib. No se requieren ajustes de la dosis en pacientes con aclaramiento de creatinina superior a 30 ml/min. Se recomienda tener precaución en los pacientes con aclaramiento de creatinina inferior a 30 ml/min debido a que no hay experiencia del uso de pazopanib en esta población de pacientes (ver sección 4.2).

Insuficiencia hepática
Leve
La mediana de la C_{max} y el $AUC_{(0\text{-}24\ h)}$ 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 7). 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 4.2).

Moderada
En pacientes con insuficiencia hepática moderada (definida como una elevación de bilirrubina >1,5 a 3 veces el LSN independientemente de los niveles de ALT) la dosis máxima tolerada (DMT) fue de 200 mg de pazopanib una vez al día. Los valores de la mediana de C_{max} y $AUC_{(0\text{-}24)}$ 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 7).

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 4.2).

Grave
Los valores de la mediana de C_{max} y $AUC_{(0\text{-}24)}$ 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 4.2).

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Tabla 7 Medianas farmacocinéticas de pazopanib calculadas en estado estacionario, en sujetos con insuficiencia hepática

Grupo	Dosis investigada	C_{max} (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

Población pediátrica
Tras la administración de 225 mg/m^2 de pazopanib (como suspensión oral) en pacientes pediátricos, los parámetros farmacocinéticos (C_{max}, T_{max} y AUC) fueron similares a los notificados previamente en pacientes adultos tratados con 800 mg de pazopanib. Los resultados indican que no existe una diferencia marcada en el aclaramiento de pazopanib, normalizado por área de superficie corporal, entre niños y adultos.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

El perfil de seguridad preclínica de pazopanib fue evaluado en ratones, ratas, conejos y monos. En los estudios a dosis repetidas en roedores, los efectos en una variedad de tejidos (hueso, dientes, lecho de la uña, órganos reproductivos, tejidos hematológicos, riñón y páncreas) parecen estar relacionados con la farmacología de la inhibición de VEGFR y/o la interrupción de las vías de señalización de VEGF y con la mayoría de los efectos que ocurren a niveles de exposición plasmática inferiores a los observados en la clínica. Otros efectos observados incluyeron pérdida de peso corporal, diarrea y/o morbilidad que fueron, o bien secundarios a los efectos gastrointestinales locales causados por la elevada exposición del medicamento en la mucosa local (monos) o bien, efectos farmacológicos (roedores). Se observaron lesiones hepáticas proliferativas (focos de eosinófilos y adenoma) en hembras de ratón a exposiciones 2,5 veces la exposición en humanos basada en el AUC.

En estudios de toxicidad juvenil, cuando se administraron dosis de pazopanib a ratas antes de ser destetadas, desde el día 9 hasta el día 14 después del parto, pazopanib originó muertes y desarrollo/maduración anormal en el riñón, pulmón, hígado y corazón a dosis de aproximadamente 0,1 veces la exposición clínica según el AUC en humanos adultos. Cuando se administraron dosis de pazopanib a ratas después de ser destetadas desde el día 21 hasta el día 62 después del parto, los hallazgos toxicológicos fueron semejantes a los vistos en ratas adultas a exposiciones comparables. Los pacientes humanos pediátricos presentan mayor riesgo de padecer efectos en los huesos y los dientes al compararlos con pacientes adultos, dado que estos cambios, entre los que se incluyen inhibición del crecimiento (extremidades acortadas), fragilidad en los huesos y remodelación de los dientes, se presentaron en ratas juveniles a dosis ≥10 mg/Kg/día (aproximadamente igual a 0,1-0,2 veces la exposición clínica según el AUC en humanos adultos) (ver sección 4.4).

Efectos reproductivos, en la fertilidad y teratogénicos

Pazopanib ha mostrado ser embriotóxico y teratogénico cuando se administró en ratas y conejos a exposiciones más de 300 veces inferiores a la exposición en humanos (basada en el AUC). Los efectos incluyeron fertilidad femenina reducida, pérdida pre y post-implantación aumentada, resorciones

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

tempranas, mortalidad embrional, disminución del peso corporal fetal y malformación cardiovascular. En roedores también se observó disminución del cuerpo lúteo, aumento de quistes y atrofia de ovarios. En un estudio de fertilidad en ratas macho no hubo efecto sobre el apareamiento o la fertilidad, pero se observaron disminuciones en el peso del testículo y del epidídimo, con reducciones en las tasas de producción de esperma, movilidad del esperma y concentraciones de esperma testicular, observados a exposiciones 0,3 veces la exposición en humanos en base al AUC.

Genotoxicidad

Pazopanib no causó daño genético cuando se analizó en pruebas de genotoxicidad (test de Ames, test de aberración cromosómica de linfocitos periféricos humanos y micronúcleos de ratas in vivo). Un intermedio sintético utilizado en la fabricación de pazopanib, que también está presente en pequeñas cantidades en el principio activo final, no fue mutagénico en el Test de Ames pero fue genotóxico en el test de linfoma en ratón y en el test de micronúcleos de ratón in vivo.

Carcinogenicidad

En estudios de carcinogenicidad de dos años con pazopanib, se observaron aumentos en el número de adenomas en el hígado detectados en ratones y de adenocarcinomas duodenales detectados en ratas. En base a la patogénesis específica de roedores y el mecanismo ligado a estos hallazgos, no se considera que representen un aumento del riesgo carcinogénico para los pacientes tratados con pazopanib.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Pazopanib Glenmark 200 mg comprimidos recubiertos con película EFG:

Núcleo del comprimido
Celulosa microcristalina (E460)
Carboximetilalmidón sódico (tipo A)
Povidona (E1201)
Estearato de magnesio (E470b)

Cubierta pelicular
Hipromelosa (E464)
Dióxido de titanio (E171)
Macrogol (E1521)
Óxido de hierro rojo (E172)
Polisorbato 80 (E433)

Pazopanib Glenmark 400 mg comprimidos recubiertos con película EFG:

Núcleo del comprimido
Celulosa microcristalina (E460)
Carboximetilalmidón sódico (tipo A)
Povidona (E1201)
Estearato de magnesio (E470b)

Cubierta pelicular
Hipromelosa (E464)
Dióxido de titanio (E171)
Macrogol (E1521)
Polisorbato 80 (E433)

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

3 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Pazopanib Glenmark 200 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Blísteres transparentes de Aluminio-PVC/PE/PVDC de 30, 90, envase múltiple de 90 (3 envases de 30) comprimidos recubiertos con película.
Blísteres precortados unidosis transparentes de Aluminio-PVC/PE/PVDC de 30 x 1, 90 x 1, envase múltiple de 90 x 1 (3 envases de 30 x 1) comprimidos recubiertos con película.

Pazopanib Glenmark 400 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Blísteres transparentes de Aluminio-PVC/PE/PVDC de 30, 60, envase múltiple de 60 (2 envases de 30) comprimidos recubiertos con película.
Blísteres precortados unidosis transparentes de Aluminio-PVC/PE/PVDC de 30 x 1, 60 x 1, envase múltiple de 60 x 1 (2 envases de 30 x 1) comprimidos recubiertos con película.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Glenmark Arzneimittel GmbH
Industriestr. 31
82194 Gröbenzell
Alemania

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Pazopanib Glenmark 200 mg comprimidos recubiertos con película EFG: 89.786

Pazopanib Glenmark 400 mg comprimidos recubiertos con película EFG: 89.787

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Diciembre 2024

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Mayo 2024

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (http://www.aemps.gob.es/).

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios