

**PAZOPANIB KEMEX**  
**PAZOPANIB 200 mg - 400 mg**  
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

INDUSTRIA ARGENTINA

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

**Fórmula cuali-cuantitativa**

**Cada comprimido recubierto 200 mg contiene:**

Principio Activo: Pazopanib 200 mg

Excipientes: Lactosa, Almidón glicolato sódico, Povidona, Dioxido de Silicio Colidal, Estearato de Magnesio, HPMC, Talco, Polietilenglicol, Dioxido de Titanio (C177981), Oxido ferrico Rojo (C177491).

**Cada comprimido recubierto 400 mg contiene:**

Principio Activo: Pazopanib 400 mg

Excipientes: Lactosa, Almidón glicolato sódico, Povidona, Dioxido de Silicio Colidal, Estearato de Magnesio, HPMC, Talco, Polietilenglicol, Dioxido de Titanio (C177981).

**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.

**Propiedades Farmacodinámicas**

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

**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)- $\alpha$  y  $\beta$ , e inhibe el receptor del factor de células madre (c-KIT), con valores  $IC_{50}$  de 10, 30, 47, 71, 84 y 74 nM, respectivamente. En experimentos pre clínicos, pazopanib produjo una inhibición dependiente de la dosis, de la autofosforilación inducida por ligando de los receptores VEGFR-2, c-Kit y PDGFR- $\beta$  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 xenotransplante de tumores humanos en ratones.

**Propiedades farmacocinéticas**

**Absorción**

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

**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  $\mu\text{g/ml}$ . 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  $C_{max}$  y el  $AUC$  (0-24 h) de pazopanib en estado estacionario en los pacientes con alteraciones leves de los parámetros hepáticos (definidas como valores normales de bilirrubina y cualquier grado de elevación de ALT o elevación de los valores de bilirrubina de hasta 1,5 veces el LSN independientemente de los valores de ALT) después de la administración de 800 mg una vez al día es similar a la mediana en los pacientes con función hepática normal. En pacientes con alteraciones leves de las pruebas hepáticas en suero, la dosis recomendada es de 800 mg de pazopanib una vez al día

**Moderada:**

En pacientes con insuficiencia hepática moderada (definida como una elevación de bilirrubina > 1,5 a 3 veces el LSN independientemente de los niveles de ALT) la dosis máxima tolerada (DMT) fue de 200 mg de pazopanib una vez al día. Los valores de la mediana de  $C_{max}$  y  $AUC$  (0-24) en estado estacionario tras la administración de 200 mg de pazopanib una vez al día en pacientes con insuficiencia hepática moderada, fueron aproximadamente el 44 % y el 39 % respectivamente de los valores de las medianas correspondientes tras la administración de 800 mg una vez al día en pacientes con función hepática normal.

En base a los datos de seguridad y tolerabilidad, la dosis de pazopanib se debe reducir a 200 mg una vez al día en individuos con insuficiencia hepática moderada

**Grave:**

Los valores de la mediana de  $C_{max}$  y  $AUC$  (0-24) en estado estacionario tras la administración de 200 mg de pazopanib una vez al día en pacientes con insuficiencia hepática 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)

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

Grupo	Dosis investigada	$C_{max}$ ( $\mu\text{g/ml}$ )	$AUC_{0-\infty}$ ( $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ )	Dosis recomendada
<b>Función hepática normal</b>	800 mg una vez al día	52,0 (17,1-85,7)	888,2 (345,5-1482)	800 mg una vez al día
<b>Insuficiencia hepática leve</b>	800 mg una vez al día	33,5 (11,5-104,2)	774,2 (214,7-2034,4)	800 mg una vez al día
<b>Insuficiencia hepática moderada</b>	200 mg una vez al día	22,2 (4,2-32,9)	256,8 (65,7-487,7)	200 mg una vez al día
<b>Insuficiencia</b>	200 mg una vez al día	9,4	130,6	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 anti cancerígenos.

**Posología**

**Adultos**

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

**Modificaciones de la dosis**

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

**Población pediátrica**

Pazopanib no se debe utilizar en niños menores de 2 años debido a motivos de seguridad relacionados con el desarrollo y maduración de órganos.

No se ha establecido la eficacia y seguridad de pazopanib en niños entre los 2 y los 18 años. No se dispone de datos.

**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. 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 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, como bilirrubina elevada hasta 1,5 x LSN independientemente de los niveles de ALT). Se recomienda una dosis reducida de 200 mg de pazopanib una vez al día en pacientes con insuficiencia hepática moderada (elevaciones de bilirrubina > 1,5 a 3 veces el LSN independientemente de los

valores de ALT)

Pazopanib no se recomienda en pacientes con insuficiencia hepática grave (bilirrubina total > 3 x LSN independientemente de los niveles de ALT). En estos pacientes con valores considerados insuficientes para obtener un efecto clínico relevante, la exposición a dosis de 200 mg es considerablemente reducida, aunque altamente variable.

En ensayos clínicos con pazopanib, se observó un incremento de las transaminasas séricas (ALT, AST) y de la bilirrubina. Se han notificado incrementos aislados de ALT y AST, que en la mayoría de los casos, no presentaron elevaciones concomitantes de fosfatasa alcalina o bilirrubina. 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 cuarto mes se debe continuar con una monitorización periódica.

-Los pacientes con elevaciones aisladas de transaminasas  $\leq 8$  x límite superior de la normalidad (LSN) pueden 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.

-Los pacientes con las transaminasas > 8 x LSN deben interrumpir el tratamiento con pazopanib hasta que vuelvan al Grado 1 o a la situación inicial. Si el beneficio potencial de reiniciar el tratamiento con pazopanib se considera mayor que el riesgo de hepatotoxicidad, se debe reiniciar el tratamiento con pazopanib con una dosis reducida y revisar los análisis del suero hepático semanalmente durante 8 semanas. Si después de reiniciar el tratamiento con pazopanib se repiten las elevaciones de transaminasas > 3 x LSN, se debe interrumpir el tratamiento con pazopanib.

-Si se producen simultáneamente elevaciones de las transaminasas > 3 x LSN con elevaciones de bilirrubina > 2 x LSN, se debe realizar un fraccionamiento de la bilirrubina. Si la bilirrubina directa (conjugada) es > 35 % de la bilirrubina total, se debe interrumpir el tratamiento con pazopanib.

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 diagnosticado (crisis hipertensiva). La presión sanguínea debe estar bien controlada antes de iniciar el tratamiento con pazopanib. Se debe monitorizar la hipertensión de los pacientes y controlar frecuentemente su presión arterial al poco tiempo de iniciar el tratamiento con pazopanib (no más de una semana después).

Niveles elevados de presión arterial (presión arterial sistólica  $\geq 150$  o presión arterial diastólica  $\geq 100$  mm Hg) se produjeron al principio del curso del tratamiento con pazopanib (aproximadamente el 40 % de los casos se produjeron antes del Día 9 y aproximadamente el 90 % de los casos sucedieron en las primeras 18 semanas). Se debe monitorizar la presión arterial y tratarla inmediatamente utilizando una combinación de terapia antihipertensiva y modificaciones de la dosis de pazopanib (interrupción y reinicio con dosis reducida siguiendo el criterio clínico). Se debe interrumpir el tratamiento con pazopanib si existen evidencias de que persisten los valores elevados de presión arterial (140/90 mm Hg) o si la hipertensión arterial es grave y persiste a pesar de la terapia antihipertensiva y la reducción de dosis de pazopanib.

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

Se han notificado casos de PRES/RPLS asociados al uso de pazopanib. 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.

### Disfunción cardiaca/Fallo cardiaco

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

En ensayos clínicos con pazopanib, se han producido acontecimientos de disfunción cardiaca como fallo cardiaco congestivo y disminución de la FEVI. Se notificó fallo cardiaco congestivo en 2 de los 382 sujetos (0,5%) de la población con STB. En sujetos a los que les realizaron mediciones tras iniciar el ensayo clínico, se detectaron disminuciones de la 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 pos carga cardiaca. El 99 % de los pacientes (243/246) reclutados en el estudio de fase III en STB, incluyendo los 15 sujetos con hipertensión, recibieron antraciclina. El tratamiento previo con antraciclina 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:** el tratamiento de la hipertensión (si está presente, consultar la sección anterior acerca de las precauciones en caso de hipertensión) se debe combinar con interrupciones y/o reducciones de la dosis de pazopanib en pacientes con disminuciones significantes de la FEVI, como indica la práctica clínica

Se debe monitorizar cuidadosamente a los pacientes para detectar signos clínicos o síntomas de fallo 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. Pazopanib se debe utilizar con precaución en pacientes con un historial de prolongación del intervalo QT, en pacientes que tomen anti arrítmicos 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 (ej. calcio, magnesio, potasio) dentro de los rangos normales.

### Acontecimientos tromboembólicos arteriales

En ensayos clínicos con pazopanib se observaron casos de infarto de miocardio, accidente cerebrovascular isquémico y accidente isquémico transitorio (. Pazopanib se debe usar con precaución en pacientes que presenten un mayor riesgo de padecer cualquiera de estos acontecimientos. Se debe tomar una decisión en cuanto al tratamiento en base a la evaluación individual del beneficio/riesgo de los pacientes.

### Acontecimientos tromboembólicos venosos

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

### Microangiopatía trombótica

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

### Acontecimientos hemorrágicos

En ensayos clínicos con pazopanib se han notificado acontecimientos hemorrágicos. No se recomienda utilizar pazopanib en pacientes que hayan tenido antecedentes de hemoptisis, hemorragia cerebral o hemorragia gastrointestinal clínicamente significativa en los últimos 6 meses. Pazopanib se debe utilizar con precaución en pacientes con riesgo importante de hemorragia.

### Perforaciones gastrointestinales y fístula

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

### Cicatrización de heridas

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

### Hipotiroidismo

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

### Proteinuria

En ensayos clínicos con pazopanib se han notificado casos de 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 proteinuria de Grado 4.

### Neumotórax

En los estudios clínicos con pazopanib en sarcoma de tejidos blandos avanzados, 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 pre clínico 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 uridín di fosfato glucuronosil transferasa 1A1 (UGT1A1) (ej. irinotecan) debido a que pazopanib es un inhibidor de UGT1A1.

Se debe evitar tomar jugo 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:

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, ketoconazol (400 mg una vez al día) durante 5 días consecutivos, produjo un incremento medio del AUC (0-24) y de la C<sub>max</sub> 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<sub>max</sub> (rango de medias de 27,5 a 58,1 µg/ml) y AUC(0-24) (rango de medias 48,7 a 1040 µg<sup>h</sup>/ml) tras la administración de 800 mg

de pazopanib solo y tras la administración de 400 mg de pazopanib junto con 400 mg de ketonazol (media de Cmax 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 (ej., itraconazol, claritromicina, atazanavir, indinavir, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, 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 1.500 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 Cmax 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-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 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 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 Cmax 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<sup>2</sup> (CYP3A4 y CYP2C8 sustrato) una vez a la semana provocó un incremento medio del 25% y el 31% respectivamente en el AUC y la Cmax de paclitaxel.

En base a los valores in vitro de C150 y los valores in vivo de la Cmax en plasma, los metabolitos de pazopanib GSK1268992 y GSK1268997 pueden contribuir al efecto inhibitorio neto de pazopanib sobre BCRP. Además, no se puede excluir la inhibición de BCRP y P-gp por pazopanib en el tracto gastrointestinal. Se debe tener cuidado cuando se administra conjuntamente pazopanib con otros sustratos orales de BCRP y P-gp.

In vitro, pazopanib inhibe el polipéptido transportador de aniones orgánicos humanos (OATP1B1). No se puede excluir que pazopanib afecte a la farmacocinética de los sustratos de OATP1B1 (por ej.: 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 administración de 400 mg de pazopanib una vez al día con 250 mg/m<sup>2</sup> de cetuximab y 150 mg/m<sup>2</sup> 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 coadministra 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. Además, el uso concomitante de pazopanib y otras estatinas se debe realizar con precaución ya que actualmente los datos disponibles son insuficientes para evaluar su impacto en los niveles de ALT. No se puede descartar que pazopanib afecte a la farmacocinética de otras estatinas (por ej.: atorvastatina, fluvastatina, pravastatina, rosuvastatina).

#### Efecto de los alimentos sobre pazopanib

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

#### Medicamentos que aumentan el pH gástrico

La administración concomitante de pazopanib con esomeprazol disminuye la biodisponibilidad de pazopanib aproximadamente en un 40 % (AUC y Cmax), y se debe evitar la administración conjunta de pazopanib con medicamentos que aumentan el pH gástrico. Si el médico considera necesario emplear de forma concomitante un inhibidor de la bomba de protones (IBP), se recomienda tomar la dosis de 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<sub>2</sub>, 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<sub>2</sub>. 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<sub>2</sub> se basan en consideraciones fisiológicas.

#### 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 para evitar quedarse embarazadas durante el tratamiento con pazopanib.

##### Lactancia

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

##### Fertilidad

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

#### 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

##### 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.

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

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 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, hipo pigmentación de la piel, erupción cutánea exfoliativa, hipertensión, náusea, dolor de cabeza, fatiga, anorexia, vómitos, disgeusia, estomatitis, disminución de peso, dolor, elevaciones de Alanina aminotransferasa y Aspartato aminotransferasa.

Las reacciones adversas relacionadas con el tratamiento, en todos los grados, que fueron notificadas en sujetos con CCR y STB o durante el periodo postcomercialización, se enumeran a continuación por la clasificación de órganos del sistema MedDRA, por frecuencia y por el nivel de gravedad. Se ha empleado el siguiente criterio para la clasificación de la frecuencia:

Muy frecuentes ≥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

No conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

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

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia (todos los grados)	Reacciones adversas	Todos los Grados n (%)	Grado 3 n (%)	Grado 4 n (%)
Infecciones e infestaciones	Poco frecuentes	Infecciones (con o sin neutropenia)†	desconocido	desconocido	desconocido
	Poco frecuentes	Infección gingival	1 (<1%)	0	0
	Poco frecuentes	Peritonitis infecciosa	1 (<1%)	0	0
Neoplasias benignas, malignas e inespecíficas (incluyendo quistes y pólipos)	Frecuentes	Dolor torácico	1 (<1%)	1 (<1%)	0
	Frecuentes	Trombocitopenia	80 (7%)	10 (<1%)	5 (<1%)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Frecuentes	Neutropenia		20 (2%)	4 (<1%)
	Frecuentes	Leucopenia	63 (5%)	5 (<1%)	0
	Raros	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 la nutrición	Muy frecuentes	Disminución del apetito	317 (28%)	14 (1%)	0
	Frecuentes	Hipofosfatemia	21 (2%)	7 (<1%)	0
	Frecuentes	Deshidratación	16 (1%)	5 (<1%)	0

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia (todos los grados)	Reacciones adversas	Todos los Grados n (%)	Grado 3 n (%)	Grado 4 n (%)
Trastornos psiquiátricos	Poco frecuentes	Hipomagnesemia	10 (< 1%)	0	0
	Frecuentes	Insomnio	30 (3%)	0	0
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Disgeusia	254 (22%)	1 (< 1%)	0
	Muy frecuentes	Cefalea	122 (11%)	11 (< 1%)	0
	Frecuentes	Mareo	55 (5%)	3 (< 1%)	1 (< 1%)
	Frecuentes	Letargia	30 (3%)	3 (< 1%)	0
	Frecuentes	Parestesia	20 (2%)	2 (< 1%)	0
	Frecuentes	Neuropatía sensorial periférica	17 (1%)	0	0
	Poco frecuentes	Hipoestesia	8 (< 1%)	0	0
	Poco frecuentes	Accidente isquémico transitorio	7 (< 1%)	4 (< 1%)	0
	Poco frecuentes	Somnolencia	3 (< 1%)	1 (< 1%)	0
	Poco frecuentes	Accidente cerebrovascular	2 (< 1%)	1 (< 1%)	1 (< 1%)
	Poco frecuentes	Ictus isquémico	2 (< 1%)	0	1 (< 1%)
	Raros	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
Trastornos cardíacos	Poco frecuentes	Bradicardia	6 (< 1%)	0	0
	Poco frecuentes	Infarto de miocardio	5 (< 1%)	1 (< 1%)	4 (< 1%)
	Poco frecuentes	Disfunción cardíaca	4 (< 1%)	1 (< 1%)	0
	Poco frecuentes	Isquemia de miocardio	3 (< 1%)	1 (< 1%)	0
Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia (todos los grados)	Reacciones adversas	Todos los Grados n (%)	Grado 3 n (%)	Grado 4 n (%)
	Poco frecuentes	Crisis hipertensiva	6 (< 1%)	0	2 (< 1%)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Poco frecuentes	Hemorragia	1 (< 1%)	0	0
	Frecuentes	Epistaxis	50 (4%)	1 (< 1%)	0
	Frecuentes	Disfonía	48 (4%)	0	0
	Frecuentes	Disnea	42 (4%)	8 (< 1%)	1 (< 1%)
	Frecuentes	Hemoptisis	15 (1%)	1 (< 1%)	0
	Poco frecuentes	Rinorrea	8 (< 1%)	0	0
	Poco frecuentes	Hemorragia pulmonar	2 (< 1%)	0	0
	Poco frecuentes	Neumotórax	1 (< 1%)	0	0
	Muy frecuentes	Diarrea	614 (53%)	65 (6%)	2 (< 1%)
	Muy frecuentes	Náusea	386 (34%)	14 (1%)	0
Muy frecuentes	Vómitos	225 (20%)	18 (2%)	1 (< 1%)	
Muy frecuentes	Dolor abdominal	139 (12%)	15 (1%)	0	
Frecuentes	Estomatitis	96 (8%)	4 (< 1%)	0	
Frecuentes	Dispepsia	83 (7%)	2 (< 1%)	0	
Frecuentes	Flatulencia	43 (4%)	0	0	
Frecuentes	Distensión abdominal	36 (3%)	2 (< 1%)	0	
Frecuentes	Ulceración de la boca	28 (2%)	3 (< 1%)	0	
Frecuentes	Sequedad bucal	27 (2%)	0	0	
Poco frecuentes	Pancreatitis	8 (< 1%)	4 (< 1%)	0	
Poco frecuentes	Hemorragia rectal	8 (< 1%)	2 (< 1%)	0	
Poco frecuentes	Hematoquecia	6 (< 1%)	0	0	
Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia (todos los grados)	Reacciones adversas	Todos los Grados n (%)	Grado 3 n (%)	Grado 4 n (%)
	Poco frecuentes	Hemorragia gastrointestinal alta	2 (< 1%)	1 (< 1%)	0
Trastornos gastrointestinales	Poco frecuentes	Fístula enterocutánea	1 (< 1%)	0	0
	Poco frecuentes	Hematemesis	1 (< 1%)	0	0
	Poco frecuentes	Hemorragia hemorroidal	1 (< 1%)	0	0
	Poco frecuentes	Perforación de íleon	1 (< 1%)	0	1 (< 1%)
	Poco frecuentes	Hemorragia esofágica	1 (< 1%)	0	0
	Poco frecuentes	Hemorragia retroperitoneal	1 (< 1%)	0	0
Trastornos Hepatobiliares	Frecuentes	Hiperbilirubinemia	38 (3%)	2 (< 1%)	1 (< 1%)
	Frecuentes	Función hepática anormal	29 (3%)	13 (1%)	2 (< 1%)
	Frecuentes	Hepatotoxicidad	18 (2%)	11 (< 1%)	2 (< 1%)
	Poco frecuentes	Ictericia	3 (< 1%)	1 (< 1%)	0
	Poco frecuentes	Dato hepático inducido por fármacos	2 (< 1%)	2 (< 1%)	0
	Poco frecuentes	Fallo hepático	1 (< 1%)	0	1 (< 1%)
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Cambios de color del pelo	404 (35%)	1 (< 1%)	0
	Muy frecuentes	Síndrome de eritrodiesia palmoplantar	206 (18%)	39 (3%)	0
	Muy frecuentes	Alopecia	130 (11%)	0	0
	Muy frecuentes	Erupción	129 (11%)	7 (< 1%)	0
	Frecuentes	Hipopigmentación de la piel	52 (5%)	0	0
	Frecuentes	Piel seca	50 (4%)	0	0
	Frecuentes	Prurito	29 (3%)	0	0
	Frecuentes	Eritema	25 (2%)	0	0

Frecuentes	Despigmentación de la piel	20 (2%)	0	0		
Frecuentes	Hiperhidrosis	17 (1%)	0	0		
Poco frecuentes	Trastornos en las uñas	11 (< 1%)	0	0		
Poco frecuentes	Exfoliación de la piel	10 (< 1%)	0	0		
Poco frecuentes	Reacción de fotosensibilidad	7 (< 1%)	0	0		
Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia (todos los grados)	Reacciones adversas	Todos los Grados n (%)	Grado 3 n (%)	Grado 4 n (%)	
	Poco frecuentes	Hemorragia gastrointestinal alta	2 (< 1%)	1 (< 1%)	0	
Poco frecuentes	Fístula enterocutánea	1 (< 1%)	0	0		
Poco frecuentes	Hematemesis	1 (< 1%)	0	0		
Poco frecuentes	Hemorragia hemorroidal	1 (< 1%)	0	0		
Poco frecuentes	Perforación de íleon	1 (< 1%)	0	1 (< 1%)		
Poco frecuentes	Hemorragia esofágica	1 (< 1%)	0	0		
Poco frecuentes	Hemorragia retroperitoneal	1 (< 1%)	0	0		
Trastornos hepatobiliares	Frecuentes	Hiperbilirubinemia	38 (3%)	2 (< 1%)	1 (< 1%)	
	Frecuentes	Función hepática anormal	29 (3%)	13 (1%)	2 (< 1%)	
	Frecuentes	Hepatotoxicidad	18 (2%)	11 (< 1%)	2 (< 1%)	
	Poco frecuentes	Ictericia	3 (< 1%)	1 (< 1%)	0	
	Poco frecuentes	Dato hepático inducido por fármacos	2 (< 1%)	2 (< 1%)	0	
	Poco frecuentes	Fallo hepático	1 (< 1%)	0	1 (< 1%)	
	Poco frecuentes	Dato hepático inducido por fármacos	2 (< 1%)	2 (< 1%)	0	
	Muy frecuentes	Cambios de color del pelo	404 (35%)	1 (< 1%)	0	
	Muy frecuentes	Síndrome de eritrodiesia palmoplantar	206 (18%)	39 (3%)	0	
	Muy frecuentes	Alopecia	130 (11%)	0	0	
Muy frecuentes	Erupción	129 (11%)	7 (< 1%)	0		
Frecuentes	Hipopigmentación de la piel	52 (5%)	0	0		
Frecuentes	Piel seca	50 (4%)	0	0		
Frecuentes	Prurito	29 (3%)	0	0		
Frecuentes	Eritema	25 (2%)	0	0		
Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia (todos los grados)	Reacciones adversas	Todos los Grados n (%)	Grado 3 n (%)	Grado 4 n (%)	
	Poco frecuentes	Crisis hipertensiva	6 (< 1%)	0	2 (< 1%)	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuentes	Hemorragia	1 (< 1%)	0	0	
	Frecuentes	Epistaxis	50 (4%)	1 (< 1%)	0	
	Frecuentes	Disfonía	48 (4%)	0	0	
	Frecuentes	Disnea	42 (4%)	8 (< 1%)	1 (< 1%)	
	Frecuentes	Hemoptisis	15 (1%)	1 (< 1%)	0	
	Poco frecuentes	Rinorrea	8 (< 1%)	0	0	
	Poco frecuentes	Hemorragia pulmonar	2 (< 1%)	0	0	
	Poco frecuentes	Neumotórax	1 (< 1%)	0	0	
	Muy frecuentes	Diarrea	614 (53%)	65 (6%)	2 (< 1%)	
	Muy frecuentes	Náusea	386 (34%)	14 (1%)	0	
Muy frecuentes	Vómitos	225 (20%)	18 (2%)	1 (< 1%)		
Muy frecuentes	Dolor abdominal	139 (12%)	15 (1%)	0		
Frecuentes	Estomatitis	96 (8%)	4 (< 1%)	0		
Frecuentes	Dispepsia	83 (7%)	2 (< 1%)	0		
Frecuentes	Flatulencia	43 (4%)	0	0		
Frecuentes	Distensión abdominal	36 (3%)	2 (< 1%)	0		
Frecuentes	Ulceración de la boca	28 (2%)	3 (< 1%)	0		
Frecuentes	Sequedad bucal	27 (2%)	0	0		
Poco frecuentes	Pancreatitis	8 (< 1%)	4 (< 1%)	0		
Poco frecuentes	Hemorragia rectal	8 (< 1%)	2 (< 1%)	0		
Poco frecuentes	Hematoquecia	6 (< 1%)	0	0		
Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia (todos los grados)	Reacciones adversas	Todos los Grados n (%)	Grado 3 n (%)	Grado 4 n (%)	
	Poco frecuentes	Hemorragia gastrointestinal alta	2 (< 1%)	1 (< 1%)	0	
Trastornos gastrointestinales	Poco frecuentes	Fístula enterocutánea	1 (< 1%)	0	0	
	Poco frecuentes	Hematemesis	1 (< 1%)	0	0	
	Poco frecuentes	Hemorragia hemorroidal	1 (< 1%)	0	0	
	Poco frecuentes	Perforación de íleon	1 (< 1%)	0	1 (< 1%)	
	Poco frecuentes	Hemorragia esofágica	1 (< 1%)	0	0	
	Poco frecuentes	Hemorragia retroperitoneal	1 (< 1%)	0	0	
Trastornos Hepatobiliares	Frecuentes	Hiperbilirubinemia	38 (3%)	2 (< 1%)	1 (< 1%)	
	Frecuentes	Función hepática anormal	29 (3%)	13 (1%)	2 (< 1%)	
	Frecuentes	Hepatotoxicidad	18 (2%)	11 (< 1%)	2 (< 1%)	
	Poco frecuentes	Ictericia	3 (< 1%)	1 (< 1%)	0	
	Poco frecuentes	Dato hepático inducido por fármacos	2 (< 1%)	2 (< 1%)	0	
	Poco frecuentes	Fallo hepático	1 (< 1%)	0	1 (< 1%)	
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Cambios de color del pelo	404 (35%)	1 (< 1%)	0	
	Muy frecuentes	Síndrome de eritrodiesia palmoplantar	206 (18%)	39 (3%)	0	
	Muy frecuentes	Alopecia	130 (11%)	0	0	
	Muy frecuentes	Erupción	129 (11%)	7 (< 1%)	0	
	Frecuentes	Hipopigmentación de la piel	52 (5%)	0	0	
	Frecuentes	Piel seca	50 (4%)	0	0	
	Frecuentes	Prurito	29 (3%)	0	0	
	Frecuentes	Eritema	25 (2%)	0	0	
	Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia (todos los grados)	Reacciones adversas	Todos los Grados n (%)	Grado 3 n (%)	Grado 4 n (%)
		Poco frecuentes	Crisis hipertensiva	6 (< 1%)	0	2 (< 1%)
	Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuentes	Hemorragia	1 (< 1%)	0	0
		Frecuentes	Epistaxis	50 (4%)	1 (< 1%)	0
Frecuentes		Disfonía	48 (4%)	0	0	
Frecuentes		Disnea	42 (4%)	8 (< 1%)	1 (< 1%)	
Frecuentes		Hemoptisis	15 (1%)	1 (< 1%)	0	
Poco frecuentes		Rinorrea	8 (< 1%)	0	0	
Poco frecuentes		Hemorragia pulmonar	2 (< 1%)	0	0	
Poco frecuentes		Neumotórax	1 (< 1%)	0	0	
Muy frecuentes		Diarrea	614 (53%)	65 (6%)	2 (< 1%)	
Muy frecuentes		Náusea	386 (34%)	14 (1%)	0	
Muy frecuentes	Vómitos	225 (20%)	18 (2%)	1 (< 1%)		
Muy frecuentes	Dolor abdominal	139 (12%)	15 (1%)	0		
Frecuentes	Estomatitis	96 (8%)	4 (< 1%)	0		
Frecuentes	Dispepsia	83 (7%)	2 (< 1%)	0		
Frecuentes	Flatulencia	43 (4%)	0	0		
Frecuentes	Distensión abdominal	36 (3%)	2 (< 1%)	0		
Frecuentes	Ulceración de la boca	28 (2%)	3 (< 1%)	0		
Frecuentes	Sequedad bucal	27 (2%)	0	0		
Poco frecuentes	Pancreatitis	8 (< 1%)	4 (< 1%)	0		
Poco frecuentes	Hemorragia rectal	8 (< 1%)	2 (< 1%)	0		
Poco frecuentes	Hematoquecia	6 (< 1%)	0	0		
Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia (todos los grados)	Reacciones adversas	Todos los Grados n (%)	Grado 3 n (%)	Grado 4 n (%)	
	Poco frecuentes	Hemorragia gastrointestinal alta	2 (< 1%)	1 (< 1%)	0	
Trastornos gastrointestinales	Poco frecuentes	Fístula enterocutánea	1 (< 1%)	0	0	
	Poco frecuentes	Hematemesis	1 (< 1%)	0	0	
	Poco frecuentes	Hemorragia hemorroidal	1 (< 1%)	0	0	
	Poco frecuentes	Perforación de íleon	1 (< 1%)	0	1 (< 1%)	
	Poco frecuentes	Hemorragia esofágica	1 (< 1%)	0	0	
	Poco frecuentes	Hemorragia retroperitoneal	1 (< 1%)	0	0	
Trastornos Hepatobiliares	Frecuentes	Hiperbilirubinemia	38 (3%)	2 (< 1%)	1 (< 1%)	
	Frecuentes	Función hepática anormal	29 (3%)	13 (1%)	2 (< 1%)	
	Frecuentes	Hepatotoxicidad	18 (2%)	11 (< 1%)	2 (< 1%)	
	Poco frecuentes	Ictericia	3 (< 1%)	1 (< 1%)	0	
	Poco frecuentes	Dato hepático inducido por fármacos	2 (< 1%)	2 (< 1%)	0	
	Poco frecuentes	Fallo hepático	1 (< 1%)	0	1 (< 1%)	
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Cambios de color del pelo	404 (35%)	1 (< 1%)	0	
	Muy frecuentes	Síndrome de eritrodiesia palmoplantar	206 (18%)	39 (3%)	0	
	Muy frecuentes	Alopecia	130 (11%)	0	0	
	Muy frecuentes	Erupción	129 (11%)	7 (< 1%)	0	
	Frecuentes	Hipopigmentación de la piel	52 (5%)	0	0	
	Frecuentes	Piel seca	50 (4%)	0	0	
	Frecuentes	Prurito	29 (3%)	0	0	
	Frecuentes	Eritema	25 (2%)	0	0	
	Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia (todos los grados)	Reacciones adversas	Todos los Grados n (%)	Grado 3 n (%)	Grado 4 n (%)
		Poco frecuentes	Crisis hipertensiva	6 (< 1%)	0	2 (< 1%)
	Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuentes	Hemorragia	1 (< 1%)	0	0
		Frecuentes	Epistaxis	50 (4%)	1 (< 1%)	0
Frecuentes		Disfonía	48 (4%)	0	0	
Frecuentes		Disnea	42 (4%)	8 (< 1%)	1 (< 1%)	
Frecuentes		Hemoptisis	15 (1%)	1 (< 1%)	0	
Poco frecuentes		Rinorrea	8 (< 1%)	0	0	
Poco frecuentes		Hemorragia pulmonar	2 (< 1%)	0	0	
Poco frecuentes		Neumotórax	1 (< 1%)	0	0	
Muy frecuentes		Diarrea	614 (53%)	65 (6%)	2 (< 1%)	
Muy frecuentes		Náusea	386 (34%)	14 (1%)	0	
Muy frecuentes	Vómitos	225 (20%)	18 (2%)	1 (< 1%)		
Muy frecuentes	Dolor abdominal	139 (12%)	15 (1%)	0		
Frecuentes	Estomatitis	96 (8%)	4 (< 1%)	0		
Frecuentes	Dispepsia	83 (7%)	2 (< 1%)	0		
Frecuentes	Flatulencia	43 (4%)	0	0		
Frecuentes	Distensión abdominal	36 (3%)	2 (< 1%)	0		
Frecuentes	Ulceración de la boca	28 (2%)	3 (< 1%)	0		
Frecuentes	Sequedad bucal	27 (2%)	0	0		
Poco frecuentes	Pancreatitis	8 (< 1%)	4 (< 1%)	0		
Poco frecuentes	Hemorragia rectal	8 (< 1%)	2 (< 1%)	0		
Poco frecuentes	Hematoquecia	6 (< 1%)	0	0		
Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia (todos los grados)	Reacciones adversas	Todos los Grados n (%)	Grado 3 n (%)	Grado 4 n (%)	
	Poco frecuentes	Hemorragia gastrointestinal alta	2 (< 1%)	1 (< 1%)	0	
Trastornos gastrointestinales	Poco frecuentes	Fístula enterocutánea	1 (< 1%)	0	0	
	Poco frecuentes	H				