KIPANIB®
Pazopanib 200 mg y 400 mg
Comprimidos Recubiertos

Industria Argentina — Venta bajo receta archivada

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene:	200mg	400 mg
Pazopanib (como clorhidrato)	200,00 mg	400,00 mg
Lactosa	67,40 mg	134,80 mg
Glicolato almidón sódico	19,20 mg	38,40 mg
Povidona K30	16,00 mg	32,00 mg
Dióxido de silicio coloidal	2,50 mg	5,00 mg
Estearato de magnesio	3,20 mg	6,40 mg
Alcohol polivinílico	3,90 mg	7,80 mg
Dióxido de titanio	2,44 mg	4,88 mg
Polietilenglicol	1,97 mg	3,94 mg
Talco	1,44 mg	2,89 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA
Antineoplásico. Inhibidor directo de la proteínquinasa.
Código ATC: L01XE11

INDICACIONES
Carcinoma de células renales (CCR): KIPANIB® está indicado para el tratamiento de primera línea del Carcinoma de Células Renales avanzado y para los pacientes con enfermedad avanzada que han recibido tratamiento previo con citoquinas.
Sarcoma de tejidos blandos (STB): KIPANIB® está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con determinado tipos 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 FARMACOLÓGICAS
Propiedades Farmacodinámicas:
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 Factor de Receptor de células madre (c-Kit), con valores C150 de 10, 30, 47, 71, 84 y 74 nM, respectivamente. En experimentos preclínicos, Pazopanib produjo una inhibición de la autofosforilización dependiente de la dosis, inducida por ligando de los receptores VEGFR-2, cKit 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.

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 ug/ml tras una medida de 3,5 horas (intervalo 1,0-11,9) y se obtuvo un ABC, de aproximadamente 650 ± 500 ug.h/ml. La dosis diaria produjo un aumento de entre 1,23 a 4 veces el ABCT. No hubo un aumento constante en el ABC (Área Bajo la Curva) o en C_{max} a dosis mayores de Pazopanib 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 de grasas produjo un incremento en el ABC y la C_{max} de aproximadamente dos veces. Por lo tanto, se debe administrar Pazopanib una hora antes de las comidas o como mínimo dos horas después de las comidas.
La administración de un comprimido triturado de 400 mg de Pazopanib aumentó el ABC (0-72) en un 46% y las C_{max} aproximadamente 2 veces y disminuyó la 1max 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 un comprimido entero.

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 ug/ml. Los estudios *in Vitro* sugieren que Pazopanib es sustrato de glicoproteína P (Pgp) y de la proteína resistente al cáncer de mama (BCRP)

Biotransformación:
El metabolismo de Pazopanib está mediado principalmente por CYP3A4, con menor contribución de CYP1A2 y CYP2C8. Los cuatro metabolitos principales de Pazopanib representan solo el 6% de la exposición en plasma. Uno de estos metabolitos inhibe la proliferación de células endoteliales de vena umbilical humana estimulada por VEGF, con una potencia similar a la de Pazopanib. El resto de los metabolitos son de 10 a 20 veces menos activos. Por lo tanto, la actividad de Pazopanib depende principalmente de la exposición a la molécula original.

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

Poblaciones especiales
- Insuficiencia renal: menos del 4% de la dosis de Pazopanib administrada oralmente se excreta en la orina como Pazopanib y metabolitos. No se espera que la insuficiencia renal influencie la exposición de Pazopanib y no es necesario el ajuste de dosis en pacientes con clearance de creatinina superior 30 ml/min. Se debe tener precaución en pacientes con clearance de creatinina menor a 30 ml/min debido a que no hay experiencia del uso de Pazopanib en esta población de pacientes (Ver POSOLOGIA y ADMINISTRACION)

- Insuficiencia hepática
Leve: La mediana del estado estacionario de Pazopanib C_{max} y ABC (0-24) en pacientes con insuficiencia hepática leve (definida como bilirrubina normal y algún grado de elevación de ALT o como una elevación de bilirrubina hasta 1,5 x límite superior normal (LSN) independientemente del valor de ALT) luego de una única dosis diaria de 800 mg/día es similar a la mediana en pacientes sin insuficiencia hepática.

Moderada: La dosis máxima tolerada (DMT) de Pazopanib en pacientes con insuficiencia hepática moderada (definida como una elevación de bilirrubina >1,5 x LSN a 3 x LSN independientemente de los valores de ALT) fue de 200 mg una vez al día. Los valores promedio del estado estacionario de $C_{máx}$ y ABC luego de la administración de 200 mg de Pazopanib una vez al día en sujetos con insuficiencia hepática moderada fue de aproximadamente 44% y 39%, respectivamente, los cuales se corresponden con los valores promedio luego de la administración de 800 mg una vez al día en sujetos con función hepática normal.

Severo: Los valores promedio del estado estacionario de $C_{máx}$ y ABC luego de la administración de 200 mg de Pazopanib una vez al día en sujetos con insuficiencia hepática fue de aproximadamente de 18% y 15% de los valores medios luego de administrar 800 mg una vez al día en sujetos con función hepática normal.

POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION:
El tratamiento con KIPANIB® solo debe ser iniciado por un médico experimentado en la administración de agentes anticancerígenos.

Adultos
La dosis recomendada de Pazopanib es de 800 mg una vez al día.

Modificaciones de la dosis
La reducción inicial de la dosis debe ser desde 800 mg hasta 400 mg por día. Las modificaciones subsiguientes de la dosis, ya sean aumentos o disminuciones en 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 está recomendado para su uso en niños y adolescentes menores de 18 años debido a la insuficiencia de datos sobre seguridad y eficacia.

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 (ver PROPIEDADES FARMACOLOGICAS - Propiedades Farmacocinéticas).
Por lo tanto, no se requiere ajustar la dosis en pacientes con un clearance de creatinina ≥ 30 ml/min. Se debe tener precaución en pacientes con clearance ≤ 30 ml/min. Ya que no hay experiencia en este grupo poblacional.

Insuficiencia hepática
No se ha establecido completamente la seguridad y la farmacocinética de Pazopanib en pacientes con insuficiencia hepática preexistente (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES). La administración de Pazopanib en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada debe realizarse con precaución y estrecha vigilancia debido al posible aumento de la exposición al medicamento. No se requiere un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve definida por ALT y bilirrubina (ver PROPIEDADES FARMACOLOGICAS – Propiedades Farmacocinéticas). La dosis de Pazopanib debe ser reducida a 200 mg una vez al día en pacientes con insuficiencia hepática moderada (ver PROPIEDADES FARMACOLOGICAS - Propiedades Farmacocinéticas) Pazopanib no es recomendado para pacientes con daño hepático severo.

Forma de administración
KIPANIB® se debe tomar sin alimentos, al menos una hora antes o dos después de las comidas (ver PROPIEDADES FARMACOLOGICAS – Propiedades Farmacocinéticas).
KIPANIB® comprimidos recubiertos con película se deben tomar enteros con agua y no se deben romper o triturar (ver PROPIEDADES FARMACOLOGICAS – Propiedades Farmacocinéticas).

CONTRAINDICACIONES
Hipersensibilidad al principio activo o a algunos de los excipientes.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES
Efectos hepáticos
Se han notificado casos de insuficiencia hepática (incluyendo víctimas fatales) durante el uso de Pazopanib. La administración de Pazopanib a pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada debe realizarse con precaución y estrecha vigilancia. Se recomienda una dosis reducida de 200 mg una vez al día en pacientes con insuficiencia hepática moderada (ver POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION).
Se deben monitorear los valores de función hepática antes de iniciar el tratamiento con Pazopanib y al menos una vez cada 4 semanas durante al menos los 4 primeros meses de tratamiento, y según esté clínicamente indicado. Después de este período deben continuar con un monitoreo periódico.

Los siguientes lineamientos son provistos para pacientes con valores iniciales de bilirrubina total ≤ 1,5 x LSN y AST y ALT ≤2 x LSN

Tabla 1. Modificaciones de dosis para hepatotoxicidad inducida por la droga

Valores de Pruebas	Modificación de dosis hepáticas
Elevaciones aisladas de ALT entre 3 x LSN y 8 x LSN	Continuar el tratamiento con Pazopanib con un monitoreo semanal de la función hepática hasta que ALT vuelva al Grado 1 (NCI CTACA) o a la situación inicial.
ALT >8 x LSN	Se debe interrumpir el tratamiento con Pazopanib hasta que vuelvan al Grado 1 (NCI CTACA) 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 de 400 mg una vez al día y revisar los valores de función hepática semanalmente durante 8 semanas. Si después de reiniciar el tratamiento con Pazopanib se repiten las elevaciones de ALT >3 x LSN, se debe interrumpir permanentemente el tratamiento con Pazopanib.
Elevaciones de ALT >3 x bilirrubina >2 x LSN	Se debe interrumpir permanentemente el tratamiento con Pazopanib. Los pacientes deben ser monitoreados hasta volver al Grado 1 (NCI CTCAE) o a la situación inicial. Pazopanib es un inhibidor de UGT1A1. Puede ocurrir una hiperbilirrubinemia indirecta (no conjugada) leve en LSN con elevaciones de pacientes con síndrome de Gilbert conocido o sospechoso, y una elevación de ALT> 3 x LSN debe ser manejado como las recomendaciones para elevaciones aisladas de ALT.

Hipertensión
Se han reportado eventos de hipertensión incluyendo crisis hipertensivas. La presión sanguínea debe estar bien controlada antes de iniciar el tratamiento con Pazopanib. A los pacientes se les debe monitorear la hipertensión y tratar con terapia antihipertensiva estándar, cuando sea necesario (ver **REACCIONES ADVERSAS**). La hipertensión (presión sanguínea sistólica ≥ 150 o presión sanguínea diastólica ≥ 100 mmHg) se produce al principio del curso del tratamiento (el 40% de los casos sucedieron al día 9 y el 90% de los casos sucedieron en las primeras 18 semanas). En el caso de hipertensión persistente a pesar de la terapia antihipertensiva, se puede reducir la dosis de Pazopanib (ver **POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION**). Se debe discontinuar Pazopanib en los pacientes si hay evidencia de crisis hipertensiva o si la hipertensión es grave y persiste a pesar de la terapia antihipertensiva y la reducción de dosis de Pazopanib.

Prolongación del intervalo QT y Torsade de Pointes
Se han reportado casos de prolongación del intervalo QT y Torsade de Pointes (ver REACCIONES ADVERSAS). Pazopanib se debe utilizar con precaución en pacientes con un historial de prolongación del intervalo QT, en pacientes que tomen antiarrítmicos u otros medicamentos que puedan prolongar el intervalo QT y en aquellos con una importante enfermedad cardíaca preexistente. Mientras se esté utilizando Pazopanib se recomienda el monitoreo basal y periódico de los electrocardiogramas y el mantenimiento de los niveles de electrolitos (p. ej, calcio, magnesio, potasio) dentro de los rangos normales.

Eventos trombóticos arteriales
Se han reportado casos de infarto de miocardio, accidente cerebrovascular isquémico y accidente isquémico transitorio (ver REACCIONES ADVERSAS). Se han observado eventos fatales. Pazopanib se debe usar con precaución en pacientes que presenten un mayor riesgo de eventos trombóticos o quienes han tenido un evento dentro de los 6 meses previos. Se debe tomar una decisión en cuanto al tratamiento en base a la evaluación individual del riesgo/beneficio de los pacientes.

Eventos tromboembólicos venosos
Se han reportado casos de eventos tromboembólicos, incluyendo trombosis venosa y embolia pulmonar fatal.

Microangiopatía trombótica
Se han reportado casos de Microangiopatía trombótica (MAT) cuando se administró sólo Pazopanib o en combinación con topotecán y bevacizumab. Los pacientes que desarrollaron MAT deben discontinuar en forma permanente el tratamiento con Pazopanib. La reversión de los efectos de MAT fue observada luego de interrumpir el tratamiento. Pazopanib no está indicado para su uso en combinación con otras drogas.

Eventos hemorrágicos
Se han notificado acontecimientos hemorrágicos (ver REACCIONES ADVERSAS). Han ocurrido eventos hemorrágicos fatales. No se ha estudiado el uso de Pazopanib en pacientes que hayan tenido antecedentes de hemoptisis, hemorragia cerebral o hemorragia gastrointestinal clínicamente significativa en los últimos 6 meses. Pazopanib se debe utilizar con precaución en pacientes con riesgo importante de hemorragia.

Perforaciones gastrointestinales y fístula
Se han producido casos de perforación gastrointestinal o fístula (ver REACCIONES ADVERSAS). Han ocurrido eventos de perforación fatales. 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 de 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.

Insuficiencia cardíaca
No se ha estudiado la seguridad y la farmacocinética de Pazopanib en pacientes con insuficiencia cardíaca de moderada a grave.

Hipotiroidismo
Se han producido casos de hipotiroidismo (ver REACCIONES ADVERSAS). 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
Se han notificado casos de proteinuria (ver REACCIONES ADVERSAS). Se recomienda analizar los valores iniciales 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 y/o síndrome nefrótico.

Neumotórax
Se han reportado casos de neumotórax en pacientes con sarcoma de tejidos blandos avanzado.

Infecciones
Se han reportado casos de infecciones serias (con o sin neutropenia). En algunos casos fue fatal.

Síndrome de Encefalopatía posterior reversible (SEPR)/ Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (SLPR)
Ambos síndromes han sido reportados en asociación con Pazopanib. SEPR y SLPR pueden presentarse con letargia, confusión, ceguera, y otras alteraciones visuales y neurológicas. Pacientes que desarrollan SEPR /SLPR deben discontinuar permanentemente el tratamiento con Pazopanib.

Interacciones
Se debe evitar el tratamiento concomitante con inhibidores potentes de CYP3A4, Pgp o BCRP debido al riesgo de una mayor exposición a Pazopanib (ver Interacciones). Se recomienda hacer una selección alternativa de medicamentos concomitantes que no tengan potencial de inhibir o presenten un potencial mínimo de inhibir CYP3A4, Pgp OBCRP. Se debe evitar el tratamiento concomitante con inductores de CYP3A4 debido al riesgo de disminuir la exposición a Pazopanib (ver Interacciones)
Se debe tener precaución con la administración concomitante de Pazopanib con sustratos de uridina disfosfato glucuronosil transferasa 1ª1 (UGT1A1) (p. ej. Irinotecan) debido que Pazopanib es un inhibidor de UGT1A1.
Se debe evitar tomar jugo de pomelo durante el tratamiento con Pazopanib (ver Interacciones).

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

Inhibidores de CYP3A4, P-gp, BCRP: Pazopanib es un sustrato para CYP3A4, P-gp y BCRP. La administración concomitante de Pazopanib con inhibidores potentes de la familia CYP3A4 (p.ej Ketokonazol, itraconazol, claritromicina, atazanavir, indinavir, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina, voriconazol) pueden aumentar las concentraciones de Pazopanib. El jugo de pomelo contiene un inhibidor 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 ABC (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 lapatanib contribuya a un aumento de la exposición de Pazopanib.
Debe evitarse la combinación con inhibidores potentes de CYP3A4, P-gp p BCRP o recomienda seleccionar una medicación alternativa concomitante que no tenga capacidad para inhibir o presente una mínima capacidad de inhibir CYP3A4, P-gp o BCRP.

Inductores de CYP3A4, P-gp, BCRP: Los inductores CYP3A4 como rifampicina pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de Pazopanib. La administración concomitante de Pazopanib con un potente inductor de P-gp o BCRP puede alterar la exposición y la distribución de Pazopanib, incluso la distribución en el SNC. Se recomienda seleccionar una medicación alternativa concomitante que no tenga capacidad o que tenga una mínima capacidad de inducción enzimática o transportadora.

- 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. Pazopanib provoca un incremento de aproximadamente el 30% en la media del ABC y de la C_{max} de midazolam (CYP3A4 sonda de sustrato) e incremento del 33% en la media del ABC y de la C_{max} de midazolam (CYP3A4 sonda de sustrato). La administración conjunta de 800 mg de Pazopanib una vez al día y paclitaxel 80 mg/m² (CYP3A4 y CYP2C8 sustrato) una vez a la semana provocó un incremento medio del 25% y el 31% respectivamente en el ABC y C_{max} de paclitaxel.
En base a los valores *in vitro* de C150 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.
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: rosuvastatina).

- Efecto de Pazopanib sobre otras enzimas y los transportadores
Los estudios *in vitro* mostraron también que Pazopanib es un inhibidor potente de UGT1A1 y OATP1B1 con un C150 de 1,2 y 0,79 uM, respectivamente. Pazopanib puede incrementar las concentraciones de las drogas eliminadas principalmente a través de UGT1A1 y OATP1B1.

- Efecto del uso concomitante de Pazopanib y simvastatina
El uso concomitante de Pazopanib y simvastatina aumenta la incidencia de elevaciones de ALT. Durante estudios de monoterapia con Pazopanib, se reportó ALT > 3 x LSN en 126/895 (14%) de los pacientes quienes no han usado estatinas, comparado con 11/41 (27%) de los pacientes quienes han usado concomitantemente simvastatina (p=0,038). Si un paciente que recibe concomitantemente simvastatina desarrolla elevaciones de ALT, seguir los lineamientos para la posología de Pazopanib y discontinuar simvastatina (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES). Se dispone de datos insuficientes para evaluar el riesgo de la administración concomitante de estatinas alternativas y Pazopanib.

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

Efectos sobre la reproducción, fertilidad y teratogénicos
Se ha demostrado que Pazopanib fue teratogénico cuando se administró a ratas y conejos a dosis de más de 300 veces menores a las dosis de exposición en humanos. Los efectos incluyeron disminución de la fertilidad femenina, pérdida de las implantaciones, resorción temprana, mortalidad embrional, disminución del peso del feto y malformaciones cardíacas. 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 ABC.

Embarazo
No existen datos adecuados del uso de Pazopanib en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva (Efectos sobre la reproducción, fertilidad y teratogénicos). 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 queda embarazada durante el tratamiento con Pazopanib, se debe explicar a las pacientes 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 quedar embarazada 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 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.

Genotoxicidad
Pazopanib no causó daño genético cuando se analizó pruebas de genotoxicidad (test de Ames, test de aberración cromosómica de linfocitos periféricos humanos y micro núcleos de ratas *in vivo*).

Carcinogenicidad
No se han realizado estudios de carcinogenicidad 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 prejudicial en estas actividades a partir de la farmacología de Pazopanib. Se debe tener en cuenta el estado clínico del paciente y el perfil de acontecimientos adversos de Pazopanib cuando se examina la habilidad del paciente para realizar tareas que requieran juicio, habilidades motoras o cognitivas. Los pacientes deben evitar conducir o utilizar máquinas si sienten mareo, cansancio o debilidad.

REACCIONES ADVERSAS
Las reacciones adversas graves más importantes fueron accidente isquémico transitorio, accidente cerebrovascular isquémico, isquemia de miocardio, insuficiencia cardíaca, perforación gastrointestinal y fístula, prolongación del intervalo QT y hemorragia pulmonar, gastrointestinal y cerebral. Todas las reacciones adversas fueron notificadas en <1% de los pacientes tratados.
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 incluyen: Diarrea, cambios en el color del pelo, hipopigmentación de la piel, rash exfoliativo, estomatitis, aumento de peso, dolor, hipertensión, náuseas, vómitos, fatiga, anorexia, disguesia, elevaciones de alanina aminotransferasa y aspartato aminotransferasa.
Las reacciones adversas relacionadas con el tratamiento, en todos los grados, que fueron notificadas en pacientes con CCR y STS 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 común ≥ 1/10
Común ≥ 1/100 a <1/10
Poco común ≥ 1/1000 a <1/100
Raras ≥ 1/10.000 a < 1/1.000
Muy raras < 1/10.000
Desconocida (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 publicados. Dentro de cada clasificación de órganos por sistema, las reacciones adversas con la misma frecuencia se enumeran en orden decreciente de gravedad.

Tabla 2. Reacciones adversas notificadas en los estudios clínicos y en reportes de postcomercialización publicados durante el tratamiento de Carcinoma de Células Renales (CCR)

410 mm x 320 mm

Clasificación de Órganos por Sistema	Frecuencia (Todos los grados)	Reacciones adversas	Todos los grados (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
Infecciones e Infestaciones	Poco común	Infecciones (con o sin neutropenia)	Desco-nocida	Desco-nocida	Desco-nocida
		Infección gingival	< 1%	0	0
		Peritonitis infecciosa	< 1%	0	0
Neoplasmas benignos, malignos e inespecíficos	Común	Dolor tumoral	< 1%	< 1%	0
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Común	Trombocitopenia	7 %	< 1%	< 1%
		Neutropenia	7 %	2 %	< 1%
		Leucopenia	5 %	1 %	0
	Raras	Microangiopatía trombótica[1]	Desco-nocida	Desco-nocida	Desco-nocida
Trastornos endocrinos	Común	Hipotiroidismo	7 %	< 1%	0
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Muy común	Disminución del apetito[e]	28 %	1 %	0
	Común	Hipofosfatemia	2 %	< 1%	0
		Deshidratación	1 %	< 1%	0
	Poco común	Hipomagnesemia	<1%	0	0
Trastornos psiquiátricos	Común	Insomnio	3 %	0	0
Trastornos del Sistema Nervioso	Muy común	Disguesia [c]	22 %	< 1%	0
		Cefalea	11 %	< 1%	0
	Común	Mareos	5 %	< 1%	< 1%
	Común	Letargia	3 %	<1%	0
		Parestesia	2 %	< 1%	0
		Neuropatía sensorial periférica	1 %	0	0
	Poco común	Hipoestesia	< 1%	0	0
		Accidente isquémico transitorio	< 1%	< 1%	0
		Somnolencia	< 1%	< 1%	0
		Accidente cerebrovascular	< 1%	< 1%	< 1%
		Ictus isquémico	< 1%	0	< 1%
	Raro	Síndrome Encefalopatía posterior reversible / Leucoencefalopatía posterior reversible[1]	Desco-nocida	Desco-nocida	Desco-nocida
Trastornos oculares	Común	Visión borrosa	2 %	< 1%	0
	Poco común	Alteración del color de las pestañas	< 1%	0	0
Trastornos Cardíacos	Poco común	Bradicardia	< 1%	0	0
		Infarto de miocardio	< 1%	< 1%	< 1%
		Disfunción cardíaca[f]	< 1%	< 1%	0
		Isquemia de miocardio	< 1%	< 1%	0
Trastornos vasculares	Muy común	Hipertensión	41 %	10 %	< 1%
	Común	Sofocos	1 %	0	0
		Evento 1 % tromboembólico venoso [g]	< 1%	< 1%	
		Enrojecimiento	1 %	0	0
	Poco común	Crisis hipertensiva	< 1%	0	< 1%
		Hemorragia	< 1%	0	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Común	Epistaxis	4 %	< 1%	0
		Disfonía	4 %	0	0
		Disnea	4 %	< 1%	0
		Hemoptisis	1 %	< 1%	0
	Poco común	Rinorrea	< 1%	0	0
		Hemorragia pulmonar	< 1%	0	0
		Neumotórax	< 1%	0	0
Trastornos gastrointestinales	Muy común	Diarrea	53 %	6 %	< 1%
		Náuseas	34 %	1 %	0
		Vómitos	20 %	2 %	< 1%
		Dolor abdominal [a]	12 %	1 %	0
	Común	Estomatitis	8 %	< 1%	0
		Dispepsia	7 %	< 1%	0
		Flatulencia	4 %	0	0
		Distensión abdominal	3 %	< 1%	0
		Ulceración de la boca	2 %	< 1%	0
	Común	Sequedad bucal	2 %	0	0
	Poco común	Pancreatitis	< 1 %	< 1 %	0
		Hemorragia rectal	< 1 %	< 1 %	0
		Hematoquecia	< 1 %	0	0
		Hemorragia gastrointestinal	< 1 %	< 1 %	0
		Melena	< 1 %	< 1 %	0
		Movimientos intestinales frecuentes	< 1 %	0	0
		Hemorragia anal	< 1 %	0	0
		Perforación intestino delgado	< 1 %	< 1 %	0
		Hemorragia bucal	< 1 %	0	0
		Hemorragia gastrointestinal alta	< 1 %	< 1 %	0
		Fístula enterocutánea	< 1 %	0	0
		Hematemesis	< 1 %	0	0
		Hemorragia hemorroidal	< 1 %	0	0
		Perforación de ileon	< 1 %	0	< 1 %
		Hemorragia esofágica	< 1 %	0	0
		Hemorragia retroperitoneal	< 1 %	0	0
Trastornos hepatobiliares	Común	Hiperbilirrubinemia	3 %	< 1 %	< 1 %
		Función hepática anormal	3 %	1 %	< 1 %
		Hepatotoxicidad	2 %	< 1 %	< 1 %
	Poco común	Ictericia	< 1 %	< 1 %	0
		Daño hepático inducido por drogas	< 1 %	< 1 %	0
		Falla hepática	< 1 %	0	< 1 %
Trastornos de la piel y del tejido	Muy común	Cambios de color de pelo	35 %	< 1 %	0
		Síndrome de eritrodisastesia palmo-plantar	18 %	3 %	0
		Alopecia	11 %	0	0
		Erupción	11 %	< 1 %	0
	Común	Hipopigmentación de la piel	5 %	0	0
		Sequedad de la piel	4 %	0	0
		Prurito	3 %	0	0
		Eritema	2 %	0	0
		Despigmentación de la piel	2 %	0	0
		Hiperhidrosis	1 %	0	0
	Poco común	Exfoliación de la piel	< 1 %	0	0
		Reacción de fotosensibilidad	< 1 %	0	0
		Erupción eritematoso	< 1 %	0	0
		Desórdenes de la piel	< 1 %	0	0
		Erupción macular	< 1 %	0	0
		Erupción pruriginoso	< 1 %	0	0
		Erupción vesicular	< 1 %	0	0
		Prurito generalizado	< 1 %	< 1 %	0
		Erupción generalizado	< 1 %	0	0
		Erupción papular	< 1 %	0	0
Trastornos musculoesquelé-ticos y del tejido conjuntivo	Común	Artralgia	4 %	< 1 %	0
		Mialgia	3 %	< 1 %	0
		Espasmos musculares	2 %	0	0
	Poco común	Dolor músculo esquelético	< 1 %	< 1 %	0
Trastornos renales y urinarios	Común	Proteinuria	12 %	3 %	0
	Poco común	Hemorragia en tracto urinario	< 1 %	0	0
Trastornos del aparato reproductor y mamarios	Poco común	Menorragia	< 1 %	0	0
		Hemorragia vaginal	< 1 %	0	0
		Metrorragia	< 1 %	0	0
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy común	Fatiga	36 %	6 %	< 1 %
	Común	Inflamación de mucosa	7 %	< 1 %	0
		Astenia	7 %	2 %	< 1 %
		Edema [b]	6 %	< 1 %	0
		Dolor torácico	2 %	< 1 %	0
	Poco común	Escalofríos	< 1 %	0	0
		Desórdenes de las mucosas de membrana	< 1 %	0	0
Exploraciones complementarias	Muy común	Elevación de alanina aminotransferasa	21 %	7 %	1 %
		Elevación de aspartato aminotransferasa	18 %	4 %	< 1 %
	Común	Disminución de peso	8 %	< 1 %	0
		Bilirrubina elevada en sangre	5 %	< 1 %	< 1 %
		Creatinina elevada en sangre	5 %	< 1 %	0
		Lipasa elevada	4 %	2 %	< 1 %
		Descenso del recuento de leucocitos en sangre	4 %	< 1 %	0
		Elevación de la hormona estimulante de tiroides en sangre	3 %	0	0
		Amilasa elevada	3 %	< 1 %	0
		Gamma glutamil-transferasa elevada	3 %	< 1 %	< 1 %
		Aumento de la presión arterial	1 %	< 1 %	0
		Urea elevada en sangre	1 %	< 1 %	0
		Prueba anormal de función hepática	1 %	< 1 %	< 1 %
	Poco común	Enzimas hepáticas elevadas	< 1 %	< 1 %	< 1 %
		Descenso de Glucosa en sangre	< 1 %	0	< 1 %
		Prolongación del intervalo QT del electrocardiograma	< 1 %	< 1 %	0
		Elevación de las transaminasas	< 1 %	< 1 %	0
		Prueba de función tiroidea anormal	< 1 %	0	0
		Presión arterial diastólica elevada	< 1 %	0	0
		Presión arterial sistólica aumentada	< 1 %	0	0

Los siguientes términos se han combinado:
[1] Evento adverso reportado durante el período de post - comercialización
[a] Dolor abdominal, dolor de la parte superior e inferior del abdomen.
[b] Edema, edema periférico, edema del ojo, edema localizado y edema de cara.
[c] Disguesia, aguesia e hipoguesia.
[d] Descenso en el recuento de glóbulos blancos, neutrófilos y leucocitos.
[e] Disminución del apetito y anorexia.
[f] Disfunción cardíaca, disfunción cardíaca en el ventrículo izquierdo y cardiomiopatía restrictiva
[g] Evento tromboembólico venoso, trombosis venosa profunda, embolia pulmonar y trombosis.

Tabla 3. Reacciones adversas notificadas en los estudios clínicos y en reportes de post-comercialización publicados durante el tratamiento de Sarcoma de Tejidos Blandos (STB)

Clasificación de Órganos por Sistema	Frecuencia (Todos los grados)	Reacciones adversas	Todos los grados (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
Infecciones e infestaciones	Común	Infección Gingival	1 %	0	0
Neoplasmas benignos, malignos e inespecíficos	Muy Común	Dolor tumoral	32 %	8 %	0
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy común	Leucopenia	44 %	1 %	0
		Trombocitopenia	36 %	3 %	< 1 %
		Neutropenia	33 %	4 %	0
	Raro	Microangiopatía trombótica	< 1 %	< 1 %	0
Trastornos endocrinos	Común	Hipotiroidismo	5 %	0	0
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Muy común	Disminución del apetito	28 %	3 %	0
		Hiperalbuminemia	34 %	< 1 %	0
	Común	Deshidratación	1 %	1 %	0
	Poco común	Hipomagnesemia	< 1 %	0	0
Trastornos psiquiátricos	Común	Insomnio	1 %	< 1 %	0
Trastornos del Sistema Nervioso	Muy común	Disguesia [c]	21 %	0	0
		Dolor de cabeza	14 %	< 1 %	0
	Común	Neuropatía sensorial periférica	8 %	< 1 %	0
		Mareos	4 %	0	0
	Poco común	Somnolencia	< 1 %	0	0
		Parestesia	< 1 %	0	0
		Infarto cerebral	< 1 %	0	< 1 %
Trastornos oculares	Común	Visión borrosa	4 %	0	0
Trastornos Cardíacos	Común	Disfunción cardíaca[f]	5 %	< 1 %	< 1 %
		Disfunción ventricular izquierda	3 %	< 1 %	0
		Bradicardia	1 %	0	0
	Poco común	Infarto de miocardio	< 1 %	0	0
Trastornos vasculares	Muy común	Hipertensión	40 %	7 %	0
	Común	Evento tromboembólico venoso [d]	3 %	1 %	1 %
		Sofocos	3 %	0	0
		Enrojecimiento	1 %	0	0
	Poco común	Hemorragias	< 1 %	< 1 %	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Común	Epistaxis	6 %	0	0
		Disfonía	5 %	0	0
		Disnea	4 %	< 1 %	0
		Tos	3 %	0	0
		Neumotórax	2 %	< 1 %	< 1 %
		Hipo	1 %	0	0
		Hemorragia pulmonar	1 %	< 1 %	0
	Poco común	Dolor orofaríngeo	< 1 %	0	0
		Hemorragia bronquial	< 1 %	0	0
		Rinorrea	< 1 %	0	0
		Hemoptisis	< 1 %	0	0
Trastornos gastrointestinales	Muy común	Diarrea	46 %	4 %	0
		Náuseas	44 %	2 %	0
		Vómitos	25 %	2 %	0
		Dolor abdominal [a]	14 %	1 %	0
		Estomatitis	11 %	< 1 %	0
	Común	Distensión abdominal	4 %	1 %	0
		Sequedad de boca	4 %	0	0
		Dispepsia	3 %	0	0
		Hemorragia bucal	1 %	0	0
		Flatulencia	1 %	0	0
		Hemorragia anal	1 %	0	0
	Poco común	Hemorragia gastrointestinal	< 1 %	0	0
		Hemorragia rectal	< 1 %	0	0
		Fístula enterocutánea	< 1 %	< 1 %	0
		Hemorragia gástrica	< 1 %	0	0
		Melena	< 1 %	0	0
		Hemorragia esofágica	< 1 %	0	< 1 %
		Peritonitis	< 1 %	0	0
		Hemorragia retroperitoneal	< 1 %	0	0
		Hemorragia gastrointestinal superior	< 1 %	< 1 %	0
		Perforación del íleo	< 1 %	0	< 1 %
Desórdenes hepatobiliares	Poco común	Función hepática anormal	< 1 %	0	< 1 %
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy común	Cambio de color del cabello	24 %	0	0
		Hipo pigmentación de la piel	21 %	0	0
		Erupción exfoliativo	14 %	< 1 %	0
	Común	Alopecia	8 %	0	0
		Desórdenes de la piel	7 %	1 %	0
		Sequedad de la piel	5 %	0	0
		Hiperhidrosis	5 %	0	0
		Desórdenes de las uñas	3 %	0	0
		Prurito	3 %	0	0
		Eritema	1 %	0	0
	Poco común	Úlcera de la piel	< 1 %	< 1 %	0
		Erupción papular	< 1 %	0	0
		Fotosensibilidad	< 1 %	0	0
		Síndrome de eritrodisastesia palmo plantar	< 1 %	0	0
Trastornos músculo esqueléticos y del tejido conjuntivo	Común	Dolor músculo esquelético	9 %	< 1 %	0
		Mialgia	7 %	< 1 %	0
		Espasmos musculares	2 %	0	0
	Poco común	Artralgia	< 1 %	0	0
Trastornos renales y urinarios	Poco común	Proteinuria	< 1 %	0	0
Trastornos del aparato reproductor y mamario	Poco común	Hemorragia vaginal	< 1 %	0	0
		Menorragia	< 1 %	0	0
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy común	Fatiga	47 %	9 %	< 1 %
	Común	Edema [b]	5 %	< 1 %	0
		Dolor de pecho	3 %	1 %	0
		Escalofríos	3 %	0	0
	Poco común	Inflamación de las mucosas [e]	< 1 %	0	0
		Astenia	< 1 %	0	0
Exploraciones complementarias	Muy común	Disminución de peso	23 %	1 %	0
	Común	Examen anormal de oídos, nariz y garganta [e]	8 %	1 %	0
		Elevación de alanina aminotransferasa	2 %	1 %	< 1 %
		Colesterol sanguíneo anormal	2 %	0	0
		Elevación de aspartato aminotransferasa	1 %	< 1 %	< 1 %
	Poco común	Gammaglutamil-transferasa elevada	1 %	0	< 1 %
		Bilirrubina elevada en sangre	< 1 %	0	0
		Recuento de plaquetas disminuido	< 1 %	0	< 1 %
		Prolongación del intervalo QT del electrocardiograma	< 1 %	0	< 1 %

Los siguientes términos se han combinado:
[a] Dolor abdominal, dolor de la parte superior e inferior del abdomen.
[b] Edema, edema periférico, edema del ojo, edema localizado y edema de cara.
[c] Disguesia, aguesia e hipoguesia
[d] Evento tromboembólico venoso, trombosis venosa profunda, embolia pulmonar y trombosis.
[e] La mayoría de estos casos se describe como mucositis
[f] Disfunción cardíaca, disfunción cardíaca en el ventrículo izquierdo y cardiomiopatía restrictiva

SOBREDOSIS
Se han evaluado dosis superiores a 2.000 mg de Pazopanib en estudios clínicos. Se observó fatiga Grado 3 (toxicidad limitante de dosis) e hipertensión Grado 3 en 1 de 3 pacientes, cada uno, que recibieron 2.000 mg y 1.000 mg por día, respectivamente.
No existe antídoto específico para la sobredosis con Pazopanib y el tratamiento de la sobredosis debe consistir en medidas de soporte. No se espera que la hemodiálisis realce la eliminación de Pazopanib porque no es excretado significativamente por vía renal y está altamente unido a proteínas plasmáticas.

Válido para Argentina: Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:
Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247
Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777

CONDICIÓN DE ALMACENAMIENTO
Conservar entre 15ºC y 30ºC, en su envase original.

PRESENTACIÓN
Envase conteniendo 30, 60 ó 90 comprimidos recubiertos

Todo medicamento cuyo principio activo sea Pazopanib es susceptible de producir los efectos aquí mencionados.
El Kipanib® debe ser administrado únicamente por un médico oncólogo.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS
Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N°: 57607

Este medicamento debe expenderse bajo receta médica y no puede repetirse sin una nueva receta.

Elaborado en:
Laboratorio Varifarma S.A.
Ernesto de las Carreras 2469 (B1643AVK) Béccar, Buenos Aires, Argentina.
Directora Técnica: Silvina A. Gosis - Farmacéutica.

V2-Ene17 - 512-000-348

VARIFARMA