

KIPANIB®

**Pazopanib 200 mg y 400 mg**  
Comprimidos Recubiertos

|                                                                |                             |            |
|----------------------------------------------------------------|-----------------------------|------------|
| Industria Argentina                                            | Venta bajo receta archivada |            |
| <b>FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA</b><br>Cada comprimido contiene: | 200 mg                      | 400 mg     |
| Pazopanib (como clorhidrato)                                   | 216,70 mg*                  | 433,40 mg* |
| Polisorbato 80                                                 | 5,02 mg                     | 10,72 mg   |
| Lactosa                                                        | 63,61 mg                    | 124,90 mg  |
| Glicolato sódico de almidón                                    | 20,10 mg                    | 44,00 mg   |
| Povidona K 30                                                  | 13,60 mg                    | 26,40 mg   |
| Dióxido de silicio coloidal                                    | 2,62 mg                     | 5,08 mg    |
| Estearato de magnesio                                          | 3,35 mg                     | 6,50 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    |
| * Equivale a 200 mg de Pazopanib                               |                             |            |
| * Equivale a 400 mg de Pazopanib                               |                             |            |

**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 citotquinas. **Sarcoma de tejidos blandos (STB):** KIPANIB® está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con determinado tipo 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 no-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-Ki), 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<sub>max</sub>) de aproximadamente 19 ± 13 µg/ml tras una media de 3,5 horas (intervalo 1,0-11,9) y se obtuvo un ABC de aproximadamente 650 ± 500 µg·h/ml. La dosis diaria produjo un aumento de entre 1,23 a 4 veces el ABC.T. No hubo un aumento constante en el ABC (Área Bajo la Curva) o en C<sub>max</sub> 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<sub>max</sub> 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 40% y las C<sub>max</sub> aproximadamente 2 veces y disminuyó la 1. máx 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 µg/ml. Los estudios *In Vitro* sugieren que Pazopanib es sustrato de glicoproteína P (P-gp) 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 influya 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 POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN).

**-Insuficiencia hepática**

**Leve:** La mediana del estado estacionario de Pazopanib C<sub>max</sub> 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.

**Modorada:** 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 ALT 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<sub>max</sub> 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 ADMINISTRACIÓN:**

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 FARMACOLÓGICAS - 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 FARMACOLÓGICAS - Propiedades Farmacocinéticas). La dosis de Pazopanib debe ser reducida a 200 mg una vez al día en pacientes con insuficiencia hepática moderada (ver PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS - 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 FARMACOLÓGICAS - Propiedades Farmacocinéticas). KIPANIB® comprimidos recubiertos con película se deben tomar enteros con agua y no se deben romper o triturar (ver PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS - Propiedades Farmacocinéticas).

**CONTRAINDICACIONES**

Hipersensibilidad al principio activo o a algunos de los excipientes.

**ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

**Efectos hepáticos**

Se han reportado 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 POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN). 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 CTCAE) o a la situación inicial.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |  |  |  |
| ALT > 8 x LSN                                       | Se debe interrumpir el tratamiento con Pazopanib hasta que vuelvan al Grado 1 (NCI CTCAE) 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 6 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 POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN). 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 tromboembólicos 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 tromboéclicos 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**

No se han realizado estudios formales sobre eventos tromboembólicos, incluyendo trombosis venosa y embolia pulmonar fatal.

**Microangiopatía trombótica**

Se han reportado casos de Microangiopatía trombótica (MAT) cuando se administró solo Pazopanib o en combinación con topiramato y levamisol. 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 fistula**

Se han producido casos de perforación gastrointestinal o fistula (ver REACCIONES ADVERSAS). Han ocurrido eventos de perforación fatales. Pazopanib se debe utilizar con precaución en pacientes con riesgo de perforaciones gastrointestinales o fistula.

**Cicatrización de heridas**

No se han realizado estudios formales sobre el efecto de Pazopanib en la cicatrización de heridas. Debido a que los inhibidores 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 los valores iniciales de orina durante el tratamiento así como vigilar a los pacientes en caso de empeoramiento de la protenuria. Se debe interrumpir el tratamiento con Pazopanib en aquellos pacientes que desarrollen proteinuria de Grado 4 y/o síndrome nefrótico.

**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 protenuria. 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, P-gp o BCRP debido al riesgo de una mayor exposición a Pazopanib (ver Interacciones). Se debe tener precaución con la administración concomitante de Pazopanib con sustratos de uridina difosfato glucuronil transferasa 1\*1 (UGT1A1) (p. ej., irinotecán) debido que

## 410 mm x 320 mm

**Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

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

**REACCIONES ADVERSAS**

Las reacciones adversas graves más importantes fueron accidente isquémico transitorio, accidente cerebrovascular isquémico, isquemia de miocardio, 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 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, disgeusia, 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).

| Clasificación de Órganos por Sistema                | Frecuencia (Todos los grados) | Reacciones adversas                                                                                           | Todos los grados (%)               | Grado 3 (%)                     | Grado 4 (%)                       |
|-----------------------------------------------------|-------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------|
| Infecciones e Infecciones                           | Poco común                    | Infecciones (con o sin neutropenia)<br>Infección gingival<br>Peritonitis infecciosa                           | Desco-<br>nocida<br><1%<br>0<br>0  | Desco-<br>nocida<br>0<br>0<br>0 | Desco-<br>nocida<br>0<br>0<br>0   |
| Neoplasmas benignos, malignos e in respecitos       | Común                         | Dolor tumoral                                                                                                 | <1%                                | <1%                             | 0                                 |
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático     | Común                         | Trombocitopenia<br>Neutropenia<br>Leucopenia<br>Microangiopatía trombótica*                                   | 7%<br>7%<br>5%<br>Desco-<br>nocida | <1%<br>2%<br>1%<br>0            | <1%<br>0<br>0<br>Desco-<br>nocida |
| Trastornos endocrinos                               | Común                         | Hipotiroidismo                                                                                                | 7%                                 | <1%                             | 0                                 |
| Trastornos del metabolismo y la nutrición           | Muy común                     | Disminución del apetito*                                                                                      | 28%                                | 1%                              | 0                                 |
|                                                     | Común                         | Hipofosfatemia                                                                                                | 2%                                 | <1%                             | 0                                 |
|                                                     | Raras                         | Deshidratación                                                                                                | 1%                                 | <1%                             | 0                                 |
|                                                     | Poco común                    | Hipomagnesemia                                                                                                | <1%                                | 0                               | 0                                 |
| Trastornos psiquiátricos                            | Común                         | Insomnio                                                                                                      | 3%                                 | 0                               | 0                                 |
| Trastornos del Sistema Nervioso                     | Muy común                     | Disgeusia*                                                                                                    | 22%                                | <1%                             | 0                                 |
|                                                     | Común                         | Cefalea                                                                                                       | 11%                                | <1%                             | 0                                 |
|                                                     | Común                         | Mareos                                                                                                        | 5%                                 | <1%                             | <1%                               |
|                                                     | Común                         | Letargia                                                                                                      | 3%                                 | <1%                             | 0                                 |
|                                                     | Común                         | Parästesia                                                                                                    | 2%                                 | <1%                             | 0                                 |
|                                                     | Común                         | Neuropatía sensorial periférica                                                                               | 1%                                 | 0                               | 0                                 |
|                                                     | Poco común                    | Hipoestesia<br>Accidente isquémico transitorio<br>Somnolencia<br>Accidente cerebrovascular<br>ictus isquémico | <1%<br><1%<br><1%<br><1%<br>0      | <1%<br>0<br><1%<br><1%<br>0     | <1%<br>0<br>0<br><1%<br>0         |
|                                                     | Raro                          | Síndrome de Encefalopatía posterior reversible / Leucoencefalopatía posterior reversible*                     | 0                                  | 0                               | <1%                               |
| Trastornos oculares                                 | Común                         | Visión borrosa                                                                                                | 2%                                 | <1%                             | 0                                 |
|                                                     | Poco común                    | Alteración del color de las pestañas                                                                          | <1%                                | 0                               | 0                                 |
| Trastornos Cardíacos                                | Poco común                    | Bradicardia<br>Infarto de miocardio<br>Disturbio cardíaco<br>Isquemia de miocardio                            | <1%<br><1%<br><1%<br><1%           | 0<br><1%<br>0<br>0              | <1%<br>0<br>0<br>0                |
| Trastornos vasculares                               | Muy común                     | Hipertensión                                                                                                  | 41%                                | 10%                             | <1%                               |
|                                                     | Común                         | Sofocos                                                                                                       | 1%                                 | <1%                             | 0                                 |
|                                                     |                               | Evento 1.º tromboembólico venoso*                                                                             | <1%                                | <1%                             | 0                                 |
|                                                     | Poco común                    | Embolismo                                                                                                     | 1%                                 | 0                               | 0                                 |
|                                                     |                               | Enrojecimiento                                                                                                | <1%                                | 0                               | 0                                 |
|                                                     | Común                         | Crisis hipertensiva                                                                                           | <1%                                | 0                               | <1%                               |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | Común                         | Epistaxis                                                                                                     | 4%                                 | <1%                             | 0                                 |
|                                                     |                               | Difonía                                                                                                       | 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%                               |
|                                                     | Común                         | Náuseas                                                                                                       | 34%                                | 1%                              | 0                                 |
|                                                     |                               | Vómitos                                                                                                       | 20%                                | 2%                              | <1%                               |

|  |            |                                                           |       |       |       |
|--|------------|-----------------------------------------------------------|-------|-------|-------|
|  | Común      | Dolor abdominal *                                         | 12 %  | 1 %   | 0     |
|  |            | Estomatitis                                               | 8 %   | < 1 % | 0     |
|  |            | Dispepsia                                                 | 7 %   | < 1 % | 0     |
|  |            | Flatulencia                                               | 4 %   | 0     | 0     |
|  |            | Distensión                                                | 3 %   | < 1 % | 0     |
|  |            | distensión abdominal                                      |       |       |       |
|  |            | Ulceraación de la boca                                    | 2 %   | < 1 % | 0     |
|  |            | Sequedad bucal                                            | 2 %   | 0     | 0     |
|  | Poco común | Pancreatitis                                              | < 1 % | < 1 % | 0     |
|  |            | Hemorragia rectal                                         | < 1 % | < 1 % | 0     |
|  |            | Hematoquecia                                              | < 1 % | 0     | 0     |
|  |            | Hemorragia                                                | < 1 % | < 1 % | 0     |
|  |            | gastritis                                                 | < 1 % | 0     | 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                                                | < 1 % | < 1 % | 0     |
|  |            | gastritis intestinal alta                                 |       |       |       |
|  |            | Fístula enterocutánea                                     | < 1 % | 0     | 0     |
|  |            | Hematemesis                                               | < 1 % | 0     | 0     |
|  |            | Hemorragia hemorroidal                                    | < 1 % | 0     | 0     |
|  |            | Perforación de leon                                       | < 1 % | 0     | < 1 % |
|  |            | Hemorragia esofágica                                      | < 1 % | 0     | 0     |
|  |            | Hemorragia retroperitoneal                                | < 1 % | 0     | 0     |
|  | Común      | Hipobilirrubinemia                                        | 3 %   | < 1 % | < 1 % |
|  |            | Función hepática anormal                                  | 3 %   | 1 %   | < 1 % |
|  |            | Hepatotoxicidad                                           | < 1 % | < 1 % | < 1 % |
|  | Poco común | Ictericia                                                 | < 1 % | < 1 % | 0     |
|  |            | Daño hepático inducido por drogas                         | < 1 % | < 1 % | 0     |
|  |            | Falla hepática                                            | < 1 % | 0     | < 1 % |
|  | Muy común  | Cambios de color de pelo                                  | 35 %  | < 1 % | 0     |
|  |            | Síndrome de entridosteia 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 fotosensibilización                           | < 1 % | 0     | 0     |
|  |            | Erupción eritematosa                                      | < 1 % | 0     | 0     |
|  |            | Desórdenes de la piel                                     | < 1 % | 0     | 0     |
|  |            | Erupción macular                                          | < 1 % | 0     | 0     |
|  |            | Erupción pruriginosa                                      | < 1 % | 0     | 0     |
|  |            | Erupción vesicular                                        | < 1 % | 0     | 0     |
|  |            | Prurito generalizado                                      | < 1 % | < 1 % | 0     |
|  |            | Erupción generalizado                                     | < 1 % | 0     | 0     |
|  |            | Erupción papular                                          | < 1 % | 0     | 0     |
|  | Común      | Artralgia                                                 | 4 %   | < 1 % | 0     |
|  |            | Mialgia                                                   | 3 %   | < 1 % | 0     |
|  |            | Espasmos musculares                                       | 2 %   | 0     | 0     |
|  | Poco común | Dolor muscular esquelético                                | < 1 % | < 1 % | 0     |
|  | Común      | Proteinuria                                               | 12 %  | 3 %   | 0     |
|  | Poco común | Hemorragia en tracto urinario                             | < 1 % | 0     | 0     |
|  | Poco común | Menorragia                                                | < 1 % | 0     | 0     |
|  |            | Hemorragia vaginal                                        | < 1 % | < 1 % | 0     |
|  |            | Metrorragia                                               | < 1 % | 0     | 0     |
|  | Muy común  | Fatiga                                                    | 36 %  | 6 %   | < 1 % |
|  | Común      | inflamación de mucosa                                     | 7 %   | 2 %   | < 1 % |
|  |            | Astenia                                                   | 7 %   | < 1 % | < 1 % |
|  |            | Edema *                                                   | 6 %   | < 1 % | 0     |
|  |            | Dolor torácico                                            | 2 %   | < 1 % | 0     |
|  | Poco común | Esofagitis                                                | < 1 % | 0     | 0     |
|  |            | Desórdenes de las mucosas de membrana                     | < 1 % | 0     | 0     |
|  | Muy común  | Elevación de alenina 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     |