

Venta bajo receta archivada
Industria Argentina

PAZOPATER® PAZOPANIB 200 mg y 400 mg

Comprimidos recubiertos

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto de PAZOPATER® 200 mg contiene: Pazopanib 200 mg (como clorhidrato). Excipientes: Lactosa monohidrato, Almidón glicolato de sodio, Povidona K30, Polisorbato 80, Dióxido de silicio coloidal, Estearato de magnesio, Opadry II Blanco.

Cada comprimido recubierto de PAZOPATER® 400 mg contiene: Pazopanib 400 mg (como clorhidrato). Excipientes: Lactosa monohidrato, Almidón glicolato de sodio, Povidona K30, Polisorbato 80, Dióxido de silicio coloidal, Estearato de magnesio, Opadry II Blanco.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Agente antiproliferativo, inhibidor de tirosinquinasa
Clasificación ATC: L01XE11

INDICACIONES

Carcinoma de Células Renales (CCR)

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

Sarcoma de Tejidos Blandos (STB)

PAZOPATER® 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 neoadyuvante y/o adyuvante.

La eficacia y seguridad solamente se ha establecido para ciertos subtipos histológicos de tumores de STB (ver **ACCIÓN FARMACOLÓGICA**).

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Mecanismo de acción

Pazopanib administrado por vía oral, es un potente inhibidor de la tirosinquinasa (TK) que inhibe múltiples Receptores del Factor de Crecimiento Vascular Endotelial (VEGFR) 1, 2 y 3, inhibe los Receptores del Factor de Crecimiento Derivado de Plaquetas (PDGFR) α y β , e inhibe el Receptor del Factor de Células Madre (c-KIT), con valores IC_{50} de 10, 30, 47, 71, 84 y 74 nM, respectivamente. En experimentos preclínicos, Pazopanib produjo una inhibición dependiente de la dosis, de la autofosforilación inducida por ligando de los receptores VEGFR-2, c-KIT y PDGFR- β en las células. *In vivo*, Pazopanib inhibió la fosforilación de VEGFR-2 inducida por VEGF en los pulmones de ratón, la angiogénesis en varios modelos animales y el crecimiento de múltiples xenotransplantes de tumores humanos en ratones.

Estudios clínicos

Carcinoma de Células Renales (CCR): Se evaluó la seguridad y la eficacia de Pazopanib en CCR en un estudio aleatorizado, doble ciego, multicéntrico, controlado con placebo. Los pacientes (N=435) con CCR avanzado y/o metastásico fueron aleatorizados para recibir 800 mg de Pazopanib una vez al día o placebo. El objetivo primario del estudio fue determinar y comparar en los dos brazos de tratamiento, la supervivencia libre de progresión (SLP) usando la variable secundaria principal la supervivencia global (SG). Los otros objetivos fueron evaluar la tasa de respuesta global y la duración de la respuesta. Del total de 435 pacientes en este ensayo, 233 pacientes no habían recibido tratamiento previo y 202 eran pacientes en segunda línea que recibieron un tratamiento previo con IL-2 o INF- α . El estado funcional de los pacientes (ECOG) fue similar entre los grupos de Pazopanib y placebo (ECOG 0: 42% vs. 41%; ECOG 1: 58% vs. 59%). La mayoría de los pacientes tenían factores de pronóstico MSKCC (Majority Sloan Kettering Cancer Centre) / Motzer, favorables (39%) o intermedios (54%). Todos los pacientes presentaron historia de células claras o predominante histología de células claras. Aproximadamente la mitad de los pacientes tenían 3 o más órganos implicados en su enfermedad y la mayoría de los pacientes presentaban el pulmón (74%), y/o los ganglios linfáticos (54%) como localización metastásica de la enfermedad en la situación inicial.

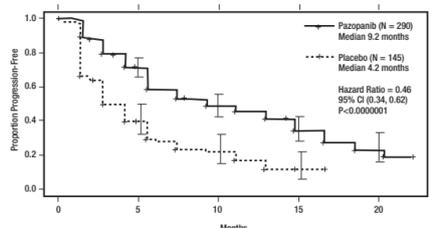
Una proporción similar de pacientes en cada brazo no habían recibido tratamiento previo o habían sido pretreatados con citoquinas (53% y 47% en el brazo de Pazopanib; 54% y 46% en el brazo de placebo). En el grupo pretreatado con citoquinas, la mayoría (75%) habían recibido tratamiento basado en interferón. Proporciones similares de pacientes en cada brazo tuvieron nefrectomía previa (89% y 88% en los brazos de Pazopanib y placebo, respectivamente) y/o radioterapia previa (22% y 15% en los brazos de Pazopanib y placebo, respectivamente).

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

Variables/Población de estudio	Pazopanib	Placebo	HR (IC 95%)	Valor de P (one-sided)
SLP				
ITT global*	N=290	N=145	0,46 (0,34; 0,62)	< 0,000001
Mediana (meses)	9,2	4,2		
Tasa de respuesta % (IC 95%)	30 (25,1; 35,6)	14 (5,5; 6,4)	-	< 0,001

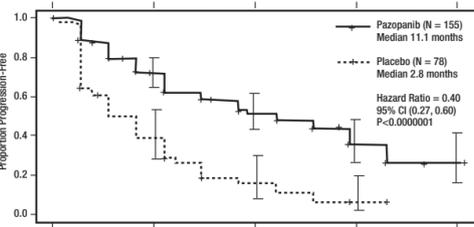
HR= Hazard ratio; ITT= Intención de tratar; SLP= Supervivencia libre de progresión.
* Poblaciones que no han recibido tratamiento previo y pretreatados con citoquinas.

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



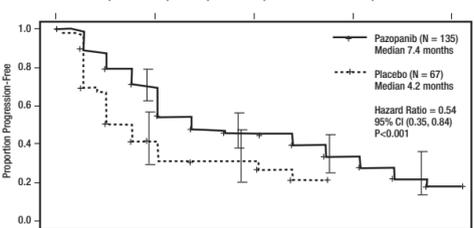
Eje horizontal: Meses; Eje vertical: Porcentaje Libre de Progresión. Pazopanib (N=290) Mediana de 9,2 meses; Placebo (N=145) Mediana de 4,2 meses; Hazard ratio=0,46; IC 95% (0,34; 0,62); P < 0,000001

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



Eje horizontal: Meses; Eje vertical: Porcentaje Libre de Progresión. Pazopanib (N=155) Mediana de 11,1 meses; Placebo (N=78) Mediana de 2,8 meses; Hazard ratio=0,40; IC 95% (0,27; 0,60); P < 0,000001

Figura 3: Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia libre de progresión según una evaluación independiente para la población pretreatada con citoquinas



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

Para los pacientes que respondieron al tratamiento, la mediana del tiempo hasta la respuesta fue de 11,9 semanas y la mediana de la duración de la respuesta fue de 58,7 semanas según la revisión independiente. Los datos de la mediana de la supervivencia global (SG) especificados en el protocolo como análisis final de supervivencia fueron 22,9 meses y 20,5 meses [HR=0,91 (IC 95%: 0,71 - 1,16; p=0,224)] para los pacientes aleatorizados en el brazo de Pazopanib y placebo respectivamente. Los resultados de SG están sujetos a posibles sesgos ya que el 54% de los pacientes en el brazo de placebo recibieron Pazopanib en la parte de extensión del estudio tras progresión de la enfermedad. El 66% de los pacientes en el brazo del placebo recibieron tratamiento al finalizar el estudio en comparación con el 30% de los pacientes en el brazo de Pazopanib.

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

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

Sarcoma de Tejidos Blandos (STB): La eficacia y seguridad de Pazopanib en STB fue evaluada en un estudio pivotal de fase III, multicéntrico, randomizado, doble ciego, controlado con placebo. Un total de 369 pacientes con STB avanzado fueron randomizados para recibir 800 mg de Pazopanib una vez al día o placebo. De forma general, solamente se permitió participar en el estudio a aquellos pacientes con determinados subtipos histológicos de STB. Por lo tanto la eficacia y seguridad de Pazopanib sólo se puede considerar establecida para esos subtipos de STB y el tratamiento con Pazopanib se debe restringir a dichos subtipos de STB. Los siguientes tipos de tumores fueron incluidos: Fibrosarcoma fibrosarcoma del adulto, miofibrosarcoma, fibrosarcoma epitelio esclerosante, tumores fibrosos solitarios malignos, los llamados fibrosarcomas (histiocitoma fibroso maligno pleomórfico [HFM], HFM de células gigantes, HFM inflamatorio), leiomiocarcinoma, tumores glomus malignos, músculo-esqueléticos (rhabdomyosarcoma pleomórfico y alveolar), vascular (hemangioperitelioma epitelioide, angiosarcoma), de diferenciación incierta (sinovial, epitelioides, de parte blanda alveolar, de células claras, desmoplásico de células pequeñas redondas, rabdoide extraneal, de mesenquima maligno, PECOMA, sarcoma íntimo) excluyendo condrosarcoma, tumores Ewing/Tumores neuroectodérmicos primitivos (PNET), tumor maligno de la vaina del nervio periférico, sarcomas de tejidos blandos indiferenciados no especificado (NOS) y otros tipos de sarcoma (no figuran como no elegibles).

Los siguientes tipos de tumores fueron excluidos: Sarcoma adipoctico (todos los subtipos), todos los rhabdomyosarcomas no alveolares o pleomórficos, condrosarcoma, osteosarcoma, tumores Ewing/PNET, GIST, sarcoma dermatofibromatosis protuberantes, sarcoma miofibroblástico inflamatorio, mesotelioma maligno y tumores mixtos del mesodermo del útero.

Hay que tener en cuenta que los pacientes con sarcoma adipoctico fueron excluidos del estudio pivotal de fase III, de-

bido a que en el estudio preliminar de fase II la actividad observada con Pazopanib en sarcomas adipocticos (SLP a la semana 12) no alcanzó la tasa de respuesta preestablecida que permitía la realización de posteriores análisis clínicos. Los otros principales criterios de inclusión del estudio fueron: evidencias histológicas de STB maligno de grado alto o intermedio y enfermedad progresiva durante los 6 meses de tratamiento para la enfermedad metastásica, o recurrencia durante 12 meses de tratamiento neoadyuvante.

El 98% de los sujetos habían recibido doxorubicina anteriormente, el 70% ifosfamida y el 65% de los sujetos habían recibido al menos 3 o más fármacos quimioterápicos antes de incluirse en el estudio. Los pacientes fueron estratificados por factores de la escala de evaluación del estado funcional de la OMS (WHO PS) (0 o 1) al inicio del estudio y por el número de líneas de tratamiento sistémico previo que recibieron para enfermedad avanzada (0 o 1 vs 2 o más). En cada grupo de tratamiento hubo un porcentaje ligeramente superior de sujetos que recibieron más de 2 líneas de tratamiento sistémico previo para enfermedad avanzada (58% y 55% para los brazos de placebo y Pazopanib respectivamente) comparado con aquellos que recibieron 0 o 1 línea de tratamiento sistémico previo (42% y 45% para los brazos de placebo y Pazopanib respectivamente). La mediana de la duración del seguimiento de los sujetos (definida desde la fecha de randomización a la fecha de la última visita o la muerte) fue similar en ambos grupos de tratamiento (9,36 meses para placebo [rango de 0,69 a 23,0 meses]) y 10,04 meses para Pazopanib [rango de 0,2 a 24,3 meses].

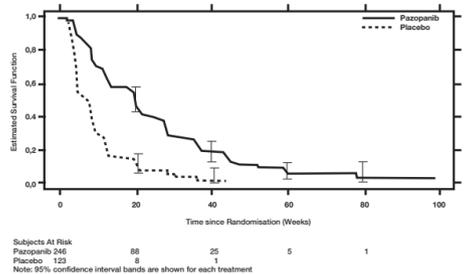
El objetivo primario del estudio clínico fue la supervivencia libre de progresión (SLP evaluada mediante una revisión radiológica independiente); entre las variables secundarias se incluyeron la supervivencia global (SG), la tasa respuesta global y la duración de la respuesta.

Tabla 2

Variables primarias/ población del estudio	Pazopanib	Placebo	HR (IC 95%)	Valor de P (dos lados)
SLP				
ITT Global	N=246	N=123	0,35 (0,26; 0,48)	< 0,001
Mediana (semanas)	20,0	7,0		
Leiomiocarcinoma	N=109	N=49	0,37 (0,23; 0,60)	< 0,001
Mediana (semanas)	20,1	8,1		
Sarcoma sinovial subgrupos	N=25	N=13	0,43 (0,19; 0,98)	0,005
Mediana (semanas)	17,9	4,1		
Otros subgrupos de STB	N=112	N=61	0,39 (0,25; 0,60)	< 0,001
Mediana (semanas)	20,1	4,3		
SG				
ITT Global	N=246	N=123	0,87 (0,67; 1,12)	0,256
Mediana (meses)	12,8	10,7		
Leiomiocarcinoma*	N=109	N=49	0,84 (0,56; 1,26)	0,363
Mediana (meses)	16,7	14,1		
SG				
Sarcoma sinovial subgrupos*	N=25	N=13	1,62 (0,79; 3,33)	0,115
Mediana (meses)	8,7	21,6		
*Otros subgrupos de STC**	N=112	N=61	0,84 (0,59; 1,21)	0,325
Mediana (meses)	10,3	9,5		
Tasa de respuesta (RC+RP) % (IC 95%)	4 (2,3; 7,9)	0 (0,0; 0,0)		
Duración de la respuesta Mediana (semanas) (IC 95%)	38,9 (16,7; 74,0)			

HR= Hazard ratio; ITT= Población por intención de tratar; SLP= Supervivencia libre de progresión; RC= Respuesta completa; RP= Respuesta parcial; SG= Supervivencia global.
*La supervivencia global para los respectivos subgrupos histológicos de STB (leiomiocarcinoma, sarcoma sinovial y "otros" STB) debe ser interpretada con precaución debido al reducido número de sujetos y los amplios intervalos de confianza.
**Las evaluaciones del investigador, se observó una mejoría similar en el SLP en el brazo de Pazopanib comparado con placebo (HR en el conjunto de la población por intención de tratar: 0,93; IC 95% de 0,30 a 0,52; p < 0,001).

Figura 4: Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia libre de progresión en STB según una evaluación independiente para la población global total



El análisis final de SG se realizó después de que se produjeron el 76% (280/369) de los acontecimientos (HR 0,87, IC 95% 0,67; 1,12 p=0,256) y no se observaron diferencias significativas en la SG entre los dos grupos de tratamiento. **Población pediátrica:** La Agencia Europea del Medicamento (EMA) ha exigido la obligación de presentar los resultados de los estudios con Pazopanib en todos los subgrupos de población pediátrica en el tratamiento del carcinoma de riñón y de páncreas renal (excluyendo nefroblastoma, nefroblastomatosis, sarcoma de células claras, nefroma mesoblastico, carcinoma medular renal y tumor rabdoide del riñón).

La Agencia Europea del Medicamento ha aplazado la obligación de presentar los resultados de los estudios con Pazopanib en uno o más subgrupos de población pediátrica en el tratamiento de rhabdomyosarcoma, sarcoma de tejidos blandos de tipo rhabdomyosarcoma y la familia de tumores de tipo sarcoma de Ewing. (Ver **POSOLÓGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN** para mayor información acerca de tipo pediátrico)

FARMACOCINÉTICA

Absorción

Tras la administración oral de una dosis única de 800 mg de Pazopanib a pacientes con tumores sólidos, se obtuvo la concentración plasmática máxima (C_{max}) de aproximadamente 19 ± 13 µg/ml tras una mediana de 3,5 horas (intervalo 1,0-11,9 horas) y se obtuvo un $AUC_{0-\infty}$ de aproximadamente 650 ± 500 µg·h/ml. La dosis diaria produjo un aumento de entre 1, 2 a 4 veces el $AUC_{0-\infty}$. No hubo un aumento constante en el $AUC_{0-\infty}$ 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 $AUC_{0-\infty}$ de aproximadamente dos veces. Por lo tanto, se debe administrar Pazopanib como mínimo dos horas después de las comidas o una hora antes de las comidas (ver **POSOLÓGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN**).

La administración de un comprimido triturado de 400 mg de Pazopanib aumentó el $AUC_{0-\infty}$ 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 triturados en relación con la administración de comprimidos enteros (ver **POSOLÓGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN**).

Distribución

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

Biotransformación

Los resultados de estudios *in vivo* demostraron que el metabolismo de Pazopanib está mediado principalmente por CYP3A4, con menor contribución de CYP1A2 y CYP2C8. Los cuatro metabolitos principales de Pazopanib representaban sólo el 6% de la exposición en plasma. Uno de estos metabolitos inhibe la proliferación de células endoteliales de vena umbilical humana estimulada por VEGF, con una potencia similar a la de Pazopanib. El resto de los metabolitos son 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 clearance 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 clearance de creatinina superior a 30 ml/min. Se recomienda tener precaución en los pacientes con clearance de creatinina inferior a 30 ml/min debido a que no hay experiencia del uso de Pazopanib en esta población de pacientes (ver **POSOLÓGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN**).

Insuficiencia hepática leve: La mediana de la C_{max} y el $AUC_{0-\infty}$ 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 [límite superior normal] independientemente de los valores de ALT) después de la administración de 800 mg una vez al día es similar a la mediana en los pacientes con función hepática normal (ver **Tabla 3**). En pacientes con alteraciones leves de las pruebas hepáticas en suero, la dosis recomendada es de 800 mg de Pazopanib una vez al día (ver **POSOLÓGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN**).

Insuficiencia hepática 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 $AUC_{0-\infty}$ en estado estacionario tras la administración de 200 mg de Pazopanib una vez al día en pacientes con insuficiencia hepática moderada, fueron aproximadamente el 44% y el 39% respectivamente de los valores de las medianas correspondientes tras la administración de 800 mg una vez al día en pacientes con función hepática normal (ver **Tabla 3**).

En base a los datos de seguridad y tolerabilidad, la dosis de Pazopanib se debe reducir a 200 mg una vez al día en individuos con insuficiencia hepática moderada (ver **POSOLÓGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN**).

Insuficiencia hepática grave: Los valores de la mediana de C_{max} y $AUC_{0-\infty}$ en estado estacionario tras la administración de 200 mg de Pazopanib una vez al día en pacientes con insuficiencia hepática grave, fueron aproximadamente el 15% y el 15% respectivamente de los valores de las medianas tras la administración de 800 mg una vez al día en pacientes con función hepática normal. En base a la disminución de la exposición y la reserva hepática limitada, Pazopanib no está recomendado en pacientes con insuficiencia hepática grave (definida como bilirrubina total > 3 x LSN independientemente de los niveles de ALT) (ver **POSOLÓGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN**).

Tabla 3

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

Datos preclínicos sobre seguridad

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

En estudios de toxicidad juvenil, cuando se administraron dosis de Pazopanib a ratas recién nacidas desde el día 9 hasta el día 21 después del parto, Pazopanib originó muertes y desarrollo/maduración anormal en el riñón, pulmón, hígado y corazón a dosis de aproximadamente 0,1 veces la exposición clínica según el AUC en humanos adultos. Cuando se administraron dosis de Pazopanib a ratas recién nacidas desde el día 21 hasta el día 62 después del parto, los hallazgos toxicológicos fueron semejantes a los vistos en ratas adultas a exposiciones comparables. Los pacientes humanos pediátricos presentan mayor riesgo de padecer efectos en los huesos y los dientes al compararlos con

pacientes adultos, dado que estos cambios, entre los que se incluyen inhibición del crecimiento (extremidades acortadas), fragilidad en los huesos y remodelación de los dientes, se presentaron en ratas juveniles a dosis > 10 mg/Kg/día (aproximadamente igual a 0,1-0,2 veces la exposición clínica según el AUC en humanos adultos) (ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO**).

Efectos reproductivos, en la fertilidad y teratogénicos

Pazopanib ha mostrado ser embriotóxico y teratogénico cuando se administró en ratas y conejos a exposiciones más de 300 veces inferiores a la exposición en humanos (basada en el AUC). Los efectos incluyeron fertilidad femenina reducida, pérdida pre y posimplantación aumentada, resorciones tempranas, mortalidad embrional, disminución del peso corporal fetal y malformación cardiovascular. En roedores también se observó disminución del cuerpo lúteo, aumento de quistes y atrofia de ovarios. En un estudio de fertilidad en ratas macho no hubo efecto sobre el apareamiento o la fertilidad, pero se observaron disminuciones en el peso del testículo y del epidídimo, con reducciones en los niveles de producción de espermatozoides y en los niveles de espermatozoides y concentraciones de espermatozoides a exposiciones 0,3 veces la exposición en humanos en base al AUC.

Genotoxicidad

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

Carcinogenicidad

No se han realizado estudios de carcinogenicidad con Pazopanib.

POSOLÓGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

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

POSOLÓGIA

Adultos: La dosis recomendada de **PAZOPATER®** 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 **PAZOPATER®** no debe exceder de 800 mg.

Población pediátrica: **PAZOPATER®** no se debe utilizar en niños menores de 2 años debido a motivos de seguridad relacionados con el desarrollo y maduración de órganos (ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO Y DATOS PRECLÍNICOS DE SEGURIDAD**).

No se ha establecido la eficacia y seguridad de **PAZOPATER®** en niños entre los 2 y los 18 años (ver **ACCIÓN FARMACOLÓGICA**). No se dispone de datos.

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

Insuficiencia renal: Es poco probable que la insuficiencia renal tenga un efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de **PAZOPATER®** debido a la baja excreción renal de **PAZOPATER®** y sus metabolitos (

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 AUC₀₋₂₄ y de la C_{max} de Pazopanib en un 66% y un 45% respectivamente, en comparación con la administración de Pazopanib solo (400 mg una vez al día durante 7 días). La comparación de parámetros farmacocinéticos de C_{max} (rango de medias de 27,5 a 58,1 µg/ml) y AUC₀₋₂₄ (rango de medias 48,7 a 1040 µg·h/ml) tras la administración de 800 mg de Pazopanib solo y tras la administración de 400 mg de Pazopanib junto con 400 mg de ketoconazol (media de C_{max} 59,2 µg/ml, media de AUC₀₋₂₄ 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 (por ej.: itraconazol, claritromicina, atazanavir, indinavir, nefazodona, nefnavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina, voriconazol) pueden aumentar las concentraciones de Pazopanib. El jugo 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 un potente inhibidor de BCRP con 800 mg de Pazopanib produjo un incremento de aproximadamente un 50% a un 60% en la media del AUC₀₋₂₄ y de la C_{max} de Pazopanib, comparado con la administración de 800 mg de Pazopanib solo. Es probable que la inhibición de P-gp y/o BCRP por lapatinib contribuya a un aumento de la exposición de Pazopanib. La administración concomitante de Pazopanib con inhibidores de CYP3A4, P-gp y BCRP, como lapatinib, dará lugar a un incremento de las concentraciones plasmáticas de Pazopanib. La administración concomitante con inhibidores potentes de P-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 (ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO**). Si no se dispone de una alternativa médica aceptable diferente de un inhibidor potente de CYP3A4, se debe reducir la dosis de Pazopanib a 400 mg al día durante la administración concomitante. En estos casos se debe prestar especial atención a las reacciones adversas relacionadas con el fármaco, y pueden plantearse reducciones de dosis adicionales si se observan posibles reacciones adversas relacionadas con el fármaco.

Por lo tanto, se debe evitar la combinación con inhibidores potentes de P-gp o BCRP, o se recomienda seleccionar una medicación alternativa concomitante que no tenga capacidad para inhibir o presente una mínima capacidad de inhibir P-gp o BCRP.

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

Efectos de Pazopanib sobre otros medicamentos: Los estudios *in vitro* con microsomas hepáticos humanos mostraron que Pazopanib inhibe las enzimas CYP1A2, 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 clinicamente relevante sobre la farmacocinética de la cafeína (CYP1A2 sonda de sustrato), warfarina (CYP2C9 sonda de sustrato), o el omeprazol (CYP2C19 sonda de sustrato). Pazopanib provoca un incremento de aproximadamente el 30% en la media del AUC y de la C_{max} de midazolam (CYP3A4 sonda de sustrato) e incrementos del 33% al 64% en el cociente de la dextrometorfano a dextrometorfano 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/m² (CYP3A4 y CYP2C8 sonda de sustrato) una vez a la semana provocó un incremento medio del 25% y el 31% respectivamente en el AUC y la C_{max} de paclitaxel.

En base a los valores *in vitro* de C₁₅ 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.: estatinas, ver a continuación "Efecto del uso concomitante de Pazopanib y simvastatina").

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 metaanálisis donde utilizaron datos agrupados de los estudios clínicos con Pazopanib mostraron que elevaciones de ALT > 3 x LSN fueron notificadas en 126/895 (14%) de los pacientes que no tomaron estatinas en comparación con 11/41 (27%) de los pacientes que tomaron simvastatina simultáneamente (p=0,038). Si un paciente que recibe simultáneamente simvastatina desarrolla elevaciones de ALT, siga las instrucciones posológicas de Pazopanib y suspenda el tratamiento con simvastatina (ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO**). 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, rosuvastatina).

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

Medicamentos que aumentan el pH gástrico: La administración concomitante de Pazopanib con esomeprazol disminuye la biodisponibilidad de Pazopanib aproximadamente en un 40% (AUC y C_{max}), y se debe evitar la administración conjunta de Pazopanib con medicamentos que aumentan el pH gástrico. Si el médico considera necesario emplear de forma concomitante un inhibidor de la bomba de protones (IBP), se recomienda tomar la dosis 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 H₂, Pazopanib se debe tomar en ausencia de alimentos al menos 2 horas antes o 10 horas después de tomar un antagonista de los receptores H₂. 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 H₂ 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 (ver **DATOS PRECLÍNICOS DE SEGURIDAD**). 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 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 quedar 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 (ver **DATOS PRECLÍNICOS DE SEGURIDAD**).

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 (n=290), el estudio de extensión (n=71) y el estudio complementario de fase II (n=225), fueron analizados en la evaluación global de seguridad y tolerabilidad de Pazopanib (total n=586) en pacientes con CCR (ver **ACCIÓN FARMACOLÓGICA**). Los datos agrupados procedentes del estudio pivotal en STB (n=369) y el estudio complementario fase II (n=142) fueron analizados en la evaluación global de seguridad y tolerabilidad de Pazopanib (población total de seguridad n=382) en sujetos con STB (ver **ACCIÓN FARMACOLÓGICA**).

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 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) se incluyeron la diarrea, erupción cutánea, náuseas, dolor de cabeza, fatiga, anorexia, vómitos, dispepsia, 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 período 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 coincide (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 postcomercialización 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.

Listado de reacciones adversas

TABLA 4

Reacciones adversas relacionadas con el tratamiento notificadas en los estudios en CCR (n=586) o durante el período postcomercialización					
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) ^a	Desconocido	Desconocido	Desconocido
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Frecuentes	Trombocitopenia	25 (4%)	3 (<1%)	3 (<1%)
	Frecuentes	Neutropenia	17 (3%)	4 (<1%)	2 (<1%)
	Frecuentes	Leucopenia	14 (2%)	1 (<1%)	0
Trastornos endocrinos	Frecuentes	Hipotiroidismo	23 (4%)	0	0
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Muy frecuentes	Disminución del apetito ^b	122 (21%)	6 (1%)	0
	Poco frecuentes	Hipofosfatemia	4 (<1%)	2 (<1%)	0
	Poco frecuentes	Hipomagnesemia	3 (<1%)	0	0
Trastornos del Sistema Nervioso	Muy frecuentes	Disgeusia ^c	92 (16%)	0	0
	Frecuentes	Cefalea	41 (7%)	0	0
	Frecuentes	Miario	19 (3%)	0	1 (<1%)
	Frecuentes	Letargia	12 (2%)	1 (<1%)	0
	Frecuentes	Parestesia	12 (2%)	2 (<1%)	0
	Poco frecuentes	Neuropatía sensorial periférica	5 (<1%)	0	0
	Poco frecuentes	Hipoestesia	4 (<1%)	0	0
	Poco frecuentes	Accidente isquémico transitorio	3 (<1%)	2 (<1%)	0
	Poco frecuentes	Accidente cerebrovascular	1 (<1%)	0	1 (<1%)
	Poco frecuentes	Ictus isquémico	1 (<1%)	0	0
Trastornos oculares	Poco frecuentes	Alteración del color de las pestañas	3 (<1%)	0	0
Trastornos cardíacos	Poco frecuentes	Bradicardia	3 (<1%)	0	0
	Poco frecuentes	Disfunción cardíaca	4 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)
	Poco frecuentes	Infarto de miocardio	2 (<1%)	0	2 (<1%)
	Poco frecuentes	Isquemia de miocardio	1 (<1%)	1 (<1%)	0
Trastornos vasculares	Muy frecuentes	Hipertensión	225 (38%)	34 (6%)	0
	Frecuentes	Sofocos	11 (2%)	0	0
	Poco frecuentes	Rubefacción	5 (<1%)	0	0
	Poco frecuentes	Hemorragia	1 (<1%)	0	0
	Poco frecuentes	Crisis hipertensiva	1 (<1%)	0	1 (<1%)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes	Epistaxis	16 (3%)	0	0
	Frecuentes	Disfonía	15 (3%)	0	0
	Poco frecuentes	Embolia Pulmonar	4 (<1%)	1 (<1%)	3 (<1%)
	Poco frecuentes	Hemoptisis	3 (<1%)	0	0
	Poco frecuentes	Hemorragia pulmonar	1 (<1%)	0	0

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia (todos los grados)	Reacciones Adversas	Todos los Grados n (%)	Grado 3 n (%)	Grado 4 n (%)
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Diarrea	286 (49%)	19 (3%)	2 (<1%)
	Muy frecuentes	Náuseas	161 (27%)	3 (<1%)	0
	Muy frecuentes	Vómitos	89 (15%)	7 (1%)	1 (<1%)
	Muy frecuentes	Dolor abdominal ^a	80 (10%)	8 (1%)	0
	Frecuentes	Dispepsia	24 (4%)	2 (<1%)	0
	Frecuentes	Estomatitis	24 (4%)	0	0
	Frecuentes	Flatulencia	20 (3%)	0	0
	Frecuentes	Distensión abdominal	15 (3%)	0	0
	Poco frecuentes	Ulceración de la boca	4 (<1%)	1 (<1%)	0
	Poco frecuentes	Movimientos intestinales frecuentes	3 (<1%)	0	0
	Poco frecuentes	Hemorragia gastrointestinal	3 (<1%)	1 (<1%)	0
	Poco frecuentes	Hemorragia rectal	3 (<1%)	1 (<1%)	0
	Poco frecuentes	Perforación del intestino grueso	2 (<1%)	1 (<1%)	0
	Poco frecuentes	Hemorragia bucal	2 (<1%)	0	0
	Poco frecuentes	Fistula enterocutánea	1 (<1%)	0	0
	Poco frecuentes	Hematemesis	1 (<1%)	0	0
	Poco frecuentes	Hematoquecia	1 (<1%)	0	0
	Poco frecuentes	Hemorragia hemorroidal	1 (<1%)	0	0
	Poco frecuentes	Perforación de león	1 (<1%)	0	1 (<1%)
	Poco frecuentes	Melena	1 (<1%)	0	0
	Poco frecuentes	Hemorragia esofágica	1 (<1%)	0	1 (<1%)
	Poco frecuentes	Peritonitis	1 (<1%)	0	0
	Poco frecuentes	Hemorragia retroperitoneal	1 (<1%)	0	0
	Poco frecuentes	Hemorragia gastrointestinal alta	1 (<1%)	0	0
Trastornos hepatobiliares	Frecuentes	Función hepática anormal	20 (3%)	6 (1%)	0
	Frecuentes	Hiperbilirubinemia	18 (3%)	2 (<1%)	1 (<1%)
	Poco frecuentes	Hepatoxicidad	5 (<1%)	3 (<1%)	0
	Poco frecuentes	Ictericia	2 (<1%)	1 (<1%)	0
	Poco frecuentes	Insuficiencia hepática	1 (<1%)	0	1 (<1%)
	Poco frecuentes	Hepatitis	1 (<1%)	1 (<1%)	0
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes	Cambios de color del pelo	231 (39%)	1 (<1%)	0
	Frecuentes	Erupción	52 (9%)	3 (<1%)	0
	Frecuentes	Alopecia	50 (9%)	0	0
	Frecuentes	Síndrome de eritrodiesestesia palmoplantar	43 (7%)	7 (1%)	0
	Frecuentes	Hipopigmentación de la piel	25 (4%)	0	0
	Frecuentes	Eritema	15 (3%)	0	0
	Frecuentes	Prurito	13 (2%)	0	0
	Frecuentes	Despigmentación de la piel	13 (2%)	0	0
	Frecuentes	Piel seca	12 (2%)	0	0
	Frecuentes	Hiperhidrosis	9 (2%)	0	0
	Poco frecuentes	Reacción de fotosensibilidad	7 (1%)	0	0
	Poco frecuentes	Exfoliación de la piel	7 (1%)	0	0
	Poco frecuentes	Erupción vesicular	3 (<1%)	0	0
	Poco frecuentes	Puntó generalizado	2 (<1%)	1 (<1%)	0
	Poco frecuentes	Erupción papular	2 (<1%)	0	0
	Poco frecuentes	Ertema plantar	1 (<1%)	0	0
	Poco frecuentes	Erupción eritematosa	1 (<1%)	0	0
	Poco frecuentes	Erupción generalizada	1 (<1%)	0	0
	Poco frecuentes	Erupción macular	1 (<1%)	0	0
	Poco frecuentes	Erupción prurítica	1 (<1%)	0	0
	Frecuentes	Mialgia	15 (3%)	2 (<1%)	0
	Frecuentes	Espasmos musculares	12 (2%)	0	0
Trastornos renales y urinarios	Frecuentes	Proteinuria	40 (7%)	5 (<1%)	0
	Poco frecuentes	Hemorragia en tracto urinario	1 (<1%)	0	0
Trastornos del aparato reproductor y la mama	Poco frecuentes	Menorragia	1 (<1%)	0	0
	Poco frecuentes	Metrorragia	1 (<1%)	0	0
	Poco frecuentes	Hemorragia vaginal	1 (<1%)	0	0
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Fatiga	139 (24%)	16 (3%)	0
	Frecuentes	Astenia	41 (7%)	8 (1%)	0
	Frecuentes	Inflamación de mucosa	27 (5%)	2 (<1%)	0
	Frecuentes	Edema ^b	19 (3%)	0	0
	Frecuentes	Dolor torácico	14 (2%)	2 (<1%)	0
	Poco frecuentes	Trastorno de las membranas mucosas	1 (<1%)	0	0
Exploraciones complementarias	Muy frecuentes	Elevación de alanina aminotransferasa	83 (14%)	28 (5%)	4 (<1%)
	Muy frecuentes	Elevación de aspartato aminotransferasa	72 (12%)	17 (3%)	3 (<1%)
	Frecuentes	Disminución de peso	38 (6%)	2 (<1%)	0
	Frecuentes	Creatinina elevada	13 (2%)	2 (<1%)	0
	Frecuentes	Bilirrubina elevada en sangre	11 (2%)	1 (<1%)	1 (<1%)
	Frecuentes	Descenso del recuento de leucocitos en sangre ^c	10 (2%)	1 (<1%)	0
	Frecuentes	Lipasa elevada	9 (2%)	4 (<1%)	1 (<1%)
	Frecuentes	Aumento de la tensión arterial	6 (1%)	0	0
	Frecuentes	Elevación de la hormona estimulante de tiroideos en sangre	6 (1%)	0	0
	Frecuentes	Gamma glutamiltransferasa elevada	6 (1%)	1 (<1%)	1 (<1%)
	Frecuentes	Elevación de las enzimas hepáticas	6 (1%)	2 (<1%)	0
	Poco frecuentes	Aspartato aminotransferasa	5 (<1%)	2 (<1%)	0
	Poco frecuentes	Urea elevada en sangre	5 (<1%)	1 (<1%)	0
	Poco frecuentes	Prolongación del intervalo QT del electrocardiograma	5 (<1%)	1 (<1%)	0
	Poco frecuentes	Amilasa elevada en sangre	4 (<1%)	0	0
	Poco frecuentes	Glucosa disminuida en sangre	4 (<1%)	0	0
	Poco frecuentes	Alanina aminotransferasa	3 (<1%)	2 (<1%)	0
	Poco frecuentes	Elevación de las transaminasas	3 (<1%)	1 (<1%)	0
	Poco frecuentes	Tensión arterial diastólica elevada	2 (<1%)	0	0
	Poco frecuentes	Prueba de función renal anormal	2 (<1%)	0	0
	Poco frecuentes	Tensión arterial sistólica aumentada	1 (<1%)	0	0
	Poco frecuentes	Prueba anormal de función hepática	1 (<1%)	0	0

^a Reacciones adversas relacionadas con el tratamiento y notificadas durante el período postcomercialización (notificación espontánea de casos y reacciones adversas graves procedentes de todos los ensayos clínicos con Pazopanib).

Los siguientes términos se han combinado:

- ^a Dolor abdominal, dolor en la parte superior e inferior del abdomen.
- ^b Edema, edema periférico y edema palpebral.
- ^c Disgeusia, aguesia e hipogeusia.
- ^d Descenso en el recuento de glóbulos blancos, neutrófilos y leucocitos.
- ^e Disminución del apetito y anorexia.