KIPANIB®
PAZOPANIB 200 mg y 400 mg
Comprimidos Recubiertos

Industria Argentina — Venta bajo receta archivada

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA
Cada comprimido contiene:

Pazopanib (como clorhidrato)	200 mg	400 mg
Polisorbato 80	5,02 mg	9,72 mg
Lactosa monohidrato	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

ACCIÓN TERAPÉUTICA
Grupo farmacoterapéutico: Agentes antineoplásicos, inhibidores de la proteína kinasa, otros inhibidores de la proteína kinasa, código ATC: L01EX03.

INDICACIONES
Carcinoma de células renales (CCR): KIPANIB® está indicado para el tratamiento de primera línea del Carcinoma de Células Renales avanzado en adultos 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 determinados subtipos de sarcoma de tejidos blandos (STB) avanzado que hayan recibido previamente tratamiento con quimioterapia para tratar su enfermedad metastásica o en aquellos pacientes adultos cuya enfermedad ha progresado en los 12 meses siguientes tras recibir tratamiento neo-adyuvante y/o adyuvante.
La eficacia y seguridad solamente se ha establecido para ciertos subtipos histológicos tumorales de STB.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS
Propiedades Farmacodinámicas:
Mecanismo de acción:
Pazopanib administrado por vía oral, es un potente inhibidor de tirosina 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 CI_{50} 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, c-Kit y PDGFR-β en las células. *In vivo*, Pazopanib inhibió la fosforilación de VEGFR-2 inducida por VEGF en los pulmones de ratón, la angiogénesis en varios modelos animales y el crecimiento de múltiples xenotransplantes de tumores humanos en ratones.

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

Estudios clínicos
Carcinoma de células renales (CCR)
Se evaluó la seguridad y la eficacia de pazopanib en CCR en un estudio aleatorizado, doble ciego, multicéntrico, controlado con placebo. Los pacientes (N = 435) con CCR avanzado y/o metastásico fueron aleatorizados para recibir 800 mg de pazopanib una vez al día o placebo. El objetivo primario del estudio fue determinar y comparar en los dos brazos de tratamiento, la supervivencia libre de progresión (SLP) y la variable secundaria principal fue la supervivencia global (SG). Los otros objetivos fueron evaluar la tasa de respuesta global y la duración de la respuesta.
Del total de 435 pacientes en este ensayo, 233 pacientes no habían recibido tratamiento previo y 202 eran pacientes en segunda línea que habían recibido un tratamiento previo con IL-2 o INFα. El estado funcional de los pacientes (ECOG) fue similar entre los grupos de pazopanib y placebo (ECOG 0: 42% vs. 41%; ECOG 1: 58% vs. 59%). La mayoría de los pacientes tenían factores de pronóstico MSKCC (Memorial Sloan Kettering Cancer Centre) / Motzer, favorables (39%) o intermedios (54%). Todos los pacientes presentaron histología de células claras o predominante histología de células claras. Aproximadamente la mitad de los pacientes tenían 3 o más órganos implicados en su enfermedad y la mayoría de los pacientes presentaban el pulmón (74%), y/o los ganglios linfáticos (54%) como localización metastásica de la enfermedad en la situación inicial.
Una proporción similar de pacientes en cada brazo no habían recibido tratamiento previo o habían sido pretratados con citoquinas (53% y 47% en el brazo de pazopanib; 54% y 46% en el brazo de placebo).
En el grupo pretratado con citoquinas, la mayoría (75%) habían recibido tratamiento basado en interferón.
Proporciones similares de pacientes en cada brazo tuvieron nefrectomía previa (89% y 88% en los brazos de pazopanib y placebo, respectivamente) y/o radioterapia previa (22% y 15% en los brazos de pazopanib y placebo, respectivamente).
El análisis primario de la variable principal SLP está basada en la evaluación de la enfermedad mediante una revisión radiológica independiente en toda la población de estudio (pacientes que no han recibido tratamiento previo y pretratados con citoquinas).

Tabla 1 Resultados de eficacia global en CCR por una evaluación independiente

Variables/Población de estudio	Pazopanib	Placebo	HR (IC 95%)	Valor de P (uno de los lados)
SLP ITT global* Mediana (meses)	N = 290 9,2	N = 145 4,2	0,46 (0,34; 0,62)	<0,0000001
Tasa de respuesta % (IC 95%)	N = 290 30 (25,1;35,6)	N = 145 3 (0,5; 6,4)	-	<0,001

HR = hazard ratio; ITT = intención de tratar; SLP = supervivencia libre de progresión.
* poblaciones que no han recibido tratamiento previo y pretratadas con citoquinas.

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 placebo recibieron pazopanib en la parte de extensión del estudio tras progresión de la enfermedad. El sesenta y seis por ciento de los pacientes en el brazo del placebo recibieron tratamiento al finalizar el estudio en comparación con el 30% de los pacientes en el brazo de pazopanib.
No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de tratamiento para la Calidad de Vida Global.
En un ensayo Fase II de 225 pacientes con carcinoma de células renales localmente recurrente o metastásico, la tasa de respuesta objetiva fue del 35% y la mediana de la duración de la respuesta fue de 68 semanas, según la revisión independiente. La mediana de la SLP fue de 11,9 meses.
Se evaluó la seguridad, eficacia y calidad de vida de pazopanib frente a sunitinib en un estudio Fase III de no inferioridad, randomizado, abierto y con grupos paralelos.
En el estudio 2, los pacientes (N=1.110) con CCR localmente avanzado y/o metastásico que no hubiesen recibido tratamiento sistémico previo, fueron randomizados para recibir 800 mg de pazopanib una vez al día de forma continuada ó 50 mg de sunitinib una vez al día en ciclos de 6 semanas consistentes en 4 semanas de tratamiento, seguidas de 2 semanas sin tratamiento.
El objetivo primario de este estudio fue evaluar y comparar la SLP en pacientes tratados con pazopanib frente aquellos tratados con sunitinib. Las características demográficas fueron similares entre los grupos de tratamiento. Las características de la enfermedad en el diagnóstico inicial y en las pruebas de control fueron similares entre los grupos de tratamiento, con una mayoría de pacientes con histología de células claras y enfermedad en estadio IV.
El estudio 2 alcanzó la variable primaria de SLP y demostró la no inferioridad de pazopanib frente a sunitinib, siendo el límite superior del IC al 95% para el Riesgo Relativo (Hazard Ratio) menor que el margen de no inferioridad de 1,25 especificado en el protocolo. Los resultados globales de eficacia se resumen en la Tabla 2.

Tabla 2 Resultados globales de eficacia (Estudio 2)

Variables	Pazopanib N = 557	Sunitinib N = 553	HR (95% IC)
SLP Resultados globales Mediana (meses) (IC 95%)	 8,4 (8,3; 10,9)	 9,5 (8,3; 11,0)	 1,047 (0,898; 1,220)
Supervivencia Global Mediana (meses) (IC 95%)	 28,3 (26,0; 35,5)	 29,1 (25,4; 33,1)	 0,915* (0,786; 1,065)

HR = hazard Ratio; SLP = supervivencia libre de progresión[h]; valor de *P* = 0,245 (a los 2 lados)

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

Sarcoma de tejidos blandos (STB)
La eficacia y seguridad de pazopanib en STB fue evaluada en un estudio pivotal de Fase III, multicéntrico, randomizado, doble ciego, controlado con placebo (Estudio 3). Un total de 369 pacientes con STB avanzado fueron randomizados para recibir 800 mg de pazopanib una vez al día o placebo. De forma general, solamente se permitió participar en el estudio a aquellos pacientes con determinados subtipos histológicos de STB. Por lo tanto, la eficacia y seguridad de pazopanib sólo se puede considerar establecida para esos subtipos de STB y el tratamiento con pazopanib se debe restringir a dichos subtipos de STB.
Los siguientes tipos de tumores fueron incluidos:
Fibroblástico (fibrosarcoma del adulto, mixofibrosarcoma, fibrosarcoma epitelioide esclerosante, tumores fibrosos solitarios malignos), los llamados fibrohistocíticos (histocitioma fibroso maligno pleomórfico [HFM], HFM de células gigantes, HFM inflamatorio), leiomiosarcoma, tumores glomus malignos, músculo esquelético (rabdomiosarcoma pleomórfico y alveolar), vascular (hemangioendotelioma epitelioide, angiosarcoma), de diferenciación incierta (sinovial, epitelioide, de parte blanda alveolar, de células claras, desmoplásico de células pequeñas redondas, rabdoide extrarrenal, de mesenquioma maligno, PEComa, sarcoma intimal), tumor maligno de la vaina del nervio periférico, sarcomas de tejidos blandos indiferenciados no especificado (NOS) y otros tipos de sarcoma (no figuran como no elegibles).

Los siguientes tipos de tumores fueron excluidos:
Sarcoma adipocítico (todos los subtipos), todos los rabdomiosarcomas que eran no alveolares o pleomórficos, condrosarcoma, osteosarcoma, tumores Ewing/tumores neuroectodérmicos primitivos (PNET), GIST, sarcoma dermatofibromatosis protuberans, sarcoma miofibroblástico inflamatorio, mesotelioma maligno y tumores mixtos del mesodermo del útero.
Hay que tener en cuenta que los pacientes con sarcoma adipocítico fueron excluidos del estudio pivotal de Fase III, debido a que en el estudio preliminar de fase II (Estudio 4) la actividad observada con pazopanib en sarcomas adipocíticos (SLP a la semana 12) no alcanzó la tasa de respuesta preestablecida que permitía la realización de posteriores análisis clínicos.
Los otros principales criterios de inclusión del estudio 3 fueron: evidencias histológicas de STB maligno de grado alto o intermedio y enfermedad progresiva durante los 6 meses de tratamiento para la enfermedad metastásica, o recurrente durante 12 meses de tratamiento (neo)-/adyuvante.
El noventa y ocho por ciento (98%) de los sujetos habían recibido doxorrubicina anteriormente, el 70% ifosfamida y el 65% de los sujetos habían recibido al menos tres o más fármacos quimioterápicos antes de incluirse en el estudio.
Los pacientes fueron estratificados por factores de la escala de evaluación del estado funcional de la OMS (WHO PS) (0 o 1) al inicio del estudio y por el número de líneas de tratamiento sistémico previo que recibieron para enfermedad avanzada (0 o 1 vs 2 o más). En cada grupo de tratamiento hubo un porcentaje ligeramente superior de sujetos que recibieron más de 2 líneas de tratamiento sistémico previo para enfermedad avanzada (58% y 55% para los brazos de placebo y pazopanib respectivamente) comparado con aquellos que recibieron 0 o 1 línea de tratamiento sistémico previo (42% y 45% para los brazos de placebo y pazopanib respectivamente). La mediana de la duración del seguimiento de sujetos (definida desde la fecha de randomización a la fecha de la última visita o la muerte) fue similar en ambos grupos de tratamiento (9,36 meses para placebo [rango de 0,69 a 23,0 meses] y 10,04 meses para pazopanib [rango de 0,2 a 24,3 meses]).
El objetivo primario del estudio clínico fue la supervivencia libre de progresión (SLP evaluada mediante una revisión radiológica independiente); entre las variables secundarias se incluyeron la supervivencia global (SG), la tasa respuesta global y la duración de la respuesta.

Tabla 3 Resultados de eficacia global en STB por una evaluación independiente (Estudio 3)

Variables primarias/ población del estudio	Pazopanib	Placebo	HR (IC 95%)	Valor de P (dos lados)
SLP				
ITT Global Mediana (semanas)	N = 246 20,0	N = 123 7,0	0,35 (0,26; 0,48)	<0,001
Leiomiosarcoma Mediana (semanas)	N = 109 20,1	N = 49 8,1	0,37 (0,23; 0,60)	<0,001
Sarcoma sinovial subgrupos Mediana (semanas)	N = 25 17,9	N = 13 4,1	0,43 (0,19; 0,98)	0,005
"Otros subgrupos de STB" Mediana (semanas)	N = 112 20,1	N = 61 4,3	0,39 (0,25; 0,60)	<0,001
SG				
ITT Global	N = 246	N = 123		
Mediana (meses)	12,6	10,7	0,87 (0,67; 1,12)	0,256
Leiomiosarcoma	N = 109	N = 49		
Mediana (meses)	16,7	14,1	0,84 (0,56; 1,26)	0,363
Sarcoma sinovial subgrupos	N = 25	N = 13		
Mediana (meses)	8,7	21,6	1,62 (0,79, 3,33)	0,115
"Otros subgrupos de STB"*	N = 112	N = 61		
Mediana (meses)	10,3	9,5	0,84 (0,59, 1,21)	0,325
Tasas de respuesta (RC+RP) % (IC 95%) Duración de la respuesta Mediana (semanas) (IC 95%)	4 (2,3; 7,9) 38,9 (16,7; 40,0)	0 (0,0; 3,0)		

HR = hazard ratio; ITT = población por intención de tratar; SLP = supervivencia libre de progresión; RC = respuesta completa; RP = respuesta parcial; SG = supervivencia global
* La supervivencia global para los respectivos subgrupos histológicos de STB (leiomiosarcoma, sarcoma sinovial y "otros" STB) debe ser interpretada con precaución debido al reducido número de sujetos y los amplios intervalos de confianza.

Según las evaluaciones del investigador, se observó una mejora similar en la SLP en el brazo de pazopanib comparado con placebo (HR en el conjunto de la población por intención de tratar: 0,39; IC 95% de 0,30 a 0,52; p <0,001).
El análisis final de SG se realizó después de que se produjeran el 76% (280/369) de los acontecimientos (HR 0,87, IC 95% 0,67; 1,12 p=0,256) y no se observaron diferencias significativas en la SG entre los dos grupos de tratamiento.

Población pediátrica
Se llevó a cabo un estudio Fase I de Pazopanib en 44 pacientes pediátricos con varios tumores sólidos recurrentes o refractarios. El objetivo principal fue investigar la dosis máxima tolerada (DMT), el perfil de seguridad y las propiedades farmacocinéticas de Pazopanib en niños. La mediana de duración de exposición en este estudio fue de 3 meses (1-23 meses).
Se llevó a cabo un estudio Fase II de Pazopanib en 57 pacientes pediátricos con tumores sólidos refractarios incluyendo rabdomiosarcoma (N=12), sarcoma de tejidos blandos no rabdomiosarcoma (N=11), sarcoma de Ewing/pPNET (N=10), osteosarcoma (N=10), neuroblastoma (N=8) y hepatoblastoma (N=6). El estudio fue de agente único, no controlado, abierto, para determinar la actividad terapéutica de Pazopanib en niños y adolescentes de 1 a <18 años de edad. Pazopanib se administró diariamente como un comprimido a una dosis de 450 mg/m²/dosis o como una suspensión oral a 225 mg/m²/dosis. La dosis diaria máxima permitida fue de 800 mg para el comprimido y 400 mg para la suspensión oral. La mediana de duración de exposición fue de 1,8 meses (1 día-29 meses).
Los resultados de este estudio no mostraron ninguna actividad antitumoral significativa en la población pediátrica respectiva. Por lo tanto, Pazopanib no está recomendado para el tratamiento de estos tumores en la población pediátrica (ver POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

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 ($C_{máx}$) de aproximadamente 19 ± 13 ug/ml tras una mediana de 3,5 horas (intervalo 1,0-11,9) y se obtuvo un $ABC_{0-\infty}$ de aproximadamente 650 ± 500 ug.h/ml. La dosis diaria produjo un aumento de entre 1,23 a 4 veces el $ABCT_{0-T}$. No hubo un aumento constante en el ABC (área bajo la curva) o en $C_{máx}$ 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 de grasas produjo un incremento en el ABC y la $C_{máx}$ 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 $ABC_{0-\infty}$ en un 46% y la $C_{máx}$ aproximadamente 2 veces y disminuyó la $t_{máx}$ 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 comprimidos triturados en relación con la administración de comprimidos enteros.

Distribución:
La unión de Pazopanib a proteínas plasmáticas humanas *in vivo* fue mayor del 99% independientemente de la concentración, en el intervalo de 10-100 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 representaban 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; la 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.
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 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.

- Insuficiencia hepática
Leve: La mediana del estado estacionario de Pazopanib de la $C_{máx}$ y $ABC_{(0-24h)}$ en pacientes con insuficiencia hepática leve (definida como bilirrubina normal y cualquier grado de elevación de ALT o elevación de los valores de bilirrubina de hasta 1,5 veces el LSN independientemente de los valores de ALT) después de la administración de 800 mg/día es similar a la mediana en los pacientes con función hepática normal (ver Tabla 4). En pacientes con alteraciones leves de las pruebas hepáticas en suero, la dosis recomendada es de 800 mg de pazopanib una vez al día.

Moderada:
La dosis máxima tolerada (DMT) de Pazopanib en pacientes con insuficiencia hepática moderada (definida como una elevación de bilirrubina >1,5 a 3 veces el 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 $ABC_{(0-24)}$ luego de la administración de 200 mg de Pazopanib una vez al día en pacientes con insuficiencia hepática moderada fueron 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 pacientes con función hepática normal.
En base a los datos de seguridad y tolerabilidad, la dosis de pazopanib se debe reducir a 200 mg una vez al día en individuos con insuficiencia hepática moderada.

Severa: Los valores promedio del estado estacionario de $C_{máx}$ y $ABC_{(0-24)}$ luego de la administración de 200 mg de Pazopanib una vez al día en pacientes con insuficiencia hepática grave , fueron aproximadamente el 18% y el 15% respectivamente de los valores medios luego de administrar 800 mg una vez al día en pacientes con función hepática normal.

Tabla 4 Medianas farmacocinéticas de pazopanib calculadas en estado estacionario, en pacientes con insuficiencia hepática

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

Datos preclínicos sobre seguridad
El perfil de seguridad preclínica de pazopanib fue evaluado en ratones, ratas, conejos y monos. En los estudios a dosis repetidas en roedores, los efectos en una variedad de tejidos (hueso, dientes, lecho de la uña, órganos reproductivos, tejidos hematológicos, riñón y páncreas) parecen estar relacionados con la farmacología de la inhibición de VEGFR y/o la interrupción de las vías de señalización de VEGF y con la mayoría de los efectos que ocurren a niveles de exposición plasmática inferiores a los observados en la clínica. Otros efectos observados incluyeron pérdida de peso corporal, diarrea y/o morbilidad que fueron, o bien secundarios a los efectos gastrointestinales locales causados por la elevada exposición del medicamento en la mucosa local (monos) o bien, efectos farmacológicos (roedores). Se observaron lesiones hepáticas proliferativas (focos de eosinófilos y adenoma) en hembras de ratón a exposiciones 2,5 veces la exposición en humanos basada en el ABC.
En estudios de toxicidad juvenil, cuando se administraron dosis de pazopanib a ratas antes de ser destetadas, desde el día 9 hasta el día 14 después del parto, pazopanib originó muertes y desarrollo/maduración anormal en el riñón, pulmón, hígado y corazón a dosis de aproximadamente 0,1 veces la exposición clínica según el ABC en humanos adultos. Cuando se administraron dosis de pazopanib a ratas después de ser destetadas desde el día 21 hasta el día 62 después del parto, los hallazgos toxicológicos fueron semejantes a los vistos en ratas adultas a exposiciones comparables.
Los pacientes humanos pediátricos presentan mayor riesgo de padecer efectos en los huesos y los dientes al compararlos con pacientes adultos, dado que estos cambios, entre los que se incluyen inhibición del crecimiento (extremidades acortadas), fragilidad en los huesos y remodelación de los dientes, se presentaron en ratas juveniles a dosis ≥10 mg/Kg/día (aproximadamente igual a 0,1-0,2 veces la exposición clínica según el ABC en humanos adultos).

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 ABC). Los efectos incluyeron fertilidad femenina reducida, pérdida pre y post-implantación 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 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.

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

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

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

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

Modificaciones de la dosis
Las modificaciones de la dosis, 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 se debe utilizar en niños menores de 2 años debido a motivos de seguridad relacionados con el desarrollo y maduración de órganos.
Pazopanib no está recomendado para su uso en niños de 2 a 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 edad avanzada.

Insuficiencia renal
Es poco probable que la insuficiencia renal tenga un efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de Pazopanib debido a la baja excreción renal de Pazopanib y sus metabolitos. 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
Las recomendaciones posológicas en pacientes con insuficiencia hepática están basadas en los estudios farmacocinéticos de pazopanib en pacientes con diferentes grados de disfunción hepática. Antes de iniciar el tratamiento con pazopanib, y durante el mismo, se deben realizar pruebas de función hepática a todos los pacientes para determinar si presentan insuficiencia hepática.
La administración de Pazopanib en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada debe realizarse con precaución y estrecha vigilancia sobre la tolerabilidad.
La dosis recomendada es de 800 mg de pazopanib una vez al día en pacientes con alteraciones leves de las pruebas hepáticas en suero (definidas bien como valores normales de bilirrubina y cualquier grado de elevación de alanina aminotransferasa (ALT) o bien como elevación de los valores de bilirrubina (>35% bilirrubina directa) de hasta 1,5 veces el límite superior de la normalidad (LSN) independientemente de los valores de ALT). Se recomienda una dosis reducida de pazopanib de 200 mg una vez al día en pacientes con insuficiencia hepática moderada (definida como elevación de los valores de bilirrubina de >1,5 a 3 veces el LSN independientemente del valor de ALT).
Pazopanib no está recomendado en pacientes con insuficiencia hepática grave (definida como bilirrubina total > 3 x LSN independientemente del valor de ALT).
Para más información sobre pacientes con hepatotoxicidad inducida por medicamentos, ver en el apartado monitorización hepática y modificaciones de la dosis.

Forma de administración
KIPANIB® es para uso por vía oral. Se debe tomar sin alimentos, al menos una hora antes o dos después de las comidas. KIPANIB® comprimidos recubiertos con película se deben tomar enteros con agua y no se deben romper o triturar.

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. La dosis recomendada es de 800 mg de pazopanib una vez al día en pacientes con alteraciones leves de las pruebas hepáticas en suero (tanto bilirrubina normal con cualquier grado de elevación de ALT, o bilirrubina elevada hasta 1,5 x LSN independientemente de los niveles de ALT). Se recomienda una dosis reducida de 200 mg de pazopanib una vez al día en pacientes con insuficiencia hepática moderada (elevaciones de bilirrubina >1,5 a 3 veces el LSN independientemente del valor de ALT). Pazopanib no se recomienda en pacientes con insuficiencia hepática grave (bilirrubina total >3 x LSN independientemente del valor de ALT). En estos pacientes con valores considerados insuficientes para obtener un efecto clínico relevante, la exposición a dosis de 200 mg es considerablemente reducida, aunque altamente variable.
En ensayos clínicos con pazopanib, se observó un incremento de las transaminasas séricas (ALT, aspartato aminotransferasa [AST]) y de la bilirrubina. Se han notificado incrementos aislados de ALT y AST, que en la mayoría de los casos, no presentaron elevaciones concomitantes de fosfatasa alcalina o bilirrubina. Los pacientes mayores de 60 años de edad, pueden presentar mayor riesgo de incremento de la ALT, de moderada (> 3 x LSN) a grave (> 8 x LSN). Los pacientes que son portadores del alelo HLA-B*57:01 también presentan mayor riesgo de incrementos de ALT asociados a pazopanib. Se debe controlar la función hepática en todos los pacientes que reciben pazopanib, independientemente del genotipo o la edad.
Se deben realizar las pruebas hepáticas en suero antes de iniciar el tratamiento con pazopanib en las semanas 3, 5, 7 y 9 de tratamiento, después en el tercer y cuarto mes, con pruebas adicionales según esté clínicamente indicado. Después del cuarto mes se debe continuar con un control periódico.
En la Tabla 5 se puede consultar cómo llevar a cabo modificaciones de dosis en pacientes con valores basales de bilirrubina total ≤1,5 x LSN, y valores de AST y ALT ≤2 x LSN:

Tabla 5. Modificaciones de la dosis cuando se produce hepatotoxicidad inducida por la droga

Valores en las pruebas hepáticas	Modificaciones de la dosis
Elevaciones de transaminasas entre 3 y 8 x LSN	Continuar el tratamiento con Pazopanib con un monitoreo semanal de la función hepática hasta que las transaminasas vuelvan al Grado 1 o a la situación inicial.
Elevación de transaminasas >8 x LSN	Se debe interrumpir el tratamiento con Pazopanib hasta que las transaminasas vuelvan al Grado 1 o a la situación inicial. Si el posible beneficio de reiniciar el tratamiento con Pazopanib se considera mayor que el riesgo de hepatotoxicidad, se puede reiniciar el tratamiento con Pazopanib con una dosis reducida de 400 mg una vez al día y realizar pruebas hepáticas en suero semanalmente durante 8 semanas. Si después de reiniciar el tratamiento con Pazopanib se repiten las elevaciones de transaminasas >3 x LSN, se debe interrumpir permanentemente el tratamiento con Pazopanib.
Elevaciones de transaminasas >3 x LSN junto con Elevaciones de bilirrubina >2 x LSN	Se debe interrumpir permanentemente el tratamiento con Pazopanib. Los pacientes deben ser monitoreados hasta volver al Grado 1 o a la situación inicial. Pazopanib es un inhibidor de UGT1A1. En pacientes con Síndrome de Gilbert, puede aparecer hiperbilirrubinemia indirecta (no conjugada) leve. Los pacientes con solo hiperbilirrubinemia indirecta leve, conocida o Síndrome de Gilbert sospechado, y elevación de ALT >3 x LSN deben ser manejados siguiendo las recomendaciones indicadas en caso de elevaciones aisladas de ALT.

El uso concomitante de pazopanib y simvastatina incrementa el riesgo de elevaciones en la ALT y se debe realizar con precaución y estrecha vigilancia.

Hipertensión
Se han reportado eventos de hipertensión incluyendo episodios sintomáticos de presión arterial elevada recientemente diagnosticados (crisis hipertensivas). La presión sanguínea debe estar bien controlada antes de iniciar el tratamiento con Pazopanib. Para asegurar el control de la presión arterial, al poco tiempo de iniciar el tratamiento con pazopanib (no más de una semana después), se debe monitorear la hipertensión de los pacientes y controlar frecuentemente su presión arterial. Niveles elevados de presión arterial (presión arterial sistólica ≥150 mm Hg o presión arterial diastólica ≥100 mm Hg) se produjeron al principio del curso del tratamiento con pazopanib (aproximadamente el 40% de los casos se produjeron antes del día 9 y aproximadamente el 90% de los casos sucedieron en las primeras 18 semanas). Se debe monitorear la presión arterial y tratarla inmediatamente utilizando una combinación de terapia antihipertensiva y modificando la dosis de pazopanib (interrupción y reinicio con la dosis reducida siguiendo el criterio clínico). 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.

Enfermedad pulmonar intersticial (EPI) / Neumonitis
Se han notificado casos de EPI, que pueden llegar a ser mortales, asociados al uso de pazopanib. Se debe monitorizar a los pacientes con síntomas pulmonares indicativos de EPI/neumonitis, así como interrumpir el tratamiento con pazopanib en pacientes que desarrollen EPI o neumonitis.

Disfunción cardiaca / Insuficiencia cardiaca
Se deben tener en cuenta los riesgos y beneficios de pazopanib antes de iniciar el tratamiento en pacientes con disfunción cardiaca preexistente. No se ha estudiado la seguridad y la farmacocinética de pazopanib en pacientes con insuficiencia cardiaca de moderada a grave o en aquellos con una fracción de eyección del ventrícul