

Pazopater

Pazopanib 200 mg y 400 mg



COMPRIMIDOS

Vía de administración oral

Venta bajo receta archivada
Industria Argentina

COMPOSICIÓN

Cada comprimido de **PAZOPATER** 200 mg contiene: Pazopanib (como dlorhidrato) 200 mg. Excipientes: lactosa monohidrato, almidón glicolato de sodio, povidona K30, polisorbato 80, dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio.

Cada comprimido de **PAZOPATER** 400 mg contiene: Pazopanib (como dlorhidrato) 400 mg. Excipientes: lactosa monohidrato, almidón glicolato de sodio, povidona K30, polisorbato 80, dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Agente antineoplásico, inhibidor de proteinquinasa
Clasificación ATC: L01XE11

INDICACIONES

Carcinoma de Células Renales (CCR)

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

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), y los receptores de IL-2, IL-6, IL-17, IL-18, IL-21, IL-22, IL-23, IL-24, IL-25, IL-27, IL-31, IL-32, IL-33, IL-35, IL-36, IL-37, IL-38, IL-39, IL-40, IL-41, IL-42, IL-43, IL-44, IL-45, IL-46, IL-47, IL-48, IL-49, IL-50, IL-51, IL-52, IL-53, IL-54, IL-55, IL-56, IL-57, IL-58, IL-59, IL-60, IL-61, IL-62, IL-63, IL-64, IL-65, IL-66, IL-67, IL-68, IL-69, IL-70, IL-71, IL-72, IL-73, IL-74, IL-75, IL-76, IL-77, IL-78, IL-79, IL-80, IL-81, IL-82, IL-83, IL-84, IL-85, IL-86, IL-87, IL-88, IL-89, IL-90, IL-91, IL-92, IL-93, IL-94, IL-95, IL-96, IL-97, IL-98, IL-99, IL-100, IL-101, IL-102, IL-103, IL-104, IL-105, IL-106, IL-107, IL-108, IL-109, IL-110, IL-111, IL-112, IL-113, IL-114, IL-115, IL-116, IL-117, IL-118, IL-119, IL-120, IL-121, IL-122, IL-123, IL-124, IL-125, IL-126, IL-127, IL-128, IL-129, IL-130, IL-131, IL-132, IL-133, IL-134, IL-135, IL-136, IL-137, IL-138, IL-139, IL-140, IL-141, IL-142, IL-143, IL-144, IL-145, IL-146, IL-147, IL-148, IL-149, IL-150, IL-151, IL-152, IL-153, IL-154, IL-155, IL-156, IL-157, IL-158, IL-159, IL-160, IL-161, IL-162, IL-163, IL-164, IL-165, IL-166, IL-167, IL-168, IL-169, IL-170, IL-171, IL-172, IL-173, IL-174, IL-175, IL-176, IL-177, IL-178, IL-179, IL-180, IL-181, IL-182, IL-183, IL-184, IL-185, IL-186, IL-187, IL-188, IL-189, IL-190, IL-191, IL-192, IL-193, IL-194, IL-195, IL-196, IL-197, IL-198, IL-199, IL-200, IL-201, IL-202, IL-203, IL-204, IL-205, IL-206, IL-207, IL-208, IL-209, IL-210, IL-211, IL-212, IL-213, IL-214, IL-215, IL-216, IL-217, IL-218, IL-219, IL-220, IL-221, IL-222, IL-223, IL-224, IL-225, IL-226, IL-227, IL-228, IL-229, IL-230, IL-231, IL-232, IL-233, IL-234, IL-235, IL-236, IL-237, IL-238, IL-239, IL-240, IL-241, IL-242, IL-243, IL-244, IL-245, IL-246, IL-247, IL-248, IL-249, IL-250, IL-251, IL-252, IL-253, IL-254, IL-255, IL-256, IL-257, IL-258, IL-259, IL-260, IL-261, IL-262, IL-263, IL-264, IL-265, IL-266, IL-267, IL-268, IL-269, IL-270, IL-271, IL-272, IL-273, IL-274, IL-275, IL-276, IL-277, IL-278, IL-279, IL-280, IL-281, IL-282, IL-283, IL-284, IL-285, IL-286, IL-287, IL-288, IL-289, IL-290, IL-291, IL-292, IL-293, IL-294, IL-295, IL-296, IL-297, IL-298, IL-299, IL-300, IL-301, IL-302, IL-303, IL-304, IL-305, IL-306, IL-307, IL-308, IL-309, IL-310, IL-311, IL-312, IL-313, IL-314, IL-315, IL-316, IL-317, IL-318, IL-319, IL-320, IL-321, IL-322, IL-323, IL-324, IL-325, IL-326, IL-327, IL-328, IL-329, IL-330, IL-331, IL-332, IL-333, IL-334, IL-335, IL-336, IL-337, IL-338, IL-339, IL-340, IL-341, IL-342, IL-343, IL-344, IL-345, IL-346, IL-347, IL-348, IL-349, IL-350, IL-351, IL-352, IL-353, IL-354, IL-355, IL-356, IL-357, IL-358, IL-359, IL-360, IL-361, IL-362, IL-363, IL-364, IL-365, IL-366, IL-367, IL-368, IL-369, IL-370, IL-371, IL-372, IL-373, IL-374, IL-375, IL-376, IL-377, IL-378, IL-379, IL-380, IL-381, IL-382, IL-383, IL-384, IL-385, IL-386, IL-387, IL-388, IL-389, IL-390, IL-391, IL-392, IL-393, IL-394, IL-395, IL-396, IL-397, IL-398, IL-399, IL-400, IL-401, IL-402, IL-403, IL-404, IL-405, IL-406, IL-407, IL-408, IL-409, IL-410, IL-411, IL-412, IL-413, IL-414, IL-415, IL-416, IL-417, IL-418, IL-419, IL-420, IL-421, IL-422, IL-423, IL-424, IL-425, IL-426, IL-427, IL-428, IL-429, IL-430, IL-431, IL-432, IL-433, IL-434, IL-435, IL-436, IL-437, IL-438, IL-439, IL-440, IL-441, IL-442, IL-443, IL-444, IL-445, IL-446, IL-447, IL-448, IL-449, IL-450, IL-451, IL-452, IL-453, IL-454, IL-455, IL-456, IL-457, IL-458, IL-459, IL-460, IL-461, IL-462, IL-463, IL-464, IL-465, IL-466, IL-467, IL-468, IL-469, IL-470, IL-471, IL-472, IL-473, IL-474, IL-475, IL-476, IL-477, IL-478, IL-479, IL-480, IL-481, IL-482, IL-483, IL-484, IL-485, IL-486, IL-487, IL-488, IL-489, IL-490, IL-491, IL-492, IL-493, IL-494, IL-495, IL-496, IL-497, IL-498, IL-499, IL-500, IL-501, IL-502, IL-503, IL-504, IL-505, IL-506, IL-507, IL-508, IL-509, IL-510, IL-511, IL-512, IL-513, IL-514, IL-515, IL-516, IL-517, IL-518, IL-519, IL-520, IL-521, IL-522, IL-523, IL-524, IL-525, IL-526, IL-527, IL-528, IL-529, IL-530, IL-531, IL-532, IL-533, IL-534, IL-535, IL-536, IL-537, IL-538, IL-539, IL-540, IL-541, IL-542, IL-543, IL-544, IL-545, IL-546, IL-547, IL-548, IL-549, IL-550, IL-551, IL-552, IL-553, IL-554, IL-555, IL-556, IL-557, IL-558, IL-559, IL-560, IL-561, IL-562, IL-563, IL-564, IL-565, IL-566, IL-567, IL-568, IL-569, IL-570, IL-571, IL-572, IL-573, IL-574, IL-575, IL-576, IL-577, IL-578, IL-579, IL-580, IL-581, IL-582, IL-583, IL-584, IL-585, IL-586, IL-587, IL-588, IL-589, IL-590, IL-591, IL-592, IL-593, IL-594, IL-595, IL-596, IL-597, IL-598, IL-599, IL-600, IL-601, IL-602, IL-603, IL-604, IL-605, IL-606, IL-607, IL-608, IL-609, IL-610, IL-611, IL-612, IL-613, IL-614, IL-615, IL-616, IL-617, IL-618, IL-619, IL-620, IL-621, IL-622, IL-623, IL-624, IL-625, IL-626, IL-627, IL-628, IL-629, IL-630, IL-631, IL-632, IL-633, IL-634, IL-635, IL-636, IL-637, IL-638, IL-639, IL-640, IL-641, IL-642, IL-643, IL-644, IL-645, IL-646, IL-647, IL-648, IL-649, IL-650, IL-651, IL-652, IL-653, IL-654, IL-655, IL-656, IL-657, IL-658, IL-659, IL-660, IL-661, IL-662, IL-663, IL-664, IL-665, IL-666, IL-667, IL-668, IL-669, IL-670, IL-671, IL-672, IL-673, IL-674, IL-675, IL-676, IL-677, IL-678, IL-679, IL-680, IL-681, IL-682, IL-683, IL-684, IL-685, IL-686, IL-687, IL-688, IL-689, IL-690, IL-691, IL-692, IL-693, IL-694, IL-695, IL-696, IL-697, IL-698, IL-699, IL-700, IL-701, IL-702, IL-703, IL-704, IL-705, IL-706, IL-707, IL-708, IL-709, IL-710, IL-711, IL-712, IL-713, IL-714, IL-715, IL-716, IL-717, IL-718, IL-719, IL-720, IL-721, IL-722, IL-723, IL-724, IL-725, IL-726, IL-727, IL-728, IL-729, IL-730, IL-731, IL-732, IL-733, IL-734, IL-735, IL-736, IL-737, IL-738, IL-739, IL-740, IL-741, IL-742, IL-743, IL-744, IL-745, IL-746, IL-747, IL-748, IL-749, IL-750, IL-751, IL-752, IL-753, IL-754, IL-755, IL-756, IL-757, IL-758, IL-759, IL-760, IL-761, IL-762, IL-763, IL-764, IL-765, IL-766, IL-767, IL-768, IL-769, IL-770, IL-771, IL-772, IL-773, IL-774, IL-775, IL-776, IL-777, IL-778, IL-779, IL-780, IL-781, IL-782, IL-783, IL-784, IL-785, IL-786, IL-787, IL-788, IL-789, IL-790, IL-791, IL-792, IL-793, IL-794, IL-795, IL-796, IL-797, IL-798, IL-799, IL-800, IL-801, IL-802, IL-803, IL-804, IL-805, IL-806, IL-807, IL-808, IL-809, IL-810, IL-811, IL-812, IL-813, IL-814, IL-815, IL-816, IL-817, IL-818, IL-819, IL-820, IL-821, IL-822, IL-823, IL-824, IL-825, IL-826, IL-827, IL-828, IL-829, IL-830, IL-831, IL-832, IL-833, IL-834, IL-835, IL-836, IL-837, IL-838, IL-839, IL-840, IL-841, IL-842, IL-843, IL-844, IL-845, IL-846, IL-847, IL-848, IL-849, IL-850, IL-851, IL-852, IL-853, IL-854, IL-855, IL-856, IL-857, IL-858, IL-859, IL-860, IL-861, IL-862, IL-863, IL-864, IL-865, IL-866, IL-867, IL-868, IL-869, IL-870, IL-871, IL-872, IL-873, IL-874, IL-875, IL-876, IL-877, IL-878, IL-879, IL-880, IL-881, IL-882, IL-883, IL-884, IL-885, IL-886, IL-887, IL-888, IL-889, IL-890, IL-891, IL-892, IL-893, IL-894, IL-895, IL-896, IL-897, IL-898, IL-899, IL-900, IL-901, IL-902, IL-903, IL-904, IL-905, IL-906, IL-907, IL-908, IL-909, IL-910, IL-911, IL-912, IL-913, IL-914, IL-915, IL-916, IL-917, IL-918, IL-919, IL-920, IL-921, IL-922, IL-923, IL-924, IL-925, IL-926, IL-927, IL-928, IL-929, IL-930, IL-931, IL-932, IL-933, IL-934, IL-935, IL-936, IL-937, IL-938, IL-939, IL-940, IL-941, IL-942, IL-943, IL-944, IL-945, IL-946, IL-947, IL-948, IL-949, IL-950, IL-951, IL-952, IL-953, IL-954, IL-955, IL-956, IL-957, IL-958, IL-959, IL-960, IL-961, IL-962, IL-963, IL-964, IL-965, IL-966, IL-967, IL-968, IL-969, IL-970, IL-971, IL-972, IL-973, IL-974, IL-975, IL-976, IL-977, IL-978, IL-979, IL-980, IL-981, IL-982, IL-983, IL-984, IL-985, IL-986, IL-987, IL-988, IL-989, IL-990, IL-991, IL-992, IL-993, IL-994, IL-995, IL-996, IL-997, IL-998, IL-999, IL-1000.

Farmacodinamia

En un metanálisis farmacogenético de datos procedentes de 31 ensayos clínicos de Pazopanib administrado en monoterapia o, en combinación con otros agentes, se observó un aumento de alainina aminotransferasa (ALT) \geq 5 veces el límite superior normal (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, 133/2.235 (6 %) de los pacientes eran portadores del alelo HLA-B*57:01 (ver PRECAUCIONES).

Estudios clínicos

Carcinoma de Células Renales (CCR)

Se evaluó la seguridad y la eficacia de Pazopanib 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) siendo 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 G: 42 % vs. 41 %; ECOG I: 58 % vs. 59 %). La mayoría de los pacientes tenían factores de pronóstico MSKCC (Memorial Sloan Kettering Cancer Centre)/Motzer, favorables (36 %) 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 citotaxinas (53 % y 47 % en el brazo de Pazopanib; 54 % y 46 % en el brazo de placebo). En el grupo pretratado con citotaxinas, 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 citotaxinas).

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

Variables/Población de estudio	Pazopanib	Placebo	HR (IC 95 %)	Valor de p (n, p)
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 citotaxinas.

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 pretratadas con citotaxinas)

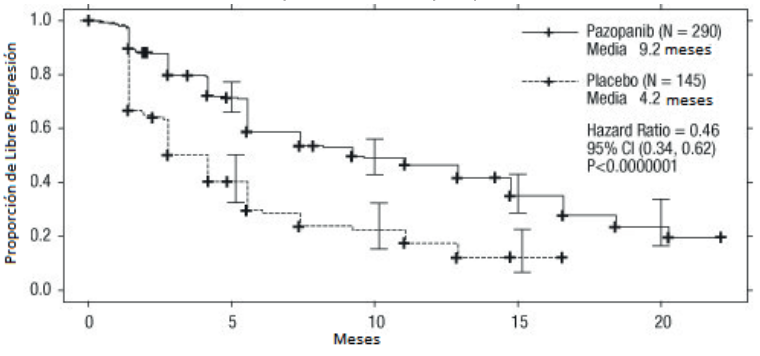


Figura 2: Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia libre de progresión según evaluación independiente para la población que no ha recibido tratamiento previo

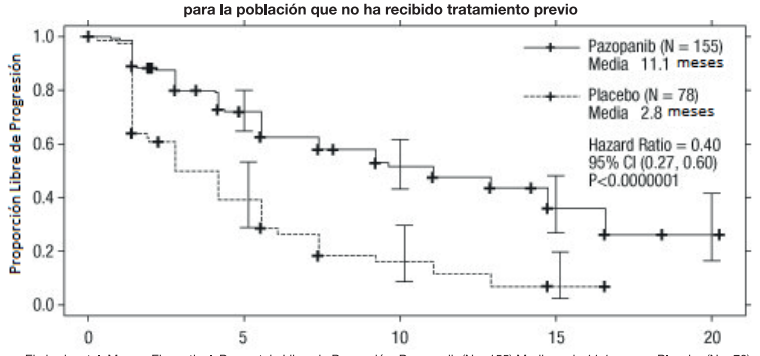
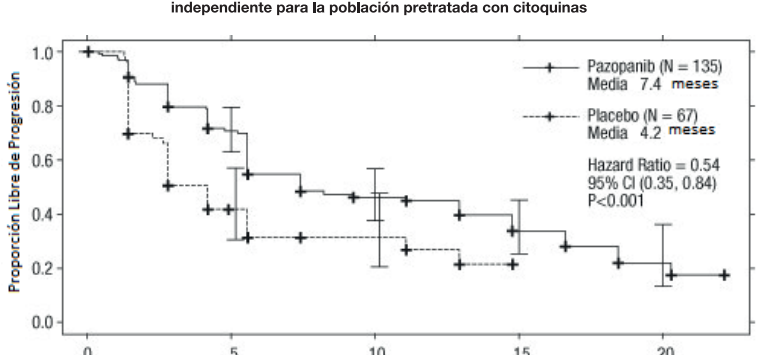


Figura 3: Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia libre de progresión según una evaluación independiente para la población pretratada con citotaxinas



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 2 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 ha evaluado 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, 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 o 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 a aquellos tratados con sunitinib. Las características demográficas fueron similares entre los grupos. 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 alcanzó la variable primaria de SLP y demostró la no inferioridad de Pazopanib frente a sunitinib, siendo el límite superior del IC 95 % para el Riesgo Relativo (HR) 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

Variables	Pazopanib n = 557	Sunitinib n = 553	HR (IC 95 %)
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 (26,0-30,5)	29,1 (25,4-33,1)	0,915* (0,786-1,065)

HR = Hazard Ratio
SLP = Supervivencia libre de progresión*
Valor de p = 0,245 (a los 2 brazos)

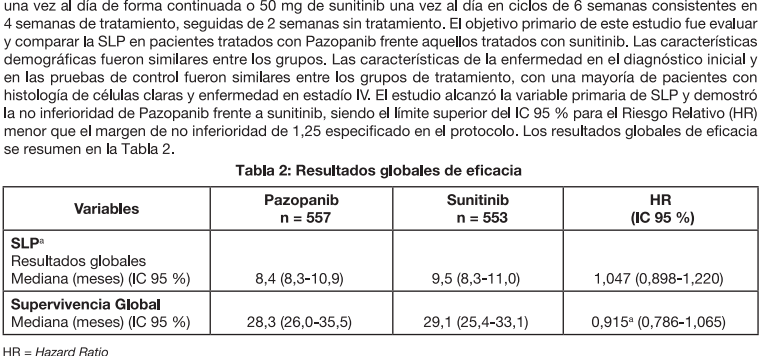
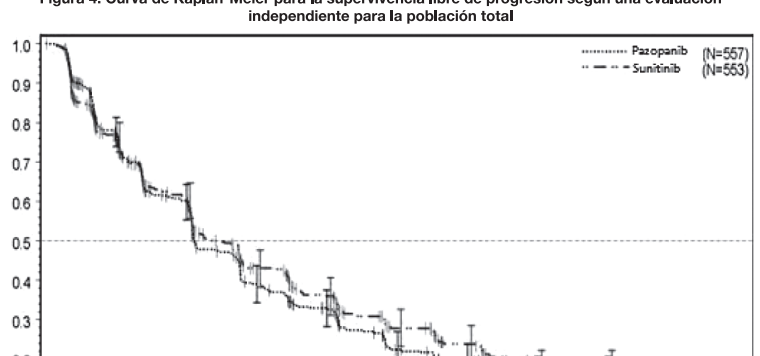


Figura 4: Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia libre de progresión según una evaluación independiente para la población total



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 incluyó 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, p, e, en sujetos sin nefrectomía previa (n = 186, HR = 1,403 IC 95% [0,955-2,061]), LDH basal \geq 1,5 x LSN (n = 68, HR = 1,72 IC 95% [0,943-3,19]) 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 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 epitelioide esclerosante, tumores fibrosos solitarios malignos), los llamados fibrosarcomatos (histiocitoma fibroso maligno pleomórfico [HFM], HFM de células gigantes, HFM infiltrativo), leiomiomas malignos, músculo esquelético (rabdomiosarcoma pleomórfico y alveolar), vascular (hemangioperitonioma epitelioide, angiosarcoma), de diferenciación incierta (sinovial, epitelioide, de parte blanda alveolar, de células claras, desmoplásico de células pequeñas redondas, rabdoide extrarrenal, de mesenquima maligno, PEComa, sarcoma intimal, tumor maligno de la vaina del nervio periférico, sarcoma de tejidos blandos indiferenciados no especificado (NOS)) y otros tipos de sarcoma (no figuran como no malignos).

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), tumor del estroma gastrointestinal (GIST), sarcoma dermatofibromatoso protuberans, sarcoma miofibroblástico inflamatorio, mesodionoma 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 la actividad observada con Pazopanib en pacientes 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 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 doxorubicina anteriormente, el 70 % ifostamida 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 al inicial de OMS (WHO PS) (0 o 1) al inicio del estudio y por el número de líneas de tratamiento sistémico previo que recibieron para enfermedad metastásica (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 23,03 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

Variables/Poplación del estudio	Pazopanib	Placebo	HR (IC 95 %)	Valor de p (n, p)
SLP ITT Global Mediana (semanas)	N = 246 20,0	N = 123 7,0	0,35 (0,26-0,48)	< 0,001
Leiomiomas Mediana (semanas)	N = 109 20,1	N = 49 8,1</		

medias de 27,5 ± 58,1 µg/ml y AUC₀₋₂₄ (rango de medias 48,7 a 1.040 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 ketorolaco (medida de C₀: 59,2 µg/ml, 10 veces de AUC₀₋₂₄: 1.300 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 producida 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.

La administración concomitante de Pazopanib con otros inhibidores potentes de la familia CYP3A4 (p. ej., itraconazol, claritromicina, atazanavir, indinavir, nefazodona, nefirnavir, ritonavir, saquinavir, telmiftricina, 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 BCRP) y P-gp y potente inhibidor de BCRP) de 800 mg de Pazopanib provocó un incremento de aproximadamente un 50 % a un 60 % en la media del AUC₀₋₂₄ y la C₀ 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 aumentar 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**). 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 observarse 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.

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

Efectos de Pazopanib sobre otros medicamentos
Los estudios *in vitro* con microsomas hepáticos humanos mostraron que Pazopanib inhibe las enzimas CYP 1A2, 3A4, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, y 2E1. 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 demostró que Pazopanib no tiene un efecto clínico relevante sobre la farmacocinética de la cafeína (CYP1A2 sustrato de sustrato), warfarina (CYP2C9 sustrato de sustrato), o el omeprazol (CYP2C19 sustrato de sustrato). Pazopanib provoca un incremento de aproximadamente del 30 % en la media del AUC y de la C₀ de midazolam (CYP3A4 sustrato de sustrato) e incrementos del 33 % al 64 % en el cociente de las concentraciones de dextrometorfano a dextrotrano en orina después de la administración oral de dextrometorfano de Pazopanib una vez al día en combinación con 800 mg de Pazopanib una vez al día y paditaval 80 mg/ml² (CYP3A4 y CYP2C8 sustrato) una vez a la semana provocó un incremento medio del 25 % y al 31 % respectivamente en el AUC y la C₀ de paditaval. En base a los valores *in vitro* de C150 y los valores *in vivo* de la C₀ 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 administre 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 (p. ej., estatinas, ver a continuación "Efecto del uso concomitante de Pazopanib y simvastatina"). Pazopanib es un inhibidor *in vitro* de la enzima uridina difosforilglutamiltransferasa 1A1 (UGT1A1). El metabolito activo de irinotecan, SN-38, es un sustrato de OATP1B1 y UGT1A1. La coadministración de 400 mg de Pazopanib una vez al día con 250 mg/ml² de cetuximab y 150 mg/ml² de irinotecan, produjo un incremento de la exposición sistémica a SN-38 de aproximadamente el 20 %. Pazopanib puede tener un mayor impacto sobre la disposición a SN-38 en sujetos con polimorfismo familiar en UGT1A1*28 que en sujetos con el alelo normal. Sin embargo, el genotipo UGT1A1 no fue siempre predictivo del efecto de Pazopanib sobre la disposición a SN-38. Se debe tener precaución cuando se coadministre Pazopanib con sustratos de OATP1A1.

Efecto del uso concomitante de Pazopanib y simvastatina
El uso concomitante de Pazopanib y simvastatina incrementa la incidencia de elevaciones de ALT. Los resultados de los estudios de fase II y III realizados con los estudios clínicos con Pazopanib en humanos se demostró 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 psicológicas de Pazopanib y suspenda el tratamiento con simvastatina. Además, el uso concomitante de Pazopanib y otras estatinas se debe realizar con precaución ya que los datos disponibles son insuficientes para evaluar el riesgo de elevaciones de los niveles de ALT. No se puede descartar que Pazopanib afecte a la farmacocinética de otras estatinas (p. ej.: atorvastatina, fluvastatina, pravastatina, rosuvastatina).

Efecto de los alimentos sobre Pazopanib
La administración de Pazopanib con comidas con alto o bajo contenido en grasas da lugar a un incremento de aproximadamente 2 veces en el AUC y la C₀. 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 C₀), y se debe evitar la administración conjunta de Pazopanib con medicamentos que aumenten el pH gástrico. El médico considera necesario emplear de forma concomitante un inhibidor de la bomba de protones (IBP), se recomienda tomar la dosis 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.

Embarazo, lactancia y fertilidad

Embarazo
No hay datos adecuados del uso de Pazopanib en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva (ver **FARMACOCINÉTICA**). 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 el 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 al menos 2 semanas después de finalizar el mismo. Los pacientes varones (incluso los que se han sometido a vasectomía) deben utilizar preservativos durante las relaciones sexuales mientras estén tomando Pazopanib y durante al menos 2 semanas después de la última dosis, para evitar una posible exposición al medicamento a las parejas embarazadas o con posibilidad de quedar embarazadas.

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 lo 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 **FARMACOCINÉTICA**).

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 determinar qué existe en cuanto a actividades a partir de la farmacología de Pazopanib. Se debe tener en cuenta el estado clínico del paciente y el perfil de eventos adversos de Pazopanib cuando se examina la habilidad del paciente para realizar tareas que requieren juicio, habilidades motoras o cognitivas. Los pacientes deben evitar conducir o utilizar máquinas si sienten mareos, 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), el estudio complementario Fase II (n = 225) y el estudio Fase III randomizado, abierto, de grupos paralelos (n = 557), fueron analizados en la evaluación de seguridad y tolerabilidad de Pazopanib (total n = 1.149) 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 (cobertura 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 fueron notificadas en < 1 % de los pacientes tratados. Entre las otras importantes reacciones adversas graves identificadas en los estudios en STB se incluyen, acontecimientos tromboembólicos venosos, disfunción del ventrículo izquierdo y neutropenia.

Entre los eventos mortales que posiblemente tuvieron relación con Pazopanib se incluyeron la hemorragia gastrointestinal, hemorragia pulmonar/hemoptisis, función hepática anormal, perforación intestinal y accidente cerebrovascular isquémico.

Entre las reacciones adversas más comunes (experimentadas por al menos el 10 % de los pacientes) de cualquier grado en los estudios en CCR y STB se incluyeron: diarrea, cambios en el color del pelo, hipopigmentación de la piel, erupción cutánea exfoliativa, hipertensión, náuseas, dolor de cabeza, fatiga, anorexia, vómitos, disgeusia, estomatitis, disminución de peso, dolor, elevaciones de alanina aminotransferasa y aspartato aminotransferasa. Las reacciones adversas relacionadas con el tratamiento, en todos los grados, que fueron notificadas en sujetos con CCR y STB o durante el 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 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.

Tabla 6: Reacciones adversas relacionadas con el tratamiento notificadas en los estudios en CCR (n = 1.149) 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
	Poco frecuentes	Infección gingival	1 (< 1 %)	0	0
	Poco frecuentes	Peritonitis infecciosa	1 (< 1 %)	0	0
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)	Poco frecuentes	Dolor tumoral	1 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
	Frecuentes	Trombocitopenia	80 (7 %)	10 (< 1 %)	5 (< 1 %)
	Frecuentes	Neutropenia	79 (7 %)	20 (2 %)	4 (< 1 %)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Frecuentes	Leucopenia	63 (5 %)	5 (< 1 %)	0
	Poco frecuentes	Policitemia	6 (0,03 %)	1	0
	Raras	Microangiopatía trombótica (incluyendo púrpura trombocitopénica trombótica y síndrome urémico hemolítico) ^b	Desconocida	Desconocida	Desconocida
Trastornos endocrinos	Frecuentes	Hipotiroidismo	83 (7 %)	1 (< 1 %)	0
	Muy frecuentes	Disminución del apetito ^c	317 (28 %)	14 (1 %)	0
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Frecuentes	Hipofosfatemia	21 (2 %)	7 (< 1 %)	0
	Frecuentes	Deshidratación	16 (1 %)	5 (< 1 %)	0
	Poco frecuentes	Hipomagnesemia	10 (< 1 %)	0	0
	Frecuentes	Insomnio	30 (3 %)	0	0
Trastornos psiquiátricos	Muy frecuentes	Disgeusia ^d	254 (22 %)	1 (< 1 %)	0
	Muy frecuentes	Cefalea	122 (11 %)	11 (< 1 %)	0
	Frecuentes	Mareos	55 (5 %)	3 (< 1 %)	1 (< 1 %)
	Frecuentes	Letargia	30 (3 %)	3 (< 1 %)	0
	Frecuentes	Parestesia	20 (2 %)	2 (< 1 %)	0
	Frecuentes	Neuropatía Sensorial periférica	17 (1 %)	0	0
	Poco frecuentes	Hipoestesia	8 (< 1 %)	0	0
	Poco frecuentes	Accidente isquémico transitorio	7 (< 1 %)	4 (< 1 %)	0
	Poco frecuentes	Somnolencia	3 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
	Poco frecuentes	Accidente cerebrovascular	2 (< 1 %)	1 (< 1 %)	1 (< 1 %)
Trastornos del sistema nervioso	Poco frecuentes	Ictus isquémico	2 (< 1 %)	0	1 (< 1 %)
	Raras	Encefalopatía posterior reversible/ síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible	Desconocida	Desconocida	Desconocida
	Frecuentes	Visión borrosa	19 (2 %)	1 (< 1 %)	0
Trastornos oculares	Poco frecuentes	Desprendimiento de retina ^a	1 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
	Poco frecuentes	Desgarro retiniano ^a	1 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
	Poco frecuentes	Alteración del color de las pestañas	4 (< 1 %)	0	0
Trastornos cardíacos	Poco frecuentes	Bradicardia	6 (< 1 %)	0	0
	Poco frecuentes	Disfunción cardíaca ^d	4 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
	Poco frecuentes	Infarto de miocardio	5 (< 1 %)	1 (< 1 %)	4 (< 1 %)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Poco frecuentes	Isquemia de miocardio	3 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
	Muy frecuentes	Hipertensión	473 (41 %)	115 (10 %)	1 (< 1 %)
	Frecuentes	Sofoco	16 (1 %)	0	0
	Frecuentes	Eventos tromboembólicos venosos ^e	13 (1 %)	6 (< 1 %)	7 (< 1 %)
	Frecuentes	Rubefacción	12 (1 %)	0	0
	Poco frecuentes	Hemorragia	1 (< 1 %)	0	0
	Poco frecuentes	Crisis hipertensiva	6 (< 1 %)	0	2 (< 1 %)
	No conocida	Aneurismas y disecciones vasculares arteriales	Desconocida	Desconocida	Desconocida
	Frecuentes	Epistaxis	50 (4 %)	1 (< 1 %)	0
	Frecuentes	Disonfona	48 (4 %)	0	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes	Disnea	14 (1 %)	3 (< 1 %)	0
	Frecuentes	Hemoptisis	15 (1 %)	1 (< 1 %)	0
	Poco frecuentes	Rinorrea	8 (< 1 %)	0	0
Trastornos vasculares	Poco frecuentes	Hemorragia pulmonar	2 (< 1 %)	0	0
	Poco frecuentes	Neumotórax	1 (< 1 %)	0	0
	Raras	Enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis ^a	Desconocida	Desconocida	Desconocida
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Diarrea	174 (46 %)	17 (4 %)	0
	Muy frecuentes	Náuseas	167 (44 %)	8 (2 %)	0
	Muy frecuentes	Vómitos	96 (25 %)	7 (2 %)	0
	Muy frecuentes	Dolor abdominal ^f	55 (14 %)	4 (1 %)	0
	Muy frecuentes	Estomatitis	41 (11 %)	1 (< 1 %)	0
	Frecuentes	Distensión abdominal	16 (4 %)	2 (1 %)	0
	Frecuentes	Seqüedad bucal	14 (4 %)	0	0
	Frecuentes	Dispepsia	12 (3 %)	0	0
	Frecuentes	Hemorragia bucal	5 (1 %)	0	0
	Frecuentes	Flatulencia	5 (1 %)	0	0
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Hemorragia anal	4 (1 %)	0	0
	Poco frecuentes	Hemorragia gastrointestinal	2 (< 1 %)	0	0
	Poco frecuentes	Hemorragia rectal	2 (< 1 %)	0	0
	Poco frecuentes	Fistula entero-cutánea	1 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0

Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Diarrea	614 (63 %)	65 (6 %)	2 (< 1 %)
	Muy frecuentes	Náuseas	386 (34 %)	14 (1 %)	0
	Muy frecuentes	Vómitos	225 (20 %)	18 (2 %)	1 (< 1 %)
	Muy frecuentes	Dolor abdominal ^f	139 (12 %)	15 (1 %)	0
	Frecuentes	Dispepsia	83 (7 %)	2 (< 1 %)	0
	Frecuentes	Estomatitis	96 (8 %)	4 (< 1 %)	0
	Frecuentes	Flatulencia	43 (4 %)	0	0
	Frecuentes	Distensión abdominal	36 (3 %)	2 (< 1 %)	0
	Frecuentes	Ulceración de la boca	28 (2 %)	3 (< 1 %)	0
	Frecuentes	Seqüedad bucal	27 (2 %)	0	0
	Poco frecuentes	Movimientos intestinales frecuentes	3 (< 1 %)	0	0
	Poco frecuentes	Hemorragia anal	2 (< 1 %)	0	0
	Poco frecuentes	Hemorragia gastrointestinal	4 (< 1 %)	2 (< 1 %)	0
	Poco frecuentes	Hemorragia rectal	8 (< 1 %)	2 (< 1 %)	0
	Poco frecuentes	Perforación del intestino grueso	2 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
	Poco frecuentes	Hemorragia bucal	2 (< 1 %)	0	0
	Poco frecuentes	Fistula entero-cutánea	1 (< 1 %)	0	0
	Poco frecuentes	Hematemesis	1 (< 1 %)	0	0
	Poco frecuentes	Hematoquecia	6 (< 1 %)	0	0
	Poco frecuentes	Hemorragia hemorroidal	1 (< 1 %)	0	0
Poco frecuentes	Perforación de íleon	1 (< 1 %)	0	1 (< 1 %)	
Poco frecuentes	Melena	4 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0	
Poco frecuentes	Hemorragia esofágica	1 (< 1 %)	0	0	
Poco frecuentes	Pancreatitis	8 (< 1 %)	4 (< 1 %)	0	
Poco frecuentes	Peritonitis	1 (< 1 %)	0	0	
Poco frecuentes	Hemorragia retroperitoneal	1 (< 1 %)	0	0	
Poco frecuentes	Hemorragia Gastrointestinal alta	2 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0	
Trastornos hepatobiliares	Frecuentes	Función hepática anormal	29 (3 %)	13 (1 %)	2 (< 1 %)
	Frecuentes	Hiperbilirubinemia	38 (3 %)	2 (< 1 %)	1 (< 1 %)
	Frecuentes	Hepatotoxicidad	18 (2 %)	11 (< 1 %)	2 (< 1 %)
	Poco frecuentes	Ictericia	3 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
	Poco frecuentes	Insuficiencia hepática	1 (< 1 %)	0	1 (< 1 %)
	Poco frecuentes	Hepatitis	1 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
	Poco frecuentes	Daño hepático inducido por fármacos	2 (< 1 %)	2 (< 1 %)	0
	Muy frecuentes	Cambios de color del pelo	404 (35 %)	1 (< 1 %)	0
	Muy frecuentes	Erupción	129 (11 %)	7 (< 1 %)	0
	Muy frecuentes	Alopecia	130 (11 %)	0	0
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes	Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar	206 (18 %)	39 (3 %)	0
	Frecuentes	Hipopigmentación de la piel	52 (5 %)	0	0
	Frecuentes	Eritema	25 (2 %)	0	0
	Frecuentes	Prurito	29 (3 %)	0	0
	Frecuentes	Despigmentación de la piel	20 (2 %)	0	0
	Frecuentes	Piel seca	50 (4 %)	0	0
	Frecuentes	Hiperhidrosis	17 (1 %)	0	0
	Poco frecuentes	Trastornos en las uñas	11 (< 1 %)	0	0
	Poco frecuentes	Reacción de foto sensibilidad	7 (1 %)	0	0
	Poco frecuentes	Exfoliación de la piel	10 (< 1 %)	0	0
Poco frecuentes	Erupción vesicular	3 (< 1 %)	0	0	
Poco frecuentes	Prurito generalizado	2 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0	
Poco frecuentes	Erupción papular	2 (< 1 %)	0	0	
Poco frecuentes	Eritema plantar	1 (< 1 %)	0	0	
Poco frecuentes	Erupción eritematosa	6 (< 1 %)	0	0	
Poco frecuentes	Erupción generalizada	2 (< 1 %)	0	0	
Poco frecuentes	Trastornos de la piel	5 (< 1 %)	0	0	
Poco frecuentes	Erupción macular	4 (< 1 %)	0	0	
Poco frecuentes	Erupción prurítica	3 (< 1 %)	0	0	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuentes	Artralgia	48 (4 %)	8 (< 1 %)	0
	Frecuentes	Mialgia	35 (3 %)	2 (< 1 %)	0
	Frecuentes	Espasmos musculares	25 (2 %)	0	0
Poco frecuentes	Dolor musculoesquelético	9 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0	
Poco frecuentes	Proteinuria	135 (12 %)	32 (3 %)	0	
Trastornos renales y urinarios	Muy frecuentes	Hemorragia en el tracto urinario	1 (< 1 %)	0	0
	Poco frecuentes	Menorragia	3 (< 1 %)	0	0
Tr					