

Venta bajo receta archivada
Industria Argentina

PAZOPATER®

PAZOPANIB 200 mg y 400 mg

Comprimidos
Vía de administración oral

COMPOSICIÓN

Cada comprimido de **PAZOPATER®** 200 mg contiene: Pazopanib (como clorhidrato) 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 clorhidrato) 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 proteínquinas
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 citocinas.

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 (VEGFR1, 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 xenoinjertos de tumores humanos en ratones.

Farmacocinética

En un metanálisis farmacocinético de datos procedentes de 31 ensayos clínicos de Pazopanib administrado en monoterapia o, en combinación con otros agentes, se observó un aumento de alánina aminotransferasa (ALT) $\geq$ 5 veces el límite superior normal (x LSN) (Grado 3 NCI CTG) 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, 132/2235 (6%) de los pacientes eran portadores del alelo HLA-B*57:01 (ver **PRECAUCIONES**).

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) 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 ≥ 2 o ≥ 1 IFN 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 (Memorial Sloan Kettering Cancer Centre) $\geq$ 2, favorables (39%) o intermedios (54%). Todos los pacientes presentaron histología de células claras o predominantemente 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 citocinas (53% y 47% en el brazo de Pazopanib; 54% y 46% en el brazo de placebo). En el grupo pretratado con citocinas, la mayoría (75%) habían recibido tratamiento basado en interferón. Proporciones similares de pacientes en cada brazo tuvieron recidiva local (59% 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 citocinas).

Variables/Población de estudio	Pazopanib	Placebo	HR(IC 95%)	Valor de P (una cola)
SLP ITT Global Mediana (meses)	N=290 9,2	N=145 4,2	0,46(0,34-0,62)	< 0,000001
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 citocinas.

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 citocinas)

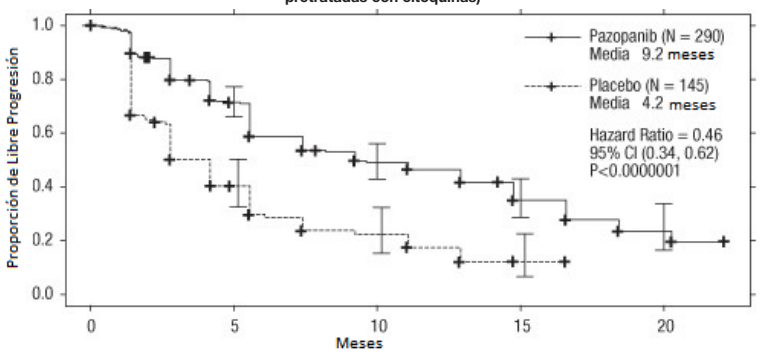


Figura 2: Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia libre de progresión según una evaluación independiente para la población que no ha recibido tratamiento previo. La gráfica muestra la proporción de supervivencia libre de progresión a lo largo del tiempo (meses) para dos grupos: Pazopanib (N=155, mediana de 11,1 meses) y Placebo (N=78, mediana de 4,2 meses). La curva de Pazopanib está significativamente por encima de la de Placebo, indicando una mejor supervivencia libre de progresión. El hazard ratio es 0,40 (IC 95% 0,27-0,60) con p < 0,000001.

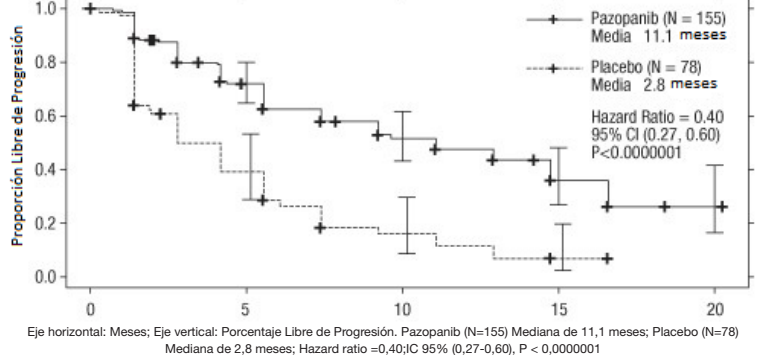
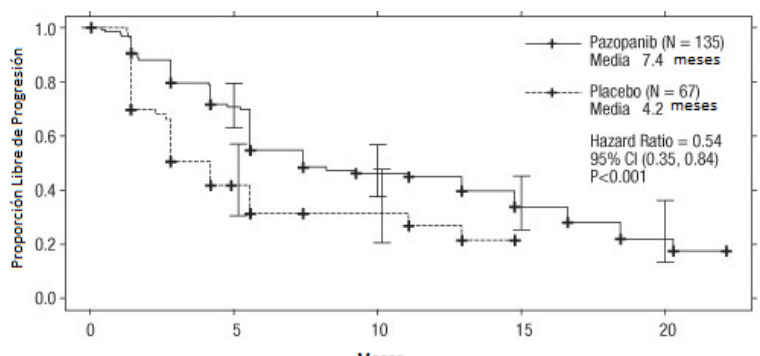


Figura 3: Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia libre de progresión según una evaluación independiente para la población pretratada con citocinas. La gráfica muestra la proporción de supervivencia libre de progresión a lo largo del tiempo (meses) para dos grupos: Pazopanib (N=135, mediana de 7,4 meses) y Placebo (N=67, mediana de 4,2 meses). La curva de Pazopanib está significativamente por encima de la de Placebo, indicando una mejor supervivencia libre de progresión. El hazard ratio es 0,54 (IC 95% 0,35-0,84) con p < 0,001.



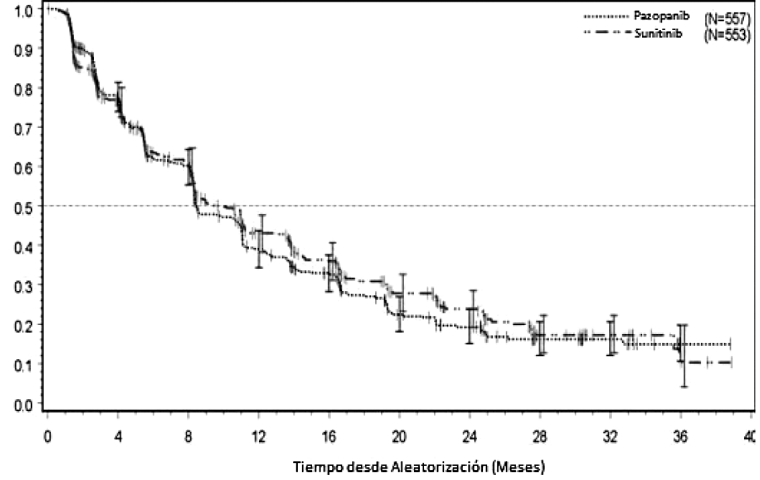
Para los pacientes que respondieron al tratamiento, la mediana del tiempo hasta la respuesta fue de 11,9 semanas y la mediana de la duración de la respuesta fue de 58,7 semanas según la revisión independiente. Los datos de la mediana de la supervivencia global (SG) especificados en el protocolo como análisis final de supervivencia fueron 22,9 meses y 20,5 meses (HR=0,91 (IC 95%: 0,71 - 1,16; p=0,294)) 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 66% de los pacientes en el brazo de placebo recibieron Pazopanib en 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**.

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- 35,5)	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 lo 2 lados)

Figura 4: Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia libre de progresión según una evaluación independiente para la población total. La gráfica muestra la proporción de supervivencia libre de progresión a lo largo del tiempo (meses) para dos grupos: Pazopanib (N=557, mediana de 8,4 meses) y Sunitinib (N=553, mediana de 9,5 meses). La curva de Pazopanib está significativamente por encima de la de Sunitinib, indicando una mejor supervivencia libre de progresión. El hazard ratio es 0,915 (IC 95% 0,786-1,065) con p = 0,245.



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, por ejemplo, en sujetos sin metástasis previa (n=86, HR=1,403 IC 95% [0,955-2,061]). LDI basal $\geq 1,5$ 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 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 solo 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 excluidos:

Fibrosarcoma (fibrosarcoma del adulto, mixofibrosarcoma, fibrosarcoma epitelioides esclerosante, tumores fibrosos solitarios malignos), los llamados fibrosarcomas (histiocitoma fibroso maligno pleomórfico [HFM], HFM de células gigantes, HFM inflamatorio), leiomiomas, tumores glomus malignos, músculo esquelético (rabdomiomas), pleomórfico y alveolar), vascular (hemangioendoteloma epitelial, angiosarcoma), de diferenciación incierta (sinovial, epitelioides, de parte blanda alveolar, de células claras, desmoplásico de células pequeñas redondas, rabdoides extramedular, de mesenquima 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 fueron como no elegibles).

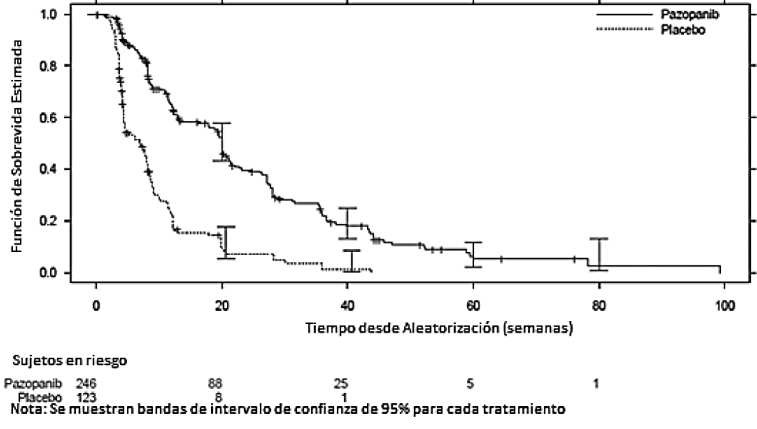
Los siguientes tipos de tumores fueron excluidos:

Sarcoma adipocítico (todos los subtipos), todos los rabdomiomas que eran no alveolares o pleomórficos, condrosarcoma, osteosarcoma, tumores Ewing/tumores neuroectodérmicos primitivos (PNET), tumor del estroma gastrointestinal (GIST), sarcoma dermatofibrosarcoma protuberans, sarcoma mieloblastico 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 previo de fase III, debido a que en el estudio preliminar de fase II 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 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% 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 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 a 1 o 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 (86% 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 (3,36 meses para placebo [rango de 0,68 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.

Variables primarias /población de estudio	Pazopanib	Placebo	HR(IC95%)	Valor de P (dos colas)
SLP ITT Global Mediana (semanas)	N=246 20,4	N=123 7,0	0,35(0,26-0,48)	<0,001
Leiomiomas 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 Mediana (meses)	N=246 12,6	N=123 10,7	0,87(0,67-1,12)	0,256
Leiomiomas Mediana (meses)	N=109 16,9	N=49 14,1	0,84(0,56-1,26)	0,363
SG Sarcoma sinovial subgrupos* Mediana (meses)	N=25 8,7	N=13 21,6	1,62(0,79-3,33)	0,115
Otros subgrupos de STC Mediana (meses)	N=112 10,3	N=61 9,5	0,84(0,59-1,21)	0,325
Tasa de respuesta (RC+RP) %(IC 95%)	4 (2,3-7,9)	0 (0,0-3,0)		
Duración de la respuesta Mediana (semanas) (IC95%)	38,9(16,7-40,0)			

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 (leiomiomas, sarcoma sinovial y "otros" STB) debe ser interpretado 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 SG en el brazo de Pazopanib comparado con placebo (HR en el conjunto de la población por intención de tratar: OR: IC 95% de 0,30 a 0,52; p < 0,001).

Figura 5: Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia libre de progresión en STB según una evaluación independiente para la población global total. La gráfica muestra la proporción de supervivencia libre de progresión a lo largo del tiempo (semanas) para dos grupos: Pazopanib (N=246, mediana de 20,4 semanas) y Placebo (N=123, mediana de 7,0 semanas). La curva de Pazopanib está significativamente por encima de la de Placebo, indicando una mejor supervivencia libre de progresión. El hazard ratio es 0,35 (IC 95% 0,26-0,48) con p < 0,001.



FARMACOCINETICA

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 a 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 1,23 a 4 veces el $AUC_{0-\infty}$. No hubo un aumento consistente en el AUC o en la C_{max} 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 y la C_{max} de aproximadamente dos veces. Por lo tanto, se debe administrar Pazopanib como mínimo dos horas después de las comidas una hora antes de las comidas (ver **POSOLÓGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**).
La administración de un comprimido triturado de 400 mg de Pazopanib aumentó el $AUC(0-72)$ en un 46% y la C_{max} aproximadamente 2 veces y disminuyó la $t_{1/2}$ aproximadamente 2 horas en comparación con la administración de un comprimido entero. Estos resultados indican que la biodesposición de Pazopanib depende de la absorción oral de Pazopanib aumentan tras la administración de comprimidos triturados en relación con la administración de comprimidos enteros (ver **POSOLÓGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**).

Distribución

La unión de Pazopanib a proteínas plasmáticas humanas *in vitro* 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.

Metabolismo

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 solo el 6% de la exposición en plasma. Uno de estos metabolitos inhibe la proliferación de células endoteliales de vena umbilical humana estimada por VEGF con una potencia similar a la de Pazopanib. El resto de los metabolitos son de 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 aclaramiento 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 aclaramiento de creatinina superior a 30 ml/min. Se recomienda tener precaución en los pacientes con aclaramiento de creatinina inferior a 30 ml/min, ya que no hay experiencia del uso de Pazopanib en esta población de pacientes (ver **POSOLÓGIA Y MODO 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 MODO DE ADMINISTRACIÓN**).

Modera

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 MODO DE ADMINISTRACIÓN**).

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 18% 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 está recomendado en pacientes con insuficiencia hepática grave (definida como bilirrubina total > 3 x LSN independientemente de los niveles de ALT) (ver **POSOLÓGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**).

Grupo	Dosis investigada	C_{max} (µg/ml)	$AUC_{0-\infty}$ (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 vía, órganos reproductivos, tejidos conectivos, 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 incluyen 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 adenomas) en hembras de ratón a exposiciones 2,5 veces la exposición en humanos basada en el AUC . En estudios de toxicidad juvenil, cuando se administró una dosis reducida de Pazopanib a ratas durante 9 horas 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 0,1-1,02 veces la exposición clínica según el AUC en humanos adultos) (ver **PRECAUCIONES**).

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 incluyen fertilidad femenina reducida, pérdida pre y postimplantación 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 espermatozoides y concentraciones de espermatozoides epididimarios, observados 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 linfoma en ratón y en el test de micronúcleos de ratón *in vivo*.

Carcinogénesis

En estudios de carcinogénesis 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 patología 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.

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

POSOLÓGIA

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.

Administración pediátrica

medias de 27,5 a 58,1 µg/ml) y AUC(0- 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 C₀₋₆ 59,2 µg/ml, 10 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.

La administración concomitante de Pazopanib con otros inhibidores potentes de la familia CYP3A4 (ej.itraconazol, claritromicina, atazanavir, indinavir, nefazodona, neflavinavir, ritonavir, saquinavir, zalcitabina, 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 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 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, 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**). 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 la rifamicina 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 humanos mostraron que Pazopanibinhibe 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 PKR 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 clínicamente 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% y el 64% en el cociente de las concentraciones de 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 pacitaxel 80 mg/m² (CYP3A4 y CYP2C8 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 CYP5 y los valores *in vivo* de 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.: estatínas, ver una continuación "Efecto del uso concomitante de Pazopanib y simvastatina"). Pazopanib es un inhibidor débil de la enzima uridina difosfoglucuronosil-transferasa 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/m² de cetuximab y 150 mg/m² 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 coadministra Pazopanib con sustratos de UGT1A1.

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 metanálisis donde utilizaron datos agrupados de los estudios clínicos con Pazopanib mostraron que elevaciones de ALT $\geq$ 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 suspensa el tratamiento con simvastatina. 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, 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 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 aumenten el pH gástrico. Si el médico considera necesario emplear un fármaco concomitante que inhiba la bomba de protones (Bp), se recomienda tomar la dosis de Pazopanib en ausencia de alimentos, una vez al día por la noche junto con el Bp. Si el médico considera necesario emplear de forma concomitante un antagonista de los receptores H₂, Pazopanib debe tomar en ausencia de alimentos al menos 2 horas antes o 1 hora 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 Bp y con antagonistas de los receptores H₂ se basan en consideraciones fisiológicas.

Embarazo, lactancia y fertilidad

Embarazo

No existen datos adecuados del uso de Pazopanib en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva (ver **FARMACOCINETICA**). 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 se 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 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 **FARMACOCINETICA**).

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos a breve o 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 eventos 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 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 II randomizado, abierto, de grupos paralelos (n=557), fueron analizados en la evaluación global de seguridad y tolerabilidad de Pazopanib (total n=1149) 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(biotablón 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, gastroenteritis y cerebral. Todas las reacciones adversas fueron notificadas en $\leq$ 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) 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 periodo poscomercialización, 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 ($\geq$ 1/10), frecuentes ($\geq$ 1/100 a $\leq$ 1/10), poco frecuentes ($\geq$ 1/1.000 a $\leq$ 1/100), raras ($\geq$ 1/10.000 a $\leq$ 1/1.000), muy raras ($\geq$ 1/10.000) y no conocida (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 poscomercialización también han sido evaluados en todos los ensayos clínicos de Pazopanib y en las notificaciones espontáneas. Dentro de cada categoría 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 periodo poscomercialización

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
		Microangiopatía trombótica (incluyendo púrpura trombocitopénica trombótica y síndrome urémico hemolítico) ^a	Desconocida	Desconocida	Desconocida
	Raras				
Trastornos endocrinos	Frecuentes	Hipotiroidismo	83 (7%)	1 (<1%)	0
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Muy frecuentes	Disminución del apetito ^a	317 (28%)	14 (1%)	0
	Frecuentes	Hipofosfatemia	21 (2%)	7 (<1%)	0
	Frecuentes	Deshidratación	16 (1%)	5 (<1%)	0
	Poco frecuentes	Hipomagnesemia	10 (<1%)	0	0
Trastornos psiquiátricos	Frecuentes	Insomnio	30 (3%)	0	0
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Disgeusia ^a	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%)
Poco frecuentes	Ictusisquémico	2 (<1%)	0	1 (<1%)	
	Raras	Encefalopatía posterior reversible/ síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible	Desconocida	Desconocida	Desconocida
Trastornos oculares	Frecuentes	Visión borrosa	19 (2%)	1 (<1%)	0
	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 ^a	4 (<1%)	1 (<1%)	0
	Poco frecuentes	Infarto de miocardio	5 (<1%)	1 (<1%)	4 (<1%)
	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
Trastornos vasculares	Frecuentes	Eventos tromboembólicos venosos ^a	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
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes	Disfonía	48 (4%)	0	0
	Frecuentes	Disnea	14 (1%)	3 (<1%)	0
	Frecuentes	Hemoptisis	15 (1%)	1 (<1%)	0
	Poco frecuentes	Rinorrea	8 (<1%)	0	0
	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 ^a	55 (14%)	4 (1%)	0
	Frecuentes	Distensión abdominal	16 (4%)	2 (1%)	0
	Frecuentes	Sequedad bucal	14 (4%)	0	0
Trastornos renales y urinarios	Frecuentes	Dispepsia	12 (3%)	0	0
	Frecuentes	Hemorragia bucal	5 (1%)	0	0
	Frecuentes	Flatulencia	5 (1%)	0	0
	Frecuentes	Hemorragia anal	4 (1%)	0	0
	Poco frecuentes	Hemorragia gastrointestinal	2 (<1%)	0	0
	Poco frecuentes	Hemorragia rectal	2 (<1%)	0	0
Trastornos renales y urinarios	Poco frecuentes	Fistula enterocutánea	1 (<1%)	1 (<1%)	0
	Poco frecuentes	Hemorragia gástrica	1 (<1%)	0	0
	Poco frecuentes	Melena	2 (<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
Trastornos renales y urinarios	Poco frecuentes	Hemorragia gastrointestinal superior	1 (<1%)	1 (<1%)	0
	Frecuentes	Enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis ^a	Desconocida	Desconocida	Desconocida
	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 ^a	55 (14%)	4 (1%)	0
Trastornos renales y urinarios	Frecuentes	Distensión abdominal	16 (4%)	2 (1%)	0
	Frecuentes	Sequedad bucal	14 (4%)	0	0
	Frecuentes	Dispepsia	12 (3%)	0	0
	Frecuentes	Hemorragia bucal	5 (1%)	0	0
	Frecuentes	Flatulencia	5 (1%)	0	0
	Frecuentes	Hemorragia anal	4 (1%)	0	0
Trastornos renales y urinarios	Poco frecuentes	Hemorragia gastrointestinal	2 (<1%)	0	0
	Poco frecuentes	Hemorragia rectal	2 (<1%)	0	0
	Poco frecuentes	Fistula enterocutánea	1 (<1%)	1 (<1%)	0
	Poco frecuentes	Hemorragia gástrica	1 (<1%)	0	0
	Poco frecuentes	Melena	2 (<1%)	0	0
	Poco frecuentes	Hemorragia esofágica	1 (<1%)	0	1 (<1%)
Trastornos renales y urinarios	Poco frecuentes	Peritonitis	1 (<1%)	0	0
	Poco frecuentes	Hemorragia retroperitoneal	1 (<1%)	0	0
	Poco frecuentes	Hemorragia gastrointestinal superior	1 (<1%)	1 (<1%)	0
	Frecuentes	Enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis ^a	Desconocida	Desconocida	Desconocida
	Muy frecuentes	Diarrea	174 (46%)	17 (4%)	0
	Muy frecuentes	Náuseas	167 (44%)	8 (2%)	0
Trastornos renales y urinarios	Muy frecuentes	Vómitos	96 (25%)	7 (2%)	0
	Muy frecuentes	Dolor abdominal ^a	55 (14%)	4 (1%)	0