Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Diarrea	614 (53 %)	65 (6 %)	2 (< 1 %)
	Muy frecuentes	Náusea	386 (34 %)	14 (1%)	0
	Muy frecuentes	Vómitos	225 (20 %)	18 (2 %)	1 (< 1 %)
	Muy frecuentes	Dolor abdominal[a]	139 (12 %)	15 (1 %)	0
	Frecuentes	Estomatitis	96 (8 %)	4 (< 1 %)	0
	Frecuentes	Dispepsia	83 (7 %)	2 (< 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	Sequedad bucal	27 (2 %)	0	0
	Poco frecuentes	Pancreatitis	8 (< 1 %)	4 (< 1 %)	0
	Poco frecuentes	Hemorragia rectal	8 (< 1 %)	2 (< 1 %)	0
	Poco frecuentes	Hematoquecia	6 (< 1 %)	0	0
	Poco frecuentes	Hemorragia gastrointestinal	4 (< 1 %)	2 (< 1 %)	0
	Poco frecuentes	Melenas	4 (< 1 %)	1(< 1 %)	0
	Poco frecuentes	Movimientos intestinales frecuentes	3 (< 1 %)	0	0
	Poco frecuentes	Hemorragia anal	2 (< 1 %)	0	0
	Poco frecuentes	Perforación del intestino grueso	2 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
	Poco frecuentes	Hemorragia bucal	2 (< 1 %)	0	0
	Poco frecuentes	Hemorragia gastrointestinal alta	2 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
	Poco frecuentes	Fístula enterocutánea	1 (< 1 %)	0	0
	Poco frecuentes	Hematemesis	1 (< 1 %)	0	0
	Poco frecuentes	Hemorragia hemorroidal	1 (< 1 %)	0	0
	Poco frecuentes	Perforación de íleon	1 (< 1 %)	0	1 (< 1 %)
	Poco frecuentes	Hemorragia esofágica	1 (< 1 %)	0	0
	Poco frecuentes	Hemorragia retroperitoneal	1 (< 1 %)	0	0
Trastornos hepatobiliares	Frecuentes	Hiperbilirrubinemia	38 (3 %)	2 (< 1 %)	1 (< 1 %)
	Frecuentes	Función hepática anormal	29 (2 %)	13 (1 %)	2 (< 1 %)
	Frecuentes	Hepatotoxicidad	18 (2 %)	11 (< 1 %)	2 (< 1 %)
	Poco frecuentes	Ictericia	3 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
	Poco frecuentes	Daño hepático inducido por fármacos	2 (< 1 %)	2 (< 1 %)	0
	Poco frecuentes	Fallo hepático	1 (< 1 %)	0	1 (< 1 %)
	Muy frecuentes	Cambios de color del pelo	404 (35 %)	1 (< 1 %)	0
	Muy frecuentes	Síndrome de eritro desfavorecido palmo plantar	206 (18 %)	39 (3 %)	0
	Muy frecuentes	Alopecia	130 (11%)	0	0
	Muy frecuentes	Erupción	129 (11%)	7 (< 1 %)	0
	Frecuentes	Hipopigmentación de la piel	52 (5 %)	0	0
	Frecuentes	Piel seca	50 (4 %)	0	0
	Frecuentes	Prurito	29 (3 %)	0	0
	Frecuentes	Eritema	25 (2 %)	0	0
	Frecuentes	Despigmentación de la piel	20 (2 %)	0	0
	Frecuentes	Hiperhidrosis	17 (1 %)	0	0
	Poco frecuentes	Trastornos en las uñas	11 (< 1 %)	0	0
	Poco frecuentes	Exfoliación de la piel	10 (< 1 %)	0	0
	Poco frecuentes	Reacción de fotosensibilidad	7 (< 1 %)	0	0
	Poco frecuentes	Erupción eritematosa	6 (< 1 %)	0	0
	Poco frecuentes	Trastornos de la piel	5 (< 1 %)	0	0
	Poco frecuentes	Erupción macular	4 (< 1 %)	0	0
	Poco frecuentes	Erupción pruritica	3 (< 1 %)	0	0
	Poco frecuentes	Erupción vesicular	3 (< 1 %)	0	0
	Poco frecuentes	Prurito generalizado	2 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
	Poco frecuentes	Erupción generalizada	2 (< 1 %)	0	0
	Poco frecuentes	Erupción papular	2 (< 1 %)	0	0
	Poco frecuentes	Eritema plantar	1 (< 1 %)	0	0
Trastornos musculo esqueléticos 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
Trastornos renales y urinarios	Muy Frecuentes	Proteinuria	135 (12 %)	32 (3 %)	0
	Poco frecuentes	Hemorragia en el tracto urinario	1 (< 1 %)	0	0
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Poco frecuente	Menorragia	3 (< 1 %)	0	0
	Poco frecuentes	Hemorragia vaginal	3 (< 1 %)	0	0
	Poco frecuentes	Metrorragia	1 (< 1 %)	0	0
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Fatiga	415 (36 %)	65 (6 %)	1 (< 1 %)
	Frecuentes	Inflamación de la mucosa	86 (7 %)	5 (< 1 %)	0
	Frecuentes	Astenia	82 (7 %)	20 (2 %)	1 (< 1 %)
	Frecuentes	Edema[e]	72 (6 %)	1 (< 1 %)	0
Exploraciones complementarias	Frecuentes	Dolor torácico	18 (2 %)	2 (< 1 %)	0
	Poco frecuentes	Escalofríos	4 (< 1 %)	0	0
	Poco frecuentes	Trastorno en la membrana mucosa	1 (< 1 %)	0	0
	Muy frecuentes	Incremento de alanina aminotransferasa	246 (21 %)	84 (7 %)	14 (1 %)
	Muy frecuentes	Incremento de aspartato aminotransferasa	211(18 %)	51 (4 %)	10 (< 1 %)
	Frecuentes	Pérdida de peso	96 (8 %)	7 (< 1 %)	0
	Frecuentes	Incremento de bilirrubina en sangre	61 (5 %)	6 (< 1 %)	1 (< 1 %)
	Frecuentes	Incremento de creatinina en sangre	55 (5 %)	3 (< 1 %)	0
	Frecuentes	Incremento de lipasa	51 (4 %)	21 (2 %)	7 (< 1 %)
	Frecuentes	Descenso del recuento de plaquetas en sangre[c]	51 (4 %)	3 (< 1 %)	0
	Frecuentes	Incremento de la hormona estimulante de la tiroides en sangre	36 (3 %)	0	0
	Frecuentes	Incremento de amilasa	35 (3 %)	7 (< 1 %)	0
	Frecuentes	Incremento de Gamma –glutamiltransferasa	31 (3 %)	9 (< 1 %)	4 (< 1 %)
	Frecuentes	Incremento de la presión arterial	15 (1 %)	2 (< 1 %)	0
	Frecuentes	Incremento de urea en sangre	12 (1 %)	1 (< 1 %)	0
	Frecuentes	Prueba de función hepática anormal	12 (1 %)	6 (< 1 %)	1 (< 1 %)
	Poco frecuentes	Incremento de las enzimas hepáticas	11 (< 1 %)	4 (< 1 %)	3 (< 1 %)
	Poco frecuentes	Descenso de glucosa en sangre	7 (< 1 %)	0	1 (< 1 %)
	Poco frecuentes	Prolongación del intervalo QT del electrocardiograma	7 (< 1 %)	2 (< 1 %)	0
	Poco frecuentes	Incremento de transaminasas	7 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
	Poco frecuentes	Prueba de función tiroidea anormal	3 (< 1 %)	0	0
	Poco frecuentes	Incremento de la presión arterial sistólica	2 (< 1 %)	0	0
	Poco frecuentes	Incremento de la presión arterial diastólica	1 (< 1 %)	0	0
Trastornos oculares	Frecuentes	Visión borrosa	15 (4 %)	0	0
Trastornos cardiacos	Frecuentes	Disfunción cardiaca[f]	21 (5 %)	3 (< 1 %)	1 (< 1 %)
	Frecuentes	Disfunción del ventrículo izquierdo	13 (3 %)	3 (< 1 %)	0
	Frecuentes	Bradicardia	4 (1 %)	0	0
	Poco frecuentes	Infarto de miocardio	1 (< 1 %)	0	0
	Muy frecuentes	Hipertensión	152 (40 %)	26 (7 %)	0
	Frecuentes	Acontecimientos tromboembólicos venosos[d]	13 (3 %)	4 (1 %)	5 (1 %)
	Frecuentes	Sofoco	12 (3 %)	0	0
	Frecuentes	Rubefacción	4 (1 %)	0	0
	Poco frecuentes	Hemorragia	2 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
	Frecuentes	Epistaxis	22 (6 %)	0	0
	Frecuentes	Disfonía	20 (5 %)	0	0
	Frecuentes	Disnea	14 (4 %)	3 (< 1 %)	0
	Frecuentes	Tos	12 (3 %)	0	0
	Frecuentes	Neumotórax	7 (2 %)	2 (< 1 %)	1 (< 1 %)
	Frecuentes	Hipo	4 (1 %)	0	0
	Frecuentes	Hemorragia pulmonar	4 (1 %)	1 (< 1 %)	0
	Poco frecuentes	Dolor oro faríngeo	3 (< 1 %)	0	0
	Poco frecuentes	Hemorragia bronquial	2 (< 1 %)	0	0
	Poco frecuentes	Rinorrea	1 (< 1 %)	0	0
	Poco frecuentes	Hemoptisis	1 (< 1 %)	0	0
	Raras	Enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis[g]	desconocida	desconocida	desconocida
	Muy frecuentes	Diarrea	174 (46 %)	17 (4 %)	0
	Muy frecuentes	Náusea	167 (44 %)	8 (2 %)	0
	Muy frecuentes	Vómitos	96 (25 %)	7 (2 %)	0
	Muy frecuentes	Dolor abdominal[a]	55 (14 %)	4 (1 %)	0
	Muy frecuentes	Estomatitis	41 (11 %)	1 (< 1 %)	0
	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
	Poco frecuentes	Hemorragia gastrointestinal	2 (< 1 %)	0	0
	Poco frecuentes	Hemorragia rectal	2 (< 1 %)	0	0
	Poco frecuentes	Fístula enterocutánea	1 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
	Poco frecuentes	Hemorragia gástrica	1 (< 1 %)	0	0
	Poco frecuentes	Melenas	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
	Poco frecuentes	Hemorragia gastrointestinal superior	1 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
	Poco frecuentes	Perforación del íleon	1 (< 1 %)	0	1 (< 1 %)
Trastornos hepatobiliares	Poco frecuentes	Función hepática anormal	2 (< 1 %)	0	1 (< 1 %)
	Muy frecuentes	Cambios de color del pelo	93 (24 %)	0	0
	Muy frecuentes	Hipopigmentación de la piel	80 (21 %)	0	0
	Muy frecuentes	Erupción eritematosa	52 (14 %)	2 (< 1 %)	0
	Frecuentes	Alopecia	30 (8 %)	0	0
	Frecuentes	Trastornos de la piel[b]	26 (7 %)	4 (1 %)	0
	Frecuentes	Piel seca	21 (5 %)	0	0
	Frecuentes	Hiperhidrosis	18 (5 %)	0	0
	Frecuentes	Trastornos de las uñas	13 (3 %)	0	0
	Frecuentes	Prurito	11 (3 %)	0	0
	Frecuentes	Eritema	4 (1 %)	0	0
	Poco frecuentes	Úlcera de la piel	3 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
	Poco frecuentes	Erupción cutánea	1 (< 1 %)	0	0
	Poco frecuentes	Erupción papular	1 (< 1 %)	0	0
	Poco frecuentes	Reacción de fotosensibilidad	1 (< 1 %)	0	0
	Poco frecuentes	Síndrome de eritro desetaba palmo plantar	2 (< 1 %)	0	0
Trastornos musculo esqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuentes	Dolor musculoesquelético	35 (9 %)	2 (< 1 %)	0
	Frecuentes	Mialgia	28 (7 %)	2 (< 1 %)	0
	Frecuentes	Espasmos musculares	8 (2 %)	0	0
	Frecuentes	Artralgia	2 (< 1 %)	0	0
Trastornos renales y urinarios	Poco frecuentes	Proteinuria	2 (< 1 %)	0	0
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Poco frecuentes	Hemorragia vaginal	3 (< 1 %)	0	0
	Poco frecuentes	Menorragia	1 (< 1 %)	0	0
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Fatiga	178 (47 %)	34 (9 %)	1 (< 1 %)
	Frecuentes	Edema[e]	18 (5 %)	1 (< 1 %)	0
	Frecuentes	Dolor en el pecho	12 (3 %)	4 (1 %)	0
	Frecuentes	Escalofríos	10 (3 %)	0	0
	Poco frecuentes	Inflamación de las mucosas[i]	1 (< 1 %)	0	0
	Poco frecuentes	Astenia	1 (< 1 %)	0	0
Exploraciones complementarias[e]	Muy frecuentes	Pérdida de peso	86 (23 %)	5 (< 1 %)	0
	Frecuentes	Examen anormal de ojos, nariz y garganta[f]	29 (8 %)	4 (< 1 %)	0
	Frecuentes	Elevación de alanina aminotransferasa	8 (2 %)	4 (< 1 %)	2 (< 1 %)
	Frecuentes	Colesterol en sangre anormal	6 (2 %)	0	0
	Frecuentes	Elevación de aspartato aminotransferasa	5 (< 1 %)	2 (< 1 %)	2 (< 1 %)
	Frecuentes	Elevación de gamma glutamiltransferasa	4 (< 1 %)	0	3 (< 1 %)
	Poco frecuentes	Incremento de bilirrubina en sangre	2 (< 1 %)	0	0
	Poco frecuentes	Aspartato aminotransferasa	2 (< 1 %)	0	2 (< 1 %)
	Poco frecuentes	Alanina aminotransferasa	1 (< 1 %)	0	1 (< 1 %)
	Poco frecuentes	Disminución del recuento de plaquetas	1 (< 1 %)	0	1 (< 1 %)
	Poco frecuentes	Prolongación del intervalo QT del ECG	2 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0

Los siguientes términos han sido combinados:
a Dolor abdominal, dolor abdominal superior y dolor gastrointestinal
b Edema, edema periférico y edema palpebral
c Trombocitopenia, recuento de plaquetas disminuido y trombocitosis palmo plantar
d Acontecimientos tromboembólicos venosos – incluye trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar y términos de trombosis
e La mayoría de estos casos se describieron como mucositis
f La frecuencia está basada en las tablas de valores del laboratorio procedentes de VEGI110727 (N = 240). Estos fueron notificados por los investigadores como acontecimientos adversos menos frecuentes que los indicados en las tablas de valores del laboratorio.
g Acontecimiento de disfunción cardiaca – incluye disfunción del ventrículo izquierdo, fallo cardiaco y cardiomiopatía restrictiva
h La frecuencia está basada en los acontecimientos adversos notificados por los investigadores. Las anomalías del laboratorio fueron notificadas por los investigadores como acontecimientos adversos menos frecuentes que los indicados en las tablas de valores del laboratorio.
i Incluye mucositis, estomatitis, inflamación de la mucosa oral y ulceración de la boca

En pacientes con ascendencia del Este Asiático, se observaron con mayor frecuencia casos de neutropenia, trombocitopenia y síndrome de eritrodesistesia palmo plantar.
Consideraciones particulares:
Diarrea: Episodios de diarrea ocurrieron en forma frecuente en estudios clínicos, predominantemente de carácter leve a moderado. Se debe alertar a los pacientes en relación a pautas de manejo de la diarrea leve y la comunicación con el médico ante casos moderados a severos para una terapia apropiada.

Datos pre clínicos 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 rátin a exposiciones 2,5 veces la exposición en humanos basada en el AUC.
En estudios con el animal joven, cuando se administraron dosis de pazopanib a ratas entre el 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 AUC 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 compararse con pacientes adultos, dado que estos cambios, entre los que se incluyen inhibición del crecimiento (extremidades acortadas), fragilidad en los huesos y remodelación de los dientes, se presentaron en ratas juveniles a dosis ≥ 10 mg/Kg/día (aproximadamente igual a 0,1-0,2 veces la exposición clínica según el AUC en humanos adultos).
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 clínica en humanos en el AUC). Los efectos incluyeron fertilidad femenina reducida, pérdida pre y post-implantación aumentada, resorciones tempranas, mortalidad embrional, disminución del peso corporal fetal y malformaciones cardiovasculares. En roedores también se observó disminución del peso 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, después de 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, sin embargo, tuvo resultado positivo en el test de Ames, en presencia de 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
No se han realizado estudios de carcinogenicidad con pazopanib
Sobredosis
Se han evaluado dosis superiores a 2.000 mg de pazopanib en estudios clínicos de toxicidad limitante de dosis. Se ha observado fatiga de Grado 3 (toxicidad limitante de dosis) e hipertensión de Grado 3 en 1 de cada 3 pacientes que recibieron dosis de 2.000 mg y 1.000 mg de pazopanib al día, respectivamente.
No existe un antídoto específico para la sobredosis con pazopanib y el tratamiento de la sobredosis debe consistir en medidas de soporte. No se espera que la hemodiálisis aumente la eliminación de **PACHTOR**® dado que pazopanib no se excreta en forma significativa por vía renal y tiene un alto grado de unión a proteínas plasmáticas.
**Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los centros de Toxicología*
HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIÉRREZ: (011) 4962-6666/2247.
HOSPITAL ALEJANDRO POSADAS: (011) 4654-6648/4658-7777
CENTRO DE ASISTENCIA TOXICOLÓGICA DE LA PLATA: (0221) 451-5555
Optativamente otros CENTROS DE INTOXICACIONES[*]

PRESENTACIÓN:
Envases conteniendo 30 comprimidos recubiertos
CONSERVACIÓN:
Almacenar a temperatura no mayor a 30°C.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

"Este medicamento solo debe utilizarse bajo estricto control y vigilancia medica y no puede repetirse sin nueva receta médica."

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud (ANMAT).
Certificado Nº 57.484
Directora Técnica: Natalia Alonso – Farmacéutica.
Laboratorio Kemex S.A. – Nazarre 3446/54- (C1417DXH)–Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Argentina.
Tel: 011-4138-1000
www.kemexlab.com
farmacovigilancia@kemexlab.com

PACHTOR®
PAZOPANIB 200 mg – 400 mg

Venta bajo receta archivada — Comprimidos recubiertos
Industria Argentina

COMPOSICIÓN
Cada comprimido recubierto de **PACHTOR**® contiene:
Pazopanib (como Pazopanib Clorhidrato).....200 mg
Lactosa.....66,129 mg
Almidón glicolato de sodio.....19,2 mg
Povidona.....16 mg
Dióxido de silicio coloidal.....2,5 mg
Estearato de magnesio.....3,2 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa.....2,125 mg
Talco.....1 mg
Polietilenglicol.....2 mg
Dióxido de titanio.....1,125 mg
Oxido férrico rojo.....0,05 mg
Cada comprimido recubierto de **PACHTOR**® contiene:
Pazopanib (como Pazopanib Clorhidrato).....400 mg
Lactosa.....132,36 mg
Almidón glicolato de sodio.....38,4 mg
Povidona.....32 mg
Dióxido de silicio coloidal.....5 mg
Estearato de magnesio.....6,4 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa.....4,25 mg
Talco.....2 mg
Polietilenglicol.....4 mg
Dióxido de titanio.....2,25 mg

INDICACIONES TERAPÉUTICAS
Carcinoma de Células Renales (CCR)
PACHTOR® 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 citoquinas.
Sarcoma de Tejidos Blandos (STB)
PACHTOR® 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 no han sido establecidas para ciertos subtipos histológicos de tumores de STB.

PROPIEDADES FARMACOCINÁMICAS
Grupo farmacoterapéutico: Agentes antineoplásicos, otros agentes antineoplásicos, inhibidores de protein kinasa, código
ATC: L01XE11
Mecanismo de acción
Pazopanib administrado por vía oral, es un potente inhibidor de tirosin kinasa (ITK) que inhibe múltiples Receptores del Factor de Crecimiento Endotelial Vascular (VEGFR-1, -2 y -3, inhibe los receptores del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR-α y -β, e inhibe el receptor del factor de células madre (c-KIT), con valores C_{I50} de 10, 30, 47, 71, 84 y 74 nM, respectivamente. En experimentos pre clínicos, pazopanib produjo una inhibición dependiente de la dosis, de la autofosforilación inducida por ligando de los receptores VEGFR-2, c-Kit y PDGFRβ en las células, *in vivo*, pazopanib inhibió la fosforilación de VEGFR-2 inducida por VEGF en los pulmones de rátin, la angiogénesis en varios modelos animales y el crecimiento de múltiples xenotransplante de tumores humanos en ratones.

PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS
Absorción.
Tras la administración oral de una dosis única de 800 mg de pazopanib a pacientes con tumores sólidos, se obtuvo la concentración plasmática máxima (C_{max}) de aproximadamente 19 ± 13 µg/ml tras una mediana de 3,5 horas (intervalo 1,0-11,9 horas) y se obtuvo un $AUC_{0-\infty}$ de aproximadamente 650 ± 500 µg.h/ml. La dosis diaria produjo un aumento de entre 1,23 a 4 veces el $AUC_{0-\tau}$. No hubo un aumento constante 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 o una hora antes de las comidas. La administración de un comprimido machacado de 400 mg de pazopanib aumentó el $AUC_{0-\infty}$ en un 46 % y la C_{max} aproximadamente 2 veces y disminuyó la T_{max} aproximadamente 2 horas en comparación con la administración de un comprimido entero. Estos resultados indican que la biodisponibilidad y la velocidad de absorción oral de pazopanib aumentan tras la administración de comprimidos machacados 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 P-gp y BCRP.
Biotransformación.
Los resultados de estudios *in vivo* demostraron que el metabolismo de pazopanib está mediado principalmente por CYP3A4, con menor contribución de CYP1A2 y CYP2C8. Los cuatro metabolitos principales de pazopanib representaban sólo el 6% de la exposición en plasma. Uno de estos metabolitos inhibe la proliferación de células endoteliales de vena umbilical humana estimulada por VEGF, con una potencia similar a la de pazopanib. El resto de los metabolitos son 10 a 20 veces menos activos. Por tanto, la actividad clínica de pazopanib se atribuye principalmente a 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 dose de pazopanib administrada ordinaria 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 sobre 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 debido a que no hay experiencia del uso de pazopanib en esta población de pacientes
Insuficiencia hepática
Leve:
La mediana de 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 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 1). 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:
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 C_{max} y el $AUC_{0-\infty}$ 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 1).
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.
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 respuesta farmacodinámica (datos de VEGF) en pacientes con insuficiencia hepática grave (definida como bilirrubina total > 3 x LSN independientemente de los niveles de ALT).

Tabla 1: Medianas farmacocinéticas de pazopanib calculadas en estado estacionario, en sujetos con insuficiencia hepática

Grupo	Dosis investigada	C_{max} (µg/ml)	$AUC_{0-\tau(24)}$ (µg x hr/ml)	Dosis recomendada
Función hepática normal	800 mg una vez al día	52,0 (17,1-85,7)	1768,0 (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	22,4 (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)	130,9 (46,9-473,2)	No está recomendado

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN
Los comprimidos con **PACHTOR**® sólo debe ser iniciado por médico experimentado en el administración de agentes anti cancerígenos.
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
En CCR, la reducción de dosis inicial debe ser 400 mg; incrementos o disminuciones adicionales de la dosis deben realizarse de a 200 mg en forma escalonada en base a la tolerabilidad individual. En STB, las disminuciones o aumentos de la dosis se deben hacer de forma escalonada de a 200 mg según la tolerabilidad individual. Estas recomendaciones de modificación de la dosis se efectúan a 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.
No se ha establecido la eficacia y seguridad de pazopanib en niños entre los 2 y los 18 años. No se dispone de datos.
Pacientes de edad avanzada.
Los datos sobre el uso de pazopanib en pacientes de 65 años y mayores son limitados. En los estudios de pazopanib en CCR, no se observaron diferencias clínicamente significativas en la seguridad de pazopanib entre individuos de al menos 65 años e individuos más jóvenes. La experiencia clínica no ha identificado diferencias en las respuestas entre los pacientes de edad avanzada y los pacientes más jóvenes, pero no se puede descartar la mayor sensibilidad de algunos individuos de mayor edad.
Insuficiencia renal.
Es poco probable que la insuficiencia renal tenga un efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de pazopanib debido a la baja excreción renal de pazopanib y sus metabolitos. Por lo tanto, no se requiere ajustar la dosis en pacientes con un aclaramiento de creatinina por encima de 30 ml/min. Se recomienda tener precaución en pacientes con un aclaramiento de creatinina por debajo de 30 ml/min, ya que no tener experiencia con pazopanib en esta población de pacientes.
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. La administración de pazopanib en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada se debe realizar con precaución y estrecha vigilancia sobre la tolerabilidad. La administración de pazopanib en pacientes con alteraciones leves de las pruebas hepáticas en suero (definidas como valores normales de bilirrubina y cualquier grado de elevación de Alanina aminotransferasa (ALT) o 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 de los valores de ALT).
Pazopanib no está recomendado en pacientes con insuficiencia hepática grave (definida como bilirrubina total > 3 x LSN, independientemente de los valores de ALT).
Forma de administración.
Pazopanib se debe tomar sin alimentos, al menos una hora antes o dos hor