AZANIR®
Pazopanib (como Clorhidrato) 200 y 400 mg
Comprimidos recubiertos - Uso oral
Industria Argentina
Venta bajo receta archivada

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA

Cada comprimido, contiene:
5-[[4-[2,3 dimetil-2H-indazol-6-il (metil) amino]-pirimidin-2-il]amino]-2 metilbencensulfonamida mono hidrocloruro (pazopanib clorhidrato), Celulosa microcristalina, Glicolato sólido de almidón, Povidona K30, Estearato de magnesio c.s., recubrimiento.

ACCION TERAPEUTICA:
Agentes antineoplásicos, inhibidores de proteinkinasa. Código ATC: L01 XE11

INDICACIONES:
AZANIR 200 y 400 mg está indicado para:

1.- *Carcinoma de Células Renales (CCR)*
AZANIR 200 y 400 mg 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.

2.- *Sarcoma de Tejidos Blandos (STB)*
AZANIR 200 y 400 mg 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.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas

Mecanismo de acción:
AZANIR administrado por vía oral, es un potente inhibidor de tirosinkinasa (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 CI50, 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-βen las células.
In vivo, Pazopanib inhibió la fosforilación de VEGFR-2 inducida por VEGF en los pulmones de ratón, la angiogénesis en varios modelos animales y el crecimiento de múltiples xenotransplantes de tumores humanos en ratones.

Propiedades farmacocinéticas

Absorción:
Tras la administración oral de una dosis única de 800 mg de AZANIR 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 AUC0-∞de aproximadamente 650 ± 500 µg.h/ml. La dosis diaria produjo un aumento de entre 1,23 a 4 veces el AUC0-T. No hubo un aumento constante en el AUC o en la C_{max} a dosis de AZANIR mayores de 800 mg.

La exposición sistémica a AZANIR se ve aumentada cuando se administra con alimentos. La administración de AZANIR 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 AZANIR 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(0-72) en un 46 % y la Cmax aproximadamente 2 veces y disminuyó la tmax 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 AZANIR aumentan tras la administración de comprimidos machacados en relación con la administración de comprimidos enteros.

Distribución:
La unión de AZANIR 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 AZANIR está mediado principalmente por CYP3A4, con menor contribución de CYP1A2 y CYP2C8. Los cuatro metabolitos principales de AZANIR 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 AZANIR. El resto de los metabolitos son de 10 a 20 veces menos activos. Por tanto, la actividad de AZANIR depende principalmente de la exposición a la molécula original.

Eliminación:
AZANIR 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 AZANIR administrada oralmente se excreta en la orina como AZANIR 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 AZANIR. 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 la Cmax y el AUC (0-24 h) de AZANIR 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. En pacientes con alteraciones leves de las pruebas hepáticas en suero, la dosis recomendada es de 800 mg de AZANIR 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 AZANIR una vez al día. Los valores de la mediana de C_{max} y AUC (0-24) en estado estacionario tras la administración de 200 mg de AZANIR 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. En base a los datos de seguridad y tolerabilidad, la dosis de AZANIR 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 (0-24) en estado estacionario tras la administración de 200 mg de AZANIR 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, AZANIR no está recomendado en pacientes con insuficiencia hepática grave (definida como bilirrubina total > 3 x LSN independientemente de los niveles de ALT).

POSOLOGIA Y DOSIFICACION:
El tratamiento con *AZANIR* 200 y 400 mg sólo debe ser iniciado por un médico experimentado en la administración de agentes anticancerígenos.

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

Modificaciones de la dosis:
Las modificaciones de la dosis 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 AZANIR 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 AZANIR en niños entre los 2 y los 18 años.
No se dispone de datos.

Pacientes de edad avanzada:
Los datos sobre el uso de AZANIR en pacientes de 65 años y mayores son limitados. En los estudios de AZANIR en CCR, no se observaron diferencias clínicamente significativas en la seguridad de AZANIR 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 AZANIR debido a la baja excreción renal de AZANIR 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, al no tener experiencia con AZANIR en esta población de pacientes.

Insuficiencia hepática:
Las recomendaciones posológicas en pacientes con insuficiencia hepática están basadas en los estudios farmacocinéticos de AZANIR en pacientes con diferentes grados de disfunción hepática. La administración en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada se debe realizar con precaución y estrecha vigilancia sobre la tolerabilidad. La dosis recomendada es de 800 mg de AZANIR una vez al día en pacientes con alteraciones leves de las pruebas hepáticas en suero (definidas como valores normales de bilirrubina y cualquier grado de elevación de alaninaaminotransferasa (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 AZANIR 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). AZANIR no está recomendado en pacientes con insuficiencia hepática grave (definida como bilirrubina total > 3 x LSN, independientemente de los niveles de ALT).

FORMA DE ADMINISTRACIÓN
AZANIR se debe tomar sin alimentos, al menos una hora antes o dos horas después de las comidas. *AZANIR* 200 y 400 mg comprimidos recubiertos con película se deben tomar enteros con agua y no se deben romper o machacar.

CONTRAINDICACIONES:
Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO
Efectos hepáticos:
Se han notificado casos de insuficiencia hepática (incluyendo víctimas mortales) durante el uso de AZANIR. La administración de AZANIR a pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada debe realizarse con precaución y bajo una estrecha vigilancia. La dosis recomendada es de 800 mg de AZANIR una vez al día en pacientes con alteraciones leves de las pruebas hepáticas en suero (tanto bilirrubina normal con cualquier grado de elevación de ALT, como bilirrubina elevada hasta 1,5 x LSN independientemente de los niveles de ALT). Se recomienda una dosis reducida de 200 mg de AZANIR una vez al día en pacientes con insuficiencia hepática moderada (elevaciones de bilirrubina > 1,5 a 3 veces el LSN independientemente de los valores de ALT).

AZANIR no se recomienda en pacientes con insuficiencia hepática grave (bilirrubina total > 3 x LSN independientemente de los niveles de ALT). En estos pacientes con valores considerados insuficientes para obtener un efecto clínico relevante, la exposición a dosis de 200 mg es considerablemente reducida, aunque altamente variable. En ensayos clínicos con AZANIR, se observó un incremento de las transaminasas séricas (ALT, AST) y de la bilirrubina. Se han notificado incrementos aislados de ALT y AST, que en la mayoría de los casos, no presentaron elevaciones concomitantes de fosfatasa alcalina o bilirrubina.
Se deben monitorizar las pruebas hepáticas en suero antes de iniciar el tratamiento con AZANIR y en las semanas 3, 5, 7 y 9 de tratamiento. Después de este periodo, se deben monitorizar en el tercer y cuarto mes, y según esté clínicamente indicado. Después del cuarto mes se debe continuar con una monitorización periódica.

• Los pacientes con elevaciones aisladas de transaminasas ≤8 X límite superior de la normalidad (LSN) pueden continuar el tratamiento con AZANIR con una monitorización semanal de la función hepática hasta que las transaminasas vuelvan al Grado 1 o a la situación inicial.

• Los pacientes con las transaminasas > 8 X LSN deben interrumpir el tratamiento con AZANIR hasta que vuelvan al Grado 1 o a la situación inicial. Si el beneficio potencial de reiniciar el tratamiento con AZANIR se considera mayor que el riesgo de hepatotoxicidad, se debe reiniciar el tratamiento con AZANIR con una dosis reducida y revisar los análisis del suero hepático semanalmente durante 8 semanas. Si después de reiniciar el tratamiento con AZANIR se repiten las elevaciones de transaminasas > 3 X LSN, se debe interrumpir el tratamiento con AZANIR.

• Si se producen simultáneamente elevaciones de las transaminasas > 3 X LSN con elevaciones de bilirrubina > 2 X LSN, se debe realizar un fraccionamiento de la bilirrubina. Si la bilirrubina directa (conjugada) es > 35 % de la bilirrubina total, se debe interrumpir el tratamiento con AZANIR.

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

Hipertensión:
En estudios clínicos con AZANIR, se han producido casos de hipertensión incluyendo episodios sintomáticos de presión arterial elevada recientemente diagnosticado (crisis hipertensiva). La presión sanguínea debe estar bien controlada antes de iniciar el tratamiento con pazopanib. Se debe monitorizar la hipertensión de los pacientes y controlar frecuentemente su presión arterial al poco tiempo de iniciar el tratamiento con AZANIR (no más de una semana después).
Niveles elevados de presión arterial (presión arterial sistólica ≥150 o presión arterial diastólica ≥100 mm Hg) se produjeron al principio del curso del tratamiento con AZANIR (aproximadamente el 40 % de los casos se produjeron antes del Día 9 y aproximadamente el 90 % de los casos sucedieron en las primeras 18 semanas). Se debe monitorizar la presión arterial y tratarla inmediatamente utilizando una combinación de terapia antihipertensiva y modificaciones de la dosis de AZANIR (interrupción y reinicio con dosisreducida siguiendo el criterio clínico). Se debe interrumpir el tratamiento con AZANIR si existen evidencias de que persisten los valores elevados de presión arterial (140/90 mm Hg) o si la hipertensión arterial es grave y persiste a pesar de la terapia antihipertensiva y la reducción de dosis de AZANIR.

Síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES)/ Síndrome de leucoencelopatía posterior reversible (RPLS).
Se han notificado casos de PRES/RPLS asociados al uso de AZANIR. El PRES/RPLS puedenpresentarse en forma de cefalea, hipertensión, convulsiones, letargia, confusión, ceguera y otras alteraciones visuales y neurológicas, pudiendo ser mortales. Los pacientes que desarollen PRES/RPLS deben interrumpir definitivamente el tratamiento con AZANIR.

Disfunción cardiaca/Fallo cardíaco
Se deben tener en cuenta los riesgos y beneficios de AZANIR antes de iniciar el tratamiento en pacientes con disfunción cardiaca preexistente. No se ha estudiado la seguridad y la farmacocinética de AZANIR en pacientes con fallo cardiaco de moderado a grave o en aquellos con una Fracción de Eyección del Ventrículo Izquierdo (FEVI) por debajo de lo normal.
En ensayos clínicos con AZANIR, se han producido acontecimientos de disfunción cardiaca como fallo cardiaco congestivo y disminución de la FEVI. Se notificó fallo cardiaco congestivo en 2 de los 382 sujetos (0,5 %) de la población con STB. En sujetos a los que les realizaron mediciones tras iniciar el ensayo clínico, se detectaron disminuciones de la FEVI de un 11 % (15/140) en el brazo de AZANIR comparado con el 3 % (1/39) en el brazo del placebo.

Factores de riesgo:
Trece de los 15 sujetos en el brazo de AZANIR del estudio de fase III en STB presentaron hipertensión simultáneamente, la cual pudo exacerbar la disfunción cardiaca en pacientes con riesgos a través de un incremento de la poscarga cardiaca. El 99 % de los pacientes (243/246) reclutados en el estudio de fase III en STB, incluyendo los 15 sujetos con hipertensión, recibieron antraciclinas. El tratamiento previo con antraciclinas puede ser un factor de riesgo de disfunción cardiaca.

Resultados:
Cuatro de los 15 sujetos se recuperaron completamente (5 % inicial) y 5 tuvieron una recuperación parcial (dentro del rango normal, pero > 5% por debajo del valor inicial). Un sujeto no se recuperó y no se dispone de los datos de seguimiento de los otros 5 sujetos.

Manejo:
El tratamiento de la hipertensión (si está presente, consultar la sección anterior acerca de las precauciones en caso de hipertensión) se debe combinar con interrupciones y/o reducciones de la dosis de AZANIR en pacientes con disminuciones significantes de la FEVI, como indica la práctica clínica.
Se debe monitorizar cuidadosamente a los pacientes para detectar signos clínicos o síntomas de fallo cardiaco congestivo. Se recomienda realizar una evaluación inicial y periódica de la FEVI en pacientes con riesgo de disfunción cardiaca.

Prolongación del intervalo QT y Torsade de Pointes:
En ensayos clínicos con AZANIR han aparecido casos de prolongación del intervalo QT y Torsade de Pointes. Pazopanib se debe utilizar con precaución en pacientes con un historial de prolongación del intervalo QT, en pacientes que tomen antiarrítmicos u otros medicamentos que puedan prolongar el intervalo QT y en aquellos con una importante enfermedad cardíaca preexistente.
Mientras se esté utilizando AZANIR se recomienda la monitorización basal y periódica de los electrocardiogramas y el mantenimiento de los niveles de electrolitos (e.j. calcio, magnesio, potasio) dentro de los rangos normales.

Acontecimientos trombóticos arteriales:
En ensayos clínicos con AZANIR se observaron casos de infarto de miocardio, accidente cerebrovascular isquémico y accidente isquémico transitorio. AZANIR se debe usar con precaución en pacientes que presenten un mayor riesgo de padecer cualquiera de estos acontecimientos. Se debe tomar una decisión en cuanto al tratamiento en base a la evaluación individual del beneficio/riesgo de los pacientes.

Acontecimientos tromboembólicos venosos:
En los estudios clínicos con AZANIR se han producido acontecimientos tromboembólicos venosos entre los que se incluyen trombosis venosa y embolia pulmonar mortal. Al observar los estudios en CCR y STB, la incidencia fue mayor en la población con STB (5 %) que en la población con CCR (2 %).

Microangiopatíatrombótica:
Se han notificado casos de microangiopatía trombótica (MAT) en ensayos clínicos de AZANIR en monoterapia, en combinación con bevacizumab, y en combinación con topotecan. Los pacientes que desarrollen MAT deben interrumpir definitivamente el tratamiento con AZANIR. Tras la interrupción del tratamiento se ha observado que los efectos de la MAT revierten. Pazopanib no está indicado para su uso en combinación con otros medicamentos.

Acontecimientos hemorrágicos:
En ensayos clínicos con AZANIR se han notificado acontecimientos hemorrágicos. No se recomienda utilizar AZANIR en pacientes que hayan tenido antecedentes de hemoptisis, hemorragia cerebral o hemorragia gastrointestinal clínicamente significativa en los últimos 6 meses. Pazopanib se debe utilizar con precaución en pacientes con riesgo importante de hemorragia.

Perforaciones gastrointestinales y fistula:
En ensayos clínicos con AZANIR se han producido casos de perforación gastrointestinal o fístula. Pazopanib se debe utilizar con precaución en pacientes con riesgo de perforaciones gastrointestinales o fístula.

Cicatrización de heridas:
No se han realizado estudios formales sobre el efecto de AZANIR en la cicatrización de heridas.
Debido a que los inhibidores del Factor de Crecimiento del Endotelio Vascular (VEGF) pueden dificultar la cicatrización de heridas, el tratamiento con AZANIR debe interrumpirse durante al menos 7 días antes de una intervención quirúrgica programada. La decisión de reanudar el tratamiento con AZANIR después de la cirugía debe basarse en el juicio clínico de cicatrización adecuada. Se debe interrumpir el tratamiento con AZANIR en pacientes con dehiscencia de la herida.

Hipotiroidismo:
En ensayos clínicos con AZANIR se han producido casos de hipotiroidismo. Se recomienda analizar en el laboratorio los valores de referencia de la función tiroidea y los pacientes con hipotiroidismo deben ser tratados según la práctica médica estándar antes de iniciar el tratamiento con AZANIR. Se debe vigilar estrechamente a todos los pacientes para detectar signos y síntomas de disfunción tiroidea durante el tratamiento con AZANIR. Se debe realizar un seguimiento periódico de la función tiroidea y tratarla como una práctica médica estándar.

Proteinuria:
En ensayos clínicos con AZANIR se han notificado casos de de proteinuria. Se recomienda analizar los valores iniciales y realizar análisis de orina durante el tratamiento así como vigilar a los pacientes en caso de empeoramiento de la proteinuria. Se debe interrumpir el tratamiento con AZANIR en aquellos pacientes que desarrollen proteinuria de Grado 4.

Neumotórax:
En los estudios clínicos con AZANIR en sarcoma de tejidos blandos avanzado, se han producido acontecimientos de neumotórax. Se debe vigilar muy de cerca a los pacientes que estén siendo tratados con AZANIR para detectar signos y síntomas de neumotórax.

Población pediátrica:
Debido a que el mecanismo de acción de AZANIR puede afectar gravemente al desarrollo y la maduración de los órganos de roedores durante el primer desarrollo postnatal, AZANIR no se debe administrar a pacientes pediátricos menores de 2 años.

Infecciones:
Se han notificado casos de infecciones graves (con o sin neutropenia), en algunos casos con desenlace mortal.

Combinación con otros tratamientos anti cancerígenos sistémicos:
Los ensayos clínicos de AZANIR en combinación con pemetrexed (cáncer de pulmón no microcítico (CPNM)) y lapatinib (cáncer de cérvix) se interrumpieron antes de lo previsto debido al incremento de la toxicidad y/o mortalidad, y todavía no ha sido establecida una combinación de dosis segura y eficaz para estos tratamientos.

Embarazo:
En estudios preclínicos en animales se ha observado toxicidad reproductiva. Si se usa AZANIR durante el embarazo, o si la paciente se queda embarazada durante el tratamiento con AZANIR, se debe explicar a la paciente el riesgo potencial para el feto. Se debe aconsejar a las mujeres en edad fértil evitar quedarse embarazadas durante el tratamiento con AZANIR.

Interacciones:
Se debe evitar el tratamiento concomitante con inhibidores potentes de CYP3A4, glicoproteína-P (Pgp) o de la proteína resistente al cáncer de mama (BCRP) debido al riesgo de una mayor exposición a AZANIR. Se recomienda hacer una selección alternativa de medicamentos concomitantes que no tengan potencial de inhibir o presenten un potencial mínimo de inhibir CYP34A, P-gp o BCRP.
Se debe evitar el tratamiento concomitante con inductores de CYP34A debido al riesgo de disminuir la exposición a AZANIR.
Se han observado casos de hiperglucemia durante el tratamiento concomitante

con ketoconazol.
Se debe tener precaución con la administración concomitante de AZANIR con sustratos de uridíndifosfatoglucuronosiltransferasa 1A1 (UGT1A1) (ej. irinotecan) debido a que Pazopanib es un inhibidor de UGT1A1.

Se debe evitar tomar zumo de pomelo durante el tratamiento con AZANIR.

INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN.
Efectos de otros medicamentos sobre AZANIR:
Los estudios *in vitro* sugieren que el metabolismo oxidativo de Pazopanib en los microsomas hepáticos humanos es mediado principalmente por CYP3A4, con contribuciones menores de CYP1A2 y CYP2C8. Por lo tanto, los inhibidores e inductores de CYP3A4 pueden alterar el metabolismo de AZANIR.

Inhibidores de CYP3A4, P-gp, BCRP:
AZANIR es un sustrato para CYP3A4, P-gp y BCRP.

La administración concomitante de AZANIR (400 mg una vez al día) con un inhibidor potente de CYP3A4 y P-gp, ketoconazol (400 mg una vez al día) durante 5 días consecutivos, produjo un incremento medio del AUC (0-24) y de la Cmax de AZANIR en un 66 % y un 45 % respectivamente, en comparación con la administración de AZANIR solo (400 mg una vez al día durante 7 días). La comparación de parámetros farmacocinéticos de Cmax (rango de 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 AZANIR solo y tras la administración de 400 mg de AZANIR junto con 400 mg de ketoconazol (media de Cmax59,2 µg/ml, media de AUC (0-24) 1300 µg*h/ml) indica que en presencia de un inhibidor potente de CYP3A4 y Pgp, la reducción de dosis a 400 mg de AZANIR 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 AZANIR una vez al día. Sin embargo, algunos pacientes pueden presentar una exposición sistémica a AZANIR mayor a la observada tras la administración de 800 mg de AZANIR solo.

La administración concomitante de AZANIR con otros inhibidores potentes de la familia CYP3A4 (ej., itraconazol, claritromicina, atazanavir, indinavir, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina, v oriconazol) pueden aumentar las concentraciones de AZANIR. El zumo de pomelo contiene un inhibidor de CYP3A4 y puede también aumentar las concentraciones plasmáticas de AZANIR.

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 AZANIR produjo un incremento de aproximadamente un 50% a un 60% en la media del AUC (0-24) y la C_{max} de AZANIR, comparado con la administración de 800 mg de AZANIR solo. Es probable que la inhibición de P-gp y/o BCRP por lapatinib contribuya a un aumento de la exposición de AZANIR.

La administración concomitante de AZANIR con inhibidores de CYP3A4, P-gp y BCRP, como lapatinib, dará lugar a un incremento de las concentraciones plasmáticas de AZANIR. La administración concomitante con inhibidores potentes de P-pg o BCRP puede también alterar la exposición y la distribución de AZANIR, incluso la distribución en el sistema nervioso central (SNC).

Se debe evitar la administración concomitante de AZANIR con un inhibidor potente de CYP3A4. Si no se dispone de una alternativa médica aceptable diferente de un inhibidor potente de CYP3A4, se debe reducir la dosis de AZANIR 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 rifampina pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de AZANIR. La administración concomitante de AZANIR con un potente inductor de P-gp o BCRP puede alterar la exposición y la distribución de AZANIR, 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 AZANIR una vez al día, se ha demostrado que AZANIR 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). AZANIR provoca un incremento de aproximadamente el 30% en la media del AUC y de la Cmax de midazolam (CYP3A4 sonda de sustrato) e incrementos del 33% al 64% en el cociente de las concentraciones de dextrometorfano a dextrofano en orina después de la administración oral de dextrometorfano (CYP2D6 sonda de sustrato). La administración conjunta de 800 mg de Pazopanib una vez al día y paclitaxel 80 mg/m² (CYP3A4 y CYP2C8 sustrato) una vez a la semana provocó un incremento medio del 25% y el 31% respectivamente en el AUC y la Cmax de paclitaxel.
En base a los valores *in vitro* de CI50 y los valores in vivo de la Cmax en plasma, los metabolitos de Pazopanib GSK1268992 y GSK 1268997 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 AZANIR 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 AZANIR afecte a la farmacocinética de los sustratos de OATP1B1 (por ej.: estatinas, ver a continuación "*Efecto del uso concomitante de Pazopanib y simvastatina*").

Pazopanib es un inhibidor *in vitro* de la enzima uridinadifosfoglucuronosil-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 coadministre Pazopanib con sustratos de UGT1A1.

Efecto del uso concomitante de AZANIR y simvastatina:
El uso concomitante de AZANIR y simvastatina incrementa la incidencia de elevaciones de ALT. Los resultados procedentes de un meta análisis donde utilizaron datos agrupados de los estudios clínicos con AZANIR mostraron que elevaciones de ALT > 3 x LSN fueron notificadas en 126 / 895 (14 %) de los pacientes que no tomaron estatinas en comparación con 11 / 41 (27 %) de los pacientes que tomaron simvastatina simultáneamente (p = 0,038). Si un paciente que recibe simultáneamente simvastatina desarrolla elevaciones de ALT, siga las instrucciones posológicas de Pazopanib y suspenda el tratamiento con simvastatina. 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 AZANIR afecte a la farmacocinética de otras estatinas (por ej.: atorvastatina, fluvastatina, pravastatina, rosuvastatina).

Efecto de los alimentos sobre AZANIR:
La administración de AZANIR con comidas con alto o bajo contenido en grasas da lugar a un incremento de aproximadamente 2 veces en el AUC y la Cmax. Por lo tanto, AZANIR 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 AZANIR con esomeprazol disminuye la biodisponibilidad de AZANIR aproximadamente en un 40 % (AUC y Cmax), y se debe evitar la administración conjunta de AZANIR con medicamentos que aumentan el pH gástrico. Si el médico considera necesario emplear de forma concomitante un inhibidor de la bomba de protones (IBP), se recomienda tomar la dosis AZANIR 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, AZANIR 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 AZANIR junto con IBP y con antagonistas de los receptores H2se basan en consideraciones fisiológicas.

FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA
Embarazo:
No existen datos adecuados del uso de AZANIR en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva. 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 AZANIR. Si se utiliza AZANIR durante el embarazo, o si la paciente se queda embarazada durante el tratamiento con AZANIR, 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 quedarse embarazadas durante el tratamiento con AZANIR.

Lactancia:
No se ha establecido el uso seguro de AZANIR durante la lactancia. Se desconoce si AZANIR se excreta en la leche materna. No hay datos en animales sobre la excreción de AZANIR en la leche, por tanto el riesgo en el lactante no puede ser excluido. La lactancia debe interrumpirse durante el tratamiento con AZANIR.

Fertilidad:
Estudios en animales indican que la fertilidad masculina y femenina puede verse afectada por el tratamiento con AZANIR.

EFECTOS SOBRE LA HABILIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MAQUINAS

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. No se puede predecir que exista un efecto perjudicial en estas actividades a partir de la farmacología de AZANIR. Se debe tener en cuenta el estado clínico del paciente y el perfil de acontecimientos adversos de AZANIR cuando se examina la habilidad del paciente para realizar tareas que requieran juicio, habilidades motoras o cognitivas. Los pacientes deben evitar conducir o utilizar máquinas si sienten mareo, cansancio o debilidad.

REACCIONES ADVERSAS
Resumen del perfil de seguridad

Enfermedades de corazón:
Pazopanib Aspen 200 y 400 mg puede afectar al ritmo cardíaco (prolongación del intervalo QT) que en algunas personas puede desencadenar una enfermedad del corazón potencialmente grave, conocida como Torsade de Pointes. Esto puede provocar una aceleración del ritmo cardiaco que puede dar lugar a una pérdida del conocimiento. El riesgo de estos problemas puede ser mayor en personas que ya tengan problemas de corazón, o que estén tomando otros medicamentos. Le controlarán cualquier problema de corazón mientras esté tomando *AZANIR* 200 y 400 mg.

- Informe a su médico si nota cualquier cambio inusual en el latido del corazón, como latidos demasiado rápidos o demasiado lentos.

Sangrado
AZANIR 200 y 400 mg puede causar hemorragias graves en el aparato digestivo (en el estómago, garganta, recto o intestino), o en los pulmones, riñones, boca, vagina y cerebro, aunque esto es poco frecuente. Entre los síntomas se incluyen:
• Sangre en las heces o heces negras
• Sangre en la orina
• Dolor de estómago
• Tos/vomitar sangre

Informe a su médico tan pronto como le sea posible si sufre alguno de estos síntomas.

Problemas de tiroides:
AZANIR 200 y 400 mg puede disminuir la cantidad de hormona tiroidea producida en su cuerpo. Se le controlará esto mientras esté tomando Pazopanib 200/400 mg.

Efectos adversos muy frecuentes
Pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas:
• Presión arterial elevada
• Diarrea
• Sentirse o estar mareado (náuseas o vómitos)
• Dolor de estómago
• Pérdida de apetito
• Pérdida de peso
• Alteraciones del gusto o pérdida del gusto
• Irritación en la boca
• Dolor de cabeza
• Falta de energía, sensación de debilidad o cansancio
• Cambios en el color del pelo
• Pérdida inusual del cabello o fragilidad
• Pérdida de pigmentación de la piel
• Erupción cutánea
• Enrojecimiento e inflamación en las palmas de las manos y en las plantas de los pies.

Informe a su médico o farmacéutico si alguno de estos efectos adversos se vuelve problemático.

Efectos adversos muy frecuentes que pueden aparecer en sus análisis de sangre:
• Aumento de las enzimas hepáticas
• Descenso del número de plaquetas (células sanguíneas que intervienen en la coagulación de la sangre)
• Descenso del número de glóbulos blancos
Efectos adversos frecuentes
Pueden afectar hasta 1 de cada 10personas:
• Indigestión, sentirse hinchado, flatulencia
• sangrado de nariz
• Boca seca, infección de encías
• sentirse débil o cansado
• Adormecimiento anormal
• dificultad para dormir
• Dolor en el pecho, dificultad para respirar, dolor en las piernas, inflamación de las piernas/pies. Estos pueden ser signos de coagulación sanguínea en el organismo (tromboembolismo). Si el coágulo se libera, puede viajar hacia los pulmones y puede llegar a ser una amenaza para la salud o incluso provocar la muerte.
• Ataque al corazón, fallo cardiaco
• Sangrado por la boca, recto o pulmones
• Mareo
• Visión borrosa
• Sofocos
• Hinchazón causada por retención de líquidos enla cara, manos, tobillos, pies o párpados
• Hormigueo, debilidad o adormecimiento de las manos, brazos, piernas o pies
• Trastornos en la piel, enrojecimiento, picor, piel seca
• Quemazón, picor, picazón o sensación de hormigueo en la piel
• Sensación de frialdad, con escalofríos
• Sudoración excesiva
• Deshidratación
• Dolor de músculos, articulaciones, tendones o dolor en el pecho, espasmos musculares
• Dolor tumoral
• Ronquera
• dificultad para respirar
• Tos
• Tos con sangre
• Hipo
• Los pulmones se colapsan y el aire se queda atrapado en el espacio que existe entre los pulmones y el pecho, causando a menudo dificultad para respirar (neumotórax).
Informe a su médico o farmacéutico si alguno de estos efectos adversos se vuelve problemático.
Efectos adversos frecuentes que pueden aparecer en sus análisis de sangre:
• Baja actividad de la glándula tiroides
• Alteración de la función hepática
• Proteínas en la orina
• Aumento de la bilirrubina (sustancia producida por el hígado)
• Aumento de las lipasas (enzima implicada en la digestión)
• Aumento de la creatinina (sustancia producida en los músculos)
• Cambios en los niveles de otras sustancias químicas/enzimas de la sangre. Su médico le informará de los resultados de los análisis de sangre.
Efectos adversos poco frecuentes:
Pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas:
• Ictus
• Disminución temporal del suministro de sangre al cerebro (mini-ictus)
• Interrupción del suministro de sangre a una parte del corazón (infarto de miocardio)
• El corazón se vuelve menos eficaz para bombear la sangre por todo el cuerpo (insuficiencia cardiaca)
• Dificultad repentina para respirar, especialmente cuando se acompaña de dolor agudo de pecho y/o respiración rápida (embolismo pulmonar)
• Sangrado grave en el aparato digestivo (en el estómago, garganta o intestino), o en los riñones, la vagina y el cerebro
• Alteraciones del ritmo cardiaco (prolongación del intervalo QT)
• Latido cardiaco lento
• Agujero (perforación) en el estómago o intestino
• Conductos anormales que se forman entre partes del intestino (fístula)
• Períodos menstruales pesados o irregulares
• Aumentos bruscos de la presión arterial
• Inflamación del páncreas (pancreatitis)
• Hígado inflamado, que no funciona bien o dañado
• Coloración amarillenta de la piel o del blanco de los ojos (ictericia)
• Inflamación del revestimiento de la cavidad abdominal (peritonitis)
• Úlceras en la boca
• Moqueo
• Heces negras
• Heces con sangre
• Erupciones que pueden picar o inflamarse (manchas planas o abultadas, o ampollas)
• Movimientos intestinales frecuentes
• Aumento de la sensibilidad de la piel a la luz del sol
• Menor sensibilidad, especialmente en la piel
• Infecciones, con o sin cambios en los glóbulos blancos (células que combaten las infecciones)

Efectos adversos poco frecuentes que pueden aparecer en sus análisis de sangre u orina:
• niveles bajos de calcio o magnesio en la sangre
• Cambios en los niveles de diferentes sustancias químicas/enzimas en la sangre. Su médico le informará de los resultados de los análisis de sangre/orina.

Efectos adversos raros:
Pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas
• Inflamación del cerebro que puede estar asociada con presión arterial elevada, dolor de cabeza, pérdida del habla o de la visión y/o convulsiones, y que puede poner en peligro la vida
• Trombos acompañados por un descenso de glóbulos rojos y otras células involucradas en la coagulación sanguínea. Pueden causar daños en órganos como el cerebro y los riñones.

SOBREDOSIFICACIÓN
Se han evaluado dosis superiores a 2.000 mg de *AZANIR* en estudios clínicos de toxicidad limitante de dosis.
No existe un antídoto específico para la sobredosis con *AZANIR* y el tratamiento de la sobredosis debe consistir en medidas de soporte.

ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACION, CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGIA:
Hospital De Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247
Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777
PRESENTACIONES
Frascos blancos redondos de HDPE con un cierre de seguridad a prueba de niños que contienen:
AZANIR 200 mg comprimidos: 30 o 120 comprimidos.
AZANIR 400 mg comprimidos: 30 o 60 comprimidos.
Cada envase contiene un frasco.

CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO Y CONSERVACION: Mantener a temperatura ambiente, al abrigo de la luz, por debajo de 30ºC.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud
Certificado N: 58.074
Laboratorios Aspen S.A
Remedios 3439/43 (C1407AJC) C.A.B.A
Directora Técnica: Lorena Durante - Farmacéutica
Elaborado en:
- Laprida 43 (C1870) Avellaneda, Buenos Aires, Argentina
- Virgilio 844/856, C.A.B.A.