

# Bialko® Pazopanib

## Comprimidos recubiertos

Vía de administración: VO

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

## COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto contiene:

	Bialko® 200 mg	Bialko® 400 mg
<b>Pazopanib (como clorhidrato)</b>	<b>200 mg</b>	<b>400 mg</b>
Lactosa monohidrato	64,00 mg	128 mg
Almidón glicolato sódico	19,20 mg	38,40 mg
Dióxido de silicio coloidal	2,56 mg	5,12 mg
Povidona K30	14,34 mg	28,68 mg
Estearato de magnesio	3,2 mg	6,40 mg
Opadry II blanco	8,474 mg	16,947 mg
Colorante Azul Brillante (C142090)	0,003 mg	0,006 mg
Laca aluminica de amarillo de quinoleína (CI=47005)	0,307 mg	0,614 mg
Laca aluminica rojo allura (Red N°40)	0,016 mg	0,032 mg

## ACCIÓN TERAPÉUTICA

Agente antineoplásico, inhibidor de la proteína quinasa.

Código ATC: L01XE11

## INDICACIONES

**Bialko®** esta indicado para:

- Tratamiento de pacientes con cáncer de riñón avanzado.
- Tratamiento de pacientes con sarcoma de partes blandas (SPB) avanzado que recibieron una línea de quimioterapia previa o en aquellos pacientes cuya enfermedad progresó en los 12 meses posteriores al tratamiento neo-adyuvante y/o adyuvante.

### Limitación en el uso

**La eficacia y seguridad solamente se ha establecido para ciertos subtipos histológicos de tumores de sarcoma de partes blandas.**

No se demostró la utilidad de pazopanib en pacientes con diagnóstico de SPB adipocítico (liposarcoma en todos los subtipos) y rhabdomyosarcomas que no fueran alveolares o pleomórficos.

## CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES

### Mecanismo de acción

El pazopanib es un inhibidor de la tirosina quinasa que inhibe múltiples receptores del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGFR) 1, 2 y 3. Inhibe además el receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR) alfa y beta, inhibe el receptor del factor de crecimiento de los fibroblastos (FGFR) 1 y 3, el receptor de la citoquinas (Kit), el receptor de la interleukina 2 inducible por la quinasa de las células T (Itk), la proteína de la tirosina quinasa específica del leucocito (Lck) y el receptor de la tirosina quinasa de la glicoproteína transmembrana (c-Fms).

*In vitro*, el pazopanib inhibió la autofosforilación inducida por el ligando de los receptores del VEGFR-2, Kit y PDGFR beta. *In vivo*, el pazopanib inhibió al factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), la cual induce la fosforilación del VEGFR-2 en los pulmones de ratones, la angiogénesis en ratón y el crecimiento de múltiples xenotrasplantes de tumores humanos en ratones.

### Farmacocinética

#### Absorción

Luego de la administración, el pazopanib se absorbe por vía oral con un tiempo medio para alcanzar el pico de concentración de 2 a 4 horas. La dosis diaria de 800 mg día como resultado un área bajo la curva (ABC) y una  $C_{max}$  de 1,037 mcg·hr/ml y 58,1 mcg/ml, respectivamente. No se reportaron aumentos en el ABC y  $C_{max}$  con dosis mayores a 800 mg.

La administración de un comprimido de pazopanib de 400 mg aplastado aumentó el ABC<sub>(0-72)</sub> en un 46% y en dos veces la  $C_{max}$ ; mientras se observó una disminución en el  $T_{max}$  en aproximadamente dos horas, todo esto cuando se comparó con la administración del comprimido entero. Estos resultados indican, que la biodisponibilidad y la tasa de absorción de pazopanib aumentan luego de la administración de los comprimidos rotos en comparación con los comprimidos enteros. Por lo antedicho, los comprimidos deben tomarse enteros, sin partir.

La exposición sistémica de pazopanib aumentó cuando éste se administró en forma conjunta con las comidas. La administración de pazopanib con comidas con alto o bajo contenido de grasas dio como resultado un aumento en dos veces del ABC y  $C_{max}$ . Por tal motivo, **Bialko®** debe administrarse una hora antes o dos horas después de las comidas.

#### Distribución

La unión a proteínas plasmáticas, *in vivo*, fue mayor al 99%, sin dependencia de la concentración entre un rango de 10 a 100 mcg/ml. Los estudios *in vitro* sugieren que pazopanib es sustrato de la glicoproteína-P (Pgp) y de la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP).

#### Metabolismo

Los estudios *in vitro* demostraron que el pazopanib se metaboliza por la CYP3A4 y con menor contribución por la CYP1A2 y CYP2C8.

#### Eliminación

El pazopanib tiene una vida media de eliminación de 30,9 horas luego de la administración de una dosis de 800 mg. La vía de eliminación más importante es por heces con una eliminación renal menor al 4%.

#### Poblaciones especiales

##### Deterioro hepático

Luego de la administración de 800 mg/día, se reportó en los pacientes con deterioro hepático leve, definido como aquellos pacientes con valores de bilirrubina total normales y cualquier grado de aumento de la ALAT o con aumento de los valores de bilirrubina de hasta 1,5 veces el límite superior de la normalidad (LSN), una  $C_{max}$  y ABC<sub>(0-24)</sub> similares a la media de pacientes con función hepática normal. En aquellos pacientes con deterioro hepático moderado, definido este parámetro como: aumento de la bilirrubina mayor a 1,5 hasta 3 veces el LSN (independientemente

de los valores de ALAT), se recomienda una dosis de **Bialko®** de 200 mg/día. Los parámetros de  $C_{max}$  y ABC<sub>(0-24)</sub> fueron aproximadamente, el 43% y 29% de los valores medios que corresponden a una dosis de 800 mg/día en pacientes con función hepática normal. Pacientes con deterioro hepático severo, definido como los valores de bilirrubina total >3 x LSN independientemente de los valores de ALAT, recibieron una dosis de pazopanib de 200 mg/día y los parámetros farmacológicos fueron extremadamente bajos, sobre todo, si se comparan con pacientes con deterioro hepático moderado. La  $C_{max}$  y el ABC fueron, aproximadamente el 18% y el 15% respecto de los valores de las medias tras la administración de 800 mg en pacientes con función hepática normal. A pesar de las concentraciones observadas, la dosis de 200 mg no fue bien tolerada en pacientes con deterioro hepático severo.

No se recomienda el uso de **Bialko®** en pacientes con deterioro hepático severo.

Grupo	Dosis administrada	$C_{max}$ (µg/ml)	ABC (µg x hr/ml)	DOSIS RECOMENDADA
Función hepática normal	800 mg/día	52,0 (17,1-85,7)	888,2 (345,5 - 1482)	800 mg/día
Insuficiencia hepática leve	800 mg/día	33,5 (11,3-104,2)	774,2 (214,7-2034,4)	800 mg/día
Insuficiencia hepática moderada	200 mg/día	22,2 (4,2-32,9)	256,8 (65,7-487,7)	200 mg/día
Insuficiencia hepática grave	200 mg/día	9,4 (2,4-24,3)	130,6 (46,9-473,2)	NO ESTA RECOMENDADO

#### Deterioro renal

Se incluyeron pacientes con deterioro renal leve a moderado (aclaramiento de creatinina  $\geq$ 30 ml/min) en los ensayos clínicos con pazopanib.

No hay datos clínicos o farmacocinéticos en pacientes con deterioro renal severo o pacientes en diálisis o hemodiálisis. Sin embargo, es improbable que el deterioro renal afecte los parámetros farmacocinéticos del pazopanib, habida cuenta de que <4% de la dosis oral radiomarcada se recupera en orina. En un análisis farmacocinético poblacional donde se incluyeron 408 tipos diferentes de cáncer, valores de aclaramiento de creatinina entre 30 y 150 ml/min no influenciaron el aclaramiento de pazopanib. De esta forma, no se espera que el deterioro renal influya la exposición al pazopanib y no serían necesarios los ajustes de dosis.

## POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

La dosis recomendada de **Bialko®** es de 800 mg/día por vía oral (al menos una hora antes y/o dos horas después de las comidas).

La dosis de **Bialko®** no debe exceder los 800 mg/día.

No se deben aplastar los comprimidos de **Bialko®**, dado el potencial aumento en la absorción que puede afectar la exposición sistémica.

Si el paciente se olvida de tomar una dosis, ésta no se debe tomar si faltan menos de 12 horas para la próxima dosis.

### Modificación de la dosis

En pacientes con cáncer de riñón, la disminución inicial de la dosis debe ser de 400 mg y si se necesitan disminuciones o aumentos posteriores de dosis, deberán hacerse en etapas de 200 mg basándose en la tolerancia individual. En pacientes con SPB la disminución o aumento de la dosis será de 200 mg, basándose en la tolerancia individual.

### Deterioro hepático

No se necesita ajuste de dosis en pacientes con deterioro hepático leve. En aquellos pacientes con insuficiencia hepática moderada, se deben considerar alternativas al **Bialko®**. En caso de utilizarse **Bialko®** en pacientes con deterioro hepático moderado, la dosis debe ser de 200 mg/día. No se recomienda el uso de **Bialko®** en pacientes con insuficiencia hepática severa.

### Deterioro Renal

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 menor a 30 ml/min.

### Uso concomitante de inhibidores de la CYP3A4

El uso concurrente de inhibidores potentes de la CYP3A4 (por ejemplo: ketocoazol, ritonavir, claritromicina) aumenta la concentración plasmática de pazopanib. Por tal motivo, deben ser evitadas. Se deben considerar medicaciones alternativas sin o con mínimo efecto sobre el CYP3A4. Si se necesita la administración en forma concurrente de inhibidores de la CYP3A4, se debe disminuir la dosis de **Bialko®** a 400 mg. En caso de presentarse efectos adversos pueden necesitarse reducciones adicionales de la dosis.

### Uso concomitante de inductores potentes de la CYP3A4

El uso concurrente de inductores potentes (por ejemplo: rifampicina) puede disminuir las concentraciones de pazopanib y debe ser evitado. Se deben considerar medicaciones alternativas con escaso o nulo potencial de inducción enzimática. No se debe indicar **Bialko®** en pacientes que no pueden evitar el uso de inductores potentes de la CYP3A4.

## CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

## ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

### Toxicidad hepática y deterioro hepático

En los ensayos clínicos con pazopanib, la hepatotoxicidad, se manifestó como aumentos de las transaminasas (ALAT y ASAT) y de la bilirrubina. Esta toxicidad puede ser fatal y severa. Los aumentos en la transaminasas ocurren en forma temprana (92,5% de los aumentos en las transaminasas, de cualquier grado, ocurren en las primeras 18 semanas).

Se recomienda:

. Monitorear la función hepática antes del inicio de tratamiento con **Bialko®** y en la tercera, quinta, séptima y novena semana. Luego al tercer y cuarto mes y cuando esté clínicamente indicado. Se recomienda un monitoreo continuo luego del cuarto mes.

. Los pacientes con aumento de la ALAT con valores entre (3 - 8) x LSN pueden continuar con pazopanib y con monitoreos semanales de la función hepática hasta que los valores de ALAT retornen a grado 1 o a los valores basales.

. Los pacientes con valores de ALAT >8 x LSN deben interrumpir el tratamiento hasta que los valores de ALAT retornen al grado 1 o a los valores basales. De reiniciarse el tratamiento, la dosis de **Bialko®**, no deberá ser mayor a 400 mg/día y se debe controlar la función hepática en forma semanal durante 8 semanas. Si luego del reinicio del tratamiento con **Bialko®**, se constata un aumento de la ALAT >3 x LSN, se debe discontinuar el tratamiento en forma permanente.

. Cuando se constata un aumento de la ALAT >3 x LSN con

aumento de la bilirrubina >2 x LSN, se deberá suspender el tratamiento con **Bialko**® en forma permanente. Los pacientes deben ser monitoreados hasta la resolución completa del cuadro. El pazopanib es un inhibidor de la UGT1A1. Se puede observar, en pacientes con síndrome de Gilbert, un aumento de la bilirrubina indirecta. Los pacientes con síndrome de Gilbert, con aumento moderado de la bilirrubina indirecta y con un aumento de la ALAT >3 x LSN deben ser manejados como si tuvieran aumento de la ALAT.

El uso concurrente de pazopanib y simvastatina incrementa el riesgo de aumento en los valores de ALAT. Deben tomarse precauciones y realizarse un monitoreo estrecho. No hay datos suficientes para evaluar el riesgo de otras estatinas y pazopanib. En pacientes con antecedentes de deterioro hepático moderado, la dosis de inicio de **Bialko**® deberá ser menor. No se recomienda el uso de **Bialko**® en pacientes con deterioro hepático severo, el que se define como una bilirrubina total >3 x LSN con cualquier elevación de la ALAT.

#### **Prolongación del intervalo QT y torsades de pointes**

En estudios clínicos, en pacientes con cáncer de riñón, se identificó una prolongación del intervalo QT (≥500 msec) y *torsade de pointes*.

Se debe utilizar **Bialko**® con suma precaución en pacientes con antecedentes de prolongación en el intervalo QT, en pacientes en tratamiento con antiarrítmicos u otras medicaciones que prolonguen el intervalo QT y en aquellos con enfermedad cardíaca pre-existente.

Se debe realizar un electrocardiograma basal, repetirlo en forma periódica y mantener los valores de los electrolitos (por ejemplo calcio, magnesio, potasio) dentro de los valores normales.

#### **Disfunción cardíaca/falla cardíaca**

Se deben tener en cuenta los riesgos y beneficios de pazopanib antes de iniciar el tratamiento en pacientes con disfunción cardíaca pre existente. No se ha estudiado la seguridad y la farmacocinética de pazopanib en pacientes con fallo cardíaco de moderado a grave o en aquellos con una fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) por debajo de lo normal.

En estudios clínicos con pazopanib, se notificaron acontecimientos de disfunción cardíaca como insuficiencia cardíaca congestiva y disminución de la FEVI. En los pacientes que participaron en un estudio aleatorio comparando pazopanib versus sunitinib en pacientes con cáncer de riñón, se realizaron mediciones iniciales y de seguimiento del FEVI. La disfunción cardíaca se produjo en el 13% (47/362) de los pacientes en el brazo de pazopanib comparado con el 11% (42/369) de los pacientes que recibieron sunitinib. Se observó insuficiencia cardíaca congestiva en el 0,5% de los sujetos en cada brazo de terapia. Se notificó fallo cardíaco congestivo en 3 de 240 sujetos (1%) en un ensayo en fase III. En sujetos a los que se les realizaron mediciones tras iniciar el ensayo clínico y de seguimiento con FEVI, se detectaron disminuciones del FEVI de un 11% (15/140) en el brazo de pazopanib comparado con el 3% (1/39) en la rama de placebo.

Factores de riesgo: 13/15 sujetos en el brazo de pazopanib en un estudio clínico en fase III en pacientes con SPB presentaron hipertensión en forma simultánea, la cual pudo exacerbar la disfunción cardíaca en pacientes con riesgo a través de un incremento de la poscarga cardíaca. El 99% de los pacientes (243/246) reclutados en el estudio en fase III en pacientes con SPB, incluyendo los 15 sujetos con hipertensión arterial, recibieron antraciclinas. El tratamiento previo con antraciclinas puede ser un factor de riesgo de disfunción cardíaca.

#### **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, se debe combinar con interrupciones y/o disminuciones de la dosis de pazopanib en pacientes con disminuciones significativas de la FEVI, como indica la práctica clínica. Se debe monitorizar cuidadosamente a los pacientes para detectar signos clínicos o síntomas de fallo cardíaco congestivo. Se recomienda realizar una evaluación inicial y periódica de la FEVI en pacientes con riesgo de disfunción cardíaca.

#### **Eventos hemorrágicos**

En ensayos clínicos en pacientes con cáncer de riñón, se reportaron hemorragias fatales, que no ocurrieron en pacientes con SPB. Pazopanib no se estudió en pacientes con antecedentes de hemoptisis, hemorragia cerebral o hemorragia gastrointestinal significativa en los seis meses anteriores al tratamiento, por lo cual no se recomienda su utilización en estos pacientes.

#### **Eventos tromboembólicos arteriales**

Se reportaron eventos tromboembólicos arteriales fatales en el 0,3% de los pacientes en los ensayos clínicos en cáncer de riñón y ninguno en los de SPB. Se observó infarto de miocardio o isquemia, accidente cerebro vascular y ataque isquémico transitorio. Se debe utilizar **Bialko**® con precaución en pacientes con factores de riesgo. No hay estudios con pazopanib en pacientes con antecedentes de eventos tromboembólicos dentro de los seis meses previos al inicio de la medicación. Debe tenerse suma precaución en este tipo de pacientes.

#### **Eventos tromboembólicos venosos**

En los ensayos clínicos en pacientes con cáncer de riñón y SPB, se reportaron eventos tromboembólicos como ser trombosis venosa y embolia pulmonar fatal. En los ensayos clínicos en pacientes con SPB, se reportaron eventos tromboembólicos con una frecuencia del 5% mientras que en pacientes con cáncer de riñón, la tasa fue del 1%. Se deben monitorear los signos y síntomas de trombosis venosa profunda y embolia de pulmón.

#### **Microangiopatía trombótica**

Dentro de éstas se encuentran la púrpura trombótica trombotocitopénica y el síndrome urémico hemolítico, las cuales fueron reportadas en ensayos clínicos con pazopanib en monoterapia y en combinación con bevacizumab y con topotecan. No está indicado el uso de pazopanib con estos agentes. Seis de los 7 casos de microangiopatía trombótica ocurrieron dentro de los 90 días del inicio del pazopanib. Se observó una mejoría de la microangiopatía trombótica luego de la suspensión del tratamiento. Se deben monitorear los signos y síntomas de la microangiopatía trombótica.

Se debe discontinuar en forma permanente el tratamiento con **Bialko**® en los pacientes que desarrollan microangiopatía trombótica.

#### **Perforación y fistula gastrointestinal**

En ensayos clínicos se reportaron casos de perforación gastrointestinal o fistula. Se sugiere el monitoreo de signos y síntomas de perforación gastrointestinal o fistula.

#### **Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (SLPR)/síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES)**

Se comunicó SLPR/PRES en pacientes en tratamiento con pazopanib, que incluso puede ser mortal. El SLPR/PRES es un desorden

neurrológico que se puede presentar con cefalea, hipertensión, convulsiones, letargia, confusión, ceguera y otras alteraciones neurrológicas y visuales. Se puede presentar hipertensión moderada a severa. El diagnóstico de SLPR/PRES se confirma por resonancia magnética nuclear. Se debe discontinuar en forma permanente el tratamiento con **Bialko**® en aquellos pacientes que desarrollan SLPR/PRES.

#### **Hipertensión**

Se reportaron en los ensayos clínicos en pacientes tratados con pazopanib, hipertensión (sistólica ≥150 o diastólica ≥100 mmHg) y crisis hipertensiva. El paciente debe tener la presión arterial controlada antes de iniciar el tratamiento con pazopanib. La hipertensión arterial ocurre en forma temprana en el curso del tratamiento (40% de los casos ocurren en el noveno día y el 90% sobreviene en las primeras 18 semanas). Se debe controlar la presión arterial al iniciar el tratamiento y luego en forma periódica. Aproximadamente el 40% de los pacientes en tratamiento con pazopanib pueden experimentar hipertensión arterial. Se comunicó hipertensión grado 3 entre el 3 y el 7% de los pacientes que recibieron pazopanib.

El aumento de la presión arterial debe ser tratado rápidamente con drogas antihipertensivas estándar y, de estar clínicamente indicado, la disminución de la dosis o interrupción de **Bialko**®. Se debe suspender en forma definitiva el tratamiento con **Bialko**® si existen evidencias de crisis hipertensiva o si la hipertensión es severa y persistente aún bajo terapia antihipertensiva y disminución de la dosis. Aproximadamente en el 1% de los pacientes se requiere la interrupción permanente de pazopanib.

#### **Curación de las heridas**

No existen estudios clínicos formales sobre los efectos del pazopanib en la curación de las heridas. Habida cuenta de que los inhibidores del VEGF como el pazopanib, pueden alterar la cicatrización de las heridas, el tratamiento con **Bialko**® debe ser interrumpido al menos 7 días antes de una cirugía programada. La decisión de continuar el tratamiento luego de la cirugía deberá basarse en el juicio clínico. En aquellos pacientes con dehiscencia de la herida, **Bialko**®, debe ser discontinuado.

#### **Hipotiroidismo**

En estudios clínicos, el hipotiroidismo, fue reportado en el 7% de los pacientes con diagnóstico de cáncer de riñón tratados con pazopanib y en el 5% de los pacientes con SPB. No se reportó ningún caso de hipotiroidismo en la rama de placebo. Se recomienda un monitoreo proactivo de la función tiroidea.

#### **Proteinuria**

En ensayos clínicos con pazopanib se han reportado casos de proteinuria. Se recomiendan análisis de orina en forma basal y en forma periódica durante el tratamiento y de estar clínicamente indicado un examen de proteínas en orina de 24 horas. Se debe interrumpir **Bialko**® y disminuir la dosis en pacientes con valores de proteínas en orina ≥3 gramos; y discontinuar el tratamiento con **Bialko**® en aquellos pacientes con repetición de los espisodios, aún habiendo disminuido la dosis.

#### **Enfermedad pulmonar intersticial (EPI)/Neumonitis**

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

#### **Neumotórax**

En los estudios clínicos con pazopanib en sarcoma de partes blandas avanzado, se han producido acontecimientos de neumotórax. Se debe vigilar en forma estrecha a los pacientes que están siendo tratados con pazopanib para detectar signos y síntomas de neumotórax.

#### **Infección**

Se han reportado con el uso de pazopanib infecciones serias (con o sin neutropenia), incluso algunas fatales. Se deben monitorear los pacientes en búsqueda de signos o síntomas de infección. Se deben tomar las medidas antifélicas apropiadas y considerar la interrupción o discontinuación del pazopanib en caso de infecciones serias.

#### **Aumento de la toxicidad con otras terapias antineoplásicas**

No está indicado el uso de **Bialko**® con otros agentes antineoplásicos. Los ensayos clínicos con pemtrexed y lapatinib se discontinuaron en forma precoz por el aumento de la toxicidad y mortalidad. Dentro de las toxicidades fatales se observaron: hemorragia pulmonar, hemorragia gastrointestinal y muerte súbita. No se estableció con estos agentes una combinación segura y efectiva.

#### **Lactosa**

Este medicamento contiene lactosa en su composición. Los pacientes con problemas de intolerancia o mala absorción a la glucosa o galactosa deben consultar antes de tomar este medicamento.

## **EMBARAZO**

### **Categoría D**

Pazopanib puede causar daño fetal cuando se lo administra a mujeres embarazadas. Basándose en el mecanismo de acción, pazopanib, puede tener efectos adversos sobre la reproducción. En estudios preclínicos en ratas y conejos, pazopanib, fue teratogénico, embriotóxico, fototóxico y abortivo.

No hay estudios clínicos adecuados y bien controlados de pazopanib en mujeres embarazadas. Si esta droga se usa durante el embarazo o la paciente se embaraza durante el tratamiento con **Bialko**®, se debe comunicar a la paciente el potencial daño para el feto. Las mujeres en edad fértil deben ser informadas para que eviten el embarazo mientras estén en tratamiento con **Bialko**®.

## **LACTANCIA**

No se sabe si la droga se excreta por la leche humana. Habida cuenta de que muchas drogas se excretan por la leche y teniendo en cuenta el potencial de reacciones adversas serias en los infantes que están amamantándose de madres en tratamiento con pazopanib, se debe tomar la decisión de discontinuar con la lactancia o discontinuar con la droga, teniendo en cuenta la importancia de la droga para la madre.

## **USO PEDIÁTRICO**

No se estableció la seguridad ni la eficacia de pazopanib en pacientes pediátricos. **Bialko**® no está indicado en pacientes pediátricos. Basándose en el mecanismo de acción de pazopanib, éste puede producir efectos severos sobre los órganos en desarrollo y sobre la maduración durante el desarrollo pos natal temprano. La administración de pazopanib a ratas jóvenes de menos de 21 días dio como resultado toxicidad en los pulmones, hígado, corazón y riñones y muerte con dosis significativamente menores a las clínicamente recomendadas o dosis toleradas en animales mayores. Pazopanib puede causar efectos adversos serios en el

desarrollo de órganos de pacientes pediátricos, particularmente en menores de dos años de edad.

**Bialko**® no se debe administrar a pacientes pediátricos menores de 2 años.

## USO GERIÁTRICO

En ensayos clínicos con pazopanib en el tratamiento del cáncer de riñón, el 33% de los pacientes tuvieron una edad  $\geq 65$  años. No se observaron diferencias en la seguridad y efectividad de pazopanib entre este grupo etario y pacientes menores. Sin embargo, los pacientes  $>60$  años pueden tener un riesgo mayor para el aumento de la ALAT  $>3 \times$ LSN. En los ensayos clínicos de SPB, 24% de los pacientes tuvieron una edad mayor o igual 65 años. Los pacientes  $\geq 65$  años tuvieron un incremento de la fatiga grado 3 o 4, hipertensión, disminución del apetito, y aumento en la ALAT o ASAT. Otros reportes de la experiencia clínica no identificaron diferencias entre las respuestas entre pacientes ancianos y jóvenes, pero algún aumento en la sensibilidad en pacientes mayores no puede ser descartado.

## INTERACCIONES

**Drogas que inhiben o inducen a las enzimas de la citocromo P450.**

Los estudios *in vitro* sugieren que el metabolismo oxidativo del pazopanib en los microsomas hepáticos humanos esta mediado, principalmente, por la CYP3A4 y en menor medida por la CYP1A2 y CYP2C8. De tal manera, que los inhibidores e inductores de la CYP3A4 pueden alterar el metabolismo del pazopanib.

### Inhibidores de la CYP3A4

La administración en forma conjunta de pazopanib con inhibidores de la CYP3A4 (por ej.: ketoconazol, ritonavir, claritromicina) aumenta las concentraciones de pazopanib y deben ser evitadas. La coadministración de múltiples dosis de pazopanib (400 mg) con múltiples dosis de 400 mg de ketoconazol, un potente inhibidor de la CYP3A4 y glicoproteína P (Pgp) dio como resultado un aumento de 1,7 veces en el ABC<sub>(0-24)</sub> y un aumento de 1,5 veces de la C<sub>max</sub> de pazopanib comparado contra el pazopanib que se administró como monoterapia.

La administración conjunta de 1.500 mg de lapatinib, sustrato e inhibidor débil de la CYP3A4, Pgp y potente inhibidor de la proteína de la resistencia del cáncer de mama (BCRP), con 800 mg de pazopanib dio como resultado un aumento entre el 50 y 60% en el ABC<sub>(0-24)</sub> y C<sub>max</sub> cuando se comparó con 800 mg de pazopanib únicamente.

Se debe considerar una medicación alternativa sin actividad sobre la citocromo o con una actividad mínima sobre la CYP3A4. Si la administración de un inhibidor de la CYP3A4 es indispensable, se debe disminuir la dosis de **Bialko**® a 400 mg. Se debe evitar el pomelo o el jugo de pomelo, ya que este inhibe la actividad de la CYP3A4 y puede aumentar la concentración de pazopanib en plasma.

### Inductores de la CYP3A4

Los inductores de la CYP3A4, como la rifampicina, pueden disminuir los valores plasmáticos del pazopanib. Se deben considerar medicaciones alternativas con potencial de inducción mínimo o carente de este. No se debe utilizar **Bialko**® si no se puede evitar el uso crónico de inductores de la CYP3A4.

### Drogas que inhiben a los transportadores

Los estudios *in vitro* sugieren que el pazopanib es un sustrato de la Pgp y la BCRP. Sin embargo, la absorción y subsiguiente eliminación del pazopanib no esta influenciada por productos que afecten a la Pgp y BCRP.

El tratamiento concomitante con inhibidores de la Pgp o BCRP debe ser evitado debido al riesgo de aumento de exposición al pazopanib, por lo que debe considerarse la selección de medicamentos alternativos sin, o con mínima, actividad sobre la Pgp.

**Efectos del pazopanib sobre los sustratos de la citocromo** Los resultados de estudios de interacción droga-droga en pacientes con cáncer sugieren que el pazopanib es un inhibidor débil de la CYP3A4, CYP2C8, y CYP2D6 (*in vivo*), pero que no tiene efecto sobre CYP1A2, CYP2C9 o CYP2C19.

No se recomienda el uso concomitante de **Bialko**® con agentes con una ventana terapéutica estrecha que se metabolizan por las CYP3A4, CYP2D6 o CYP2C8. La administración concomitante puede dar como resultado la inhibición en el metabolismo de estos productos y producir eventos adversos serios.

### Efectos del uso concomitante de pazopanib y simvastatina

Se reportó, con el uso concurrente de pazopanib y simvastatina, aumento en la incidencia de la toxicidad a nivel de las transaminasas (ALAT). Si un paciente que recibe ambas medicaciones desarrolla aumento en ALAT, se deben seguir las recomendaciones para la modificación de dosis de **Bialko**® o considerar alternativas al pazopanib. También, se puede considerar, la discontinuación de la simvastatina. No existen datos suficientes para evaluar el riesgo de la administración concomitante de estatinas alternativas y pazopanib.

### Drogas que aumentan el pH gástrico

En estudios de interacción de drogas en pacientes con tumores sólidos, la administración concomitante de pazopanib con esomeprazol, un inhibidor de la bomba de protones, disminuyó la exposición de pazopanib aproximadamente en un 40% (ABC y C<sub>max</sub>). Por lo tanto, el uso concomitante de pazopanib con drogas que aumentan el pH gástrico debe ser evitado. De ser necesaria este tipo de medicación, se debe considerar el uso de antiácidos en lugar de inhibidores de la bomba de protones o antagonistas de los receptores H2. La toma separada por varias horas de los antiácidos y el pazopanib puede evitar la disminución en la exposición de pazopanib.

### Otras interacciones

Estudios *in vitro*, con microsomas hepáticos humanos, demostraron que pazopanib inhibe la actividad de las enzimas de la citocromo 1A2, 3A4, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 y 2E1. La potencial inducción de la CYP3A4 humana fue demostrada *in vitro* por el ensayo de PXR (ensayo del receptor de pregnano X). Estudios clínicos farmacológicos demostraron, que una dosis de pazopanib (800 mg/día) no tiene efectos clínicos relevantes sobre los parámetros farmacocinéticos de la cafeína (sustrato de la CYP1A2), warfarina (sustrato de la CYP2C9) ni del omeprazol (sustrato CYP2C19) en los pacientes con cáncer. Se reportó un aumento del ABC y C<sub>max</sub> del midazolam (sustrato de la CYP3A4) aproximadamente en un 30% y un aumento del 33% al 64% en la relación de dextrometorfano a dextrometorfano en orina luego de la administración oral de dextrometorfano (sustrato de la CYP2D6). La administración conjunta de pazopanib 800 mg/día y paclitaxel 80 mg/m<sup>2</sup> (sustrato de la CYP3A4 y CYP2C8) una vez por semana aumentó el ABC y C<sub>max</sub> del paclitaxel en un 26% y 31%, respectivamente.

Los estudios *in vitro*, demostraron que pazopanib inhibe a la UGT1A1 y a la OATP1B1, con un IC50s de 1,2 y 0,79 mcM, respectivamente.

El pazopanib puede aumentar las concentraciones de drogas que son eliminadas por la UGT1A1 y OATP1B1.

## Farmacogenómica

Pazopanib puede aumentar los valores totales de bilirrubina. Estudios *in vitro* demostraron que el pazopanib inhibe a la UGT1A1, que conjuga a la bilirrubina con ácido glucurónico para su eliminación.

## CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS Y DETERIORO DE LA FERTILIDAD

No se realizaron estudios de carcinogenicidad con pazopanib. Sin embargo, en la semana decimotercera del estudio en ratones, se observaron lesiones proliferativas en el hígado, con focos de eosinofilia en dos hembras y un caso de adenoma en otra hembra con una dosis de 1.000 mg/kg/día (aproximadamente 2,5 veces la exposición humana basado en el ABC).

Pazopanib no indujo mutaciones en el ensayo de mutagénesis de Ames y no fue clastogénica en el ensayo de citogenética (*in vitro*), ni en el ensayo de micronúcleo de ratas (*in vivo*).

Pazopanib puede deteriorar la fertilidad en humanos. En ratas hembras, la fertilidad esta disminuida, donde se incluye el aumento en las pérdidas de la pre implantación, pérdida y resorciones precoces (dosis  $\geq 30$  mg/kg/día, aproximadamente 0,4 veces la exposición clínica basándose en el ABC). Las resorciones de la camada se observaron con una dosis de 300 mg/kg/día (aproximadamente 0,8 veces la exposición clínica basándose en el ABC). Las pérdidas pos implante, embrioletaidad y disminución del peso fetal se reportó en hembras cuando se les administró dosis de  $\geq 10$  mg/kg/día (aproximadamente 0,3 veces la exposición clínica humana basándose en el ABC). Se notó en ratones la disminución del cuerpo lúteo y el aumento de los quistes cuando se les administró dosis de  $\geq 100$  mg/kg/día durante trece semanas y atrofia de ovario en ratas cuando se les dio una dosis de  $\geq 300$  mg/kg/día durante 26 semanas (aproximadamente 1,3 y 0,85 veces la exposición en humanos basándose en el ABC). También se reportó la disminución del cuerpo lúteo en monas con una dosis de 500 mg/kg/día por mas de 34 semanas (aproximadamente 0,4 veces la exposición en humanos basándose en el ABC).

El pazopanib no afecta el apareamiento o la fertilidad en ratas macho. Sin embargo, se reportaron disminución en la tasa de producción de espermia y espermatozoides testiculares con una dosis de  $\geq 3$  mg/kg/día, los espermatozoides en el epidídimo con una dosis de  $\geq 30$  mg/kg/día y la motilidad de la espermia con una dosis de  $\geq 100$  mg/kg/día luego de quince semanas de tratamiento. Luego de 15 y 26 semanas, se reportó una disminución en el peso de los testículos y del epidídimo con una dosis de  $\geq 30$  mg/kg/día (aproximadamente 0,35 veces la exposición clínica basada en el ABC). También se observó atrofia y degeneración de los testículos, con aspermia, hipospermia y cambios cribriformes en el epidídimo. 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 incluyeron fertilidad femenina reducida, pérdida pre y post-implantación aumentada, resorciones tempranas, mortalidad embrional, disminución del peso corporal fetal y malformación cardiovascular.

En roedores también se observó disminución del cuerpo lúteo, aumento de quistes y atrofia de ovarios.

En un estudio de fertilidad en ratas macho no hubo efecto sobre el apareamiento o la fertilidad, pero se observaron disminuciones en el peso del testículo y del epidídimo, con reducciones en las tasas de producción de espermia, movilidad del espermia y concentraciones de espermia testicular, observados a exposiciones 0,3 veces la exposición en humanos en base al ABC.

## EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD DE CONDUCIR VEHÍCULOS Y OPERAR MAQUINARIAS

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 del pazopanib. Se debe tener en cuenta el estado clínico del paciente y el perfil de reacciones adversas 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 mareo, cansancio o debilidad.

## REACCIONES ADVERSAS

Habida cuenta de que los ensayos clínicos son conducidos en una amplia variedad de condiciones, la tasa de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de una droga no se pueden comparar con la frecuencia de otros ensayos clínicos y no reflejan la frecuencia observada en la práctica clínica.

Las reacciones adversas serias que se pueden observar con pazopanib son: toxicidad hepática; prolongación del intervalo QT y *torsades de pointes*; disfunción cardíaca; eventos hemorrágicos; eventos tromboembólicos arteriales y venosos; microangiopatía trombótica; fistula y perforación gastrointestinal; síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible; hipertensión; infección; aumento de toxicidad con otras terapias oncológicas.

### Cáncer de riñón

La seguridad de pazopanib fue evaluada en 977 pacientes como monoterapia (dentro de ensayos clínicos) y 586 pacientes fuera de ensayos clínicos. Con un tiempo medio de seguimiento de 7,4 meses (rango 0,1 a 27,6 meses), las reacciones adversas más comunes ( $\geq 20\%$ ) fueron: diarrea, hipertensión, cambios en el color del pelo, náuseas, fatiga, anorexia y vómitos.

La siguiente tabla describe el perfil de seguridad de pazopanib en 290 pacientes con cáncer de riñón que participaron en estudios clínicos aleatorios, doble ciego, contra placebo, con una duración media de 3,8 meses (rango 0 a 22 meses). El 42% de los pacientes que recibieron pazopanib requirieron una interrupción en la dosis. El 36% de los pacientes con pazopanib requirieron una reducción en la dosis.

### REACCIONES ADVERSAS ( $\geq 10\%$ ) EN PACIENTES CON CÁNCER DE RIÑÓN

REACCIONES ADVERSAS	PAZOPANIB			PLACEBO		
	N = 290			N = 145		
	Todos los grados (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
Diarrea	52	3	<1	9	<1	0
Hipertensión	40	4	0	10	<1	0
Cambios en el color del pelo	38	<1	0	3	0	0
Náuseas	26	<1	0	9	0	0
Anorexia	22	2	0	10	<1	0
Vómitos	21	2	<1	8	2	0
Fatiga	19	2	0	8	1	1
Astenia	14	3	0	8	0	0
Dolor abdominal	11	2	0	1	0	0
Cefalea	10	0	0	5	0	0

Otras reacciones adversas que fueron reportadas en pacientes tratados con pazopanib (más que con placebo) y que ocurrieron con una frecuencia <10% fueron: alopecia; dolor de pecho; disgeusia; dispepsia; disfonía; edema facial; eritrodismatosis palmo-plantar (síndrome mano-pie); proteinuria; erupción; despigmentación de la piel y disminución de peso.

Además, otras reacciones adversas fueron reportadas en pacientes con cáncer de riñón en distintos ensayos clínicos: desórdenes músculo-esqueléticos y del tejido conectivo: artralgia, espasmos musculares.

## Diarrea

Este es un efecto frecuente y su intensidad es de leve a moderada en los ensayos clínicos de cáncer de riñón y SPB. Se debe instruir a los pacientes en el manejo de la diarrea, sobre todo si ésta es de moderada a severa.

## Aumento de la lipasa

En pacientes con cáncer de riñón se observó un aumento de la lipasa de un 27% (48/181). En los ensayos clínicos de pazopanib, se reportó pancreatitis clínica en <1% de los pacientes (4/586).

## Neumotórax

Se reportó neumotórax en 2/290 pacientes tratados con pazopanib (cáncer de riñón), mientras que en los pacientes con SPB, ocurrió en el 3% de los casos (8/240).

## Bradicardia

En los estudios clínicos de pazopanib (cáncer de riñón) se reportó bradicardia (signos clínicos <60 latidos/minuto) en el 19% (52/280) de los pacientes tratados con pazopanib. En los ensayos clínicos de SPB, se reportó bradicardia en el 19% (45/238).

## EXPERIENCIA POSTERIOR A LA COMERCIALIZACIÓN

Los siguientes eventos adversos fueron identificados luego de la aprobación de pazopanib. Habida cuenta de que estas reacciones fueron reportadas en forma voluntaria, no siempre es posible estimar la frecuencia o la relación causal a la exposición de la droga.

Desórdenes gastrointestinales: Pancreatitis

## SOBREDOSIFICACIÓN

Se evaluaron dosis de hasta 2.000 mg en los ensayos clínicos. En algunos de estos se reportaron como toxicidad limitante de dosis a la fatiga grado 3 e hipertensión grado 3, ambas reportadas, en 1/3 pacientes con una dosis de 2.000 mg/día y 1.000 mg/día, respectivamente.

El tratamiento para la sobredosis de pazopanib consiste en medidas de soporte. No hay un antídoto específico para la sobredosis de pazopanib.

No se espera que la hemodiálisis aumente la eliminación de pazopanib, ya que esta no se excreta en forma significativa por los riñones y tiene una alta 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:

0800-444-8694

(011) 4962-6666 / 2247

Centro Nacional de Intoxicaciones Hospital A. Posadas:

0-800-333-0160

(011) 4654-6648 / 4658-7777

## PRESENTACIONES

**Bialko®** 200mg: Envases conteniendo 30 y 120 comprimidos recubiertos.

**Bialko®** 400mg: Envases conteniendo 30 y 60 comprimidos recubiertos.

## CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Consérvese a temperatura ambiente entre 15 °C y 30 °C.

## NOTIFICACIÓN DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS

Si considera que alguno de los efectos adversos es grave o no está mencionado en este prospecto, informe a:

**Bioprofarma Bagó S.A.**

(011) 4016-6200

farmacovigilancia@bioprofarma.com

Ante cualquier inconveniente con el producto usted puede también llamar o completar la ficha que se encuentra en la web de:

**ANMAT**

0800-333-1234.

Este medicamento debe usarse únicamente hasta la fecha de vencimiento indicada en el envase.

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.

MANTÉNGASE ÉSTE Y CUALQUIER OTRO MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

**Dirección Técnica:** Pablo G. Contino - Farmacéutico.

Elaborado en: Ernesto de las Carreras N° 2469/71 esquina Uruguay N° 3688, Becar, San Isidro, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°: 57926.

Prospecto Aprobado por la ANMAT Disp. N° 9954/19.

**Código:** 480PR/2

**Fecha de última revisión:** Agosto 2020



**Bioprofarma Bagó S.A.**

Terrada 1270 (C1416ARD), CABA, Argentina

Tel.: (54 11) 4016-6200 Fax: (54 11) 4016-6222

**www.bioprofarma.com**

**farmacovigilancia@bioprofarma.com**

## ANORMALIDADES DE LABORATORIO (>10%) EN PACIENTES CON CÁNCER DE RIÑÓN QUE RECIBIERON PAZOPANIB

PARÁMETROS	PAZOPANIB			PLACEBO		
	N = 290			N = 145		
	Todos los grados (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
<b>Hematológicos</b>						
Leucopenia	37	0	0	6	0	0
Neutropenia	34	1	<1	6	0	0
Trombocitopenia	32	<1	<1	5	0	<1
Linfopenia	31	4	<1	24	1	0
<b>Química</b>						
Aumento ALAT	53	10	2	22	1	0
Aumento ASAT	53	7	<1	19	<1	0
Aumento glucosa	41	<1	0	33	1	0
Aumento de la bilirrubina total	36	3	<1	10	1	<1
Disminución del fósforo	34	4	0	11	0	0
Disminución del sodio	31	4	1	24	4	0
Disminución del magnesio	26	<1	1	14	0	0
Disminución en la glucosa	17	0	<1	3	0	0

## Sarcoma de partes blandas

La seguridad de pazopanib fue evaluada en 382 pacientes con SPB avanzado, con una duración media del tratamiento de 3,6 meses (rango 0 a 53). Las reacciones adversas más comunes fueron (>20%): fatiga, diarrea, náuseas, disminución de peso, hipertensión, disminución del apetito, vómitos, dolor por tumor, cambios en el color del pelo, dolor músculo-esquelético, cefalea, disgeusia, disnea e hipopigmentación de la piel.

La siguiente tabla refleja el perfil de seguridad de pazopanib en 240 pacientes con SPB que participaron en estudios clínicos aleatorios, doble ciego, contra placebo. La duración media del tratamiento fue de 4,5 meses (rango 0 a 24). El 58% de los pacientes que recibieron pazopanib requirió interrupción en la dosis, 38% de los pacientes disminución en la dosis y 17% debió discontinuar el tratamiento por reacciones adversas.

## REACCIONES ADVERSAS MÁS COMUNES QUE OCURRIERON EN ≥10% DE LOS PACIENTES QUE RECIBIERON PAZOPANIB.

REACCIONES ADVERSAS	PAZOPANIB			PLACEBO		
	N = 290			N = 123		
	Todos los grados (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
Fatiga	65	13	1	48	4	1
Diarrea	59	5	0	15	1	0
Náuseas	56	3	0	22	2	0
Disminución de peso	48	4	0	15	0	0
Hipertensión	42	7	0	6	0	0
Disminución del apetito	40	6	0	19	0	0
Cambios en el color del pelo	39	0	0	2	0	0
Vómitos	33	3	0	11	1	0
Dolor en la zona del tumor	29	8	0	21	7	2
Disgeusia	28	0	0	3	0	0
Cefalea	23	1	0	8	0	0
Dolor músculo esquelético	23	2	0	20	2	0
Mialgia	23	2	0	9	0	0
Dolor gastrointestinal	23	3	0	9	4	0
Disnea	20	5	<1	17	5	1
Erupción exfoliativa	18	<1	0	9	0	0
Tos	17	<1	0	12	<1	0
Edema periférico	14	2	0	9	2	0
Mucositis	12	2	0	2	0	0
Alopecia	12	0	0	1	0	0
Vértigo	11	1	0	4	0	0
Desórdenes de la piel	11	2	0	1	0	0
Hipopigmentación de la piel	11	0	0	0	0	0
Estomatitis	11	<1	0	3	0	0
Dolor de pecho	10	2	0	6	0	0

Otras reacciones adversas observadas (>5%) que ocurren en más de un 2% respecto de la rama del placebo fueron: insomnio, hipotiroidismo, disfonía, epistaxis, disfunción del ventrículo izquierdo, dispepsia, xerostomía, escalofríos, visión borrosa, y desórdenes ungueales.

## ANORMALIDADES DE LABORATORIO QUE OCURRIERON CON UNA FRECUENCIA >10% EN PACIENTES QUE RECIBIERON PAZOPANIB PARA EL TRATAMIENTO DE SPB.

PARÁMETROS	PAZOPANIB			PLACEBO		
	N = 240			N = 123		
	Todos los grados (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
<b>Hematológicos</b>						
Leucopenia	44	1	0	15	0	0
Linfopenia	43	10	0	36	9	2
Trombocitopenia	36	3	1	6	0	0
Neutropenia	33	4	0	7	0	0
<b>Química</b>						
Aumento ASAT	51	5	3	22	2	0
Aumento ALAT	46	8	2	18	2	1
Aumento glucosa	45	<1	0	35	2	0
Disminución de la albúmina	34	1	0	21	0	0
Aumento de la fosfatasa alcalina	32	3	0	23	1	0
Disminución del sodio	31	4	0	20	3	0
Aumento de la bilirrubina total	29	1	0	7	2	0
Aumento del potasio	16	1	0	11	0	0