



"2016- Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº **3791**,

BUENOS AIRES, **13 ABR 2016**

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-002006-16-8 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIO KEMEX S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada PAZOPANIB KEMEX / PAZOPANIB, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDO RECUBIERTO, PAZOPANIB 400 mg, aprobada por Certificado Nº 57.484.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición Nº: 5904/96 y Circular Nº 4/13.

Que por Disposición A.N.M.A.T. Nº 680/13 se adoptó el SISTEMA DE GESTION ELECTRONICA CON FIRMA DIGITAL para el trámite de SOLICITUD DE INSCRIPCION EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM) encuadrada en el Artículo 3º del Decreto Nº 150/92



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 3791

(t.o. 1993) para ingredientes activos (IFA'S) de origen sintético y semisintético, otorgándose certificados firmados digitalmente.

Que a fojas 297 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y Decreto N° 101/15 de fecha 16 de Diciembre de 2015.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase los proyectos de prospectos de fojas 191 a 216, 225 a 250 y 259 a 284 e información para el paciente de fojas 217 a 224, 251 a 258 y 285 a 292, desglosando de fojas 191 a 216 y 217 a 224, para la Especialidad Medicinal denominada PAZOPANIB KEMEX / PAZOPANIB, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDO RECUBIERTO, PAZOPANIB 400 mg, propiedad de la firma LABORATORIO KEMEX S.A.

ARTICULO 2º. - Extiéndase por la Dirección de Gestión de Información Técnica, el Certificado actualizado N° 57.484 consignando lo autorizado por el artículo precedente, cancelándose la versión anterior.



"2016 - Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 3797

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de copia autenticada de la presente Disposición. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-002006-16-8

DISPOSICIÓN N°

3797

Jfs


Dr. ROBERTO LEDESMA
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.



3797

PROYECTO DE PROSPECTO

CITRAK® PAZOPANIB 200 mg – 400 mg Comprimidos Recubiertos

Industria Argentina

Venta bajo Receta Archivada

FORMULA CUALITATIVA y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto 200 mg contiene:

Pazopanib (como Pazopanib Clorhidrato)	200,000 mg
Lactosa	66,129 mg
Almidón glicolato sódico	19,200 mg
Povidona	16,000 mg
Dióxido de silicio coloidal	2,500 mg
Estearato de magnesio	3,200 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa	2,125 mg
Talco	1,000 mg
Polietilenglicol	2,000 mg
Dióxido de titanio (CI: 77891)	1,125 mg
Oxido férrico rojo (CI: 77491)	0,050 mg

Cada comprimido recubierto 400 mg contiene:

Pazopanib (como Pazopanib Clorhidrato)	400,000 mg
Lactosa	132,360 mg
Almidón glicolato sódico	38,400 mg
Povidona	32,000 mg
Dióxido de silicio coloidal	5,000 mg
Estearato de magnesio	6,400 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa	4,250 mg
Talco	2,000 mg
Polietilenglicol	4,000 mg
Dióxido de titanio (CI: 77891)	2,250 mg

Indicaciones terapéuticas

Carcinoma de Células Renales (CCR)

Citrak® 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.

LABORATORIO KEMEX S.A.
NATALIA ALONSO
M.N. 14871
DIRECTORA TÉCNICA

LABORATORIO KEMEX S.A.
HORACIO M. ROTTA
APODERADO

3797



Sarcoma de Tejidos Blandos (STB)

Citrak® 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 solamente se ha establecido para ciertos subtipos histológicos de tumores de STB.

Propiedades Farmacodinámicas

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 CI_{50} 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 PDGFR- β en las células. *In vivo*, pazopanib inhibió la fosforilación de VEGFR-2 inducida por VEGF en los pulmones de ratón, la angiogénesis en varios modelos animales y el crecimiento de múltiples 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 $\mu\text{g/ml}$ tras una mediana de 3,5 horas (intervalo 1,0-11,9 horas) y se obtuvo un $AUC_{0-\infty}$ de aproximadamente 650 ± 500 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$. La dosis diaria produjo un aumento de entre 1,23 a 4 veces el AUC_{0-T} . 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 (0-72) 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 $\mu\text{g/ml}$. Los estudios *in vitro* sugieren que pazopanib es sustrato de P-gp y BCRP.

LABORATORIO KEMEX S.A.
NATALIA ALONSO
M.N. 14071
DIRECTORA TÉCNICA

LABORATORIO KEMEX S.A.
HORACIO M. ROTTA
APODERADO

3797



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 de 10 a 20 veces menos activos. Por tanto, la actividad de pazopanib depende principalmente de la exposición a la molécula original.

Eliminación

Pazopanib se elimina lentamente, con una semivida media de 30,9 horas tras la administración de la dosis recomendada de 800 mg. La eliminación se produce principalmente a través de las heces; la eliminación renal representa < 4 % de la dosis administrada.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal: los resultados indican que menos del 4 % de la dosis de pazopanib administrada oralmente se excreta en la orina como pazopanib y metabolitos. Los resultados de un modelo farmacocinético poblacional (datos de individuos con valores del aclaramiento de creatinina entre 30,8 ml/min y 150 ml/min) indicaron que es improbable que la insuficiencia renal tenga un efecto clínicamente relevante en la farmacocinética de pazopanib. No se requieren ajustes de la dosis en pacientes con aclaramiento de creatinina superior a 30 ml/min. Se recomienda tener precaución en los pacientes con aclaramiento de creatinina inferior a 30 ml/min debido a que no hay experiencia del uso de pazopanib en esta población de pacientes

Insuficiencia hepática:

Leve:

La mediana de la C_{max} y el AUC (0-24 h) 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 mediana de C_{max} y AUC (0-24) 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 (0-24) en estado estacionario tras la administración de 200 mg de pazopanib una vez al día en pacientes con insuficiencia hepática grave, fueron aproximadamente el 18 % y el 15 % respectivamente de los valores de las medianas tras la administración de 800 mg una vez al día en pacientes con función hepática normal. En base a la disminución de la exposición y la reserva hepática limitada, pazopanib no está recomendado en

LABORATORIO KEMEX S.A.
NATALIA ALONSO
M.N. 14671
DIRECTORA TÉCNICA

LABORATORIO KEMEX S.A.
HORACIO M. ROTTA
APODERADO

3797



pacientes con insuficiencia hepática grave (definida como bilirrubina total $> 3 \times$ 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 ₍₀₋₂₄₎ (µg x hr/ml)	Dosis recomendada
Función hepática normal	800 mg una vez al día	52,0 (17,1-85,7)	888,2 (345,5-1482)	800 mg una vez al día
Insuficiencia hepática leve	800 mg una vez al día	33,5 (11,3-104,2)	774,2 (214,7-2034,4)	800 mg una vez al día
Insuficiencia hepática moderada	200 mg una vez al día	22,2 (4,2-32,9)	256,8 (65,7-487,7)	200 mg una vez al día
Insuficiencia hepática grave	200 mg una vez al día	9,4 (2,4-24,3)	130,6 (46,9-473,2)	No está recomendado

Posología y forma de administración

El tratamiento con Citrak[®] sólo debe ser iniciado por un médico experimentado en la 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.

LABORATORIO KEMEX S.A.
NATALIA ALONSO
M.F. 14071
DIRECTORA TÉCNICA

LABORATORIO KEMEX S.A.
HORACIO M. ROTTA
APODERADO



7794

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, al 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 dosis recomendada es de 800 mg de pazopanib 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 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 niveles de ALT).

Forma de administración

Pazopanib se debe tomar sin alimentos, al menos una hora antes o dos horas después de las comidas. Citrak® comprimidos recubiertos con película se deben tomar enteros con agua y no se deben romper o machacar. En caso de omisión de una dosis, ésta no debe ser tomada si faltan menos de 12 horas para la siguiente toma.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Advertencias y precauciones especiales de empleo

Toxicidad Hepática y Disfunción hepática

Se han notificado casos de insuficiencia hepática (incluyendo víctimas mortales) durante el uso de pazopanib. La administración de pazopanib 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 pazopanib 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 pazopanib 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.)

Pazopanib 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 pazopanib, 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.

LABORATORIO KEMEX S.A.
NATALIA ALONSO
M.N. 14071
DIRECTORA TECNICA

LABORATORIO KEMEX S.A.
HORACIO M. ROTTA
APODERADO

3797



Se deben monitorizar las pruebas hepáticas en suero antes de iniciar el tratamiento con pazopanib 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 entre 3 x LSN y 8 x límite superior de la normalidad (LSN) pueden continuar el tratamiento con pazopanib con una monitorización semanal de la función hepática hasta que las transaminasas vuelvan al Grado 1 o a la situación inicial.
- Los pacientes con elevaciones de las transaminasas > 8 x LSN deben interrumpir el tratamiento con pazopanib hasta que vuelvan al Grado 1 o a la situación inicial. Si el beneficio potencial de reiniciar el tratamiento con pazopanib se considera mayor que el riesgo de hepatotoxicidad, se puede reiniciar el tratamiento con pazopanib con una dosis reducida de 400 mg al día y realizar pruebas hepáticas en suero semanalmente durante 8 semanas. Si después de reiniciar el tratamiento con pazopanib se repiten las elevaciones de transaminasas > 3 x LSN, se debe interrumpir permanentemente el tratamiento con pazopanib.
- Si se producen simultáneamente elevaciones de las transaminasas > 3 x LSN con elevaciones de bilirrubina > 2 x LSN, se debe interrumpir permanentemente el tratamiento con pazopanib. Se debe monitorizar a los pacientes hasta que los valores vuelvan al Grado 1 o a la situación inicial. Pazopanib es un inhibidor de UGT1A1. En pacientes con Síndrome de Gilbert, puede aparecer hiperbilirrubinemia indirecta (no conjugada) leve. En los pacientes con hiperbilirrubinemia indirecta leve, conocida o posible Síndrome de Gilbert, las elevaciones de ALT > 3 x LSN deben ser manejadas siguiendo las recomendaciones indicadas en caso de elevaciones aisladas de ALT.

El uso concomitante de pazopanib y simvastatina incrementa el riesgo de elevaciones en la ALT y se debe realizar con precaución y estrecha vigilancia (*ver Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción*). No se dispone de datos suficientes para analizar el riesgo de la administración concomitante de pazopanib y otras estatinas.

Los pacientes mayores de 60 años pueden presentar mayor riesgo de incremento de la ALT, de moderada (> 3 x LSN) a grave (> 8 x LSN).

Hipertensión

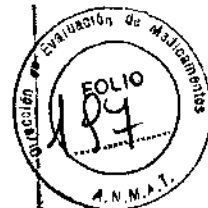
En estudios clínicos con pazopanib, se han producido casos de hipertensión incluyendo episodios sintomáticos de presión arterial elevada recientemente diagnosticado (crisis hipertensiva). La presión sanguínea debe estar bien controlada antes de iniciar el tratamiento con pazopanib. Se debe monitorizar la hipertensión de los pacientes y controlar su presión arterial al poco tiempo de iniciar el tratamiento con pazopanib (no más de una semana después) y frecuentemente luego.

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 pazopanib (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 pazopanib (interrupción y reinicio con dosis reducida siguiendo el criterio clínico). Se debe interrumpir el tratamiento con pazopanib si existe evidencia de crisis hipertensiva o si la hipertensión arterial es grave y persiste a pesar de la terapia antihipertensiva y la reducción de dosis de pazopanib.

LABORATORIO KEMEX S.A.
NATALIA ALONSO
M.N. 14971
DIRECTORA TÉCNICA

LABORATORIO KEMEX S.A.
HORACIO M. RÖTTA
APODERADO

3797



Síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES)/ Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (RPLS)

Se han notificado casos de PRES/RPLS asociados al uso de pazopanib. El PRES/RPLS puede presentarse en forma de cefalea, hipertensión, convulsiones, letargia, confusión, ceguera y otras alteraciones visuales y neurológicas, pudiendo ser mortal. Los pacientes que desarrollen PRES/RPLS deben interrumpir definitivamente el tratamiento con pazopanib.

Disfunción cardíaca/Fallo cardíaco

Se deben tener en cuenta los riesgos y beneficios de pazopanib antes de iniciar el tratamiento en pacientes con disfunción cardíaca preexistente. 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 ensayos clínicos con pazopanib, se han producido acontecimientos de disfunción cardíaca como insuficiencia cardíaca congestiva y disminución de la FEVI.

Factores de riesgo: La hipertensión podría exacerbar la disfunción cardíaca en pacientes con riesgos a través de un incremento de la poscarga cardíaca. El tratamiento previo con antraciclina puede ser un factor de riesgo de disfunción cardíaca.

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 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, incluyendo la exposición previa a antraciclina.

Prolongación del intervalo QT y Torsade de Pointes

En ensayos clínicos con pazopanib 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 pazopanib se recomienda la monitorización basal y periódica de los electrocardiogramas y el mantenimiento de los niveles de electrolitos (ej. calcio, magnesio, potasio) dentro de los rangos normales.

Eventos trombóticos arteriales

En ensayos clínicos con pazopanib se observaron casos de infarto de miocardio, accidente cerebrovascular isquémico y accidente isquémico transitorio. Se han observado acontecimientos fatales. Pazopanib se debe usar con precaución en pacientes que presenten un mayor riesgo de padecer cualquiera de estos acontecimientos o que hayan tenido un historial clínico de acontecimientos trombóticos. Pazopanib no se ha estudiado en pacientes que hayan presentado un acontecimiento de este tipo en los 6 meses previos al inicio del tratamiento con pazopanib, y no debe emplearse en estos pacientes. Se debe tomar una decisión en cuanto al tratamiento en base a la evaluación individual del beneficio/riesgo de los pacientes.

Eventos tromboembólicos venosos

En los estudios clínicos con pazopanib 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 %).

LABORATORIO KEMEX S.A.
NATALIA ALONSO
M.N. 14071
DIRECTORA TÉCNICA

LABORATORIO KEMEX S.A.
HORACIO M. ROTTA
APODERADO

Microangiopatía trombótica

Se han notificado casos de microangiopatía trombótica (MAT), incluyendo púrpura trombocitopénica trombótica (PTT) y síndrome urémico hemolítico (SUH), en ensayos clínicos de pazopanib en monoterapia, en combinación con bevacizumab, y en combinación con Topotecan.

Los pacientes que desarrollen MAT deben interrumpir definitivamente el tratamiento con pazopanib. 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.

Eventos hemorrágicos

En ensayos clínicos con pazopanib se han notificado acontecimientos hemorrágicos. Se han producido acontecimientos hemorrágicos con desenlace fatal. No se recomienda utilizar pazopanib 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 los estudios clínicos con pazopanib se han producido casos de perforación gastrointestinal o fistula.

Pazopanib se debe utilizar con precaución en pacientes con riesgo de perforaciones gastrointestinales o fistula.

Cicatrización de heridas

No se han realizado estudios formales sobre el efecto de pazopanib 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 pazopanib debe interrumpirse durante al menos 7 días antes de una intervención quirúrgica programada. La decisión de reanudar el tratamiento con pazopanib después de la cirugía debe basarse en el juicio clínico de cicatrización adecuada. Se debe interrumpir el tratamiento con pazopanib en pacientes con dehiscencia de la herida.

Hipotiroidismo

En ensayos clínicos con pazopanib 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 pazopanib. Se debe vigilar estrechamente a todos los pacientes para detectar signos y síntomas de disfunción tiroidea durante el tratamiento con pazopanib. Se debe realizar un seguimiento periódico de la función tiroidea y tratarla como una práctica médica estándar.

Proteinuria

En ensayos clínicos con pazopanib se han notificado casos de de proteinuria. Se recomienda analizar los valores iniciales y realizar análisis de orina durante el tratamiento – con seguimiento de proteinuria de 24 horas según indicación clínica- así como vigilar a los pacientes en caso de empeoramiento de la proteinuria. Se debe interrumpir el tratamiento con pazopanib y reducir la dosis en caso de proteinuria de 24 horas \geq 3 gramos; discontinuar pazopanib si se reiteran los episodios a pesar de la reducción en la dosis.

Enfermedad pulmonar intersticial (EPI) / Neumonitis

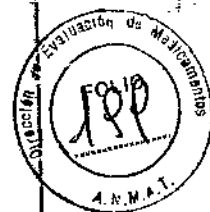
Se ha reportado EPI / neumonitis, que puede ser mortal, en asociación con pazopanib.

En los ensayos clínicos, EPI / neumonitis se produjo en el 0,1% de los pacientes tratados con pazopanib.

LABORATORIO KEMEX S.A.
NATALIA ALONSO
M.F. 14071
DIRECTORA TÉCNICA

LABORATORIO KEMEX S.A.
HORACIO M. ROTTA
APODERADO

3797



Se debe monitorear a los pacientes por síntomas pulmonares indicativos de EPI / neumonitis y discontinuar el tratamiento con pazopanib en pacientes que desarrollen EPI o neumonitis.

Neumotórax

En los estudios clínicos con pazopanib 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 pazopanib para detectar signos y síntomas de neumotórax.

Aumento de la Toxicidad en los órganos en desarrollo

La seguridad y eficacia de pazopanib en pacientes pediátricos no ha sido establecida. Pazopanib no está indicado para su uso en pacientes pediátricos. Basándose en su mecanismo de acción, pazopanib puede tener graves efectos sobre el crecimiento y la maduración de órganos durante el desarrollo postnatal temprano.

La administración de pazopanib a ratas jóvenes de menos de 21 días de edad resultó en toxicidad para los pulmones, el hígado, el corazón y los riñones y en la muerte a dosis significativamente más bajas que la dosis clínicamente recomendada o dosis tolerada en animales de mayor edad. Pazopanib puede potencialmente causar efectos adversos graves en el desarrollo de órganos en pacientes pediátricos, sobre todo en pacientes menores de 2 años de edad, por lo que Citrak[®] no se debe administrar a pacientes pediátricos menores de 2 años.

Infecciones

Se han notificado casos de infecciones graves (con o sin neutropenia), en ocasiones con desenlace mortal. Se debe monitorear a los pacientes en busca de signos y síntomas de infección, instaurar sin demora el tratamiento apropiado y considerar la interrupción o la discontinuación de pazopanib en caso de infecciones serias.

Combinación con otros tratamientos anti cancerígenos sistémicos

Los ensayos clínicos de pazopanib 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. Citrak[®] no está indicado para su uso con otras terapias oncológicas.

Embarazo

En estudios preclínicos en animales se ha observado toxicidad reproductiva. Si se usa pazopanib durante el embarazo, o si la paciente se queda embarazada durante el tratamiento con pazopanib, 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 pazopanib.

Interacciones

Se debe evitar el tratamiento concomitante con inhibidores potentes de CYP3A4, glicoproteína-P (P-gp) o de la proteína resistente al cáncer de mama (BCRP) debido al riesgo de una mayor exposición a pazopanib. Se recomienda hacer una selección alternativa de medicamentos concomitantes que no tengan potencial de inhibir o presenten un potencial mínimo de inhibir CYP3A4, P-gp o BCRP.

Se debe evitar el tratamiento concomitante con inductores de CYP3A4 debido al riesgo de disminuir la exposición a pazopanib.

Se han observado casos de hiperglucemia durante el tratamiento concomitante con ketoconazol.

LABORATORIO KEMEX S.A.
NATALIA ALONSO
M.F. 74071
DIRECTORA TÉCNICA

LABORATORIO KEMEX S.A.
HORACIO M. ROTTA
APODERADO

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 pazopanib. La administración concomitante de pazopanib con un potente inductor de P-gp o BCRP puede alterar la exposición y la distribución de pazopanib, incluso la distribución en el SNC. Se recomienda seleccionar una medicación alternativa concomitante que no tenga capacidad o que tenga una mínima capacidad de inducción enzimática o transportadora.

Efectos de pazopanib sobre otros medicamentos

Los estudios *in vitro* con microsomas hepáticos humanos mostraron que pazopanib inhibe las enzimas CYP 1A2, 3A4, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, y 2E1. La capacidad de inducción de CYP3A4 en humanos se demostró en un análisis *in vitro* de PXR humano. En estudios de farmacología clínica en pacientes con cáncer, en los que utilizaron 800 mg de pazopanib una vez al día, se ha demostrado que pazopanib no tiene un efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de la cafeína (CYP1A2 sonda de sustrato), warfarina (CYP2C9 sonda de sustrato), o el omeprazol (CYP2C19 sonda de sustrato). Pazopanib provoca un incremento de aproximadamente el 30% en la media del AUC y de la C_{max} de Midazolam (CYP3A4 sonda de sustrato) e incrementos del 33% 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 C_{max} de paclitaxel.

En base a los valores *in vitro* de CI_{50} y los valores *in vivo* de la C_{max} en plasma, los metabolitos de pazopanib GSK1268992 y GSK1268997 pueden contribuir al efecto inhibitorio neto de pazopanib sobre BCRP. Además, no se puede excluir la inhibición de BCRP y P-gp por pazopanib en el tracto gastrointestinal. Se debe tener cuidado cuando se administra conjuntamente pazopanib con otros sustratos orales de BCRP y P-gp.

In vitro, pazopanib inhibe el polipéptido transportador de aniones orgánicos humanos (OATP1B1). No se puede excluir que pazopanib afecte a la farmacocinética de los sustratos de OATP1B1 (por ej.: estatinas, ver a continuación "Efecto del uso concomitante de pazopanib y simvastatina"). Pazopanib es un inhibidor *in vitro* de la enzima Uridina difosfoglucuronosil-transferasa 1A1 (UGT1A1). El metabolito activo de irinotecan, SN-38, es un sustrato de OATP1B1 y UGT1A1. La coadministración de 400 mg de pazopanib una vez al día con 250 mg/m² de cetuximab y 150 mg/m² de irinotecan, produjo un incremento de la exposición sistémica a SN-38 de aproximadamente el 20%. Pazopanib puede tener un mayor impacto sobre la disposición a SN-38 en sujetos con polimorfismo familiar en UGT1A1*28 que en sujetos con el alelo normal. Sin embargo, el genotipo UGT1A1 no fue siempre predictivo del efecto de pazopanib sobre la disposición a SN-38. Se debe tener precaución cuando se coadministra pazopanib con sustratos de UGT1A1.

Efecto del uso concomitante de pazopanib y simvastatina

El uso concomitante de pazopanib y simvastatina incrementa la incidencia de elevaciones de ALT. 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 pazopanib afecte a la farmacocinética de otras estatinas (por ej.: atorvastatina, fluvastatina, pravastatina, rosuvastatina).

LABORATORIO KEMEX S.A.
NATALIA ALONSO
M.N. 14071
DIRECTORA TECNICA

LABORATORIO KEMEX S.A.
HORACIO M. ROTTA
APODERADO

37917



Efecto de los alimentos sobre pazopanib

La administración de pazopanib con comidas con alto o bajo contenido en grasas da lugar a un incremento de aproximadamente 2 veces en el AUC y la C_{max} . Por lo tanto, pazopanib se debe administrar al menos 1 hora antes o 2 horas después de las comidas.

Medicamentos que aumentan el pH gástrico

La administración concomitante de pazopanib con esomeprazol disminuye la biodisponibilidad de pazopanib aproximadamente en un 40 % (AUC y C_{max}), y se debe evitar la administración conjunta de pazopanib con medicamentos que aumentan el pH gástrico.

Considere la utilización de antiácidos de acción rápida en lugar de inhibidores de la bomba de protones (IBP) y antagonistas de los receptores de H_2 . Pazopanib debe ser administrado al menos 1 hora antes o 2 horas después de la administración de antiácidos de acción rápida.

Si el médico considera necesario emplear de forma concomitante un inhibidor de la bomba de protones (IBP), se recomienda tomar la dosis pazopanib en ausencia de alimentos, una vez al día por la noche junto con el IBP. Si el médico considera necesario emplear de forma concomitante un antagonista de los receptores H_2 , pazopanib se debe tomar en ausencia de alimentos al menos 2 horas antes o 10 horas después de tomar un antagonista de los receptores H_2 . Las recomendaciones sobre cómo administrar pazopanib junto con IBP y con antagonistas de los receptores H_2 se basan en consideraciones fisiológicas.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No existen datos adecuados del uso de pazopanib 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 pazopanib. Si se utiliza pazopanib durante el embarazo, o si la paciente se queda embarazada durante el tratamiento con pazopanib, se debe explicar a la paciente el posible riesgo que existe para el feto.

Se debe aconsejar a las mujeres en edad fértil que utilicen un método anticonceptivo adecuado para evitar quedarse embarazadas durante el tratamiento con pazopanib.

Lactancia

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

Fertilidad

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

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

LABORATORIO KEMEX S.A.
NATALIA ALONSO
C.N. 14071
DIRECTORA TÉCNICA

LABORATORIO KEMEX S.A.
HORACIO M. ROTTA
APODERADO

3797



Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas graves más importantes identificadas en los estudios clínicos de pazopanib en CCR y STB fueron: accidente isquémico transitorio, accidente cerebrovascular isquémico, isquemia de miocardio, infarto de miocardio e infarto cerebral, insuficiencia cardíaca, perforación gastrointestinal y fístula, prolongación del intervalo QT/Torsades de Pointes, hemorragia pulmonar, gastrointestinal y cerebral, y enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis. Todas las reacciones adversas fueron notificadas en < 1 % de los pacientes tratados. Entre las otras importantes reacciones adversas graves identificadas en los estudios en STB se incluyen acontecimientos tromboembólicos venosos, disfunción del ventrículo izquierdo y neumotórax.

Otras reacciones adversas potencialmente serias son: hepatotoxicidad, microangiopatía trombótica, síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible, hipertensión, infección e incremento de la toxicidad con otras terapias antineoplásicas.

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

Entre las reacciones adversas más comunes (experimentadas por al menos el 10% de los pacientes) de cualquier grado en los estudios en CCR y STB se incluyeron: diarrea, cambios en el color del pelo, hipopigmentación de la piel, erupción cutánea exfoliativa, hipertensión, náuseas, dolor de cabeza, fatiga, anorexia, vómitos, disgeusia, estomatitis, disminución de peso, dolor, elevaciones de Alanina aminotransferasa y Aspartato aminotransferasa.

Las reacciones adversas relacionadas con el tratamiento, en todos los grados, que fueron notificadas en sujetos con CCR y STB o durante el período postcomercialización, se enumeran a continuación por la clasificación de órganos del sistema MedDRA, por frecuencia y por el nivel de gravedad. Se ha empleado el siguiente criterio para la clasificación de la frecuencia:

- Muy frecuentes $\geq 1/10$
- Frecuentes $\geq 1/100$ a $< 1/10$
- Poco frecuentes $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$
- Raras $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$
- Muy raras $< 1/10.000$
- No conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Las categorías han sido asignadas en base a las frecuencias absolutas procedentes de los datos de estudios clínicos. Los datos sobre la seguridad y tolerabilidad pos comercialización también han sido evaluados en todos los ensayos clínicos de pazopanib y en las notificaciones espontáneas. Dentro de cada clasificación de órganos por sistema, las reacciones adversas con la misma frecuencia se enumeran en orden decreciente de gravedad.

LABORATORIO KEMEX S.A.
NATALIA ALONSO
M.N. 14071
DIRECTORA TÉCNICA

LABORATORIO KEMEX S.A.
HORACIO M. ROTTA
APODERADO

3797



Tabla de reacciones adversas

Tabla 2: Reacciones adversas relacionadas con el tratamiento notificado en los estudios en CCR (n = 1.149) o durante el periodo postcomercialización

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia (todos los grados)	Reacciones adversas	Todos los Grados n (%)	Grado 3 n (%)	Grado 4 n (%)
Infecciones e infestaciones	Poco frecuentes	Infecciones (con o sin neutropenia) †	desconocida	desconocida	desconocida
	Poco frecuentes	Infección gingival	1 (< 1 %)	0	0
	Poco frecuentes	Peritonitis infecciosa	1 (< 1 %)	0	0
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)	Poco frecuentes	Dolor tumoral	1 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Frecuentes	Trombocitopenia	80 (7 %)	10 (< 1 %)	5 (< 1 %)
	Frecuentes	Neutropenia	79 (7 %)	20 (2 %)	4 (< 1 %)
	Frecuentes	Leucopenia	63 (5 %)	5 (< 1 %)	0
	Raras	Microangiopatía trombótica (incluyendo púrpura trombocitopénica trombótica y síndrome urémico hemolítico) †	desconocida	desconocida	desconocida
Trastornos endocrinos	Frecuentes	Hipotiroidismo	83 (7 %)	1 (< 1 %)	0
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes	Disminución del apetito ^e	317 (28 %)	14 (1 %)	0
	Frecuentes	Hipofosfatemia	21 (2 %)	7 (< 1 %)	0
	Frecuentes	Deshidratación	16 (1 %)	5 (< 1 %)	0
	Poco frecuentes	Hipomagnesemia	10 (< 1 %)	0	0
Trastornos psiquiátricos	Frecuentes	Insomnio	30 (3 %)	0	0
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Disgeusia ^c	254 (22 %)	1 (< 1 %)	0
	Muy frecuentes	Cefalea	122 (11%)	11 (< 1 %)	0
	Frecuentes	Mareo	55 (5 %)	3 (< 1 %)	1 (< 1 %)
	Frecuentes	Letargia	30 (3 %)	3 (< 1 %)	0
	Frecuentes	Parestesia	20 (2 %)	2 (< 1 %)	0
	Frecuentes	Neuropatía sensorial periférica	17 (1 %)	0	0
	Poco frecuentes	Hipoestesia	8 (< 1 %)	0	0

LABORATORIO KEMEX S.A.
NATALIA ALONSO
M/N 14071
DIRECTORA TÉCNICA

LABORATORIO KEMEX S.A.
HORACIO M. ROTTA
APODERADO



	Poco frecuentes	Accidente isquémico transitorio	7 (< 1 %)	4 (< 1 %)	0
	Poco frecuentes	Somnolencia	3 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
	Poco frecuentes	Accidente cerebrovascular	2 (< 1 %)	1 (< 1 %)	1 (< 1 %)
	Poco frecuentes	Ictus isquémico	2 (< 1 %)	0	1 (< 1 %)
	Raras	Encefalopatía posterior reversible/ síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible	desconocida	desconocida	desconocida
Trastornos oculares	Frecuentes	Visión borrosa	19 (2 %)	1 (< 1 %)	0
	Poco frecuentes	Desprendimiento de retina†	1 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
	Poco frecuentes	Desgarro retiniano†	1 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
	Poco frecuentes	Alteración del color de las pestañas	4 (< 1 %)	0	0
Trastornos cardiacos	Poco frecuentes	Bradicardia	6 (< 1 %)	0	0
	Poco frecuentes	Infarto de miocardio	5 (< 1 %)	1 (< 1 %)	4 (< 1 %)
	Poco frecuentes	Disfunción cardiaca ^f	4 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
	Poco frecuentes	Isquemia de miocardio	3 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
Trastornos vasculares	Muy frecuentes	Hipertensión	473 (41 %)	115(10%)	1 (< 1 %)
	Frecuentes	Sofoco	16 (1 %)	0	0
	Frecuentes	Eventos tromboembólicos venosos ⁸	13 (1 %)	6 (< 1 %)	7 (< 1 %)
	Frecuentes	Rubefacción	12 (1 %)	0	0
	Poco frecuentes	Crisis hipertensiva	6 (< 1 %)	0	2 (< 1 %)
	Poco frecuentes	Hemorragia	1 (< 1 %)	0	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes	Epistaxis	50 (4 %)	1 (< 1 %)	0
	Frecuentes	Disfonía	48 (4 %)	0	0
	Frecuentes	Disnea	42 (4 %)	8 (< 1 %)	1 (< 1 %)
	Frecuentes	Hemoptisis	15 (1 %)	1 (< 1 %)	0
	Poco frecuentes	Rinorrea	8 (< 1 %)	0	0
	Poco frecuentes	Hemorragia pulmonar	2 (< 1 %)	0	0
	Poco frecuentes	Neumotórax	1 (< 1 %)	0	0


 LABORATORIO KEMEX S.A.
 NATALIA ALONSO
 C.I.N. 14071
 DIRECTORA TÉCNICA


 LABORATORIO KEMEX S.A.
 HORACIO M. ROTTA
 APODERADO

	Raras	Enfermedad pulmonar intersticial/pneumonitis†	desconocida	desconocida	desconocida
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	Fistula enterocutánea	1 (< 1 %)	0	0
	Poco frecuentes	Hematemesis	1 (< 1 %)	0	0
	Poco frecuentes	Hemorragia hemorroidal	1 (< 1 %)	0	0
	Poco frecuentes	Perforación de ileon	1 (< 1 %)	0	1 (< 1 %)
Poco frecuentes	Hemorragia esofágica	1 (< 1 %)	0	0	

LABORATORIO KEMEX S.A.
 NATALIA ALONSO
 MEX 14071
 DIRECTORA TÉCNICA

LABORATORIO KEMEX S.A.
 HORACIO M. ROTTA
 APODERADO

	Poco frecuentes	Hemorragia retroperitoneal	1 (< 1 %)	0	0
Trastornos hepatobiliares	Frecuentes	Hiperbilirrubinemia	38 (3 %)	2 (< 1 %)	1 (< 1 %)
	Frecuentes	Función hepática anormal	29 (3 %)	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 eritrodisestesia 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 prurítica	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	

LABORATORIO KEMEX S.A.
 NATALIA ALONSO
 N.º. 74071
 DIRECTORA TÉCNICA

LABORATORIO KEMEX S.A.
 HORACIO M. ROTTA
 APODERADO

750



	Poco frecuentes	Erupción papular	2 (< 1 %)	0	0
	Poco frecuentes	Eritema plantar	1 (< 1 %)	0	0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuentes	Artralgia	48 (4 %)	8 (< 1 %)	0
	Frecuentes	Mialgia	35 (3 %)	2 (< 1 %)	0
	Frecuentes	Espasmos musculares	25 (2 %)	0	0
	Poco frecuentes	Dolor musculoesquelético	9 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
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 frecuentes	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 ^b	72 (6 %)	1 (< 1 %)	0
	Frecuentes	Dolor torácico	18 (2 %)	2 (< 1 %)	0
	Poco frecuentes	Escalofríos	4 (< 1 %)	0	0
Exploraciones complementarias	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 leucocitos en sangre ^d	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-glutamilttransferasa	31 (3 %)	9 (< 1 %)	4 (< 1 %)

LABORATORIO KEMEX S.A.
 NATALIA BLONSO
 N.º 4071
 DIRECTORA TÉCNICA

LABORATORIO KEMEX S.A.
 HORACIO M. ROTTA
 APODERADO



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 diastólica	2 (<1%)	0	0
Poco frecuentes	Incremento de la presión arterial sistólica	1 (<1%)	0	0

† Reacciones adversas relacionadas con el tratamiento y notificadas durante el periodo postcomercialización (notificación espontánea de casos y reacciones adversas graves procedentes de todos los ensayos clínicos con pazopanib).

Los siguientes términos se han combinado:

- Dolor abdominal, dolor en la parte superior e inferior del abdomen
- Edema, edema periférico, edema del ojo, edema localizado y edema de cara
- Disgeusia, agcusia e hipogeusia
- Descenso en el recuento de glóbulos blancos, neutrófilos y leucocitos
- Disminución del apetito y anorexia
- Disfunción cardíaca, disfunción del ventrículo izquierdo, insuficiencia cardíaca y cardiomiopatía restrictiva
- Evento tromboembólico venoso, trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar y trombosis en pacientes con ascendencia del Este Asiático, se observaron con mayor frecuencia casos de neutropenia, trombocitopenia y síndrome de entrodisestesia palmo plantar.

LABORATORIO KEMEX S.A.
NATALIA ALONSO
M.N. 14071
DIRECTORA TÉCNICA

LABORATORIO KEMEX S.A.
HORACIO M. ROTTA
APODERADO

37971



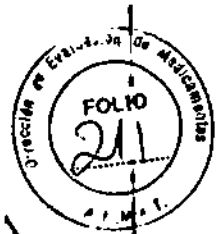
Tabla 3: Reacciones adversas relacionadas con el tratamiento notificado en los estudios en STB
(n = 382)

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia (todos los grados)	Reacciones Adversas	Todos los Grados n (%)	Grado 3 n (%)	Grado 4 n (%)
Infecciones e infestaciones	Frecuentes	Infección gingival	4 (1 %)	0	0
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)	Muy frecuentes	Dolor tumoral	121 (32 %)	32 (8 %)	0
Trastornos de la sangre y del sistema linfático ^f	Muy frecuentes	Leucopenia	106 (44 %)	3 (1 %)	0
	Muy frecuentes	Trombocitopenia	86 (36 %)	7 (3 %)	2 (< 1 %)
	Muy frecuentes	Neutropenia	79 (33 %)	10 (4 %)	0
	Poco frecuentes	Microangiopatía trombótica (incluyendo púrpura trombocitopénica trombótica y síndrome hemolítico urémico)	1 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
Trastornos endocrinos	Frecuentes	Hipotiroidismo	18 (5 %)	0	0
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes	Disminución del apetito ^e	108 (28 %)	12 (3 %)	0
	Muy frecuentes	Hipoalbuminemia	81 (34 %)	2 (< 1 %)	0
	Frecuentes	Deshidratación	4 (1 %)	2 (1 %)	0
	Poco frecuentes	Hipomagnesemia	1 (< 1 %)	0	0
Trastornos psiquiátricos	Frecuentes	Insomnio	5 (1 %)	1 (< 1 %)	0
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Disgeusia ^e	79 (21 %)	0	0
	Muy frecuentes	Cefalea	54 (14 %)	2 (< 1 %)	0
	Frecuentes	Neuropatía sensorial periférica	30 (8 %)	1 (< 1 %)	0
	Frecuentes	Mareo	15 (4 %)	0	0
	Poco frecuentes	Somnolencia	3 (< 1 %)	0	0
	Poco frecuentes	Parestesia	1 (< 1 %)	0	0
	Poco frecuentes	Infarto cerebral	1 (< 1 %)	0	1 (< 1 %)

LABORATORIO KEMEX S.A.
NATALIA ALONSO
M.N. 14071
DIRECTORA TÉCNICA

LABORATORIO KEMEX S.A.
HORACIO M. ROTTA
APODERADO

3797



Trastornos oculares	Frecuentes	Visión borrosa	15 (4 %)	0	0
Trastornos cardiacos	Frecuentes	Disfunción cardiaca [§]	21 (5 %)	3 (< 1 %)	1 (< 1 %)
	Frecuentes	Disfunción del ventriculo izquierdo	13 (3 %)	3 (< 1 %)	0
	Frecuentes	Bradicardia	4 (1 %)	0	0
	Poco frecuentes	Infarto de miocardio	1 (< 1 %)	0	0
Trastornos vasculares	Muy frecuentes	Hipertensión	152 (40 %)	26 (7 %)	0
	Frecuentes	Acontecimientos tromboembólicos venosos [§]	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
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	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†	desconocida	desconocida	desconocida
Trastornos gastrointestinales	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 [§]	55 (14 %)	4 (1 %)	0
	Muy frecuentes	Estomatitis	41 (11 %)	1 (< 1 %)	0
	Frecuentes	Distensión abdominal	16 (4 %)	2 (1 %)	0

LABORATORIO KEMEX S.A.
NATALIA ALONSO
E.M.S. 14071
DIRECTORA TÉCNICA

LABORATORIO KEMEX S.A.
HORACIO M. ROTTA
APODERADO

	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 fleón	1 (< 1 %)	0	1 (< 1 %)
Trastornos hepatobiliares	Poco frecuentes	Función hepática anormal	2 (< 1 %)	0	1 (< 1 %)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes	Cambios de color del pelo	93 (24 %)	0	0
	Muy frecuentes	Hipopigmentación de la piel	80 (21 %)	0	0
	Muy frecuentes	Erupción exfoliativa	52 (14 %)	2 (< 1 %)	0
	Frecuentes	Alopecia	30 (8 %)	0	0
	Frecuentes	Trastornos de la piel ^c	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

LABORATORIO KEMEX S.A.
 NATALIA ALONSO
 MAY 14071
 DIRECTORA TÉCNICA

LABORATORIO KEMEX S.A.
 HORACIO M. ROTTA
 APODERADO

3791



	Poco frecuentes	Reacción de fotosensibilidad	1 (<1 %)	0	0
	Poco frecuentes	Síndrome de eritrodisestesia palmo plantar	2 (<1 %)	0	0
Trastornos musculoesqueléticos 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
	Poco 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 ^b	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 ^c	1 (<1 %)	0	0
	Poco frecuentes	Astenia	1 (<1 %)	0	0
Exploraciones complementarias ^b	Muy frecuentes	Pérdida de peso	86 (23 %)	5 (1 %)	0
	Frecuentes	Examen anormal de oídos, nariz y garganta ^c	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

LABORATORIO KEMEX S.A.
NATALIA ALONSO
N.º 14071
DIRECTORA TÉCNICA

LABORATORIO KEMEX S.A.
HORACIO M. ROTA
APODERADO

Los siguientes términos han sido combinados:

- ^a Dolor abdominal, dolor abdominal superior y dolor gastrointestinal
- ^b Edema, edema periférico y edema palpebral
- ^c La mayoría de los casos fueron síndrome de eritrodismestesia 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 VEG110727 (N = 240). Estos fueron notificados por los investigadores como acontecimientos adversos menos frecuentes que los indicados en las tablas de valores del laboratorio.
- ^g Acontecimientos de disfunción cardíaca – incluye disfunción del ventrículo izquierdo, fallo cardíaco 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.

En pacientes con ascendencia del Este Asiático, se observaron con mayor frecuencia casos de neutropenia, trombocitopenia y síndrome de eritrodismestesia 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 ratón a exposiciones 2,5 veces la exposición en humanos basada en el AUC.

En estudios de toxicidad juvenil, cuando se administraron dosis de pazopanib a ratas antes de 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 compararlos con pacientes adultos, dado que estos cambios, entre los que se incluyen inhibición del crecimiento (extremidades acortadas), fragilidad en los huesos y remodelación de los dientes, se presentaron en ratas juveniles a dosis ≥ 10 mg/Kg/día (aproximadamente igual a 0,1-0,2 veces la exposición clínica según el AUC en humanos adultos).

LABORATORIO KEMEX S.A.
 NATALIA ALONSO
 M/N 14071
 DIRECTORA TECNICA

LABORATORIO KEMEX S.A.
 HORACIO M. ROTA
 PODERADO



Efectos reproductivos, en la fertilidad y teratogénicos

Pazopanib ha mostrado ser embriotóxico y teratogénico cuando se administró en ratas y conejos a exposiciones más de 300 veces inferiores a la exposición en humanos (basada en el AUC). Los efectos 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 espermatozoides, movilidad del espermatozoides y concentraciones de espermatozoides testicular, observados a exposiciones 0,3 veces la exposición en humanos en base al AUC.

Genotoxicidad

Pazopanib no causó daño genético cuando se analizó en pruebas de genotoxicidad (test de Ames, test de aberración cromosómica de linfocitos periféricos humanos y micronúcleos de ratas *in vivo*). Un intermedio sintético utilizado en la fabricación de pazopanib, que también está presente en pequeñas cantidades en el principio activo final, no fue mutagénico en el Test de Ames pero fue genotóxico en el test de linfoma en ratón y en el test de micronúcleos de ratón *in vivo*.

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 Citrak® 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 TOXICOLOGIA:

HOSPITAL DE PEDIATRIA RICARDO GUTIERREZ
TELÉFONO (011) 4962-6666/2247

HOSPITAL A. POSADAS
TELÉFONO (011) 4654-6648/4658-7777

CENTRO DE ASISTENCIA TOXICOLOGICA DE LA PLATA
TELÉFONO (0221) 451-5555

PRESENTACIÓN:

Envases conteniendo 30 comprimidos recubiertos

CONSERVACIÓN:

Almacenar a temperatura no mayor de 30 °C

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

LABORATORIO KEMEX S.A.
NATALIA ALONSO
N.N. 14071
DIRECTORA TÉCNICA

LABORATORIO KEMEX S.A.
HORACIO M. ROTTA
APODERADO

3797



ESTE MEDICAMENTO SOLO DEBE UTILIZARSE BAJO ESTRICTO CONTROL Y VIGILANCIA MEDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.

CERTIFICADO N°:57.484

DISPOSICIÓN AUTORIZANTE N°: 5171

LABORATORIO KEMEX S.A.

DOMICILIO: Nazarre 3446/54, Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

DIRECTORA TECNICA: Natalia Carolina Alonso, Farmacéutica

ELABORADO EN: Laboratorio Varifarma S.A

Ernesto de las Carreras 2469

Beccar (B1643AVK) - Buenos Aires - Argentina

LABORATORIO KEMEX S.A.
NATALIA ALONSO
M.N. 14071
DIRECTORA TECNICA

LABORATORIO KEMEX S.A.
HORACIO M. ROTTA
APODERADO

Prospecto: Información para el usuario
CITRAK® 200 mg comprimidos recubiertos
CITRAK® 400 mg comprimidos recubiertos
 Pazopanib

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

Contenido del prospecto

1. Qué es **CITRAK®** y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar **CITRAK®**
3. Cómo tomar **CITRAK®**
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de **CITRAK®**
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es CITRAK® y para qué se utiliza

CITRAK® es un tipo de medicamento denominado *inhibidor de la protein kinasa*. Funciona impidiendo la actividad de las proteínas que están implicadas en el crecimiento y la propagación de células cancerígenas.

CITRAK® se utiliza en adultos para el tratamiento de:

- cáncer de riñón avanzado o expandido a otros órganos
- algunos tipos de sarcoma de tejidos blandos, que es una clase de cáncer que afecta al tejido conjuntivo del organismo. Puede aparecer en músculos, vasos sanguíneos, tejido adiposo o en otros tejidos que conectan, rodean y protegen los órganos.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar CITRAK®

No tome CITRAK®

- si es **alérgico** a pazopanib o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento

- **Consulte con su médico** si cree que esto puede sucederle. No tome **CITRAK®**.

Advertencias y precauciones

Antes de tomar CITRAK®, su médico necesita saber:

- si tiene una **enfermedad del corazón**
- si tiene una **enfermedad del hígado**
- si ha tenido **un fallo cardíaco o un ataque al corazón**
- si ha tenido **un colapso pulmonar** previo
- si ha tenido problemas de **sangrado, coagulación sanguínea o estrechamiento de las arterias**
- si ha tenido **problemas de estómago o de intestino** como *perforación* (agujero) o *fistula* (pasajes anormales que se forman entre algunas partes del intestino).

LABORATORIO KEMEX S.A.
 NATALIA ALONSO
 M.N. 14071
 DIRECTORA TÉCNICA

LABORATORIO KEMEX S.A.
 HOFACIO M. FOTTA
 APODERADO

3797



Toma de CITRAK® con alimentos y bebidas

No tome CITRAK® con alimentos, ya que estos afectan a la absorción del medicamento. Tómelo al menos dos horas después de la comida o una hora antes de la comida.

No beba jugo de pomelo mientras esté en tratamiento con CITRAK®, ya que esto puede aumentar la probabilidad de aparición de efectos adversos.

Embarazo, lactancia y fertilidad

CITRAK® no está recomendado si está embarazada.

No se conoce el efecto de CITRAK® durante el embarazo.

- Informe a su médico si está embarazada o está planeando quedarse embarazada.
- Utilice un método anticonceptivo fiable mientras esté tomando CITRAK®, y al menos durante 2 semanas después, para prevenir el embarazo.
- Si se queda embarazada durante el tratamiento con CITRAK®, informe a su médico.

No dé el pecho mientras esté tomando CITRAK®.

No se conoce si los componentes de CITRAK® pasan a la leche materna. Informe a su médico de esto.

La fertilidad se puede ver afectada por el tratamiento con CITRAK®. Consulte con su médico sobre esto.

Conducción y uso de máquinas

CITRAK® puede producir efectos adversos que pueden afectar su capacidad para conducir o utilizar máquinas.

- Evite conducir o utilizar máquinas si se siente mareado, cansado o débil, o si está bajo de energía.

3. Cómo tomar CITRAK®

Siga exactamente las instrucciones de administración de CITRAK® indicadas por su médico. Consulte a su médico o farmacéutico si tiene dudas.

Cuánto tomar

La dosis normal es de dos comprimidos de CITRAK® 400 mg comprimidos (800 mg de pazopanib) tomados una vez al día. Esta es la dosis máxima por día. Puede que su médico necesite reducirle la dosis si sufre efectos adversos.

Cuándo tomarlo

No tome CITRAK® con alimentos.

Tómelo al menos dos horas después de la comida o una hora antes de la comida. Por ejemplo, puede tomarlo dos horas después del desayuno o una hora antes de la comida. Tome CITRAK® a la misma hora del día.

Trague los comprimidos enteros con agua, y uno detrás de otro. No rompa o machaque los comprimidos ya que esto afecta la manera en la que el medicamento se absorbe y puede aumentar la posibilidad de producir efectos adversos.

Si toma más CITRAK® del que debe

Si toma más comprimidos de lo que debiera, pida consejo a su médico o farmacéutico. Si es posible muéstreles el envase o este prospecto.

LABORATORIO KEMEX S.A.
NATALIA AVONSO
MAY 14/071
DIRECTORA TÉCNICA

LABORATORIO KEMEX S.A.
HORACIO M. ROTTA
APODERADO

Si olvida tomar CITRAK®

No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas. Si olvida una dosis, tómela tan pronto como lo recuerde, excepto que falten menos de 12 horas para su siguiente dosis. Sólo tome su siguiente dosis a la hora habitual.

No interrumpa el tratamiento con CITRAK®

Tome CITRAK® durante el tiempo que le haya recomendado su médico. No interrumpa el tratamiento a menos que su médico se lo aconseje.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

! Afecciones que requieren su atención

Inflamación del cerebro (un trastorno en el cerebro conocido como *síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible*).

En raras ocasiones, CITRAK® puede provocar inflamación del cerebro, que puede poner en riesgo su vida. Entre los síntomas se incluyen:

- pérdida del habla
- cambios en la vista
- convulsiones (ataques epilépticos)
- confusión

- **Deje de tomar CITRAK® y busque atención médica inmediatamente** si presenta cualquiera de estos síntomas o si tiene dolor de cabeza acompañado de alguno de estos síntomas.

Enfermedades de corazón

CITRAK® 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 cardíaco 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 CITRAK®.

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

Inflamación del pulmón

CITRAK® puede causar, en raras ocasiones, inflamación del pulmón (neumonitis), que en algunas personas puede llegar a ser mortal. Los síntomas incluyen dificultad al respirar o tos. Le controlarán cualquier problema de pulmón mientras esté tomando CITRAK®.

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

Sangrado

CITRAK® 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/vomitarse sangre

LABORATORIO KEMEX S.A.
NATALIA ALONSO
M.N. 14071
DIRECTORA TÉCNICA

LABORATORIO KEMEX S.A.
HORACIO M. ROTTA
APODERADO



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

Problemas de tiroides

CITRAK® puede disminuir la cantidad de hormona tiroidea producida en su cuerpo. Se le controlará esto mientras esté tomando **CITRAK®**.

Visión borrosa o alteración de la visión

CITRAK® puede causar la separación o el desgarro de la parte posterior del ojo (desprendimiento de retina o desgarro). Esto puede provocar visión borrosa o alteraciones en la visión.

- Informe a su médico si nota cualquier cambio en la visión

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
- dolor tumoral
- 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 si alguno de estos efectos adversos se vuelve problemático.

Efectos adversos muy frecuentes que pueden aparecer en sus análisis de sangre u orina:

- aumento de las enzimas hepáticas
- descenso de la albúmina en la sangre
- proteínas en la orina
- 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 10** personas:

- indigestión, sentirse hinchado, flatulencia
- sangrado de nariz
- boca seca o úlceras bucales
- infecciones
- adormecimiento anormal
- dificultad para dormir
- dolor en el pecho, dificultad para respirar, dolor en las piernas, inflamación de las piernas/pies.

LABORATORIO KEMEX S.A.
NATALIA ALONSO
M.N. 14071
DIRECTORA TÉCNICA

LABORATORIO KEMEX S.A.
HORACIO M. FOTTA
APODERADO

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.

- menor eficacia del corazón para bombear la sangre al resto del cuerpo (*disfunción cardíaca*)
- latidos lentos del corazón
- sangrado por la boca, recto o pulmones
- mareo
- visión borrosa
- sofocos
- hinchazón causada por retención de líquidos en la 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
- trastornos en las uñas
- 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
- 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 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
- 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 o ataque al corazón (*infarto de miocardio*)
- trombos acompañados por un descenso de glóbulos rojos y otras células involucradas en la coagulación sanguínea. Estos pueden causar daños en órganos como el cerebro y los riñones
- 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 cardíaco (*prolongación del intervalo QT*)

LABORATORIO KEMEX S.A.
NATALIA ALONSO
M.N. 14071
DIRECTORA TÉCNICA

LABORATORIO KEMEX S.A.
CRA M. ROTTA
APODERADO



- latido cardiaco lento
- agujero (*perforación*) en el estómago o intestino
- conductos anormales que se forman entre partes del intestino (*fistula*)
- 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*)
- moqueo
- 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

Efectos adversos raros

Pueden afectar **hasta 1 de cada 1.000** personas

- inflamación del pulmón (neumonitis).

Conservación de CITRAK®

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice **CITRAK®** después de la fecha de caducidad que aparece en el frasco y en el estuche después de vencimiento. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Este medicamento no requiere ninguna condición especial de conservación.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

“Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234”

6. Contenido del envase e información adicional

PRESENTACIÓN:

Envases conteniendo 30 comprimidos recubiertos,

CONSERVACIÓN:

Almacenar a temperatura no mayor de 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.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.

CERTIFICADO N°: 57.484

DISPOSICIÓN AUTORIZANTE N°: 5171

LABORATORIO KEMEX S.A.
NATALIA ALONSO
M.N. 14071
DIRECTORA TÉCNICA

LABORATORIO KEMEX S.A.
HORACIO M. ROTTA
APODERADO

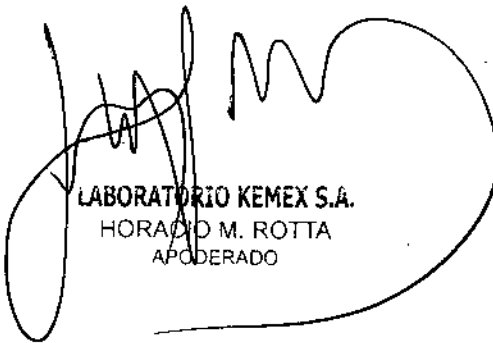
3797



LABORATORIO: KEMEX S.A.
DOMICILIO: Nazarre 3446/54, Ciudad Autónoma de Buenos Aires.
DIRECTORA TECNICA: Natalia Carolina Alonso, Farmacéutica

ELABORADO EN: Laboratorio Varifarma S.A
Ernesto de las Carreras 2469
Beccar (B1643AVK) - Buenos Aires - Argentina

LABORATORIO KEMEX S.A.
NATALIA ALONSO
M.N. 14071
DIRECTORA TECNICA



LABORATORIO KEMEX S.A.
HORACIO M. ROTTA
APODERADO