



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Disposición

Número: DI-2018-3215-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES

Jueves 5 de Abril de 2018

Referencia: 1-0047-0000-016763-17-1

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-016763-17-1 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma ASOFARMA S.A.I.C., solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada VORIFAS / PAZOPANIB, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, PAZOPANIB 200 mg – 400 mg; aprobada por Certificado N° 57.219.

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 N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

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

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1°. – Autorízase a la firma ASOFARMA S.A.I.C., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada VORIFAS / PAZOPANIB, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, PAZOPANIB 200 mg – 400 mg; el nuevo proyecto de rótulos obrante en los documentos IF-2018-03892199-APN-DERM#ANMAT (Rótulo 200 mg) – IF-2018-03892252-APN-DERM#ANMAT (Rótulo 400 mg); el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF2018-03892127-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2018-03892086-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2°. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 57.219, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3°. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y rótulos, prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-016763-17-1

Digitally signed by LEDE Roberto Luis
Date: 2018.04.06 09:31:04 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Roberto Luis Lede
SubAdministrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30718117864
Date: 2018.04.06 09:31:05 -0300



PROYECTO DE RÓTULO

VORIFAS PAZOPANIB 200 mg Comprimidos recubiertos

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

CONTENIDO: Envases conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

FÓRMULA CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto de 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.

POSOLOGÍA:

Ver prospecto interno.

CONSERVACIÓN:

Almacenar a temperatura no mayor de 30° C.

VENCIMIENTO:

LOTE:

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°: 57.219

ASOFARMA S.A. y C.
CLAUDIA BEATRIZ BARRONIOS
Directora Técnica
Mat. Prof. 12222
03892199-APN-DERM#ANMAT

ASOFARMA S. A. y C.
Ma. Del Carmen Mastandrea
APODERADA



LABORATORIO: ASOFARMA S.A.I. y C.

DOMICILIO: Conesa N° 4261, Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

DIRECTORA TÉCNICA: Claudia B. Benincasa, Farmacéutica.

ELABORADO EN: Conesa N° 4261, Ciudad Autónoma de Buenos Aires
(ASOFARMA S.A.I. y C.)

ASOFARMA S.A.I. y C.
CLAUDIA BEATRIZ BENINCASA
Farmacéutica
Dirección: 29178-03892199-APN-DERM#ANMAT
Mat. P.M. 12302

ASOFARMA S.A.I. y C.
Ma. Del Carme Mastandrea
APN DERM



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-03892199-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 23 de Enero de 2018

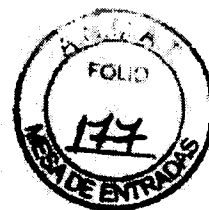
Referencia: rotulos 200 mg 16763-17-1 Certif 57219

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 2 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30716117664
Date: 2018.01.23 08:30:11 -0300

Ana Alicia Alvarez
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30716117664
Date: 2018.01.23 08:30:11 -0300



PROYECTO DE RÓTULO

VORIFAS PAZOPANIB 400 mg Comprimidos recubiertos

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

CONTENIDO: Envases conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

FÓRMULA CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto de 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.

POSOLOGÍA:

Ver prospecto interno.

CONSERVACIÓN:

Almacenar a temperatura no mayor de 30° C.

VENCIMIENTO:

LOTE:

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°: 57.219

LABORATORIO: ASOFARMA S.A.I y C.

ASOFARMA S.A.I y C.
CLAUDIA BEATRIZ BERNARDINI
Farmacéutica
Directora Técnica
Mat. Prof. 12302

2018-03892252-APN-DERM#ANMAT

ASOFARMA S.A.I y C.
Ma. Del Carmen Mastandrea
APOGEMAN



DOMICILIO: Conesa N° 4261, Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

DIRECTORA TÉCNICA: Claudia B. Benincasa, Farmacéutica.

ELABORADO EN: Conesa N° 4261, Ciudad Autónoma de Buenos Aires
(ASOFARMA S.A.I. y C.)

ASOFARMA S.A.I. y C.
CLAUDIA B. BENINCASA
Farmacéutica
Directora Técnica
Mat. Prof. 12345

2018-03892252-APN-DERM#ANMAT

ASOFARMA S.A.I. y C.
Ms. Del Carmen Mastandrea
ASOFARMA



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-03892252-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 23 de Enero de 2018

Referencia: rotulos 400 mg 16763-17-1 Certif 57219

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 2 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117584
Date: 2018.01.23 08:30:27 -03'00'

Ana Alicia Alvarez
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117584
Date: 2018.01.23 08:30:27 -03'00'



PROYECTO DE PROSPECTO

VORIFAS PAZOPANIB 200 mg y 400 mg Comprimidos recubiertos

Industria Argentina
archivada

Venta bajo receta

FÓRMULA CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto de 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.
Hidroxiopropilmetilcelulosa	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 de 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.
Hidroxiopropilmetilcelulosa	4,250	mg.
Talco	2,000	mg.
Polietilenglicol	4,000	mg.
Dióxido de titanio (CI: 77891)	2,250	mg.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Agente antineoplásico, inhibidor de protein kinasa.
Clasificación ATC: L01XE11

ASOFARMA S.A.I. y C.
CLAUDIA E. KERN 201000092127-APN-DERM#ANMAT

Farmacéutica
Directora Técnica
Mat. Prof. 11302

ASOFARMA S.A.I. y C.
Ma. Del Carmen Mastandrea
AFORERADA



INDICACIONES

Carcinoma de Células Renales (CCR)

VORIFAS está indicado para el tratamiento de primera línea del Carcinoma de Células Renales avanzado (CCR) en adultos y para los pacientes con enfermedad avanzada que han recibido tratamiento previo con citoquinas.

Sarcoma de Tejidos Blandos (STB)

VORIFAS 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.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES

Mecanismo de acción:

Pazopanib 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 CI50, de 10, 30, 47, 71, 84 y 74 nM, respectivamente.

En experimentos preclínicos, pazopanib produjo una inhibición dependiente de la dosis, de la autofosforilación inducida por ligando de los receptores VEGFR-2, c-Kit y PDGFR- 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 xenotransplantes de tumores humanos en ratones.

Farmacogenómica:

Pazopanib puede aumentar los niveles séricos de bilirrubina total. Los estudios *in vitro* mostraron que pazopanib inhibe a UGT1A1, que glucuronida la bilirrubina para su eliminación. Se ha evaluado el polimorfismo de repetición TA de UGT1A1 y su posible asociación con hiperbilirrubinemia durante el tratamiento con pazopanib. En esta evaluación, el genotipo (TA) 7/(TA) 7 (UGT1A1 *28/*28) (susceptibilidad genética subyacente al síndrome de Gilbert) se asoció con un aumento estadísticamente significativo en la incidencia de hiperbilirrubinemia en relación con los genotipos (TA) 6/(TA) 6 y (TA) 6/(TA) 7.

ASOFARMA S.A.I. y C.
CLAUDIA BERNARDINI
Farmacéutica
Directora Técnica
Mat. Prof. 12/02
página 2 de 20

ASOFARMA S.A.I. y C.
Ma. Del Carmen Mastandrea
APOSPADA



Pazopanib produce aumentos de ALT en un mayor porcentaje en pacientes portadores de alelos HLA-B * 57:01 en relación a los no portadores. Igualmente, la función hepática debe ser monitoreada en todos los sujetos que reciben pazopanib, independientemente del genotipo.

Farmacocinética:

Absorción: tras la administración de una dosis única oral de 800 mg de pazopanib, la concentración plasmática máxima (C_{max}) es de aproximadamente $19 \pm 13 \mu\text{g/ml}$ tras una mediana de 3,5 horas (intervalo 1,0-11,9 horas) y un $AUC_{0-\infty}$ de aproximadamente $650 \pm 500 \mu\text{g.h/ml}$. La dosis diaria produce un aumento de entre 1,23 a 4 veces el AUC_{0-T} . Dosis de pazopanib mayores a 800 mg no producen un aumento constante en el AUC o en la C_{max} .

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 produce 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 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* es 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.

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: Menos del 4 % de la dosis de pazopanib administrada oralmente se excreta en la orina como pazopanib y metabolitos. 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: 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 es similar a los pacientes con función hepática normal. En pacientes con alteraciones leves de las pruebas hepáticas en suero, la dosis recomendada es de 800 mg de pazopanib una vez al día.

En pacientes con insuficiencia hepática moderada, la dosis máxima tolerada (DMT) es de 200 mg de pazopanib una vez al día. Los valores de la mediana de C_{max} y $AUC_{(0-24)}$ en estado estacionario con esas dosis son aproximadamente el 44 % y el 39 % respectivamente de los valores de las medianas correspondientes tras la administración de 800 mg en pacientes con función hepática normal.

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, son aproximadamente el 18 % y el 15 % respectivamente de los valores de las medianas tras la administración de 800 mg en pacientes con función hepática normal. En base a la disminución de la exposición y la reserva hepática limitada, pazopanib no está recomendado en pacientes con insuficiencia hepática grave.

POSOLOGÍA, DOSIFICACIÓN Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

El tratamiento con Pazopanib sólo debe ser iniciado por un médico experimentado en la administración de agentes anticancerígenos.

Posología

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

Modificaciones de la dosis

Las modificaciones de la dosis se deben hacer de forma escalonada en

ASOFARMA S.A. S. de R.L. y C.
CLAUDEA BEATRIZ BARRERA APN-DERM#ANMAT

Farmacéutica
Dirección Técnica
Mat. P.R. 12302

página 4 de 20

ASOFARMA S.A. S. de R.L.
Ma. Del Carmen Mastandrea
APODERADA



incrementos de 200 mg según la tolerabilidad individual, con el 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. No se han observado diferencias clínicamente significativas en la seguridad de pazopanib entre individuos de al menos 65 años e individuos más jóvenes. La experiencia clínica no ha identificado diferencias en las respuestas entre los pacientes de edad avanzada y los pacientes más jóvenes, pero no se puede descartar la mayor sensibilidad de algunos individuos de mayor edad.

Insuficiencia renal

Es poco probable que la insuficiencia renal tenga un efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de pazopanib debido a la baja excreción renal de pazopanib y sus metabolitos. Por lo tanto, no se requiere ajustar la dosis en pacientes con un aclaramiento de creatinina por encima de 30 ml/min. Se recomienda tener precaución en pacientes con un aclaramiento de creatinina por debajo de 30 ml/min, 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).

ASOFARMA S.A.I. y C.
CLAUDIA BEATRIZ BARRIGASA
Directora Técnica
Mat. Prof. 12302

2017-03892127-APN-DERM#ANMAT

ASOFARMA S.A.I. y C.
Ma. Del Carmen Mastandrea
APN-DERM



Pazopanib no está recomendado en pacientes con insuficiencia hepática grave (definida como bilirrubina total $> 3 \times$ 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.

Los comprimidos se deben tomar enteros con agua y no se deben romper o machacar.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes

ADVERTENCIAS

Efectos hepáticos:

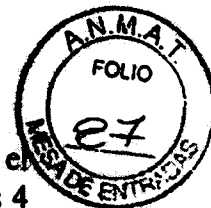
Se han notificado casos de insuficiencia hepática (incluyendo casos fatales) durante el uso de pazopanib. La administración de pazopanib a pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada debe realizarse con precaución y bajo una estrecha vigilancia. La dosis recomendada es de 800 mg de pazopanib 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 $1,5 \times$ 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 $> 3 \times$ 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.

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. Los pacientes mayores de 60 años de edad, pueden presentar mayor riesgo de incremento de la ALT, de moderada ($> 3 \times$ LSN) a grave ($> 8 \times$ LSN). Los pacientes que son portadores del alelo HLA-B*57:01 también presentan mayor riesgo de incrementos de ALT asociados a pazopanib. Se debe controlar la función hepática en todos los pacientes que reciben pazopanib, independientemente del genotipo o la edad.

ASOFARMA S.A.I. y C.
CLAUDIA BEATRIZ BENINCASA
Farm. aut. 1002
D. N. 1002-892127-APN-DERM#ANMAT
Mat. Farm. 1002

ASOFARMA S.A.I. y C.
Ma. Del Carmen Mastandrea
APODERADA



Se deben monitorizar las pruebas hepáticas en suero antes de iniciar el tratamiento con pazopanib y al menos una vez cada 4 semanas durante los 4 primeros meses de tratamiento, y según esté clínicamente indicado. Después de este período deben continuar con una monitorización periódica.

En la Tabla 1 se puede consultar cómo llevar a cabo modificaciones de dosis en pacientes con valores basales de bilirrubina total $\leq 1,5$ x LSN, y valores de AST y ALT ≤ 2 x LSN:

Tabla 1: Modificaciones de la dosis cuando se produce hepatotoxicidad inducida por el fármaco.

Alteraciones	Modificaciones de la dosis
Elevación de transaminasas entre 3 y 8 x LSN	Continuar el tratamiento con pazopanib con una monitorización semanal de la función hepática hasta que las transaminasas vuelvan al Grado I o a la situación inicial.
Elevación de transaminasas >8 x LSN	Interrumpir el tratamiento con pazopanib hasta que las transaminasas vuelvan al Grado I o a la situación inicial. Si el posible beneficio de reiniciar el tratamiento con pazopanib se considera mayor que el riesgo de hepatotoxicidad, se puede reiniciar el tratamiento con pazopanib a la dosis de reducida de 400 mg al día y realizar pruebas hepáticas en suero semanalmente durante 8 semanas. Si tras reiniciar el tratamiento con pazopanib, las elevaciones de transaminasas vuelven a ser >3 x LSN, se debe interrumpir permanentemente el tratamiento con pazopanib.
Elevación de transaminasas >3 x LSN junto con elevaciones de bilirrubina >2 x LSN	Interrumpir permanentemente el tratamiento con pazopanib. Se debe monitorizar a los pacientes hasta que los valores vuelvan al Grado I 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.



Hipertensión:

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

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 es grave y persistente pese al tratamiento antihipertensivo y las reducciones de dosis de pazopanib.

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

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

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.

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 aquéllos con una Fracción de Eyección del Ventrículo Izquierdo (FEVI) por debajo de lo normal.

Factores de riesgo: Se debe tener en cuenta la presencia de hipertensión simultánea ya que podría exacerbar la disfunción cardíaca en pacientes con riesgos a través de un incremento de la poscarga cardíaca. El tratamiento previo con antraciclinas puede ser un factor de riesgo de disfunción cardíaca.

ASOFARMA S.A.I. y C. 192127-APN-DERM#ANMAT

CLAUDIA GENTILE DESARROLLO

Farmacéutica
Directora Técnica
Mat. Prof. 192127

ASOFARMA S.A.I. y C.
Ma. Del Carmen Mastandrea
APODIADA



Manejo: El tratamiento de la hipertensión (si está presente, consultar en los párrafos previos 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 significantes 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.

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.

Acontecimientos trombóticos arteriales:

Pazopanib se debe usar con precaución en pacientes que presenten un mayor riesgo de padecer acontecimientos trombóticos (infarto de miocardio, accidente cerebrovascular isquémico, y accidente isquémico transitorio) o que hayan tenido un historial clínico de acontecimientos trombóticos. Se debe tomar una decisión en cuanto al tratamiento en base a la evaluación individual del beneficio/riesgo de los pacientes.

Acontecimientos tromboembólicos venosos:

Se debe usar con precaución para prevenir acontecimientos tromboembólicos venosos como trombosis venosa y embolia pulmonar mortal.

Microangiopatía trombótica:

Los pacientes que desarrollen Microangiopatía trombótica (MAT) deben interrumpir definitivamente el tratamiento con pazopanib. Tras la interrupción del tratamiento los efectos de la MAT deberían revertir. Pazopanib no está indicado para su uso en combinación con otros medicamentos.

Acontecimientos hemorrágicos:

Se han notificado acontecimientos hemorrágicos asociados al uso de pazopanib. 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.

Perforación gastrointestinal y fistula:

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

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:

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:

Se recomienda analizar los valores iniciales y realizar análisis de orina durante el tratamiento así como vigilar a los pacientes en caso de empeoramiento de la proteinuria. Se debe interrumpir el tratamiento con pazopanib en aquellos pacientes que desarrollen síndrome nefrótico.

Neumotórax:

Se debe vigilar muy de cerca a los pacientes que estén siendo tratados con pazopanib para detectar signos y síntomas de neumotórax.

Infecciones:

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

Combinación con otros tratamientos anticancerígenos sistémicos:

El uso de pazopanib en combinación con pemetrexed (cáncer de pulmón no

ASOFARMA S.A. y C.
CLAUDIA BAEZ 2019-03892127-APN-DERM#ANMAT
ASOFARMA S.A. y C.
Directora Técnica
Mat. Prof. 12082

ASOFARMA S.A. y C.
Ma. Del Carmen Mastandrea
APODERADA



microcítico (CPNM)) y lapatinib (cáncer de cérvix) podría estar asociado a un incremento de la toxicidad y/o mortalidad. Sin embargo, aún no ha sido establecida una combinación de dosis segura y eficaz para estos tratamientos.

PRECAUCIONES

Población pediátrica:

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

Embarazo:

En base a los hallazgos en los estudios en animales y su mecanismo de acción, pazopanib puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. La administración de pazopanib a ratas y conejos preñados durante el período de organogénesis resultó en toxicidad materna, teratogenicidad y aborto.

Pazopanib no se debe utilizar durante el embarazo a menos que el estado clínico de las mujeres requiera el tratamiento con pazopanib. Si se usa pazopanib durante el embarazo, o si la paciente quedara 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 que utilicen un método anticonceptivo adecuado para evitar quedarse embarazadas durante el tratamiento con pazopanib.

Los pacientes varones (incluso los que se han sometido a vasectomía) deben utilizar preservativos durante las relaciones sexuales mientras estén tomando pazopanib y durante al menos 2 semanas después de la última dosis de pazopanib, para evitar una posible exposición al medicamento a las parejas embarazadas y a las parejas femeninas con posibilidad de quedar embarazadas.

Lactancia:

No se ha establecido el uso seguro de pazopanib durante la lactancia. Se desconoce si pazopanib se excreta en la leche materna. La lactancia debe interrumpirse durante el tratamiento con pazopanib.

Fertilidad:

La fertilidad masculina y femenina podría verse afectada por el tratamiento

ASOFARMA S.A.I. y C.
CLAUDIA BERTAZZINI 9892127-APN-DERM#ANMAT

Farmacéutica
Directora Técnica
Mat. Prof. 12200

ASOFARMA S.A.I. y C.
Ma. Del Carmen Mastandrea
APOBENCA



con pazopanib.

Interacciones:

El metabolismo oxidativo de pazopanib en los microsomas hepáticos humanos es mediado principalmente por CYP3A4, con contribuciones menores de CYP1A2 y CYP2C8. Por lo tanto, los inhibidores e inductores de CYP3A4 pueden alterar el metabolismo de pazopanib.

Inhibidores de CYP3A4, glicoproteína-P (P-gp), y de la proteína resistente al cáncer de mama (BCRP): La administración concomitante con un inhibidor potente de CYP3A4 y P-gp, como ketoconazol aumenta la exposición sistémica de pazopanib.

La administración concomitante con otros inhibidores potentes de la familia CYP3A4 (e.j., itraconazol, claritromicina, atazanavir, indinavir, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina, voriconazol) pueden aumentar las concentraciones de pazopanib. El jugo de pomelo contiene un inhibidor de CYP3A4 y puede también aumentar las concentraciones plasmáticas de pazopanib.

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

Se debe evitar la administración concomitante de pazopanib con un inhibidor potente de CYP3A4. Si no se dispone de una alternativa médica aceptable diferente de un inhibidor potente de CYP3A4, se debe reducir la dosis de pazopanib a 400 mg al día durante la administración concomitante. En estos casos se debe prestar especial atención a las reacciones adversas relacionadas con el fármaco, y pueden plantearse reducciones de dosis adicionales si se observan posibles reacciones adversas relacionadas con el fármaco.

Por lo tanto, se debe evitar la combinación con inhibidores potentes de P-gp o BCRP, o se recomienda seleccionar una medicación alternativa concomitante que no tenga capacidad para inhibir o presente una mínima capacidad de inhibir P-gp o BCRP.

Inductores de CYP3A4/ P-gp/ BCRP: Los inductores CYP3A4 como rifampicina 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.

ASOFARMA S.A. y C. 2017-00002127-APN-DERM#ANMAT
CLAUDIA BERNARDINI - 2017-00002127-APN-DERM#ANMAT
Farmacóloga
Directora Clínica
Mat. Prof. 12302

ASOFARMA S.A. y C.
Ma. Del Carmen Mastrandrea
APROBADA



Pazopanib inhibe las enzimas CYP 1A2, 3A4, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, y 2E1. Pazopanib no tiene un efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de cafeína, warfarina y omeprazol. Por el contrario, pazopanib provoca un incremento en la media del AUC y de la C_{max} de midazolam, dextrometorfano y paclitaxel.

Los metabolitos de pazopanib 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.

No se puede excluir que pazopanib afecte a la farmacocinética de los sustratos del polipéptido transportador de aniones orgánicos humanos OATP1B1 (por e.j.: estatinas).

Pazopanib es un inhibidor *in vitro* de la enzima uridina difosfoglucuronosil-transferasa 1A1 (UGT1A1). Se debe tener precaución con la administración concomitante de pazopanib con sustratos de uridín difosfato glucuronosil transferasa 1A1 (UGT1A1) (e.j. irinotecan).

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).

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. Si el médico considera necesario emplear de forma concomitante un inhibidor de la bomba de protones (IBP), se recomienda tomar la dosis de

ASOFARMA S.A.S. 127-APN-DERM#ANMAT
CLAUDIA BUSTOS BENINCASA

Farmacéutica
Directora Técnica
Mat. Prof. 12302

página 13 de 20

ASOFARMA S.A.S. y C.
Ma. Del Carmen Mastandrea
APR 2014



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 H₂, pazopanib se debe tomar en ausencia de alimentos al menos 2 horas antes o 10 horas después de tomar un antagonista de los receptores H₂. Pazopanib debe ser administrado al menos 1 hora antes o 2 horas después de la administración de antiácidos de acción rápida.

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.

Excipientes.

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de la fertilidad:

Pazopanib ha mostrado ser embriotóxico y teratogénico 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 esperma, movilidad del esperma y concentraciones de esperma testicular, observados a exposiciones 0,3 veces la exposición en humanos en base al AUC.

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*.

ASOFARMA S.A. y C.
CLAUDIA ESTERIO GELMAN
Fert. 2018-00892127-APN-DERM#ANMAT
Directora Técnica
Mat. Prof. 12302

ASOFARMA S.A. y C.
Ma. Del Carmen Montandrea
APODERADA



En estudios de carcinogenicidad de dos años con pazopanib, se observaron aumentos en el número de adenomas en el hígado detectados en ratones y de adenocarcinomas duodenales detectados en ratas. En base a la patogénesis específica de roedores y el mecanismo ligado a estos hallazgos, no se considera que representen un aumento del riesgo carcinogénico para los pacientes tratados con pazopanib.

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas graves más importantes identificadas en estudios clínicos publicados, asociadas con el uso de pazopanib fueron: Accidente isquémico transitorio, accidente cerebrovascular isquémico, isquemia de miocardio, infarto de miocardio e infarto cerebral, insuficiencia cardiaca, perforación gastrointestinal y fistula, prolongación del intervalo QT y hemorragia pulmonar, gastrointestinal y cerebral.

Otras reacciones adversas fueron: acontecimientos tromboembólicos venosos, disfunción del ventrículo izquierdo y neumotórax.

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

Entre las reacciones adversas más comunes se incluyen: diarrea, cambios en el color del pelo, hipopigmentación de la piel, erupción cutánea exfoliativa, hipertensión, náusea, dolor de cabeza, fatiga, anorexia, vómitos, disgeusia, estomatitis, disminución de peso, dolor, elevaciones de alanina aminotransferasa y aspartato aminotransferasa.


Las reacciones adversas observadas relacionadas con el tratamiento, 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).

Dentro de cada clasificación de órganos por sistema, las reacciones adversas con la misma frecuencia se enumeran en orden decreciente de gravedad.

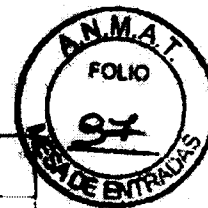
Tabla 2: Reacciones adversas relacionadas con el tratamiento con pazopanib



		Reacciones Adversas
Infecciones e Infestaciones	Frecuentes	Infección gingival
	Poco frecuentes	Infecciones (con o sin neutropenia) [†] Peritonitis infecciosa
Neoplasias benignas, malignas e inespecíficas (incluyendo quistes y pólipos)	Muy frecuentes	Dolor tumoral
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuentes	Leucopenia Trombocitopenia Neutropenia
	Poco frecuentes	Policitemia
	Raros	Microangiopatía trombótica (incluyendo púrpura trombocitopénica trombótica y síndrome urémico hemolítico) [†]
Trastornos endocrinos	Frecuentes	Hipotiroidismo
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Muy frecuentes	Disminución del apetito ^c Hipoalbuminemia
	Frecuentes	Hipofosfatemia Deshidratación
	Poco frecuentes	Hipomagnesemia
Trastornos psiquiátricos	Frecuentes	Insomnio
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Disgeusia ^c Cefalea
	Frecuentes	Mareo Letargia Parestesia Neuropatía sensorial periférica
	Poco frecuentes	Hipoestesia Accidente isquémico transitorio Somnolencia Accidente cerebrovascular Infarto cerebral
	Raros	Encefalopatía posterior reversible/ síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible
Trastornos oculares	Frecuentes	Visión borrosa
	Poco frecuentes	Desprendimiento de retina [†] Desgarro retiniano [†] Alteración del color de las pestañas
Trastornos cardíacos	Frecuentes	Disfunción cardíaca [†] Disfunción del ventrículo izquierdo Bradicardia
	Poco frecuentes	Infarto de miocardio Isquemia de miocardio
Trastornos vasculares	Muy frecuentes	Hipertensión
	Frecuentes	Sofocos Eventos tromboembólicos venosos ^c Rubefacción


 ASOFARMA S.A.I. y C.
 CLAUDIA BEATRIZ 09892127-APN-DERM#ANMAT
 Farmacéutica
 Directora Técnica
 Mat. Prof. 1992

ASOFARMA S.A.I. y C.
 Ma. Del Carmen Mastandrea
 APODERADA

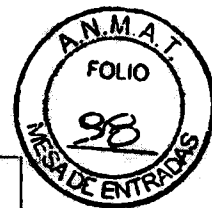


	Poco frecuentes	Crisis hipertensiva Hemorragia
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes	Epistaxis Disfonía Disnea Hemoptisis Tos Neumotórax Hipo Hemorragia pulmonar
	Poco frecuentes	Dolor orofaríngeo Hemorragia bronquial Rinorrea
	Raras	Enfermedad pulmonar intersticial/ neumonitis
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Diarrea Náusea Vómitos Dolor abdominal* Estomatitis
	Frecuentes	Dispepsia Flatulencia Distensión abdominal Ulceración de la boca Sequedad bucal Hemorragia bucal Hemorragia anal
	Poco frecuentes	Pancreatitis Hemorragia rectal Hematoquecia Hemorragia gastrointestinal Hemorragia gástrica Melenas Movimientos intestinales frecuentes Perforación del intestino grueso Hemorragia bucal Hemorragia gastrointestinal alta Fístula enterocutánea Hematemesis Hemorragia hemorroidal Perforación del fleon Hemorragia esofágica Hemorragia retroperitoneal Peritonitis
Trastornos hepatobiliares	Frecuentes	Hiperbilirrubinemia Función hepática anormal Hepatotoxicidad
	Poco frecuentes	Ictericia Daño hepático inducido por fármacos Fallo hepático
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes	Cambios de color del pelo Síndrome de eritrodisestesia pulmo-plantar Alopecia Erupción

ASOFARMA S.A.I. Y C.
CLAUDIA MORALES 27-APN-DERM#ANMAT

Farmacéutica
Ingeniera Técnica
Méd. Prof. 12345

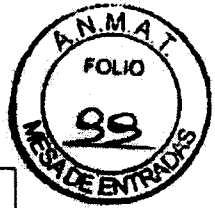
ASOFARMA S.A.I. Y C.
Ma. Del Carmen Mastandrea
ASOFARMA



		Hipopigmentación de la piel Erupción exfoliativa
	Frecuentes	Piel seca Prurito Eritema Despigmentación de la piel Hiperhidrosis Trastornos en las uñas
	Poco frecuentes	Exfoliación de la piel Reacción de fotosensibilidad Erupción eritematosa Trastornos de la piel Erupción macular Erupción prurítica Erupción vesicular Prurito generalizado Erupción generalizada Erupción papular Eritema plantar Úlcera de la piel Erupción cutánea Síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar
Trastornos músculo-esqueléticos y del tejido conectivo	Frecuentes	Artralgia Mialgia Espasmos musculares Dolor músculo-esquelético
Trastornos renales y urinarios	Muy frecuentes	Proteinuria
	Poco frecuentes	Hemorragia en tracto urinario
Trastornos del aparato reproductor y la mama	Poco frecuentes	Menorragia Hemorragia vaginal Metrorragia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Fatiga
	Frecuentes	Inflamación de la mucosa Astenia Edema ^b Dolor torácico Escalofríos
	Poco frecuentes	Trastorno en la membrana mucosa
Exploraciones complementarias	Muy frecuentes	Incremento de ALT Incremento de AST Pérdida de peso

ASOFARMA S.A.I. y C.
 CLAUDIA PATRIZ BENCASA
 Farmacia
 Dirección Médica
 Mat. Prof. 12902
 15-2416-03892127-APN-DERM#ANMAT

ASOFARMA S.A.I. y C.
 Ma. Del Carmen Mastandrea
 APN-DERM



	Frecuentes	Incremento de bilirrubina en sangre Incremento de creatinina en sangre Incremento de lipasa Descenso del recuento de leucocitos en sangre ^d Incremento de la hormona estimulante de la tiroides en sangre Incremento de amilasa Incremento de γ -glutamyltransferasa Incremento de la presión arterial Incremento de urea en sangre Prueba de función hepática anormal Examen anormal de oídos, nariz y garganta Colesterol en sangre anormal
	Poco frecuentes	Incremento de las enzimas hepáticas Descenso de glucosa en sangre Prolongación del intervalo QT Incremento de transaminasas Prueba de función tiroidea anormal Incremento de la presión arterial diastólica Incremento de la presión arterial sistólica Disminución del recuento de plaquetas
† Reacciones adversas relacionadas con el tratamiento de pazopanib. Los siguientes términos se han combinado: ^a Dolor abdominal, dolor en la parte superior e inferior del abdomen ^b Edema, edema periférico, edema del ojo, edema localizado y edema de cara ^c Disgeusia, ageusia e hipogeusia ^d Descenso en el recuento de glóbulos blancos, neutrófilos y leucocitos. ^e Disminución del apetito y anorexia ^f Disfunción cardíaca, disfunción del ventrículo izquierdo, insuficiencia cardíaca y cardiomiopatía restrictiva ^g 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 eritrodisestesia palmoplantar.

SOBREDOSIFICACIÓN

Con dosis superiores a 2.000 mg de pazopanib se ha observado fatiga de Grado 3 (toxicidad limitante de dosis) e hipertensión de Grado 3.

No existe un antídoto específico para la sobredosis con pazopanib y el tratamiento de la sobredosis debe consistir en medidas de soporte.

ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN, CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGÍA:

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIERREZ

ASOFARMA S.A.I. y C. 02892127-APN-DERM#ANMAT
 CLAUDIA HEATRIZ BIANCASA

Farmacéutica
 Directora Técnica
 Mat. Prof. 12302

página 19 de 20

ASOFARMA S.A.I. y C.
 Ma. Del Carmen Meléndrea
 APODERADA



TELÉFONO: (011) 4962-6666/2247

HOSPITAL A. POSADAS

TELÉFONO: (011) 4654-6648/4658-7777

CENTRO DE ASISTENCIA TOXICOLÓGICA 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

**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°: 57.219

LABORATORIO: ASOFARMA S.A.I. y C.

DOMICILIO: Conesa N° 4261, Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

DIRECTORA TÉCNICA: Claudia B. Benincasa, Farmacéutica.

**ELABORADO EN: Conesa N° 4261, Ciudad Autónoma de Buenos Aires
(ASOFARMA S.A.I. y C.)**

Fecha de última revisión:

ASOFARMA S.A.I. y C.
CLAUDIA BENINCASA 016-03892127-APN-DERM#ANMAT

Farmacéutica
Directora Técnica
Mat. P.º 13892

pagina 20 de 20

ASOFARMA S.A.I. y C.
Ma. Del Carmen Mastandrea
APOSPADA



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-03892127-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 23 de Enero de 2018

Referencia: prospectos 16763-17-1 Certif 57219

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 20 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117584
Date: 2018.01.23 08:29:45 -03'00'

Ana Alicia Alvarez
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117584
Date: 2018.01.23 08:29:46 -03'00'



INFORMACIÓN PARA PACIENTE

VORIFAS PAZOPANIB 200 mg y 400 mg Comprimidos recubiertos

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar el medicamento.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.
- Si considera que alguno de los eventos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier evento adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico.

Contenido del prospecto:

1. ¿Qué es Vorifas y para qué se utiliza?
2. Antes de usar Vorifas
3. ¿Cómo utilizar Vorifas?
4. Posibles eventos adversos
5. Conservación de Vorifas
6. Información adicional

1. ¿QUÉ ES VORIFAS Y PARA QUÉ SE UTILIZA?

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

Vorifas 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 un tipo de cáncer que afecta los tejidos blandos de soporte del cuerpo. Puede aparecer en músculos, vasos sanguíneos, tejido adiposo o en otros tejidos que conectan, rodean y protegen los órganos.

Este medicamento solo se podrá dispensar con receta médica archivada.

2. ANTES DE USAR VORIFAS

No tome Vorifas:

ASOFARMA S.A. y C.
CLAUDIO E. MARZ GUERRAS
Farmacéutica - 2018-03892086-APN-DERM#ANMAT
Distribuidora Técnica
C.A. Prof. 13062

ASOFARMA S.A. y C.
Ma. Del Carmen Mastandrea
APROBADA



- 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.

Tenga especial cuidado con Vorifas:

Antes de tomar Vorifas, 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).
- Si presenta patología tiroidea.

Consulte con su médico si cree que puede tener cualquiera de estos problemas. Su médico decidirá si Vorifas es adecuado para usted. Puede que necesite pruebas adicionales para comprobar que su corazón y su hígado están funcionando adecuadamente.

Vorifas puede elevar su presión arterial. Su médico comprobará su presión arterial antes de tomar Vorifas y mientras lo esté tomando. Si tiene la presión arterial elevada recibirá tratamiento con medicamentos que ayuden a reducirla.

Informe a su médico si tiene la presión arterial elevada.

Si va a ser sometido a una operación, su médico le dirá que deje de tomar Vorifas al menos 7 días antes de su operación ya que esto puede afectar a la cicatrización de las heridas. Su tratamiento se reanudará cuando las heridas hayan cicatrizado adecuadamente.

Vorifas puede hacer que otras afecciones empeoren o causar eventos adversos graves, como enfermedades cardíacas, sangrado y problemas de tiroides. Debe estar atento a ciertos síntomas mientras esté tomando Vorifas, para reducir el riesgo de cualquier problema.

Tenga en cuenta que:

ASOFARMA S.A.I. y C.
CLAUDIA BEATRIZ BENINCASA
Farmacóloga
Directora General
Mat. Prof. 12304

018-03892086-APN-DERM#ANMAT

ASOFARMA S.A.I. y C.
Ma. Del Carmen Mastandrea
APROBADA



Vorifas no está recomendado en personas menores de 18 años. Todavía no se conoce cómo funciona pazopanib en este grupo de edad. Además, no se debe utilizar en niños menores de 2 años de edad debido a problemas de seguridad.

Debe informar a su médico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento, ya sea adquirido con o sin receta, suplementos vitamínicos o dietarios o productos naturales.

Algunos medicamentos pueden afectar al funcionamiento de Vorifas o aumentar la probabilidad de que sufra eventos adversos. Vorifas también puede afectar al funcionamiento de otros medicamentos. Entre estos se incluyen:

- Claritromicina, ketoconazol, itraconazol, rifampicina, telitromicina, voriconazol (utilizados para tratar infecciones)
- Atazanavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir (utilizados para tratar el VIH)
- Nefazodona (utilizado para tratar la depresión)
- Simvastatina y posiblemente otras estatinas (utilizadas para el tratamiento de los niveles altos de colesterol)
- Medicamentos que reducen la acidez del estómago. El tipo de medicamento que esté tomando para reducir la acidez de estómago (por ejemplo, un inhibidor de la bomba de protones, antagonistas de los receptores H₂ o antiácidos) puede afectar a cómo ha de tomar Vorifas.

Consulte con su médico para obtener más información.

Informe a su médico si está tomando alguno de estos medicamentos.

No tome Vorifas 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 Vorifas, ya que esto puede aumentar la probabilidad de aparición de eventos adversos.

Vorifas no está recomendado si está embarazada. No se conoce el efecto de Vorifas durante el embarazo. Informe a su médico si está embarazada o está planeando quedarse embarazada.

Utilice un método anticonceptivo fiable mientras esté tomando Vorifas, y por lo menos durante dos semanas después de haber terminado el tratamiento, para prevenir el embarazo.

ASOFARMA S.A. y C.
CLAUDIA BENTRIZ BENCASA
Farmacéutica
Directora Técnica
Mat. Prof. 12392

IF-2018-03892086-APN-DERM#ANMAT
ASOFARMA S.A. y C.
Ma. Del Carmen Mastandrea
MODERADA



Si usted o su pareja quedara embarazada durante el tratamiento con Vorifas, informe a su médico.

No dé el pecho mientras esté tomando Vorifas. No se conoce si los componentes de Vorifas pasan a la leche materna. Informe a su médico de esto.

Los pacientes varones (incluso los que se han sometido a vasectomía) que tienen parejas que o bien están embarazadas o bien pueden quedarse embarazadas (incluyendo a las que utilizan otros métodos anticonceptivos) deben utilizar preservativos durante las relaciones sexuales, mientras estén tomando Vorifas y durante al menos 2 semanas después de la última dosis.

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

Vorifas puede producir eventos 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 VORIFAS?

Siga exactamente las instrucciones de administración de Vorifas indicadas por su médico. Consulte a su médico si tiene dudas.

La dosis normal es de dos comprimidos de Vorifas 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 eventos adversos.

No tome Vorifas con alimentos. Tómelo al menos dos horas después de la comida o una hora antes de la comida. Tome Vorifas a la misma hora del día.

Trague los comprimidos enteros con agua, y uno detrás de otro.

Si olvida tomar Vorifas

No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas. Sólo tome su siguiente dosis a la hora habitual.

Si interrumpe el tratamiento con Vorifas

No interrumpa el tratamiento a menos que su médico se lo aconseje.

ASOFARMA S.A. y C.
CLAUDIA BEATRIZ BERNARDINI SA
Farmacéutica
2018-03892086-APN-DERM#ANMAT
Directora Técnica
Mat. Prof. 12003

ASOFARMA S.A. y C.
Ma. Del Carmen Mastandrea
APROBADA



Tome Vorifas durante el tiempo que le haya recomendado su médico.

Si tomara más Vorifas del que debe

ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN, CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGÍA:

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

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

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

4. POSIBLES EVENTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, Vorifas puede producir eventos 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, Vorifas 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)
 - confusiónDeje de tomar Vorifas 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**
Vorifas puede afectar al ritmo cardíaco (*prolongación del intervalo QT*) que en algunas personas puede desencadenar una enfermedad del corazón potencialmente grave, conocida como *Torsada de Puntas*. 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

ASOFARMA S.A.I. y C.
CLAUDIA BEATRIZ BERNASCIA
Farmacéutica
Directora Técnica
Mat. Prof. 42302

IF-2018-03892086-APN-DERM#ANMAT



medicamentos. Le controlarán cualquier problema de corazón mientras esté tomando Vorifas.

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

▪ **Inflamación del pulmón**

Vorifas 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 Vorifas.

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

▪ **Sangrado**

Vorifas 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/vomitir sangre

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

▪ **Problemas de tiroides**

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

▪ **Visión borrosa o alteración de la visión**

Vorifas 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.

Los eventos adversos que pueden aparecer con mayor frecuencia son:

- 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

ASOFARMA S.A. y C.
CLAUDIA PATRICIA BENINCASA
Farm. No. 2015-03892086-APN-DERM#ANMAT
Directora Técnica
Méd. Prof. 1299

ASOFARMA S.A. y C.
Ma. Del Carmen Mastandrea
AUTORIZADA



- 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 donde la piel puede descamarse
- enrojecimiento e inflamación en las palmas de las manos y en las plantas de los pies.
- aumento de las enzimas hepáticas
- descenso de la albúmina en sangre
- proteínas en la orina
- descenso del número de plaquetas
- descenso del número de glóbulos blancos.

Los eventos adversos que pueden aparecer con cierta frecuencia son:

- 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. 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

ASOFARMA S.A.I. y C.
CLAUDIA BENTRINCHI 286-APN-DERM#ANMAT
Farmacéutica
Directora Técnica
Mat. Prof. 12302

página 7 de 10

ASOFARMA S.A.I. y C.
Ma. Del Carmen Mastandrea
APOBASA



- sudoración excesiva
 - hipotiroidismo
 - 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.

Los eventos adversos que pueden aparecer con menor frecuencia son:

- 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.
- aumento en el número de glóbulos rojos
- 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)
- perforación en el estómago o intestino
- fistula (comunicación) intestinal
- períodos menstruales largos 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

Los eventos adversos que pueden aparecer raramente son:

- inflamación del pulmón (neumonitis)

Si considera que alguno de los eventos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en esta información

ASOFARMA S.A.I. y C.
CLAUDIA BEATRIZ BERNICASA
Farm. No. 18-03892086-APN-DERM#ANMAT
Directora Técnica
Mat. Prof. 12302

ASOFARMA S.A.I. y C.
Ma. Del Carmen Mastandrea
#PODERADA



informe a su médico o farmacéutico.

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

O puede comunicarse con el Departamento de Farmacovigilancia del laboratorio vía email: fvigilancia@raffo.com.ar, o a través de los teléfonos (011) 4509-7100/7127.

5. CONSERVACIÓN DEL ENVASE

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.
No utilice Vorifas después de la fecha de vencimiento que aparece en el envase.

Este medicamento no requiere ninguna condición especial de conservación
En su envase original, a temperatura ambiente no mayor de 30° C.

6. INFORMACIÓN ADICIONAL

Composición:

El principio activo de Vorifas es pazopanib, cada comprimidos recubierto puede contener 200 mg o 400 mg de pazopanib. Los demás componentes son: lactosa, almidón glicolato sódico, povidona, dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio, hidroxipropilmetilcelulosa, talco, polietilenglicol, dióxido de titanio (CI 77891) y óxido férrico rojo (CI 77491).

Presentación:

Envases conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD

CERTIFICADO N°: 57.219

LABORATORIO: ASOFARMA S.A.I. y C.

ASOFARMA S.A.I. y C.
CLAUDIA BEATRIZ BENINCASA
Farmacéutica
Directora Técnica
Mat. Prof. 12302

ASOFARMA S.A.I. y C.
Ma. Del Carmen Mastandrea
APODERADA



DOMICILIO: Conesa N° 4261, Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

DIRECTORA TÉCNICA: Claudia B. Benincasa, Farmacéutica.

ELABORADO EN: Conesa N° 4261, Ciudad Autónoma de Buenos Aires
(ASOFARMA S.A.I. y C.)

Fecha de última revisión:

ASOFARMA S.A.I. y C.
CLAUDIA B. BENINCASA
Directora Técnica
Mat. Prof. 1920

F-2018-03892086-APN-DERM#ANMAT

ASOFARMA S.A.I. y C.
Ma. Del Carmen Mastrolia
APROBADA



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-03892086-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 23 de Enero de 2018

Referencia: inf pacientes 16763-17-1 Certif 57219

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 10 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30718117864
Date: 2018.01.23 08:29:27 -0300

Ana Alicia Alvarez
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30718117864
Date: 2018.01.23 08:29:28 -0300