



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Disposición

Número:

Referencia: EX-2020-16809047-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2020-16809047-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma BIOSIDUS S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospecto e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada ZOKER / PAZOPANIB CLORHIDRATO, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDO RECUBIERTO, PAZOPANIB CLORHIDRATO 216,7 mg (equivalente a 200 mg) – 433,4 mg (equivalente a 400 mg); aprobado por Certificado N° 57.404.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96 y 2349/97, Circular N° 004/13.

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° 1.490/92 y sus modificatorios.

Por ello;

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

DISPONE:


ARTICULO 1°.- Autorízase a la firma BIOSIDUS S.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada ZOKER / PAZOPANIB CLORHIDRATO, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDO RECUBIERTO, PAZOPANIB CLORHIDRATO 216,7 mg (equivalente a 200 mg) – 433,4 mg (equivalente a

400 mg); el nuevo proyecto de rótulos obrante en los documentos: Rótulo primario 200 mg: IF-2021-31312192-APN-DERM#ANMAT – Rótulo primario 400 mg: IF-2021-31312044-APN-DERM#ANMAT – Rótulo secundario 200 mg 30 comprimidos: IF-2021-31312568-APN-DERM#ANMAT – Rótulo secundario 200 mg 90 comprimidos: IF-2021-31312741-APN-DERM#ANMAT – Rótulo secundario 400 mg 30 comprimidos: IF-2021-31312805-APN-DERM#ANMAT – Rótulo secundario 400 mg 60 comprimidos: IF-2021-31312859-APN-DERM#ANMAT; el nuevo proyecto de prospecto obrante en los documentos: IF-2021-31312296-APN-DERM#ANMAT; y los nuevos proyectos de información para el paciente obrantes en los documentos: IF-2021-31312434-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 57.404, cuando el mismo se presente acompañado de la presente disposición.

ARTICULO 3º.- Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente disposición conjuntamente, con los proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EX-2020-16809047-APN-DGA#ANMAT

	PROYECTO DE ROTULOS PRIMARIOS
	ZOKER® – Pazopanib 200
Página 1 de 1	

ZOKER®
PAZOPANIB 200 mg
Comprimidos recubiertos (vía oral)
Lote N°: --- Vto.:---



VERONICA GRIMOLDI
CO-DIRECTORA TECNICA Y APODERADA LEGAL
BIOSIDUS SA



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Hoja Adicional de Firmas
Anexo


Número:

Referencia: EX-2020-16809047- BIOSIDUS - rotulo primario 200 mg - Certificado N57.404

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.04.12 08:27:36 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.04.12 08:27:36 -03:00

	PROYECTO DE ROTULOS
	ZOKER® – Pazopanib
Página 1 de 2	

ZOKER® PAZOPANIB 200 mg
Comprimidos recubiertos (Vía Oral)
Industria Argentina - Venta Bajo Receta Archivada

Presentación: Envase conteniendo 30 comprimidos recubiertos

COMPOSICION

Cada comprimido recubierto contiene:

Clorhidrato de Pazopanib (equivalente 216,70 mg a 200 mg de Pazopanib). Excipientes:
Celulosa microcristalina 64,10 mg, Almidón glicolato de sodio 21,20 mg, Povidona 16,00 mg,
Estearato de Magnesio 2,10 mg, Opadry 9,90 mg,

Posología y modo de administración: Ver prospecto adjunto.

LOTE N°

VENCIMIENTO:

CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE HASTA 30°C.
ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO UNICAMENTE BAJO PRESCRIPCION Y
VIGILANCIA MEDICAS Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MEDICA.
ANTE CUALQUIER DUDA, CONSULTE A SU MEDICO.
MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los siguientes centros especializados:

Hospital de Niños Ricardo Gutierrez (011) 4962-6666

Hospital Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud y Desarrollo Social
Certificado No. : 57.404.

BIOSIDUS S.A. Constitución No. 4234, CABA, Argentina

Elaborado en Laprida 43, Avellaneda, Provincia de Buenos Aires, Argentina

Director Técnico: Paula Olcese, Farmacéutica.



VERONICA GRIMOLDI
CO-DIRECTORA TECNICA Y
APODERADA LEGAL



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Hoja Adicional de Firmas
Anexo


Número:

Referencia: EX-2020-16809047- BIOSIDUS - rotulo secundario 200 mg 30 comp - Certificado N57.404

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.04.12 08:28:53 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.04.12 08:28:53 -03:00

	PROYECTO DE ROTULOS
	ZOKER® – Pazopanib
Página 1 de 2	

ZOKER® PAZOPANIB 200 mg
Comprimidos recubiertos (Vía Oral)
Industria Argentina - Venta Bajo Receta Archivada

Presentación: Envase conteniendo 30 comprimidos recubiertos

COMPOSICION

Cada comprimido recubierto contiene:

Clorhidrato de Pazopanib (equivalente 216,70 mg a 200 mg de Pazopanib). Excipientes:
Celulosa microcristalina 64,10 mg, Almidón glicolato de sodio 21,20 mg, Povidona 16,00 mg,
Estearato de Magnesio 2,10 mg, Opadry 9,90 mg,

Posología y modo de administración: Ver prospecto adjunto.

LOTE N°

VENCIMIENTO:

CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE HASTA 30°C.
ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO UNICAMENTE BAJO PRESCRIPCION Y
VIGILANCIA MEDICAS Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MEDICA.
ANTE CUALQUIER DUDA, CONSULTE A SU MEDICO.
MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los siguientes centros especializados:

Hospital de Niños Ricardo Gutierrez (011) 4962-6666

Hospital Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777

**Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud y Desarrollo Social
Certificado No. : 57.404.**

BIOSIDUS S.A. Constitución No. 4234, CABA, Argentina

Elaborado en Laprida 43, Avellaneda, Provincia de Buenos Aires, Argentina

Director Técnico: Paula Olcese, Farmacéutica.



VERONICA GRIMOLDI
CO-DIRECTORA TECNICA Y
APODERADA LEGAL



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Hoja Adicional de Firmas
Anexo


Número:

Referencia: EX-2020-16809047- BIOSIDUS - rotulo secundario 200 mg 30 comp - Certificado N57.404

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.04.12 08:28:53 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.04.12 08:28:53 -03:00

	PROYECTO DE ROTULOS
	ZOKER® – Pazopanib
Página 1 de 2	

ZOKER®PAZOPANIB 200 mg
Comprimidos recubiertos (Vía Oral)
Industria Argentina - Venta Bajo Receta Archivada

Presentación: Envase conteniendo 90 comprimidos recubiertos

COMPOSICION

Cada comprimido recubierto contiene:

Clorhidrato de Pazopanib (equivalente 216,70 mg a 200 mg de Pazopanib). Excipientes:
Celulosa microcristalina 64,10 mg, Almidón glicolato de sodio 21,20 mg, Povidona 16,00 mg,
Estearato de Magnesio 2,10 mg, Opadry 9,90 mg,

Posología y modode administración: Ver prospecto adjunto.**LOTE N°**

VENCIMIENTO:

CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE HASTA 30°C.
ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO UNICAMENTE BAJO PRESCRIPCION Y
VIGILANCIA MEDICAS Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MEDICA.
ANTE CUALQUIER DUDA, CONSULTE A SU MEDICO.
MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Ante la eventualidad de una sobredosificacion concurrir al hospital mas cercano o comunicarse con los siguientes centros especializados:

Hospital de Niños Ricardo Gutierrez (011) 4962-6666

Hospital Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud y Desarrollo Social
Certificado No. : 57.404.

BIOSIDUS S.A. Constitución No. 4234, CABA, Argentina

Elaborado en Laprida 43, Avellaneda, Provincia de Buenos Aires, Argentina

Director Técnico: Paula Olcese, Farmacéutica.



VERONICA GRIMOLDI
CO-DIRECTORA TECNICA Y
APODERADA LEGAL



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Hoja Adicional de Firmas
Anexo


Número:

Referencia: EX-2020-16809047- BIOSIDUS - rotulo secundario 200 mg 90 comp - Certificado N57.404

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.04.12 08:29:26 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.04.12 08:29:26 -03:00

	PROYECTO DE ROTULOS
	ZOKER® – Pazopanib
Página 2 de 2	

ZOKER®PAZOPANIB 400 mg
Comprimidos recubiertos (Vía Oral)
Industria Argentina - Venta Bajo Receta Archivada

Presentación: Envase conteniendo 30 comprimidos recubiertos

COMPOSICION

Cada comprimido recubierto contiene:

Clorhidrato de Pazopanib (equivalente 433,40 mg a 400 mg de Pazopanib). Excipientes:
Celulosa microcristalina 128,20 mg, Almidón glicolato de sodio 42,40 mg, Povidona 32,00 mg, Estearato de Magnesio 4,20 mg, Opadry 19,80 mg,

Posología y modo de administración: Ver prospecto adjunto.

LOTE N°

VENCIMIENTO:

CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE HASTA 30°C.
ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO UNICAMENTE BAJO PRESCRIPCION Y VIGILANCIA MEDICAS Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MEDICA.
ANTE CUALQUIER DUDA, CONSULTE A SU MEDICO.
MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al hospital mas cercano o comunicarse con los siguientes centros especializados:

Hospital de Niños Ricardo Gutierrez (011) 4962-6666

Hospital Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud y Desarrollo Social
Certificado No. : 57.404.

BIOSIDUS S.A. Constitución No. 4234, CABA, Argentina

Elaborado en Laprida 43, Avellaneda, Provincia de Buenos Aires, Argentina

Director Técnico: Paula Olcese, Farmacéutica.

Nota: El mismo diseño para la presentación de 60 comprimidos recubiertos



VERONICA GRIMOLDI
CO-DIRECTORA TECNICA Y
APODERADA LEGAL



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2020-16809047- BIOSIDUS - rotulo secundario 400 mg 30 comp - Certificado N57.404

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.04.12 08:29:40 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.04.12 08:29:41 -03:00



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Informe firma conjunta

Número:

Referencia: EX-2020-16809047- BIOSIDUS - Rótulos, prospectos, inf. pacientes - Certificado N°57.404

Se remiten los presentes actuados con el proyecto de disposición embebido.-

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.04.12 22:31:23 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.04.12 22:38:52 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.04.13 17:44:40 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.04.13 17:44:43 -03:00

BIOSIDUS S.A.
ZOKER® 200 mg – 400 mg
PAZOPANIB
Comprimidos recubiertos (vía oral)
Industria Argentina - Venta Bajo Receta Archivada

DESCRIPCIÓN

El pazopanib es un miembro de la familia de inhibidores de tirosina-kinasas. Su fórmula molecular es $C_{21}H_{23}N_7O_2S \cdot HCl$; su peso molecular es de 473,99 g/mol. 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).

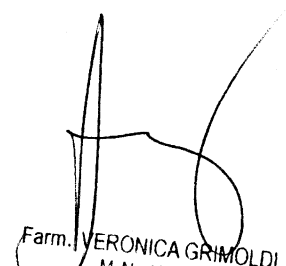
COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto de 200 mg contiene:

Clorhidrato de Pazopanib (equivalente a 200 mg de pazopanib)	216,70 mg
Celulosa microcristalina	64,10 mg
Almidón glicolato de sodio	21,20 mg
Povidona	16,00 mg
Estearato de Magnesio	2,10 mg
Opadry	9,90 mg

Cada Comprimido recubierto de 400 mg contiene:

Clorhidrato de Pazopanib (equivalente a 400 mg de pazopanib)	433,40 mg
Celulosa microcristalina	128,20 mg
Almidón glicolato de sodio	42,40 mg
Povidona	32,00 mg
Estearato de Magnesio	4,20 mg
Opadry	19,80 mg


Farm. VERONICA GRIMOLDI
M.N. 13075
IF-2020-17552694-APN-DICAT/ANMAT
BIOSIDUS S.A.

INDICACIONES

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

FARMACOLOGÍA CLÍNICA

Clasificación terapéutica

Agente antineoplásico, inhibidor de la proteinkinasa (Código ATC L01XE11).

Farmacodinamia

Pazopanib administrado por vía oral, es un potente inhibidor de tirosina 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 de la autofosforilación dependiente de la dosis, inducida por ligando de los receptores VEGFR-2, c-Kit y PDGFR-p 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 xenotrasplantes de tumores humanos en ratones.

Farmacocinética

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 ($C_{m\acute{a}x}$) 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 ABC 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 ABCT. No hubo un aumento constante en el ABC (Área Bajo la Curva) o en la ($C_{m\acute{a}x}$) 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 ABC y la $C_{m\acute{a}x}$ de aproximadamente dos veces. Por lo tanto, se debe administrar pazopanib una hora antes de las comidas o como mínimo dos horas después de las comidas (**Ver DOSIS Y ADMINISTRACIÓN**).

La administración de un comprimido triturado de 400 mg de pazopanib aumentó el $\text{ABC}_{(0-72)}$ en un 46% y la $C_{m\acute{a}x}$ aproximadamente 2 veces y disminuyó la $t_{m\acute{a}x}$ aproximadamente 1,5 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 triturados en relación con la administración de comprimidos enteros. Por lo tanto, debido a este potencial aumento en la exposición, los comprimidos de pazopanib no deben ser triturados (**Ver DOSIS Y ADMINISTRACIÓN**).

IF-2020-17552694-APN-DGAS-ANMAT
Farm. VERÓNICA GRIMOLDI
DIRECTORA TÉCNICA
BIOSIDUS S.A.

Distribución: La unión de pazopanib a proteínas plasmáticas humanas *in vivo* fue mayor del 99%, independientemente de la concentración, en el intervalo de 10-100 µg/ml. Los estudios *in vitro* sugieren que pazopanib es sustrato de la glicoproteína P (P-gp) y de la proteína resistente al cáncer de mama (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 vida media promedio 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. En un análisis farmacocinético poblacional usando 408 sujetos con varios tipos de cáncer, el *clearance* de creatinina (30-150 ml/min) no influyó la farmacocinética de pazopanib. No se espera que la Insuficiencia renal afecte la exposición de pazopanib, y no es necesario el ajuste de dosis en pacientes con *clearance* de creatinina mayor o igual a 30 ml/min. Se recomienda tener precaución en los pacientes con *clearance* de creatinina inferior a 30 ml/min debido a que no hay experiencia del uso de pazopanib en esta población de pacientes **(Ver DOSIS Y ADMINISTRACIÓN)**.

Insuficiencia hepática: La mediana de la $C_{m\acute{a}x}$ y el $ABC_{(0-24h)}$ en pacientes con insuficiencia hepática leve (definida como bilirrubina normal y algún grado de elevación de ALT, o como una elevación de bilirrubina hasta 1,5 veces el límite superior normal -LSN- independientemente del valor de ALT) luego de una única dosis diaria de 800 mg/día (30,9 mcg/ml, rango 12,5-47,3 y 841,8 mcg.h/ml, rango 600,4-1.078) es similar a la mediana en pacientes sin insuficiencia hepática (49,4 mcg/ml, rango 17,1-85,7, Y 888,2 mcg.h/ml, rango 345,5-1.482) **(Ver DOSIS Y ADMINISTRACIÓN)**

La dosis máxima tolerada (DMT) de pazopanib en pacientes con insuficiencia hepática moderada (definida como una elevación de bilirrubina >1,5 veces el LSN a 3 veces el LSN independientemente de los valores de ALT) fue de 200 mg una vez al día. Los valores promedio del estado estacionario de la $C_{m\acute{a}x}$ (22,4 mcg/ml, rango 6,4-32,9) y el ABC (350,0 mcg.h/ml, rango 131,8-487,7) luego de la administración de 200 mg de pazopanib una vez al día en sujetos con insuficiencia hepática moderada fue de aproximadamente 45% y 39%, respectivamente, los cuales se corresponden con los valores promedio luego de la administración de 800 mg una vez al día en sujetos con función hepática normal. **(Ver DOSIS Y ADMINISTRACIÓN)**

Los valores de la mediana de $C_{m\acute{a}x}$ y el $ABC_{(0-24h)}$ 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. Debido a la

IF-2020-17552694-APN/DGAF/A001/20
FRAN VERONICA PINO
M.N. 13075
DIRECTORA TECNICA
BIOSIDUS S.A.

disminución de la exposición y la reserva hepática limitada, pazopanib no se recomienda en pacientes con insuficiencia hepática grave (definida como valores de bilirrubina total > 3 veces el LSN, independientemente de los niveles de ALT). **(Ver DOSIS Y ADMINISTRACIÓN)**

ESTUDIOS CLÍNICOS

Se evaluó la seguridad y la eficacia de pazopanib en CCR en un estudio aleatorizado, doble ciego, multicéntrico, controlado con placebo. Los pacientes (N = 435) con CCR avanzado y/o metastásico fueron aleatorizados para recibir 800 mg de pazopanib una vez al día o placebo. El objetivo primario del estudio fue determinar y comparar en las dos ramas de tratamiento, la sobrevida libre de progresión (SLP) siendo la variable secundaria principal la sobrevida global (SG). Los otros objetivos fueron evaluar la tasa de respuesta global y la duración de la respuesta.

Del total de 435 pacientes en este estudio, 233 pacientes no habían recibido tratamiento previo y 202 eran pacientes en segunda línea que habían recibido un tratamiento previo con IL-2 (Inteleuquina-2) o INFa (Interferón a). El estado funcional de los pacientes (ECOG) fue similar entre los grupos de pazopanib y placebo (ECOG 0: 42% vs. 41%; ECOG 1: 58% vs. 59%). La mayoría de los pacientes tenían factores de pronóstico MSKCC (Memorial Sloan Kettering Cancer Centre) / Motzer, favorables (39%) o intermedios (54%). Todos los pacientes presentaron histología de células claras o predominante histología de células claras. Aproximadamente la mitad de los pacientes tenían 3 o más órganos implicados en su enfermedad y la mayoría de los pacientes presentaban el pulmón (74%), y/o los ganglios linfáticos (54%) como localización metastásica de la enfermedad en la situación inicial.

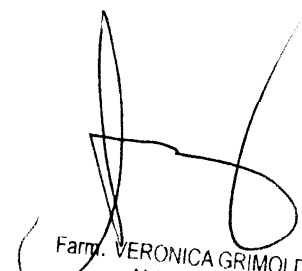
Una proporción similar de pacientes en cada rama no habían recibido tratamiento previo o habían sido pretratados con citoquinas (53% y 47% en la rama de pazopanib; 54% y 46% en la rama de placebo). En el grupo pretratado con citoquinas, la mayoría (75%) habían recibido tratamiento basado en interferón, proporciones similares de pacientes en cada rama tuvieron nefrectomía previa (89% y 88% en las ramas de pazopanib y placebo, respectivamente) y/o radioterapia previa (22% y 15% en las ramas de pazopanib y placebo, respectivamente).

El análisis primario de la variable principal SLP está basada en la evaluación de la enfermedad mediante una revisión radiológica independiente en toda la población de estudio (pacientes que no han recibido tratamiento previo y pretratados con citoquinas).

Tabla 1. Resultados de eficacia global en CCR por una evaluación independiente.

Variables/Población de estudio	Pazopanib	Placebo	HR (95 % IC)	Valor de P
SLP ITT global* Mediana (meses)	N = 290 9,2	N=145 4,2	0,46 (0,34; 0,62)	<0,0000001
Tasa de respuesta % (95% IC)	N = 290 30 (25,1;35,6)	N = 145 3 (0,5;6,4)	-	<0,001

HR = Hazard ratio; ITT = intención de tratar; SLP = sobrevida libre de progresión. *Poblaciones que no han recibido tratamiento previo y pretratadas con citoquinas.


 Farm. VERONICA GRIMOLDI
 M. N. 17079
 IF-2020-17552694-APN-DG
 DIRECCIÓN GENERAL DE REGISTRO Y CONTROL TÉCNICO
 BIOSIDUS S.A.

Para los pacientes que respondieron al tratamiento, la mediana del tiempo hasta la respuesta fue de 11,9 semanas y la mediana de la duración de la respuesta fue de 58,7 semanas según una revisión independiente.

Los datos de la mediana de la supervivencia global (SG) especificados como análisis final de supervivencia fueron 22,9 meses y 20,5 meses [HR = 0,91 (IC 95%: 0,71 – 1,16; p = 0,224)] para los pacientes aleatorizados en la rama de pazopanib y placebo, respectivamente. Los resultados de SG están sujetos a posibles sesgos ya que el 54 % de los pacientes en la rama placebo recibieron pazopanib en la parte de extensión del estudio tras progresión de la enfermedad. El 66 % de los pacientes en la rama placebo recibieron tratamiento al finalizar el estudio en comparación con el 30 % de los pacientes en la rama de pazopanib.

No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de tratamiento para la Calidad de Vida Global utilizando EORTC QLQ-e30 y EuroQoL EQ-5D.

Población pediátrica

La Agencia Europea del Medicamento ha eximido de la obligación de presentar los resultados de los estudios con pazopanib en todos los subgrupos de población pediátrica en Carcinoma de Células Renales (**Ver DOSIS Y ADMINISTRACIÓN para más información sobre el uso pediátrico**).

DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

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

Adultos

La dosis recomendada de **Zoker**[®] es de 800 mg una vez al día.

Modificaciones de la dosis

La reducción inicial de la dosis debe ser desde 800 mg hasta 400 mg por día. Las modificaciones subsiguientes de la dosis, ya sean aumentos o disminuciones en la dosis, se deben hacer de forma escalonada en incrementos de 200 mg según la tolerabilidad individual, con el fin de manejar las reacciones adversas. La dosis de **Zoker**[®] no debe exceder de 800 mg.

Población pediátrica

Zoker[®] no está recomendado para su uso en niños y adolescentes menores de 18 años debido a la insuficiencia de datos sobre seguridad y eficacia (**Ver PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS - Población pediátrica**). Pazopanib no se debe utilizar en menores de 2 años debido a motivos de seguridad relacionados con el desarrollo y maduración de órganos.

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

IF-2020-17552694-APN-DC-ANMAT
Farm. VERÓNICA GRIMOLDI
DIRECTORA TÉCNICA
BIOSIDUS S.A.

avanzada y los pacientes más jóvenes, pero no se puede descartar la mayor sensibilidad de algunos individuos de mayor edad.

Insuficiencia renal

No hay experiencia del uso de pazopanib en pacientes con insuficiencia renal severa o en pacientes cursando diálisis peritoneal o hemodiálisis, por lo tanto, no se recomienda el uso de **Zoker®** en estos pacientes. Es poco probable que la insuficiencia renal tenga un efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de pazopanib debida a la baja excreción renal de pazopanib y sus metabolitos (**Ver PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS - Farmacocinética**). Por lo tanto, no se requiere ajustar la dosis en pacientes con un *clearance* de creatinina > 30 ml/min.

Insuficiencia hepática

No se ha establecido completamente la seguridad y la farmacocinética de pazopanib en pacientes con insuficiencia hepática preexistente (**Ver ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES**). La administración de **Zoker®** en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada debe realizarse con precaución y estrecha vigilancia debido al posible aumento de la exposición al medicamento. No se requiere un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve definida por ALT y bilirrubina (**Ver PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS - Farmacocinética**). La dosis de **Zoker®** debe ser reducida a 200 mg una vez al día en pacientes con insuficiencia hepática moderada (**Ver PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS Farmacocinética**).

No se recomienda el uso de **Zoker®** en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Forma de administración

Zoker® se debe tomar sin alimentos, al menos una hora antes o dos horas después de las comidas (**Ver PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS Farmacocinética**). **Zoker®** comprimidos recubiertos se deben tomar enteros con agua y no se deben romper o triturar (**Ver PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS - Farmacocinética**). Si se pierde una dosis, no debe ser tomada si faltan menos de 12 horas para la dosis siguiente.

CONTRAINDICACIONES

Zoker® está contraindicado en pacientes con historia de hipersensibilidad al pazopanib o a alguno de los excipientes.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Efectos hepáticos

Se han notificado casos de insuficiencia hepática (incluyendo víctimas fatales) durante el uso de pazopanib. La administración de pazopanib a pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada debe realizarse con precaución y estrecha vigilancia. Se recomienda una dosis reducida de 200 mg una vez al día en pacientes con insuficiencia hepática moderada (**Ver DOSIS Y ADMINISTRACIÓN**).

Farm. VERONICA GRIMOLDI
M.N. 13075
DIRECTORA GENERAL
BIOSIDUS S.A.
IF-2020-17552694-ABN-DG-ANMAT

No está recomendado el uso de pazopanib en pacientes con insuficiencia hepática grave (bilirrubina total > 3 veces el LSN, independientemente de los valores de ALT).

En estudios clínicos con pazopanib, se observó un incremento de las transaminasas séricas (ALT, AST) y de la bilirrubina (**Ver REACCIONES ADVERSAS**). 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. La gran mayoría (92,5 %) de las elevaciones de transaminasas de cualquier grado ocurrió en las primeras 18 semanas. Los grados se basaron en Instituto Nacional del Cáncer, Criterio de Terminología Común para Eventos Adversos, Versión 3 (NCI CTCAE, del Inglés *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*). Se deben monitorear los valores de función hepática antes de iniciar el tratamiento con PAZOPANIB y al menos una vez cada 4 semanas durante al menos los 4 primeros meses de tratamiento, y según esté clínicamente indicado. Después de este periodo deben continuar con un monitoreo periódico.

Los siguientes lineamientos son provistos para pacientes con valores iniciales de bilirrubina total:

- Los pacientes con elevaciones aisladas de ALT entre 3 x LSN y 8 x LSN pueden continuar el tratamiento con **Zoker®** con un monitoreo semanal de la función hepática hasta que ALT vuelva al Grado 1 (NCI CTCAE) o a la situación inicial.
- Los pacientes con ALT > 8 x LSN deben interrumpir el tratamiento con **Zoker®** hasta que vuelvan al Grado 1 (NCI CTCAE) o a la situación inicial. Si el beneficio potencial de reiniciar el tratamiento con **Zoker®** se considera mayor que el riesgo de hepatotoxicidad, se debe reiniciar el tratamiento con **Zoker®** con una dosis reducida de 400 mg una vez al día y revisar los valores de función hepática semanalmente durante 8 semanas (**Ver DOSIS Y ADMINISTRACIÓN**). Si después de reiniciar el tratamiento con **Zoker®** se repiten las elevaciones de ALT > 3 x LSN, se debe interrumpir permanentemente el tratamiento con **Zoker®**.
- Si se producen simultáneamente elevaciones de ALT > 3 x LSN con elevaciones de bilirrubina >2 x LSN, se debe interrumpir permanentemente el tratamiento con **Zoker®**. Los pacientes deben ser monitoreados hasta volver al Grado 1 (NCI CTCAE) o a la situación inicial. Pazopanib es un inhibidor de UGT1A1. Puede ocurrir una hiperbilirrubinemia indirecta (no conjugada) leve en pacientes con síndrome de Gilbert. Los pacientes con sólo hiperbilirrubinemia indirecta leve, síndrome de Gilbert conocido o sospechado, y elevación de ALT > 3 x LSN deben ser manejados como las recomendaciones para elevaciones aisladas de ALT.

El uso concomitante de pazopanib y simvastatina aumenta el riesgo de elevaciones de ALT (**Ver Interacciones**) y debe ser tomado con precaución y realizar un monitoreo estrecho.

Hipertensión

En estudios clínicos con pazopanib, han ocurrido eventos de hipertensión incluyendo crisis hipertensivas. La presión sanguínea debe estar bien controlada antes de iniciar el tratamiento con **Zoker®**. A los pacientes se les debe monitorear la hipertensión y tratar con terapia antihipertensiva estándar, cuando sea necesario (**Ver REACCIONES ADVERSAS**). La hipertensión se produce al principio del curso del tratamiento (el 39 % de los casos sucedió al día 9 y el 88 % de los casos sucedió en las primeras 18 semanas). En el caso de hipertensión persistente a pesar de la terapia antihipertensiva. Se puede reducir la dosis de **Zoker®** (**Ver DOSIS Y ADMINISTRACIÓN**). Se debe discontinuar Pazopanib en los pacientes si hay evidencia de crisis hipertensiva o si la hipertensión es grave y persiste a pesar de la terapia antihipertensiva y la reducción de dosis de **Zoker®**.

IF-2020-17552694-APN-DGSA/ANMAT
Farm. VERÓNICA SANDOZ
M.N. 13075
DIRECTORA TÉCNICA
BIOSIDUS S.A.

Síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES)

Se han notificado casos de PRES asociados al uso de pazopanib. El PRES 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 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/Falla cardíaca

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

En estudios clínicos con pazopanib, se han producido eventos de disfunción cardíaca como fallo cardíaco congestivo y disminución de la FEVI. (**Ver REACCIONES ADVERSAS**)

El tratamiento de la hipertensión debe combinarse 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 monitorear rigurosamente la aparición de 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

En estudios clínicos con pazopanib han aparecido casos de prolongación del intervalo QT y *Torsade de Pointes* (**Ver REACCIONES ADVERSAS**). **Zoker**[®] 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 **Zoker**[®] se recomienda el monitoreo basal y periódico de los electrocardiogramas y el mantenimiento de los niveles de electrolitos (p. ej. calcio, magnesio, potasio) dentro de los rangos normales.

Eventos trombóticos arteriales

En estudios clínicos con pazopanib se observaron casos de infarto de miocardio, accidente cerebrovascular isquémico y accidente isquémico transitorio (**Ver REACCIONES ADVERSAS**). Se han observado eventos fatales. **Zoker**[®] se debe usar con precaución en pacientes que presenten un mayor riesgo de eventos trombóticos, o quienes han tenido un evento dentro de los 6 meses previos. Pazopanib no ha sido estudiado en pacientes con estos antecedentes. Se debe tomar una decisión en cuanto al tratamiento en base a la evaluación individual del riesgo/beneficio de los pacientes.

Farm. VERONICA GRIMOLDI
M.N. 13075
DIRECTORA TÉCNICA
BIDON S.A.

IF-2020-17552694-APN/DGSA/S.A.

Eventos tromboembólicos venosos

En estudios clínicos con pazopanib, han ocurrido casos de eventos tromboembólicos venosos incluyendo trombosis venosa y embolia pulmonar fatal. La incidencia en pacientes con carcinoma de células renales de estos eventos se ha estimado en un 2 %.

Microangiopatía trombótica (MAT)

Se han notificado casos de MAT en estudios 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 **Zoker**[®]. La MAT suele revertir tras la interrupción del tratamiento. Pazopanib no debe administrarse en combinación con otros medicamentos.

Eventos hemorrágicos

En estudios clínicos con pazopanib se han notificado acontecimientos hemorrágicos (**Ver REACCIONES ADVERSAS**). Han ocurrido eventos hemorrágicos fatales. No se ha estudiado el uso de pazopanib en pacientes que hayan tenido antecedentes de hemoptisis, hemorragia cerebral o hemorragia gastrointestinal clínicamente significativa en los últimos 6 meses. **Zoker**[®] se debe utilizar con precaución en pacientes con riesgo importante de hemorragia.

Aneurismas y disecciones arteriales

El uso de inhibidores de la vía VEGF puede promover la formación de aneurismas y/o disecciones arteriales. Antes de iniciar el tratamiento con **Zoker**[®], este riesgo se debe evaluar de forma cuidadosa en pacientes con factores de riesgo como hipertensión o antecedentes de aneurisma.

Perforaciones gastrointestinales y fístula

En estudios clínicos con pazopanib se han producido casos de perforación gastrointestinal o fístula (**Ver REACCIONES ADVERSAS**). Han ocurrido eventos de perforación fatales. **Zoker**[®] se debe utilizar con precaución en pacientes con riesgo de perforaciones gastrointestinales o fístula.

Cicatrización de heridas

No se han realizado estudios formales sobre el efecto de **Zoker**[®] en la cicatrización de heridas. Debido a que los inhibidores del VEGF pueden dificultar la cicatrización de heridas, el tratamiento con **Zoker**[®] 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 **Zoker**[®] en pacientes con dehiscencia de la herida.

Hipotiroidismo

En estudios clínicos con pazopanib se han producido casos de hipotiroidismo (**Ver REACCIONES ADVERSAS**). 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

Farm. VERONICA GRIMOLDI
M.N. 13075
DIRECTORA TECNICA
BIOSIBUS S.A. NMAT

IF-2020-17552694-APN-DGA#A

realizar un seguimiento periódico de la función tiroidea y tratarla como una práctica médica estándar.

Proteinuria

En estudios clínicos con pazopanib se han notificado casos de proteinuria (**Ver REACCIONES ADVERSAS**). 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 Zoker® en aquellos pacientes que desarrollen proteinuria de Grado 4 y/o síndrome nefrótico.

Neumotórax

Se han reportado casos de neumotórax en estudios clínicos con pazopanib (**Ver REACCIONES ADVERSAS**). Deberá vigilarse muy de cerca a aquellos pacientes que estén siendo tratados con pazopanib para detectar signos y síntomas de neumotórax.

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 (**Ver Carcinogénesis, mutagénesis, alteración de la fertilidad**), pazopanib no se debe administrar a pacientes pediátricos menores de 2 años.

Infecciones

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

Combinación con otros tratamientos anti-cancerígenos sistémicos

Los estudios clínicos de pazopanib en combinación con pemetrexed (cáncer de pulmón no microcítico) y lapatinib (cáncer de cérvix) se interrumpieron antes de lo previsto debido al incremento de la toxicidad y/o mortalidad, y aún no ha sido establecida una combinación de dosis segura y eficaz para estos tratamientos.

Embarazo

En estudios preclínicos en animales se ha observado toxicidad reproductiva (**Ver Carcinogénesis, mutagénesis, alteración de la fertilidad**). Si se usa pazopanib durante el embarazo, o si la paciente 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 quedar embarazadas durante el tratamiento con pazopanib (**Ver Fertilidad, embarazo y lactancia**).

Interacciones

Se debe evitar el tratamiento concomitante con inhibidores potentes de CYP3A4, P-gp (glicoproteína-P) o BCRP (Proteína resistente al cáncer de mama) 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. (**Ver INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS**).

Farm. VERONICA GRIMOLDI
M.N. 13075
DIRECTORA ANMAT
BIOSIDUS S.A.
IF-2020-17552694-AB-DC-ANMAT

Se debe evitar el tratamiento concomitante con inductores de CYP3A4 debido al riesgo de disminuir la exposición a pazopanib (**Ver INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS**).

Se debe tener precaución con la administración concomitante de pazopanib con sustratos de uridín difosfato glucuronosil transferasa 1A1 (UGT1A1) (ej. Irinotecan), debido a que pazopanib es un inhibidor de UGT1A1.

Se debe evitar tomar jugo de pomelo durante el tratamiento con pazopanib (**Ver INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS**).

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Efectos de otros medicamentos sobre pazopanib

Los estudios *in vitro* sugieren que el metabolismo oxidativo de pazopanib en los microsomas hepáticos humanos es mediado principalmente por CYP3M, 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, P-gp, BCRP. Pazopanib es un sustrato para CYP3A4, P-gp y BCRP.

La administración concomitante de pazopanib con inhibidores potentes de la familia CYP3A4 (p.ej., ketoconazol, 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 de 1.500 mg de lapatinib (sustrato e inhibidor débil de CYP3A4 y P-gp y potente inhibidor de BCRP) con 800 mg de pazopanib produjo un incremento de aproximadamente un 50 % a un 60 % en la media del $ABC_{(0-24)}$ y la $C_{m\acute{a}x}$ de pazopanib, comparado con la administración de 800 mg de pazopanib solo. Es probable que la inhibición de P-gp y/o BCRP por lapatinib contribuya a un aumento de la exposición de pazopanib.

La administración simultánea de una dosis única de pazopanib en gotas oculares (a la dosis baja de 400 μ g (80 μ l de 5 mg/ml) con un inhibidor potente de CYP3A4 y P-gp, ketoconazol, en voluntarios sanos produjo un incremento de 2,2 y 1,5 veces respectivamente, en la media de los valores de $ABC_{(0-t)}$ y $C_{m\acute{a}x}$. Es probable que la inhibición de P-gp y/o BCRP por ketoconazol contribuya a un aumento de la exposición de pazopanib. En la actualidad no se pueden hacer recomendaciones de dosis para los inhibidores potentes específicos de CYP3A4 o ketoconazol.

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 pótentes de P-gp o BCRP puede también alterar la exposición y la distribución de pazopanib, incluso la distribución en el sistema nervioso central (SNC).

Por lo tanto, se debe evitar la combinación con inhibidores potentes de CYP3A4, 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 CYP3A4, P-gp o BCRP.

Farm. VERONICA GRIMOLDI
M.N. 13075
DIRECTORA TÉCNICA
BIOSIDUS S.A.

IF-2020-17552694-APN-DCAS#ANMAT

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.

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 800mg 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 ABC y de la $C_{m\acute{a}x}$ de midazolam (CYP3A4 sonda de sustrato) e incrementos del 33 % al 64 % en el cociente de las concentraciones de dextrometorfano y 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 ABC y la $C_{m\acute{a}x}$ de paclitaxel.

En base a los valores *in vitro* de CI_{50} y los valores *In vivo* de la $C_{m\acute{a}x}$ 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 (p. ej. Rosuvastatina; **ver Efecto del uso concomitante de pazopanib y simvastatina**).

Efecto de pazopanib sobre otras enzimas y los transportadores

Los estudios *in vitro* también mostraron que pazopanib es un inhibidor potente de UGT1A1 y OATP1B1 con un CI_{50} de 1,2 y 0,79 μM , respectivamente. Pazopanib puede incrementar las concentraciones de las drogas eliminadas principalmente a través de UGT1A1 y OATP1B1.

Efecto del uso concomitante de pazopanib y simvastatina

El uso concomitante de pazopanib y simvastatina aumenta la incidencia de elevaciones de ALT. Durante estudios de monoterapia con pazopanib, se reportaron elevaciones de ALT > 3 x LSN en 126 / 895 (14 %) de los pacientes que no habían usado estatinas, comparado con 11 / 41 (27 %) de los pacientes que usaron concomitantemente simvastatina ($p = 0,038$). Si un paciente que recibe concomitantemente simvastatina desarrolla elevaciones de ALT, se deben seguir los lineamientos para la posología de pazopanib y discontinuar la simvastatina (**Ver ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES**). Se dispone de datos insuficientes para evaluar el riesgo de la administración concomitante de estatinas alternativas y pazopanib.

Farm. VERONICA GRIMOLDI
M.N. 13075
DIRECTORA TECNICA
BIOSIDA S.A. MAT

IF-2020-17552694-APN-DCM#ANMAT

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 ABC y la $C_{m\acute{a}x}$. 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 % (ABC y $C_{m\acute{a}x}$), 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 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 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 . Pazopanib debe ser administrado al menos 1 hora antes o 2 horas después de la administración de antiácidos de acción rápida. Estas recomendaciones se basan en consideraciones fisiológicas.

Carcinogénesis, mutagénesis, alteración de la fertilidad

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). Aunque no se han llevado a cabo estudios definitivos de carcinogenicidad con PAZOPANIB se administraron 1.000 mg/Kg/día (aproximadamente 2,5 veces la exposición en humanos basada en el ABC) a ratones durante 13 semanas presentaron lesiones proliferativas en hígado incluyendo focos de eosinófilos en 2 hembras y un caso de adenoma en otra hembra.

La administración de dosis de 0,1 veces la exposición de pazopanib en humanos adultos a ratas recién nacidas desde el día 9 hasta el día 21 después del parto, originó muertes y alteraciones en el desarrollo/maduración en riñón, pulmón, hígado y corazón. Se obtuvieron hallazgos toxicológicos semejantes al administrar dosis de pazopanib a ratas recién nacidas desde el día 21 hasta el día 62 postparto. 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 ACB en humanos adultos) (Ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Farm. VERONICA GRIMOLDI
M.N. 13075
DIRECTORA TECNICA
BIOSIDUS S.A

IF-2020-17552694-APN-DGA#ANMAT

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 ABC). Los efectos incluyeron fertilidad femenina reducida, pérdida pre y post-implantación aumentada, resorciones tempranas, mortalidad embrionaria, 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 ABC.

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.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No existen datos adecuados del uso de pazopanib en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva (**Ver Carcinogénesis, mutagénesis, alteración de la fertilidad**). 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 **Zoker**[®] durante el embarazo, o si la paciente queda embarazada durante el tratamiento con **Zoker**[®], 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 quedar embarazadas durante el tratamiento con **Zoker**[®].

Lactancia

No se ha establecido el uso seguro de **Zoker**[®] 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

Farm. VERÓNICA GRIMOLDI
M.N. 13075

DIRECTORA TÉCNICA

IF-2020-17552694-APN-~~BOSANMAT~~ ~~BOSANMAT~~

Estudios en animales indican que la fertilidad masculina y femenina puede verse afectada por el tratamiento con pazopanib (**Ver Carcinogénesis, mutagénesis, alteración de la fertilidad**).

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.

REACCIONES ADVERSAS

Los datos agrupados procedentes del estudio pivotal en CCR (n = 290), el estudio de extensión (n = 71), el estudio complementario de Fase II (n = 225) y el estudio Fase III (n=557), fueron analizados en la evaluación global de seguridad y tolerabilidad de pazopanib (total n = 1149) en pacientes con CCR (**Ver PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS Y Farmacodinamia**).

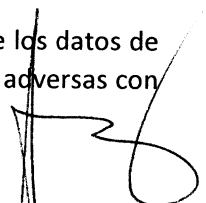
Las reacciones adversas graves más importantes fueron accidente isquémico transitorio, accidente cerebrovascular isquémico, isquemia de miocardio, insuficiencia cardíaca, perforación gastrointestinal y fístula, prolongación del intervalo QT y hemorragia pulmonar, gastrointestinal y cerebral. Todas las reacciones adversas fueron notificadas en < 1 % de los pacientes tratados.

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 se incluyen: Diarrea, cambios en el color del pelo, hipertensión, náuseas, fatiga, anorexia, vómitos, disgeusia, elevaciones de alanina aminotransferasa y aspartato aminotransferasa.

Las reacciones adversas relacionadas con el tratamiento, en todos los grados, que fueron notificadas en pacientes con CCR 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 >1/10
- Frecuentes 1/100 a < 1/10
- Poco frecuentes 1/1000 a < 1/100
- Raras 1/10000 a < 1/1000
- Muy raras < 1/10000 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. Dentro de cada clasificación de órganos por sistema, las reacciones adversas con la misma frecuencia se enumeran en orden decreciente de gravedad.


Firm. VERONICA GRIMOLDI
M.N. 13075
DIRECTORA TÉCNICA
BIOSIDUS S.A

IF-2020-17552694-APN-DGA#ANMAT

Tabla 2. Reacciones adversas relacionadas con el tratamiento notificadas en los estudios en CCR (n = 1149) o durante el período poscomercialización.

Clasificación de órganos por sistema	Frecuencia (todos los grados)	Reacciones adversas	Todos los Grados n (%)	Grado 3 n (%)	Grado 4 n (%)
Infecciones e infestaciones	Frecuentes	Infecciones (con o sin neutropenia)	desconocida	desconocida	desconocida
	Poco frecuentes	Infección gingival	1(<1%)	0	0
		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%)
		Neutropenia	79 (7%)	20 (2%)	4 (<1%)
		Leucopenia	63 (5%)	5 (<1%)	0
	Poco frecuentes	Policitemia	6 (0,03%)	1	0
	Raras	Microangiopatía trombótica	desconocida	desconocida	desconocida
Trastornos endocrinos	Frecuentes	Hipotiroidismo	83 (7%)	1(<1%)	0
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Muy frecuentes	Disminución del apetito ^e	317 (28%)	14 (1%)	0
	Frecuentes	Hipofosfatemia	21 (2%)	7 (<1%)	0
		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
		Cefalea	122 (11%)	11(<1%)	0
	Frecuentes	Mareos	55 (5%)	3(<1%)	1 (<1%)
		Letargia	30 (3%)	3(<1%)	0
		Parestesia	20 (2%)	2(<1%)	0
		Neuropatía sensorial periférica	17 (1%)	0	0
	Poco frecuentes	Hipoestesia	8 (<1%)	0	0
		Accidente isquémico transitorio	7 (<1%)	4 (<1%)	0
		Somnolencia	3(<1%)	1(<1%)	0
		Accidente cerebrovascular	2 (<1%)	1(<1%)	1 (<1%)
		Ictus isquémico	2 (<1%)	0	1 (<1%)
	Raras	Encefalopatía posterior reversible/ síndrome de	desconocida	desconocida	desconocida

Farm. VERONICA GRIMOLDI
M.N. 13075
PRDCA/ANMAT
BIOSIDUS S.A.

IF-2020-17552694-APN PRDCA/ANMAT

		leucoencefalopatía posterior reversible			
Trastornos oculares	Frecuentes	Visión borrosa	19 (2%)	1(<1%)	0
	Poco frecuentes	Desprendimiento de retina	1(<1%)	1(<1%)	0
		Desgarro retiniano	1(<1%)	1(<1%)	0
		Alteración del color de las pestañas	4 (<1%)	0	0
Trastornos cardíacos	Poco frecuentes	Bradicardia	6 (<1%)	0	0
		Infarto de miocardio	5(<1%)	1(<1%)	4(<1%)
		Disfunción cardíaca ^f	4 (<1%)	1 (<1%)	0
		Isquemia de miocardio	3 (<1%)	1(<1%)	0
Trastornos vasculares	Muy frecuentes	Hipertensión	473 (41%)	115 (10%)	1(<1%)
	Frecuentes Poco frecuentes	Sofocos	16 (1%)	0	0
		Eventos tromboembólicos venosos ^g	13(1%)	6(<1%)	7(<1%)
		Rubefacción	12 (1%)	0	0
	Poco frecuentes	Hemorragia	1 (<1%)	0	0
		Crisis hipertensiva	6 (<1%)	0	2 (<1%)
No conocida	Aneurismas y disecciones arteriales	desconocida	desconocida	desconocida	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes	Epistaxis	50 (4%)	1(<1%)	0
		Disfonía	48 (4%)	0	0
		Disnea	42(4%)	8(<1%)	1(<1%)
		Hemoptisis	15(1%)	1(<1%)	0
	Poco frecuentes	Rinorrea	8 (<1%)	0	0
		Hemorragia pulmonar	2 (<1%)	0	0
		Neumotórax	1(<1%)	0	0
Raras	Enfermedad pulmonar intersticial / neumonitis	desconocida	desconocida	desconocida	
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Diarrea	614 (53%)	65 (6%)	2 (<1%)
		Náuseas	386 (34%)	14 (1%)	0
		Vómitos	225 (20%)	18 (2%)	1 (<1%)
		Dolor abdominal ^h	139 (12%)	15 (1%)	0
	Frecuentes	Dispepsia	83(7%)	2 (<1%)	0
		Estomatitis	96 (8%)	4(<1%)	0
		Flatulencia	43 (4%)	0	0
		Distensión abdominal	36 (3%)	2(<1%)	0
		Ulceración de la boca	28 (2%)	3 (<1%)	0
		Sequedad bucal	27 (2%)	3(<1%)	0
	Poco frecuentes	Pancreatitis	8(<1%)	4(<1%)	0
		Hemorragia rectal	8(<1%)	2(<1%)	0
		Hematoquecia	6(<1%)	0	0
Hemorragia gastrointestinal		4(<1%)	2(<1%)	0	

IF-2020-17552694-APN
 Farm. VERONICA GRIMOLDI
 M.N. 113035
 INGENIERO EN ANMAT
 TÉCNICA
 BIOSIDUS S.A.

		Movimientos intestinales frecuentes	3 (<1%)	0	0
		Hemorragia anal	2 (<1%)	0	0
		Perforación del intestino grueso	2(<1%)	1(<1%)	0
		Hemorragia bucal	2 (<1%)	0	0
		Hemorragia gastrointestinal alta	2 (<1%)	1 (<1%)	0
		Fístula enterocutánea	1(<1%)	0	0
		Hematemesis	1 (<1%)	0	0
		Hemorragia hemorroidal	1 (<1%)	0	0
		Perforación del íleon	1 (<1%)	0	1(<1%)
		Hemorragias esofágicas	1 (<1%)	0	0
		Hemorragia retroperitoneal	1 (<1%)	0	0
Trastornos hepatobiliares	Frecuentes	Hiperbilirrubinemia	38 (3%)	2 (<1%)	1(<1%)
		Función hepática anormal	29 (3%)	13 (1%)	2 (<1%)
		Hepatotoxicidad	18 (2%)	11 (<1%)	2(<1%)
	Poco frecuentes	Ictericia	3 (<1%)	1 (<1%)	0
		Daño hepático inducido por fármacos	2 (<1%)	2(<1%)	0
		Fallo hepático	1 (<1%)	0	1(<1%)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes	Cambios del color del pelo	404 (35%)	1 (<1%)	0
		Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar	206 (18%)	39(3%)	0
		Alopecia	130 (11%)	0	0
		Erupción	129 (11%)	0	0
	Frecuentes	Hipopigmentación de la piel	52(5%)	0	0
		Piel seca	50(4%)	0	0
		Prurito	29(3%)	0	0
		Eritema	25(2%)	0	0
		Despigmentación de la piel	20 (2%)	0	0
		Hiperhidrosis	17(1%)	0	0
	Poco frecuentes	Trastornos en las uñas	11(<1%)	0	0
		Exfoliación de la piel	10(<1%)	0	0
		Reacción de fotosensibilidad	7(<1%)	0	0
		Erupción eritematosa	6(<1%)	0	0
		Trastornos de la piel	5(<1%)	0	0
		Erupción macular	4 (<1%)	0	0
		Erupción prurítica	3 (<1%)	0	0
		Erupción vesicular	3 (<1%)	0	0
Prurito generalizado	2 (<1%)	1(<1%)	0		

IF-2020-17552694-APN-DGAF-ANMATD
 Farm. VERONICA PRIATO
 DIRECTORA TECNICA
 BIOSIDUS S.A.

		Erupción generalizada	2 (<1%)	0	0
		Erupción papular	2 (<1%)	0	0
		Eritema plantar	1 (<1%)	0	0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuentes	Artralgia	48(4%)	8 (<1%)	0
		Mialgia	35 (3%)	2(<1%)	0
		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 tracto urinario	1 (<1%)	0	0
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Poco frecuentes	Menorragia	3 (<1%)	0	0
		Metrorragia	1 (<1%)	0	0
		Hemorragia vaginal	3 (<1%)	0	0
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Fatiga	415(36%)	65(6%)	1(<1%)
	Frecuentes	Inflamación de mucosa	86(7%)	5(<1%)	0
		Astenia	82(7%)	20(2%)	1(<1%)
		Edema ^b	72(6%)	1(<1%)	0
		Dolor torácico	18(2%)	2(<1%)	0
	Poco frecuentes	Escalofríos	4(<1%)	0	0
		Trastornos de las membranas mucosas	1 (<1%)	0	0
Exploraciones complementarias	Muy frecuentes	Incremento de alanina aminotransferasa	246(21%)	84(7%)	14(1%)
		Incremento de aspartato aminotransferasa	211(18%)	51(4%)	10(<1%)
	Frecuentes	Pérdida de peso	96(8%)	7(<1%)	0
		Incremento de bilirrubina en sangre	61(5%)	6(<1%)	1(<1%)
		Incremento de creatinina en sangre	55 (5%)	3 (<1%)	0
		Incremento de lipasa	51(4%)	21 (2%)	7(<1%)
		Descenso del recuento de leucocitos en sangre ^d	51(4%)	3(<1%)	0
		Incremento de la hormona estimulante de la tiroides en sangre	36(3%)	0	0
		Incremento de amilasa	35(3%)	7(<1%)	0
		Incremento de Gamma-glutamilttransferasa	31(3%)	9 (<1%)	4 (<1%)
		Incremento de la presión arterial	15(1%)	2 (<1%)	0
		Incremento de urea en sangre	12 (1%)	1 (<1%)	0
	Prueba de función hepática anormal	12 (1%)	1 (<1%)	0	
	Poco frecuentes	Incremento de las enzimas hepáticas	11 (<1%)	4 (<1%)	3(<1%)

Farm. VERÓNICA GRIACI
 IF-2020-17552694-APN-DGAT-ANMAT
 3075
 DIRECTORA TÉCNICA
 BIOSIDUS S.A.

	Glucosa disminuida en sangre	7 (<1%)	0	1(<1%)
	Prolongación del intervalo QT del electrocardiograma	7 (<1%)	2(<1%)	0
	Elevación de las transaminasas	7 (<1%)	1 (<1%)	0
	Prueba de función tiroidea anormal	3 (<1%)	0	0
	Presión arterial diastólica elevada	2 (<1%)	0	0
	Presión arterial sistólica aumentada	1 (<1%)	0	0

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, insuficiencias cardíaca y cardiomiopatía restrictiva

g Evento tromboembólico venoso, trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar y trombosis

*Tal como la disminución de la fracción de eyección e insuficiencia cardíaca congestiva

ND: Sin datos.

SOBREDOSIS

Se han evaluado dosis superiores a 2.000 mg de pazopanib en estudios clínicos. Se observó fatiga Grado 3 (toxicidad limitante de dosis e hipertensión Grado 3 en 1 de 3 pacientes, cada uno, que recibieron 2.000 mg y 1.000 mg por 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 realce la eliminación de pazopanib porque no es excretado significativamente por vía renal y está altamente unido a proteínas plasmáticas.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez (011) 4962-6666/2247

Hospital A. Posadas (011) 4654-6648/4658-7777.

Optativamente a otros centros de Intoxicaciones.

Farm. VERONICA GRIMOLDI
M.N. 13075
DIRECTORA TÉCNICA
BOSIA ANMAT

IF-2020-17552694-APN-BOSIA/ANMAT

ESTABILIDAD Y ALMACENAMIENTO

Zoker® se debe conservar a temperatura ambiente hasta 30°C.

PRESENTACIÓN

Pazopanib 200 mg: Envases con 30 y 90 comprimidos recubiertos.

Pazopanib 400 mg: Envases con 30 y 60 comprimidos recubiertos.

**ESTE MEDICAMENTO HA SIDO PRESCRIPTO SÓLO PARA SU PROBLEMA MÉDICO ACTUAL.
NO SE LO RECOMIENDE A OTRAS PERSONAS.
MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

Farmacovigilancia:

Informar cualquier evento adverso a la unidad de farmacovigilancia de BIOSIDUS S.A. Constitución 4234 (C1254ABX) Buenos Aires, Argentina (54-11) 4909-8048. farmacovigilancia@biosidus.com.ar

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

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud y Desarrollo Social de la Nación.

Certificado N°: 57.404

Comercializado por: BIOSIDUS S.A.

Constitución 4234 (C1254ABX) Buenos Aires, Argentina

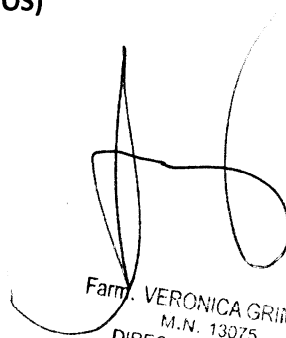
Planta Ind.: Av. Los Quilmes 137, Bernal, Pcia. de Bs. As.

Elaborado en: Laprida 43, Avellaneda, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

Director Técnico: Verónica Grimoldi, Bioquímica y Farmacéutica.

LINEA GRATUITA DE ATENCIÓN PERSONALIZADA 0800 999 2467 (0800-999-BIOS)

Fecha de última revisión: Enero de 2020


Farm. VERONICA GRIMOLDI
M.N. 13075
DIRECTORA TÉCNICA
BIOSIDUS S.A.
IF-2020-17552694-APN



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2020-16809047- BIOSIDUS - prospectos - Certificado N57.404

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 21 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.04.12 08:27:55 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.04.12 08:27:57 -03:00

INFORMACION PARA EL PACIENTE

ZOKER® 200 mg – 400 mg

PAZOPANIB

Comprimidos recubiertos (vía oral)

Industria Argentina – Venta bajo receta archivada

Sírvase leer esta información antes de comenzar a tomar el medicamento, aún cuando simplemente haya repetido la receta (o antes de empezar a usarlo y cada vez que renueve su receta). Puede haber información nueva (o alguna información puede haber cambiado).

Recuerde que su médico le recetó este medicamento sólo a usted. No lo administre (o recomiende) a ninguna otra persona.

Esta información no reemplaza el hablar con su médico acerca de su enfermedad o el tratamiento.

Este medicamento debe ser indicado por su médico y prescripto bajo una receta Médica.

Conserve este prospecto ya que podría necesitar leerlo de nuevo.

Si experimenta efectos adversos, incluso si se trata de efectos no listados en este prospecto, consulte a su médico o llame al 0800-666-2527 (Programa de atención para pacientes de Biosidus SA).

FORMA FARMACÉUTICA Y FORMA CUALITATIVA

El principio activo de Zoker® es el pazopanib.

Cada comprimido recubierto contiene 200 mg o 400 mg de pazopanib (como clorhidrato).

Los excipientes son: Celulosa microcristalina, Almidón glicolato de sodio, Povidona, Estearato de Magnesio, Opadry.

1. ¿Cuál es la información más importante que debo saber sobre Zoker®?
2. ¿Qué es y para qué se utiliza Zoker®?
3. ¿Qué debo saber antes de utilizar Zoker® y durante el tratamiento?
4. ¿Cómo debo utilizar Zoker®?
5. ¿Qué efectos adversos puede tener Zoker®?
6. ¿Cómo debo conservar Zoker®?

1. ¿Cuál es la información más importante que debo saber sobre Zoker®?

Advertencias y precauciones:

Comuniqué a su médico si presenta problemas del hígado, Zoker® puede causar daño hepático (**Ver 5. ¿Qué efectos adversos puede tener Zoker®?**). Su médico puede indicarle una dosis más baja de

Farma VERÓNICA GRIMALDI
M.N. 13075
DIRECTORA TÉCNICA
BIOSIDUS S.A.

IF-2020-17552694-APN-D03/20

Zoker® y pedirle análisis de sangre para monitorear el funcionamiento de su hígado durante el tratamiento.

La presión sanguínea debe estar bien controlada antes de iniciar el tratamiento con Zoker®. Pazopanib puede elevar su presión arterial, por lo tanto, comente a su médico si usted tiene presión sanguínea elevada (hipertensión). Si actualmente recibe medicación para la hipertensión, tómela como se la han indicado y controle frecuentemente su presión arterial. Se han reportado casos de crisis hipertensivas (**Ver 5. ¿Qué efectos adversos puede tener Zoker®?**). Si presenta un aumento súbito de la presión arterial, diríjase al hospital más cercano.

Su médico puede solicitarle estudios para monitorear la presión luego de iniciar el tratamiento con Zoker®.

Zoker® puede causarle sangrados en el cerebro, los pulmones o el tracto digestivo que pueden ser fatales (**Ver 5. ¿Qué efectos adversos puede tener Zoker®?**). Comunique a su médico si alguna vez (o dentro de los últimos 6 meses) ha tenido sangrados anormales, o si padece de una condición que le cause sangrados.

Por el tratamiento con pazopanib, ocasionalmente pueden formarse perforaciones en el tracto digestivo, o comunicaciones anormales entre distintos órganos llamadas "fístulas". Algunos casos pueden ser fatales. Si usted ha sido operado previamente por una perforación o una fístula, dígaselo a su médico.

Informe a su médico si ha tenido problemas del corazón como infartos, alteraciones del ritmo – arritmias -, o falla cardíaca (**Ver 5. ¿Qué efectos adversos puede tener Zoker®?**). Ya que puede que Zoker® no sea un tratamiento adecuado para usted. Su médico le pedirá controles de la función cardíaca antes del tratamiento y en forma periódica.

Si ha tenido un accidente cerebrovascular dentro de los últimos 6 meses, informe a su médico antes de iniciar el tratamiento con pazopanib.

Zoker® se debe usar con precaución en pacientes que presenten un mayor riesgo de formación de coágulos (trombosis) en las venas o los pulmones, o quienes han tenido un evento trombótico dentro de los 6 meses previos, debido al riesgo de sufrir trastornos de la coagulación (**Ver 5. ¿Qué efectos adversos puede tener Zoker®?**).

Se han reportado casos de hipotiroidismo (mala función de la glándula tiroides) con el uso de pazopanib. Su médico le pedirá estudios periódicos para controlar el funcionamiento correcto, y recetarle medicación si requiriera tratamiento. Mencione a su médico si tiene problemas de tiroides, ya que podría requerir un seguimiento más cuidadoso.

Comuniquese a su médico si requiere de una cirugía (aunque sea pequeña, incluso cirugías odontológicas). El tratamiento con pazopanib dificulta los procesos de cicatrización, por lo que se aconseja suspender Zoker® una semana antes de la cirugía y retomarlo cuando el médico lo considere apropiado.

Zoker® puede traerle problemas en los riñones que suelen manifestarse con hinchazón (edema) en pies y tobillos y alrededor de los ojos, orina espumosa, ganas de orinar frecuentes, baja o alta

Farm. VERONICA SPINOLDI
M.N. 13075
DIRECTORIA TECNICA
BIOSIDUS S.A.

IF-2020-17552694-APN-DG

presión arterial, mareos, y aumento de infecciones. Si experimenta alguno de estos síntomas, diríjase inmediatamente a su médico. Durante el tratamiento con Zoker®, su médico controlará frecuentemente la función renal mediante análisis de orina y sangre.

Zoker® puede disminuir los niveles de azúcar en sangre y ocasionarle malestar. Su médico le realizará análisis periódicos para controlar los niveles de azúcar (glucemia) (**Ver 5. ¿Qué efectos adversos puede tener Zoker®?**).

Puede tener diarreas frecuentemente durante el tratamiento con pazopanib. Asegúrese de ingerir suficiente agua para evitar una deshidratación y consulte a su médico sobre cómo manejar estos cuadros.

El tratamiento con pazopanib puede hacerle sentir mucho cansancio y debilidad. Coménteles a su médico si considera que estos síntomas son excesivos y molestos.

Zoker® no está recomendado para su uso en niños y adolescentes menores de 18 años.

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en período de lactancia, cree que puede estar embarazada o planea estarlo, converse con su médico acerca de los riesgos y beneficios del tratamiento con pazopanib.

Utilice un método anticonceptivo eficaz y/o preservativo para evitar un embarazo mientras está en tratamiento con Zoker® **y durante las dos semanas siguientes a la suspensión del mismo.**

Si usted es varón y ha tenido una vasectomía, también deberá utilizar preservativo durante las relaciones sexuales hasta dos semanas después de la última dosis de Zoker®.

Si usted queda embarazada o piensa que puede estarlo, suspenda el tratamiento con Zoker® e informe de inmediato a su médico.

No se recomienda el tratamiento con Zoker® mientras se encuentre en lactancia.

Capacidad de conducir o utilizar maquinarias

Evite conducir o utilizar maquinarias si no se encuentra bien.

2. ¿Qué es y para qué se utiliza Zoker®?

El principio activo de Zoker®, el pazopanib, es un agente antineoplásico perteneciente al grupo de inhibidores de proteínas quinasas.

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

3. ¿Qué debo saber antes de utilizar Zoker® y durante el tratamiento?

¿Quiénes no deben tomar Zoker®?

No debe tomar Zoker® si usted tiene hipersensibilidad (alergia) al pazopanib o a alguno de los excipientes de la pastilla.

Fam. VERONICA GRINOLDI
IF-2020-17552694-APN DGA #ANMAT
DIRECTORA TÉCNICA
BIOSIDUS S.A.

¿Qué debo informar a mi médico antes de tomar Zoker®?

Antes de comenzar a tomar Zoker® informe a su médico:

- Si usted tiene una enfermedad del corazón.
- Si tiene una enfermedad del hígado.
- Si ha tenido insuficiencia cardíaca o un infarto de miocardio.
- Si ha tenido un colapso pulmonar.
- Si ha tenido problemas de coágulos sanguíneos en una vena o en el pulmón.
- Si ha tenido problemas de estómago o de intestino, particularmente perforaciones (agujeros) o fístulas (comunicaciones anormales entre partes del tubo digestivo).
- Si ha tenido problemas de tiroides.
- Si va a someterse o se ha sometido recientemente a una intervención quirúrgica o dental.

Consulte con su médico si cree que tiene alguno de estos problemas. Él decidirá si cree que puede tomar Zoker®. Probablemente le soliciten pruebas para comprobar si su corazón, su hígado y su tiroides funcionan adecuadamente.

¿Puedo tomar Zoker® con otros medicamentos?

Informe a su médico acerca de todos los medicamentos que toma. Ello incluye medicamentos bajo receta, medicamentos de venta libre y suplementos a base de hierbas. Estos podrían intervenir con su tratamiento con Zoker® o causarle efectos adversos.

Debe informar a su médico si usted está tomando:

- Claritromicina, ketoconazol, itraconazol, 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.

Zoker® puede modificar la acción de estos medicamentos.

4. ¿Cómo debo utilizar Zoker®?

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

La vía de administración de este medicamento es oral.

Tome Zoker® exactamente como se lo indicó el médico, a las horas del día que correspondan respetando la dosis y duración. En caso de dudas consulte nuevamente a su médico.

No consuma alcohol mientras se encuentre en tratamiento con Zoker®.

Zoker® se debe tomar sin alimentos, al menos una hora antes o dos horas después de las comidas.

Los comprimidos recubiertos con película de Zoker® se deben tomar enteros, con agua y no se deben romper o triturar.

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

No cambie sus dosis como así tampoco suspenda la administración de Zoker® sin consultar primero con su médico.

IF-2020-17552694-APN-DGA/ANMAT
Farm. VERONICA GRIMOLDI
M. N. 13075
REC. PARA TÉCNICA
BIOSIDUS S.A.

Si su hijo usa Zoker® el médico que lo atiende decidirá la forma farmacéutica y dosis correcta, según la edad y el peso de su hijo.

Modificaciones de la dosis

La reducción inicial de la dosis debe ser desde 800 mg hasta 400 mg por día.

Las modificaciones subsiguientes de la dosis, ya sean en aumentos o disminuciones, se deben hacer de forma escalonada en incrementos de 200 mg según la tolerancia individual, con el fin de manejar las reacciones adversas. La dosis de Zoker® no debe exceder de 800 mg.

¿Qué debo hacer en caso de sobredosis?

Si toma más Zoker® del que debe, es más probable que sufra efectos adversos. Ante la eventualidad de una sobredosificación concurra al Hospital más cercano o comuníquese con los centros de toxicología:

- Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247
- Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/ 4658-7777
- Hospital Fernández: (011) 4801-7767/4808-2655

¿Qué debo hacer si olvido una dosis?

Si se pierde una dosis, ésta no debe ser tomada si faltan menos de 12 horas para la dosis siguiente. No tome una dosis doble para compensar la olvidada.

5. ¿Qué efectos adversos puede tener Zoker®?

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. Algunos efectos pueden ser graves y pueden poner en amenaza su vida, concurra a su médico o un hospital si usted presenta:

- **Signos de problemas hepáticos**, los cuales pueden incluir: coloración amarilla de la piel o del blanco de los ojos (*ictericia*), coloración oscura de la orina, cansancio, náuseas y/o vómitos, pérdida de apetito, dolor en el lado derecho de la zona del estómago (abdomen), presencia de moretones.
- **Signos de repentino y severo aumento de la presión arterial (crisis hipertensiva)** los cuales puede incluir: dolor severo en el pecho, dolor de cabeza severo, visión borrosa, confusión, náuseas y/o vómitos, ansiedad severa, dificultades en la respiración, convulsiones, desmayos.
- **Signos de hinchazón cerebral (síndrome de encefalopatía posterior reversible, síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible)** los cuales pueden incluir: pérdida del habla, ceguera o cambios en la visión, convulsiones, confusión, dolor de cabeza, falta de energía, presión arterial elevada.
- **Signos de inflamación pulmonar (enfermedad pulmonar intersticial, neumonitis)** los cuales pueden incluir: tos que persiste, dificultades en la respiración.
- **Signos de problemas cardíacos tales como ritmo anormal del corazón (prolongación del intervalo QT, *Torsade de Pointes*), disfunción/falla cardíaca, ataque cardíaco**, los cuales pueden incluir: latido acelerado o irregular, aleteo rápido del corazón, desmayos, dolor o presión en el pecho, dolor en los brazos, espalda, cuello o mandíbula, dificultades en la respiración, hinchazón de las piernas.
- **Signos de accidente cerebrovascular**, los cuales pueden incluir: entumecimiento o debilidad en un lado del cuerpo, problemas en el habla, dolor de cabeza, mareos.
- **Signos de coágulos sanguíneos en las venas, especialmente en las piernas (trombosis venosa profunda)**, el cual puede también trasladarse a los pulmones (**embolismo pulmonar**) los cuales

Farm. VERONICA GRIMALDI
IF-2020-17552694-APN-DGA/BANMAT
DIRECTORA TÉCNICA
BIOSIDUS S.A.

pueden incluir: dolor agudo en el pecho, dificultades en la respiración, respiración agitada, dolor en las piernas, hinchazón de los brazos o las manos o de las piernas o los pies.

- **Signos de coágulos sanguíneos en los pequeños vasos sanguíneos de los riñones y el cerebro, acompañados de una disminución de los glóbulos rojos y de las células involucradas en la coagulación (microangiopatía trombótica)**, los cuales pueden incluir: aparición de moretones con facilidad, presión sanguínea elevada, fiebre, confusión, somnolencia, convulsiones, disminución en la producción de orina.

- **Signos de sangrado (hemorragias)** los cuales pueden incluir: sangrado en las heces, heces oscuras, sangre en la orina, dolor de estómago, toser y/o vomitar sangre.

- **Signos de desgarro en el estómago o la pared intestinal (perforación) o de desarrollo de una conexión anormal entre dos segmentos del tracto digestivo (fístula)**, los cuales pueden incluir: severo dolor estomacal, náuseas y/o vómitos, fiebre, supuración sanguinolenta o con mal olor (pus) de una abertura en el área del estómago (abdomen) o cercana al ano.

- **Signos de infecciones (las cuales pueden ser serias)** que pueden incluir: fiebre, síntomas similares a la gripe como tos, cansancio, dolores corporales que persisten, dificultad en la respiración y/o sibilancias, dolor al orinar, cortes, raspaduras o heridas que están coloradas, con temperatura elevada, inflamadas y dolorosas.

- **Signos de bajo nivel de azúcar en sangre (hipoglucemia)** como mareos, desmayos, sudoración fría, palpitaciones, y confusión.

Las reacciones adversas graves más importantes fueron accidente isquémico transitorio, accidente cerebrovascular isquémico, isquemia de miocardio, insuficiencia cardíaca, perforación gastrointestinal y fístula, prolongación del intervalo QT y hemorragia pulmonar, gastrointestinal y cerebral. Todas las reacciones adversas fueron notificadas en < 1 % de pacientes tratados.

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) se incluyen: diarrea, cambios en el color del cabello, hipertensión, náuseas, fatiga, anorexia, vómitos, disgeusia, elevaciones de alanina aminotransferasa y aspartato aminotransferasa, hinchazón de las manos, los tobillos y pies (edema), disminución de los niveles de albúmina sérica, dolor estomacal o dispepsia, artralgias, mialgias, dolor óseo, disnea, tos.

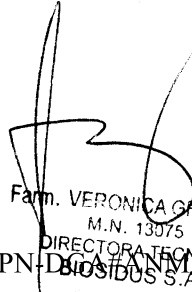
Tome contacto con su médico de inmediato si desarrolla cualquier efecto adverso, **incluso si no figura en el listado anterior.**

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave, informe a su médico.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede contactarse con el Departamento de Farmacovigilancia del laboratorio Biosidus, comunicándose al 0800-666-2527 (Programa de Atención para Pacientes) o al e-mail

farmacovigilancia@biosidus.com.ar .


Farm. VERÓNICA GRIMOLDI
M.N. 13075
DIRECTORA TÉCNICA
BIOSIDUS S.A.

IF-2020-17552694-APN-D

Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

6. ¿Cómo debo conservar Zoker®?

Conservar en lugar seco, preferentemente a temperatura hasta 30°C.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

PRESENTACIONES:

Zoker® 200 mg: Envases con 30 y 90 comprimidos recubiertos.

Zoker® 400 mg: Envases con 30 y 60 comprimidos recubiertos.

Este folleto resume la información más importante de Zoker®, para mayor información y ante cualquier duda **CONSULTE CON SU MÉDICO.**

No use este medicamento si la etiqueta o el envase está dañado.

Ud. puede tomar Zoker® hasta el último día del mes indicado en el envase. No tome Zoker® luego de la fecha de vencimiento.

MANTENGASE FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

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> ó llame a ANMAT Responde 0800-333-1234.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud y Desarrollo Social de la Nación.

Certificado N°: 57.404

Comercializado por: BIOSIDUS S.A.

Constitución 4234 (C1254ABX) Buenos Aires, Argentina

Planta Ind.: Av. Los Quilmes 137, Bernal, Pcia. de Bs. As.

Elaborado en: Laprida 43, Avellaneda, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

Director Técnico: Verónica Grimoldi, Bioquímica y Farmacéutica.


Farm. VERONICA GRIMOLDI
M.N. 13075
DIRECTORA TECNICA
BIOSIDUS S.A.

IF-2020-17552694-APN-DG/SS/ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2020-16809047- BIOSIDUS - inf. pacientes - Certificado N57.404.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 7 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.04.12 08:28:22 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.04.12 08:28:23 -03:00