



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Disposición

Número:

Referencia: EX-2019-97926535-APN-DGA#ANMAT

VISTO el Expediente EX-2019-97926535-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIO VARIFARMA S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada KIPANIB / PAZOPANIB, Forma Farmacéutica y Concentración: COMPRIMIDO RECUBIERTO / PAZOPANIB 200 mg y 400 mg; aprobada por Certificado N° 57.607.

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 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 sus modificatorios.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1°. – Autorízase a la firma LABORATORIO VARIFARMA S.A. propietaria de la

Especialidad Medicinal denominada KIPANIB / PAZOPANIB, Forma Farmacéutica y Concentración: COMPRIMIDO RECUBIERTO / PAZOPANIB 200 mg y 400 mg; el nuevo proyecto de rótulos obrante en los documentos IF-2019-105044710-APN-DRI#ANMAT; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2019-105047323-APN-DRI#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2019-105048722-APN-DRI#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 57.607, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - 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.

EX-2019-97926535-APN-DGA#ANMAT

KIPANIB®

**PAZOPANIB 200 MG
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

PROYECTO DE ROTULO PRIMARIO

**KIPANIB®
PAZOPANIB 200 MG
Comprimidos recubiertos**

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

Cada comprimido contiene:

Pazopanib clorhidrato 216,7* mg (*equivalente a 200 mg Pazopanib), Excipientes: Lactosa, Glicolato sódico de almidón, Povidona, Dióxido de silicio coloidal, Estearato de magnesio, Alcohol polivinílico, Dióxido de titanio, Polietilenglicol, Talco.

Posología: Ver prospecto adjunto.

Contenido

Frasco conteniendo 30, 60 ó 90 comprimidos recubiertos.

Lote:

Vencimiento:

Condición de almacenamiento

Conservar entre 15°C y 30°C en su envase original.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado No: 57.607

Este medicamento debe expendirse bajo receta médica y no puede repetirse sin una nueva receta.

Elaborado en:

Laboratorio Varifarma S.A.

Ernesto de las Carreras 2469 (B1643AVK) Béccar, Buenos Aires, Argentina.

Directora Técnica: Silvina A. Gosis – Farmacéutica.


Farm. Silvina A. Gosis
M.B. 22151 - A.P. 14606
Directora Técnica
Laboratorio Varifarma S.A.

IF-2019-99643795-APN-DGA#ANMAT

KIPANIB®

**PAZOPANIB 400 MG
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

PROYECTO DE ROTULO PRIMARIO

**KIPANIB®
PAZOPANIB 400 MG
Comprimidos recubiertos**

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

Cada comprimido contiene:

Pazopanib clorhidrato 433,4* mg (*equivalente a 400 mg Pazopanib), Excipientes: Lactosa, Glicolato sódico de almidón, Povidona, Dióxido de silicio coloidal, Estearato de magnesio, Alcohol polivinílico, Dióxido de titanio, Polietilenglicol, Talco.

Posología: Ver prospecto adjunto.

Presentación

Frasco conteniendo 30, 60 ó 90 comprimidos recubiertos.

Lote:

Vencimiento:

Condición de almacenamiento

Conservar entre 15°C y 30°C en su envase original.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado No: 57.607

Este medicamento debe expendirse bajo receta médica y no puede repetirse sin una nueva receta.

Elaborado en:

Laboratorio Varifarma S.A.

Ernesto de las Carreras 2469 (B1643AVK) Béccar, Buenos Aires, Argentina.

Directora Técnica: Silvina A. Gosis – Farmacéutica.


Farm. Silvina A. Gosis
M.N. 12151 - I.P. 14906
Directora Técnica
Laboratorio Varifarma S.A.

IF-2019-99643795-APN-DGA#ANMAT

**PAZOPANIB 200 MG
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

PROYECTO DE ROTULO SECUNDARIO

**KIPANIB[®]
PAZOPANIB 200 MG
Comprimidos recubiertos**

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

Contenido: Frasco conteniendo 30, 60 ó 90 comprimidos recubiertos.

Cada comprimido contiene:

Pazopanib clorhidrato 216,7* mg (*equivalente a 200 mg Pazopanib), Excipientes: Lactosa, Glicolato sódico de almidón, Povidona, Dióxido de silicio coloidal, Estearato de magnesio, Alcohol polivinílico, Dióxido de titanio, Polietilenglicol, Talco.

Posología: Ver prospecto adjunto.

Vía administración: Oral.

Lote:

Vencimiento:

Condición de almacenamiento: Conservar entre 15°C y 30°C en su envase original.

Mantener fuera del alcance de los niños.

“Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica”

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud (ANMAT).

Certificado N° 57.607

Elaborado en: Laboratorio Varifarma S.A.

Ernesto de las Carreras 2469 (B1643AVK) Béccar, Buenos Aires, Argentina.

Directora Técnica: Silvina A. Gosis – Farmacéutica

Farm. Silvina A. Gosis
M.N. 12157-1/14606
Directora Técnica
Laboratorio Varifarma S.A.

IF-2019-99643795-APN-DGA#ANMAT

**PAZOPANIB 400 MG
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

PROYECTO DE ROTULO SECUNDARIO

**KIPANIB®
PAZOPANIB 400 MG
Comprimidos recubiertos**

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

Contenido: Frasco conteniendo 30, 60 ó 90 comprimidos recubiertos.

Cada comprimido contiene:

Pazopanib clorhidrato 433,4 mg* (*equivalente a 400 mg Pazopanib), Excipientes: Lactosa, Glicolato sódico de almidón, Povidona, Dióxido de silicio coloidal, Estearato de magnesio, Alcohol polivinílico, Dióxido de titanio, Polietilenglicol, Talco.

Posología: Ver prospecto adjunto.

Vía administración: Oral.

Lote:

Vencimiento:

Condición de almacenamiento: Conservar entre 15°C y 30°C en su envase original.

Mantener fuera del alcance de los niños.

“Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica”

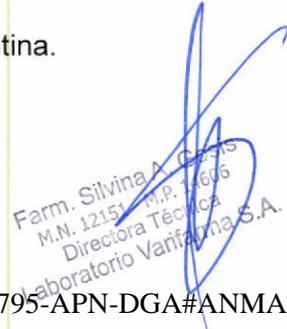
Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud (ANMAT).

Certificado N° 57.607

Elaborado en: Laboratorio Varifarma S.A.

Ernesto de las Carreras 2469 (B1643AVK) Béccar, Buenos Aires, Argentina.

Directora Técnica: Silvina A. Gosis – Farmacéutica


Farm. Silvina A. Gosis
M.N. 12157 M.P. 1606
Directora Técnica
Laboratorio Varifarma S.A.

IF-2019-99643795-APN-DGA#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-97926535 ROT

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 4 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2019.11.26 13:53:01 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2019.11.26 13:53:02 -03:00

KIPANIB®
PAZOPANIB 200 MG & 400 MG
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

PROYECTO DE PROSPECTO

KIPANIB®
PAZOPANIB 200 mg y 400 mg
Comprimidos Recubiertos

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA
Cada comprimido contiene:

	200mg	400 mg
Pazopanib (como clorhidrato)	216,7* mg	433,4 mg
Lactosa	67,40 mg	134,8 mg
Glicolato almidón sódico	19,20 mg	38,40 mg
Povidona	16,00 mg	32,00 mg
Dióxido de silicio coloidal	2,50 mg	5,00 mg
Estearato de magnesio	3,2 mg	6,40 mg
Alcohol polivinílico	3,9 mg	7,80 mg
Dióxido de titanio	2,44 mg	4,88 mg
Polietilenglicol	1,97 mg	3,94 mg
Talco	1,44 mg	2,89 mg

* Equivale a 200 mg de Pazopanib

* Equivale a 400 mg de Pazopanib

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antineoplásico. Inhibidor directo de la proteínquinasa.
 Código ATC: L01XE11

INDICACIONES

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

Sarcoma de tejidos blandos (STB): KIPANIB® 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 tumorales de STB.

IF-2019-99643795-APN-DGA#ANMAT
 Farm. Silvana A. Bosis
 M.P. 12151 - M.P. 14606
 Laboratorio Varifarma S.A.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades Farmacodinámicas:

Mecanismo de acción:

Pazopanib administrado por vía oral, es un potente inhibidor de tirosin kinasa (ITK) que inhibe múltiples Receptores del Factor de Crecimiento Endotelial Vascular (VEGFR)-1; -2 y -3, inhibe los receptores del Factor de Crecimiento Derivado de Plaquetas (PDGfr)- α y β , e inhibe el Factor de Receptor de células madre (c-Kit), con valores CI_{50} de 10, 30, 47, 71, 84 y 74 nM, respectivamente. En experimentos preclínicos, Pazopanib produjo una inhibición de la autofosforilización dependiente de la dosis, 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

En un metanálisis farmacogenético de datos procedentes de 31 ensayos clínicos de pazopanib administrado o bien en monoterapia o bien en combinación con otros agentes, se observó ALT $>5 \times$ LSN (Grado 3 NCI CTC) en un 19% de los portadores del alelo HLA-B*57:01 y en un 10% de los no portadores. En esta base de datos, 133/2235 (6%) de los pacientes eran portadores del alelo HLA-B*57:01 (ver

Advertencias y precauciones especiales de empleo)

Estudios clínicos

Carcinoma de células renales (CCR)

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 los dos brazos de tratamiento, la supervivencia libre de progresión (SLP) y la variable secundaria principal fue la supervivencia 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 ensayo, 233 pacientes no habían recibido tratamiento previo y 202 eran pacientes en segunda línea que habían recibido un tratamiento previo con IL-2 o INF α . 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 brazo no habían recibido tratamiento previo o habían sido pretratados con citoquinas (53% y 47% en el brazo de pazopanib; 54% y 46% en el brazo de placebo).

En el grupo pretratado con citoquinas, la mayoría (75%) habían recibido tratamiento basado en interferón.

Proporciones similares de pacientes en cada brazo tuvieron nefrectomía previa (89% y 88% en los brazos de pazopanib y placebo, respectivamente) y/o radioterapia previa (22% y 15% en los brazos 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

Farm. Silvina A. Gosis
M. 12151 - M.P. 1206
Dirección de
Laboratorio Vanfarma S.A.
IF-2019-99643795-APN-DGA#ANMAT

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 (IC 95 %)	Valor de P (uno de los lados)
SLP ITT global*	N = 290	N = 145	0,46 (0,34; 0,62)	<0,0000001
Mediana (meses)	9,2	4,2		
Tasa de respuesta % (IC 95 %)	N = 290 30 (25,1;35,6)	N = 145 3 (0,5; 6,4)	–	<0,001

HR = hazard ratio; ITT = intención de tratar; SLP = supervivencia libre de progresión. * - poblaciones que no han recibido tratamiento previo y pretratadas con citoquinas.

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 la revisión independiente.

Los datos de la mediana de la supervivencia global (SG) especificados en el protocolo 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 el brazo de pazopanib y placebo respectivamente. Los resultados de SG están sujetos a posibles sesgos ya que el 54% de los pacientes en el brazo placebo recibieron pazopanib en la parte de extensión del estudio tras progresión de la enfermedad. El sesenta y seis por ciento de los pacientes en el brazo del placebo recibieron tratamiento al finalizar el estudio en comparación con el 30% de los pacientes en el brazo de pazopanib.

No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de tratamiento para la Calidad de Vida Global utilizando

En un ensayo Fase II de 225 pacientes con carcinoma de células renales localmente recurrente o metastásico, la tasa de respuesta objetiva fue del 35% y la mediana de la duración de la respuesta fue de 68 semanas, según la revisión independiente. La mediana de la SLP fue de 11,9 meses.

Se evaluó la seguridad, eficacia y calidad de vida de pazopanib frente a sunitinib en un estudio Fase III de no inferioridad, randomizado, abierto y con grupos paralelos.

En el estudio 2, los pacientes (N=1.110) con CCR localmente avanzado y/o metastásico que no hubiesen recibido tratamiento sistémico previo, fueron randomizados para recibir 800 mg de pazopanib una vez al día de forma continuada ó 50 mg de sunitinib una vez al día en ciclos de 6 semanas consistentes en 4 semanas de tratamiento, seguidas de 2 semanas sin tratamiento.

El objetivo primario de este estudio fue evaluar y comparar la SLP en pacientes tratados con pazopanib frente aquellos tratados con sunitinib. Las características demográficas fueron similares entre los grupos de tratamiento. Las características de la enfermedad en el diagnóstico inicial y en las pruebas de control fueron similares entre los grupos de tratamiento, con una mayoría de pacientes con histología de células claras y enfermedad en estadio IV.

El estudio 2 alcanzó la variable primaria de SLP y demostró la no inferioridad de pazopanib frente a sunitinib, siendo el límite superior del IC al 95% para el Riesgo Relativo (Hazard Ratio) menor que el margen de no inferioridad de 1,25 especificado en el protocolo. Los resultados globales de eficacia se resumen en la Tabla 2.

Tabla 2 Resultados globales de eficacia (Estudio 2)

Farm. Silvana A. Gosis
M.P. 14096
IF-2019-99643795-APN-DGA#ANMAT
Laboratorio Varianna S.A.

Variables	Pazopanib N = 557	Sunitinib N = 553	HR (95% CI)
SLP Resultados globales Mediana (meses) (IC 95%)	8,4 (8,3; 10,9)	9,5 (8,3; 11,0)	1,047 (0,898; 1,220)
Supervivencia Global Mediana (meses) (IC 95%)	28,3 (26,0; 35,5)	29,1 (25,4; 33,1)	0,915 ^a (0,786; 1,065)
HR = hazard Ratio; SLP = supervivencia libre de progresión ^a ; valor de P = 0,245 (a los 2 lados)			

Se realizó un análisis de subgrupos de la SLP incluyendo 20 factores pronósticos y demográficos. El 95% de los intervalos de confianza para todos los subgrupos incluía un valor estimado de riesgo relativo de 1. De los 20 subgrupos, en los tres más pequeños, el valor estimado de riesgo relativo fue superior a 1,25, por ejemplo, en sujetos sin nefrectomía previa (n=186, HR=1,403 IC 95% [0,955; 2,061]), LDH basal >1,5 x LSN (n=68, HR=1,72 IC 95% [0,943; 3,139], y MSKCC: riesgo bajo (n=119, HR=1,472 IC 95% [0,937; 2,313]).

Sarcoma de tejidos blandos (STB)

La eficacia y seguridad de pazopanib en STB fue evaluada en un estudio pivotal de Fase III, multicéntrico, randomizado, doble ciego, controlado con placebo (Estudio 3). Un total de 369 pacientes con STB avanzado fueron randomizados para recibir 800 mg de pazopanib una vez al día o placebo. De forma general, solamente se permitió participar en el estudio a aquellos pacientes con determinados subtipos histológicos de STB. Por lo tanto la eficacia y seguridad de pazopanib sólo se puede considerar establecida para esos subtipos de STB y el tratamiento con pazopanib se debe restringir a dichos subtipos de STB.

Los siguientes tipos de tumores fueron incluidos:

Fibroblástico (fibrosarcoma del adulto, mixofibrosarcoma, fibrosarcoma epiteliode esclerosante, tumores fibrosos solitarios malignos), los llamados fibrohistocíticos (histiocitoma fibroso maligno pleomórfico [HFM], HFM de células gigantes, HFM inflamatorio), leiomioma, tumores glomus malignos, músculo esqueléticos (rabdomyosarcoma pleomórfico y alveolar), vascular (hemangioendotelioma epiteliode, angiosarcoma), de diferenciación incierta (sinovial, epiteliode, de parte blanda alveolar, de células claras, desmoplásico de células pequeñas redondas, rabdoide extrarrenal, de mesenquioma maligno, PEComa, sarcoma intimal), tumor maligno de la vaina del nervio periférico, sarcomas de tejidos blandos indiferenciados no especificado (NOS) y otros tipos de sarcoma (no figuran como no elegibles).

Los siguientes tipos de tumores fueron excluidos:

Sarcoma adipocítico (todos los subtipos), todos los rabdomyosarcomas que eran no alveolares o pleomórficos, condrosarcoma, osteosarcoma, tumores Ewing/tumores neuroectodérmicos primitivos (PNET), GIST, sarcoma dermatofibromatosis protuberans, sarcoma miofibroblástico inflamatorio, mesotelioma maligno y tumores mixtos del mesodermo del útero.

Hay que tener en cuenta que los pacientes con sarcoma adipocítico fueron excluidos del estudio pivotal de Fase III, debido a que en el estudio preliminar de fase II (Estudio 4) la actividad observada con pazopanib en sarcomas adipocíticos (SLP a la semana 12) no alcanzó la tasa de respuesta preestablecida que permitía la realización de posteriores análisis clínicos.

Farm. Silvina A. Gosis
M.N. 12151 - M.P. 14606
IF-2019-99643795-APN-DGA#ANMAT
Laboratorio Vantana

Duración de la respuesta Mediana (semanas) (IC 95%)	38,9 (16,7; 40,0)			
HR = hazard ratio; ITT = población por intención de tratar; SLP = supervivencia libre de progresión; RC = respuesta completa; RP = respuesta parcial. SG = supervivencia global * La supervivencia global para los respectivos subgrupos histológicos de STB (leiomiocarcinoma, sarcoma sinovial y "otros" STB) debe ser interpretada con precaución debido al reducido número de sujetos y los amplios intervalos de confianza.				

Según las evaluaciones del investigador, se observó una mejora similar en la SLP en el brazo de pazopanib comparado con placebo (HR en el conjunto de la población por intención de tratar: 0,39; IC 95% de 0,30 a 0,52; $p < 0,001$).

El análisis final de SG se realizó después de que se produjeran el 76 % (280/369) de los acontecimientos (HR 0,87, IC 95 % 0,67; 1,12 $p = 0,256$) y no se observaron diferencias significativas en la SG entre los dos grupos de tratamiento.

Propiedades Farmacocinéticas:

Absorción:

Tras la administración oral de una dosis única de 800 mg de Pazopanib a pacientes con tumores sólidos, se obtuvo la concentración plasmática máxima (C_{max}) de aproximadamente 19 ± 13 ug/ml tras una mediana de 3,5 horas (intervalo 1,0-11,9) y se obtuvo un ABC_{0-∞} de aproximadamente 650 ± 500 ug.h/ml. La dosis diaria produjo un aumento de entre 1,23 a 4 veces el ABC_{0-T}. No hubo un aumento constante en el ABC (área bajo la curva) o en C_{max} a dosis de Pazopanib mayores de 800 mg. La exposición sistémica a Pazopanib se ve aumentada cuando se administra con alimentos. La administración de Pazopanib con alimentos con alto o bajo contenido de grasas produjo un incremento en el ABC y la C_{max} 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 **Posología y forma de administración**)

La administración de un comprimido triturado de 400 mg de Pazopanib aumentó el ABC₍₀₋₇₂₎ en un 46% y la C_{max} aproximadamente 2 veces y disminuyó la t_{max} aproximadamente 2 horas en comparación con la administración de un comprimido entero. Estos resultados indican que la biodisponibilidad y la velocidad de absorción oral de Pazopanib aumentan tras la administración de comprimidos triturados en relación con la administración de comprimidos enteros (ver **Posología y modo de administración**).

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 glicoproteína P (P-gp) y de la proteína resistente al cáncer de mama (BCRP)

Biotransformación:

El metabolismo de Pazopanib está mediado principalmente por CYP3A4, con menor contribución de CYP1A2 y CYP2C8. Los cuatro metabolitos principales de Pazopanib representaban solo 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 lo 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

IF-2019-99643795-APN-DGA#ANMAT
 Directoría Técnica
 Laboratorio Vantarma S.A.

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.

Los resultados de un modelo farmacocinético poblacional (datos de individuos con valores del clearance de creatinina entre 30,8 ml/min y 150 ml/min) indicaron que es improbable que la insuficiencia renal tenga un efecto clínicamente relevante en la farmacocinética de pazopanib.

No se requiere el ajuste de dosis en pacientes con clearance de creatinina superior 30 ml/min. Se debe tener precaución en pacientes con clearance de creatinina menor a 30 ml/min debido a que no hay experiencia del uso de Pazopanib en esta población de pacientes (ver **Posología y modo de administración**).

- Insuficiencia hepática

Leve: La mediana del estado estacionario de Pazopanib de la C_{max} y $ABC_{(0-24h)}$ en pacientes con insuficiencia hepática leve (definida como bilirrubina normal y cualquier grado de elevación de ALT o elevación de los valores de bilirrubina de hasta 1,5 veces el LSN independientemente de los valores de ALT) después de la administración de 800 mg/día es similar a la mediana en los pacientes con función hepática normal (ver Tabla 4). En pacientes con alteraciones leves de las pruebas hepáticas en suero, la dosis recomendada es de 800 mg de pazopanib una vez al día (ver **Posología y modo de administración**).

Moderada:

La dosis máxima tolerada (DMT) de Pazopanib en pacientes con insuficiencia hepática moderada (definida como una elevación de bilirrubina >1,5 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 C_{max} y $ABC_{(0-24)}$ luego de la administración de 200 mg de Pazopanib una vez al día en pacientes con insuficiencia hepática moderada fueron aproximadamente 44% y 39%, respectivamente, los cuales se corresponden con los valores promedio luego de la administración de 800 mg una vez al día en pacientes con función hepática normal. (ver Tabla 4).

En base a los datos de seguridad y tolerabilidad, la dosis de pazopanib se debe reducir a 200 mg una vez al día en individuos con insuficiencia hepática moderada (ver **Posología y modo de administración**).

Severa: Los valores promedio del estado estacionario de C_{max} y $ABC_{(0-24)}$ luego de 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 medios luego de administrar 800 mg una vez al día en pacientes con función hepática normal.

Tabla 4 Medianas farmacocinéticas de pazopanib calculadas en estado estacionario, en pacientes con insuficiencia hepática

Grupo	Dosis investigada	C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)	ABC (0-24) ($\mu\text{g} \times \text{hr/ml}$)	Dosis recomendada
Función hepática normal	800 mg una vez al día	52,0 (17,1-85,7)	888,2 (345,5-1482)	800 mg una vez al día
Insuficiencia	800 mg una vez al día	33,5	774,2	800 mg una vez al día

IF-2019-99643795-APN-DGA#ANMAT

Farm. Silvia A. Góis
M.P. 1661
Directora
Laboratorio Vantarma S.A.

hepática leve	vez al día	(11,3-104,2)	(214,7-2034,4)	vez al día
Insuficiencia hepática moderada	200 mg una vez al día	22,2 (4,2-32,9)	256,8 (65,7-487,7)	200 mg una vez al día
Insuficiencia hepática grave	200 mg una vez al día	9,4 (2,4-24,3)	130,6 (46,9-473,2)	No está recomendado

Datos preclínicos sobre seguridad

El perfil de seguridad preclínica de pazopanib fue evaluado en ratones, ratas, conejos y monos. En los estudios a dosis repetidas en roedores, los efectos en una variedad de tejidos (hueso, dientes, lecho de la uña, órganos reproductivos, tejidos hematológicos, riñón y páncreas) parecen estar relacionados con la farmacología de la inhibición de VEGFR y/o la interrupción de las vías de señalización de VEGF y con la mayoría de los efectos que ocurren a niveles de exposición plasmática inferiores a los observados en la clínica. Otros efectos observados incluyeron pérdida de peso corporal, diarrea y/o morbilidad que fueron, o bien secundarios a los efectos gastrointestinales locales causados por la elevada exposición del medicamento en la mucosa local (monos) o bien, efectos farmacológicos (roedores). Se observaron lesiones hepáticas proliferativas (focos de eosinófilos y adenoma) en hembras de ratón a exposiciones 2,5 veces la exposición en humanos basada en el ABC.

En estudios de toxicidad juvenil, cuando se administraron dosis de pazopanib a ratas antes de ser destetadas, desde el día 9 hasta el día 14 después del parto, pazopanib originó muertes y desarrollo/maduración anormal en el riñón, pulmón, hígado y corazón a dosis de aproximadamente 0,1 veces la exposición clínica según el ABC en humanos adultos. Cuando se administraron dosis de pazopanib a ratas después de ser destetadas desde el día 21 hasta el día 62 después del parto, los hallazgos toxicológicos fueron semejantes a los vistos en ratas adultas a exposiciones comparables.

Los pacientes humanos pediátricos presentan mayor riesgo de padecer efectos en los huesos y los dientes al compararlos con pacientes adultos, dado que estos cambios, entre los que se incluyen inhibición del crecimiento (extremidades acortadas), fragilidad en los huesos y remodelación de los dientes, se presentaron en ratas juveniles a dosis ≥ 10 mg/Kg/día (aproximadamente igual a 0,1-0,2 veces la exposición clínica según el ABC en humanos adultos) (ver **Advertencias y Precauciones**)

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 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 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

Farm. Gosis
M.N. 12151 - M.P. 14405
Directora Técnica
A. Arias Vartanina S.A.

IF-2019-99643795-APN-DGA#ANMAT

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

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.

POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION:

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

POSOLOGÍA

Adultos

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

Modificaciones de la dosis

Las modificaciones 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 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.

Pazopanib no está recomendado para su uso en niños de 2 a 18 años debido a la insuficiencia de datos sobre seguridad y eficacia.

Pacientes de edad avanzada

Los datos sobre el uso de Pazopanib en pacientes de 65 años y mayores son limitados.

En los estudios de Pazopanib en CCR, no se observaron diferencias clínicamente significativas en la seguridad de Pazopanib entre individuos de al menos 65 años e individuos más jóvenes. La experiencia clínica no ha identificado diferencias en las respuestas entre los pacientes de edad avanzada y los pacientes más jóvenes, pero no se puede descartar la mayor sensibilidad de algunos individuos de edad avanzada.

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 (ver **PROPIEDADES FARMACOLOGICAS - Propiedades Farmacocinéticas**). Por lo tanto, no se requiere ajustar la dosis en pacientes con un clearance de creatinina ≥ 30 ml/min. Se debe tener precaución en pacientes con clearance ≤ 30 ml/min. Ya que no hay experiencia en este grupo poblacional.

Insuficiencia hepática

Las recomendaciones posológicas en pacientes con insuficiencia hepática están basadas en los estudios farmacocinéticos de pazopanib en pacientes con diferentes

IF-2019-99643795-APN-DGA#ANMAT

Laboratorio Vifarma S.A.

grados de disfunción hepática (ver **PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS**). Antes de iniciar el tratamiento con pazopanib, y durante el mismo, se deben realizar pruebas de función hepática a todos los pacientes para determinar si presentan insuficiencia hepática.

La administración de Pazopanib en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada debe realizarse 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 bien como valores normales de bilirrubina y cualquier grado de elevación de alanina aminotransferasa (ALT) o bien como 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 del valor de ALT) (ver **PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS**).

Pazopanib no está recomendado en pacientes con insuficiencia hepática grave (definida como bilirrubina total > 3 x LSN independientemente del valor de ALT).

Para más información sobre pacientes con hepatotoxicidad inducida por medicamentos, ver en el apartado monitorización hepática y modificaciones de la dosis (ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**)

Forma de administración

KIPANIB® es para uso por vía oral. Se debe tomar sin alimentos, al menos una hora antes o dos después de las comidas (ver **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS – Propiedades Farmacocinéticas**). KIPANIB® comprimidos recubiertos con película se deben tomar enteros con agua y no se deben romper o triturar (ver PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS – Propiedades Farmacocinéticas).

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a algunos 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. 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, o bilirrubina elevada hasta 1,5 x LSN independientemente de los niveles de ALT). Se recomienda una dosis reducida de 200 mg de pazopanib una vez al día en pacientes con insuficiencia hepática moderada (elevaciones de bilirrubina >1,5 a 3 veces el LSN independientemente del valor de ALT) (ver POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN y PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS – Propiedades Farmacocinéticas).

Pazopanib no se recomienda en pacientes con insuficiencia hepática grave (bilirrubina total >3 x LSN independientemente del valor de ALT) (ver POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN y PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS – Propiedades Farmacocinéticas). En estos pacientes con valores considerados insuficientes para obtener un efecto clínico relevante, la exposición a dosis de 200 mg es considerablemente reducida, aunque altamente variable.

En ensayos clínicos con pazopanib, se observó un incremento de las transaminasas séricas (ALT, aspartato aminotransferasa [AST]) y de la bilirrubina (ver REACCIONES ADVERSAS). Se han notificado incrementos aislados de ALT y AST, que en la

IF-2019-99643795-APN-DGA#ANMAT
Laboratorio Varifarma S.A.

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 ($> 3 \times \text{LSN}$) a grave ($> 8 \times \text{LSN}$). 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 (ver PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS – Propiedades farmacodinámicas).

Se deben realizar las pruebas hepáticas en suero antes de iniciar el tratamiento con pazopanib en las semanas 3, 5, 7 y 9 de tratamiento, después en el tercer y cuarto mes, con pruebas adicionales según esté clínicamente indicado. Después del cuarto mes se debe continuar con un control periódico.

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

Tabla 5. Modificaciones de la dosis cuando se produce hepatotoxicidad inducida por la droga

Valores en las Pruebas hepáticas	Modificaciones de la dosis
Elevaciones de transaminasas entre 3 y 8 x LSN	Continuar el tratamiento con Pazopanib con un monitoreo semanal de la función hepática hasta que las transaminasas vuelvan al Grado 1 o a la situación inicial.
Elevación de transaminasas >8 x LSN	Se debe interrumpir el tratamiento con Pazopanib hasta que las transaminasas vuelvan al Grado 1 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 con una dosis reducida de 400 mg una vez al día y realizar pruebas hepáticas en suero semanalmente durante 8 semanas. Si después de reiniciar el tratamiento con Pazopanib se repiten las elevaciones de ALT $>3 \times \text{LSN}$, se debe interrumpir permanentemente el tratamiento con Pazopanib.
Elevaciones de transaminasas $>3 \times \text{LSN}$ junto con Elevaciones de bilirrubina $>2 \times \text{LSN}$	Se debe interrumpir permanentemente el tratamiento con Pazopanib. Los pacientes deben ser monitoreados hasta volver al Grado 1 o a la situación inicial. Pazopanib es un inhibidor de UGT1A1. En pacientes con Síndrome de Gilbert, puede aparecer hiperbilirrubinemia indirecta (no conjugada) leve. Los pacientes con solo hiperbilirrubinemia indirecta leve, conocida o Síndrome de Gilbert sospechado, y elevación de ALT

IF-2019-99643795-APN-DGA#ANMAT
 Farm. Silvana A. Gosis
 Directora Técnica
 Laboratorio Vanfarina S.A.

>3 x LSN deben ser manejados 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 (ver **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**) y se debe realizar con precaución y estrecha vigilancia.

Hipertensión

Se han reportado eventos de hipertensión incluyendo episodios sintomáticos de presión arterial elevada recientemente diagnosticados (crisis hipertensivas). 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 monitorear la hipertensión de los pacientes y controlar frecuentemente su presión arterial. Niveles elevados de presión arterial (presión arterial sistólica ≥ 150 mm Hg o presión arterial diastólica ≥ 100 mm Hg) se produjeron al principio del curso del tratamiento con pazopanib (aproximadamente el 40% de los casos se produjeron antes del día 9 y aproximadamente el 90% de los casos sucedieron en las primeras 18 semanas). Se debe monitorear la presión arterial y tratarla inmediatamente utilizando una combinación de terapia antihipertensiva y modificando la dosis de pazopanib (interrupción y reinicio con la dosis reducida siguiendo el criterio clínico) (ver **POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION y REACCIONES ADVERSAS**). 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 Pazopanib.

Enfermedad pulmonar intersticial (EPI)/Neumonitis

Se han notificado casos de EPI, que pueden llegar a ser mortales, asociados al uso de pazopanib (ver **REACCIONES ADVERSAS**). 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/ Insuficiencia 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 insuficiencia cardíaca de moderada a grave o en aquellos con una fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) por debajo de lo normal.

En estudios clínicos con pazopanib, se han producido acontecimientos de disfunción cardíaca como insuficiencia cardíaca congestiva y disminución de la FEVI (ver sección 4.8). En los pacientes que participaron en un estudio randomizado comparativo de pazopanib frente a sunitinib en CCR (Estudio 2), se realizaron mediciones iniciales y de seguimiento del FEVI. La disfunción miocárdica se produjo en el 13% (47/362) de los pacientes en el brazo de pazopanib comparado con el 11% (42/369) de los pacientes en el brazo de sunitinib. Se observó insuficiencia cardíaca congestiva en el 0,5% de los sujetos en cada brazo del tratamiento. Se notificó fallo cardíaco congestivo en 3 de los 240 sujetos (1 %) en la fase III del estudio 3 en STB. En sujetos a los que les realizaron mediciones tras iniciar el ensayo clínico y de seguimiento del FEVI, se detectaron disminuciones del FEVI de un 11% (15/140) en el brazo de pazopanib comparado con el 3% (1/39) en el brazo del placebo.

Farm. Silvina A. Gosses
M.N. 12151 - M.P. 14606
IF-2019-99643795-APN-DGA#ANMAT
Laboratorio Varifarma S.A.

Factores de riesgo

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

Resultados

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

Manejo

El tratamiento de la hipertensión (si está presente, consultar la sección anterior acerca de las precauciones en caso de hipertensión) se debe combinar con interrupciones y/o reducciones de la dosis de pazopanib en pacientes con disminuciones significantes de la FEVI, como indica la práctica clínica.

Se debe monitorizar cuidadosamente a los pacientes para detectar signos clínicos o síntomas de insuficiencia cardíaca congestiva. Se recomienda realizar una evaluación inicial y periódica de la FEVI en pacientes con riesgo de disfunción cardíaca.

Prolongación del intervalo QT y Torsada de Pointes

Se han reportado casos de prolongación del intervalo QT y Torsade de Pointes (ver REACCIONES ADVERSAS). 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 pacientes con una importante enfermedad cardíaca preexistente. Mientras se esté utilizando Pazopanib 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

Se han reportado casos de infarto de miocardio, isquemia miocárdica, accidente cerebrovascular isquémico y accidente isquémico transitorio (ver REACCIONES ADVERSAS). Se han observado eventos fatales. Pazopanib se debe usar con precaución en pacientes que presenten un mayor riesgo de padecer eventos trombóticos o que hayan tenido un historial clínico de acontecimientos trombóticos. Pazopanib no se ha estudiado en pacientes que hayan presentado un acontecimiento de este tipo en los 6 meses previos al inicio del tratamiento con pazopanib. Se debe tomar una decisión en cuanto al tratamiento en base a la evaluación individual del riesgo/beneficio de los pacientes.

Eventos tromboembólicos venosos

Se han reportado casos de eventos tromboembólicos venosos, incluyendo trombosis venosa y embolia pulmonar fatal. Al observar los estudios en CCR y STB, la incidencia fue mayor en la población con STB (5%) que en la población con CCR (2%).

Farm. Silvana A. Gosis
M.N. 12151 - M.P. 12151
Directora Técnica
Laboratorio de Análisis

IF-2019-99643795-APN-DGA#ANMAT

Microangiopatía trombótica

Se han reportado casos de Microangiopatía trombótica (MAT) cuando se administró sólo Pazopanib o en combinación con topotecan y bevacizumab (ver **REACCIONES ADVERSAS**). Los pacientes que desarrollen MAT deben discontinuar en forma permanente el tratamiento con pazopanib. La reversión de los efectos de MAT fue observada luego de interrumpir el tratamiento. Pazopanib no está indicado para su uso en combinación con otras drogas.

Eventos hemorrágicos

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. Pazopanib se debe utilizar con precaución en pacientes con riesgo importante de hemorragia.

Perforaciones gastrointestinales y fístula

Se han producido casos de perforación gastrointestinal o fístula (ver REACCIONES ADVERSAS). Han ocurrido eventos de perforación fatales. Pazopanib se debe utilizar con precaución en pacientes con riesgo de perforaciones gastrointestinales o fístula.

Cicatrización de heridas

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

Hipotiroidismo

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

Proteinuria

Se han notificado casos de proteinuria (ver REACCIONES ADVERSAS). Se recomienda analizar los valores iniciales 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 han reportado casos de neumotórax en pacientes con sarcoma de tejidos blandos avanzado (ver REACCIONES ADVERSAS). Se debe vigilar muy de cerca a los pacientes que estén siendo tratados con pazopanib para detectar signos y síntomas de neumotórax.

Población pediátrica

Farm. Silvina A. Opsis
M.N. 12151 - M.P. 12006
Directora Técnica

IF-2019-99643795-APN-DGA#ANMAT

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 **Datos preclínicos sobre seguridad**), pazopanib no se debe administrar a pacientes pediátricos menores de 2 años.

Infecciones

Se han reportado casos de infecciones serias (con o sin neutropenia). En algunos casos fue fatal.

Combinación con otros tratamientos anti cancerígenos sistémicos

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

Embarazo

En estudios preclínicos en animales se ha observado toxicidad reproductiva (ver **Datos preclínicos sobre seguridad**). Si se usa pazopanib durante el embarazo, o si la paciente se queda embarazada durante el tratamiento con pazopanib, se debe explicar a la paciente el riesgo potencial para el feto. Se debe aconsejar a las mujeres en edad fértil evitar quedarse embarazadas durante el tratamiento con pazopanib (ver **Fertilidad, embarazo y lactancia**).

Síndrome de Encefalopatía posterior reversible (SEPR)/ Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (SLPR)

Ambos síndromes han sido reportados en asociación con Pazopanib. SEPR y SLPR pueden presentarse con cefaleas, hipertensión, convulsiones, letargia, confusión, ceguera, y otras alteraciones visuales y neurológicas, pudiendo ser mortales. Pacientes que desarrollan SEPR /SLPR deben discontinuar permanentemente el tratamiento con Pazopanib.

Interacciones

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

Se debe evitar el tratamiento concomitante con inductores de CYP3A4 debido al riesgo de disminuir la exposición a Pazopanib (ver **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**).

Se debe tener precaución con la administración concomitante de Pazopanib con sustratos de uridín difosfato glucuronosil transferasa 1A1 (UGT1A1) (p. ej. Irinotecan) debido a que Pazopanib es un inhibidor de UGT1A1 (ver **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**).

Se debe evitar tomar jugo de pomelo durante el tratamiento con Pazopanib (ver **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**).

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

- *Efectos de otros medicamentos sobre Pazopanib*

Farm. Silvana A. Gosis
M.N. 12151 - M.P. 14666
Directora Técnica
Laboratorio Farma S.A.

IF-2019-99643795-APN-DGA#ANMAT

Los estudios *in vitro* sugiere que el metabolismo oxidativo de Pazopanib en los microsomas hepáticos humanos es mediado principalmente por CYP3A4, con contribuciones menores de CYP1A2 y CYP2C8. Por lo tanto, los inhibidores e inductores de CYP3A4 pueden alterar el metabolismo de Pazopanib.

Inhibidores de CYP3A4, P-gp, BCRP:

Pazopanib es un sustrato para CYP3A4, P-gp y BCRP.

La administración concomitante de Pazopanib (400 mg una vez al día) con un inhibidor potente de CYP3A4 y P-gp, Ketoconazol (400 mg una vez al día) durante 5 días consecutivos, produjo un incremento medio del ABC(0-24) y de la Cmax de pazopanib en un 66% y un 45% respectivamente, en comparación con la administración de pazopanib solo (400 mg una vez al día durante 7 días). La comparación de parámetros farmacocinéticos de Cmax (rango de medias de 27,5 a 58,1 µg/ml) y ABC(0-24) (rango de medias 48,7 a 1040 µg*h/ml) tras la administración de 800 mg de pazopanib solo y tras la administración de 400 mg de pazopanib junto con 400 mg de ketoconazol (media de Cmax 59,2 µg/ml, media de ABC(0-24) 1300 µg*h/ml) indica que en presencia de un inhibidor potente de CYP3A4 y P-gp, la reducción de dosis a 400 mg de pazopanib una vez al día producirá en la mayoría de los pacientes una exposición sistémica similar a la observada tras la administración de 800 mg de solo pazopanib una vez al día. Sin embargo, algunos pacientes puede presentar una exposición sistémica a pazopanib mayor a la observada tras la administración de 800 mg de pazopanib solo.

La administración concomitante de pazopanib 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 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 Cmax 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 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).

Debe evitarse la combinación con un inhibidor potente de CYP3A4 (ver **Advertencias y precauciones especiales de empleo**) 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 rifampina pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de Pazopanib. La administración concomitante de Pazopanib con un potente inductor de P-gp o BCRP puede alterar la exposición y la distribución de

IF-2019-99643795-APN-DGA#ANMAT

Pazopanib, incluso la distribución en el SNC. Se recomienda seleccionar una medicación alternativa concomitante que no tenga capacidad o que tenga una mínima capacidad de inducción enzimática o transportadora.

- Efectos de Pazopanib sobre otros medicamentos

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

Pazopanib provoca un incremento de aproximadamente el 30% en la media del AUC y de la C_{max} de midazolam (CYP3A4 sonda de sustrato) e incrementos del 33% al 64% en el cociente de las concentraciones de dextrometorfano a dextrofano en orina después de la administración oral de dextrometorfano (CYP2D6 sonda de sustrato).

La administración conjunta de 800 mg de Pazopanib una vez al día y paclitaxel 80 mg/m² (CYP3A4 y CYP2C8 sustrato) una vez a la semana provocó un incremento medio del 26% y el 31% respectivamente en el AUC y C_{max} de paclitaxel.

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

In vitro, Pazopanib inhibe el polipéptido transportador de aniones orgánicos humanos (OATP1B1). No se puede excluir que Pazopanib afecte a la farmacocinética de los sustratos de OATP1B1 (por ej: estatinas, ver a continuación "Efecto del uso concomitante de pazopanib y simvastatina").

Pazopanib es un inhibidor *in vitro* de la enzima uridina difosfoglucuronosil-transferasa 1A1 (UGT1A1). El metabolito activo de irinotecan, SN-38, es un sustrato de OATP1B1 y UGT1A1. La coadministración de 400 mg de pazopanib una vez al día con 250 mg/m² de cetuximab y 150 mg/m² de irinotecan, produjo un incremento de la exposición sistémica a SN-38 de aproximadamente el 20%. Pazopanib puede tener un mayor impacto sobre la disposición a SN-38 en sujetos con polimorfismo familiar en UGT1A1*28 que en sujetos con el alelo normal. Sin embargo, el genotipo UGT1A1 no fue siempre predictivo del efecto de pazopanib sobre la disposición a SN-38. Se debe tener precaución cuando se coadministre pazopanib con sustratos de UGT1A1.

- Efecto del uso concomitante de Pazopanib y simvastatina

El uso concomitante de Pazopanib y simvastatina aumenta la incidencia de elevaciones de ALT.

Los resultados procedentes de un meta análisis donde utilizaron datos agrupados de los estudios clínicos con pazopanib mostraron que elevaciones de ALT > 3 x LSN fueron notificados en 126/895 (14%) de los pacientes que no tomaron estatinas, comparado con 11/41 (27%) de los pacientes quienes han usado concomitantemente simvastatina (p=0,038). Si un paciente que recibe concomitantemente simvastatina desarrolla elevaciones de ALT, seguir los lineamientos para la posología de Pazopanib y discontinuar simvastatina (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO). 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

IF-2019-99643795-APN-DGA#ANMAT

Famil. Silvina A. Gosis
M.N. 1215
Dirección Técnica
Laboratorio S.A.

afecte a la farmacocinética de otras estatinas (por ej.: atorvastatina, fluvastatina, pravastatina, rosuvastatina).

- Efectos de los alimentos sobre Pazopanib

La administración de Pazopanib con comidas de 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% (ABC 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 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. Las recomendaciones sobre cómo administrar pazopanib junto con IBP y con antagonistas de los receptores H₂ se basan en consideraciones fisiológicas.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo/ Anticoncepción masculina y femenina

No existen datos adecuados del uso de Pazopanib en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva (ver **Datos preclínicos sobre seguridad**). El riesgo potencial en humanos es desconocido.

Pazopanib no se debe utilizar durante el embarazo a menos que el estado clínico de la mujer requiera el tratamiento con Pazopanib. Si se utiliza Pazopanib durante el embarazo, o si la paciente queda embarazada durante el tratamiento con Pazopanib, se debe explicar a las pacientes el posible riesgo que existe para el feto.

Se debe aconsejar a las mujeres en edad fértil que utilicen un método anticonceptivo adecuado durante el tratamiento y durante al menos 2 semanas después de la última dosis de pazopanib para evitar quedar embarazada 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 o sus metabolitos se excretan en la leche materna. No hay datos en animales sobre 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. Silvina A. Gosis
M.N. 12151
Dirección Técnica
LABORATORIO SILVINA S.A.

IF-2019-99643795-APN-DGA#ANMAT

Estudios en animales indican que la fertilidad masculina y femenina puede verse afectada por el tratamiento con pazopanib (ver **Datos preclínicos sobre seguridad**).

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Pazopanib sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

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

Resumen del perfil de seguridad

Los datos agrupados procedentes del estudio pivotal en CCR (Estudio 1, n=290), el estudio de extensión (Estudio 5, n=71), el estudio complementario de Fase II (Estudio 6, n=225) y el estudio Fase III de no inferioridad, randomizado, abierto, de grupos paralelos (Estudio 2, n=557), fueron analizados en la evaluación global de seguridad y tolerabilidad de pazopanib (total n=1.149) en pacientes con CCR (ver PROPIEDADES FARMACOLOGICAS – Propiedades Farmacocinéticas).

Los datos agrupados procedentes del estudio pivotal en STB (Estudio 3, n = 369) y el estudio complementario Fase II (Estudio 4, n = 142) fueron analizados en la evaluación global de seguridad y tolerabilidad de pazopanib (población total de seguridad n = 382) en sujetos con STB (ver PROPIEDADES FARMACOLOGICAS – Propiedades Farmacocinéticas).

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

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

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

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

IF-2019-99643795-APN-DGA#ANMAT

Farm. Silvana A. Bosis
M.N. 1215
Laboratorio S.A.

Muy común ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), Muy raras ($< 1/10.000$) y no conocidas (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

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

Tabla de reacciones adversas

Tabla 2. Reacciones adversas relacionadas con el tratamiento notificadas en los estudios en CCR (n = 1.149) durante el periodo de poscomercialización
Carcinoma de Células Renales (CCR)

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia (Todos los grados)	Reacciones adversas	Todos los grados n (%)	Grado 3 n(%)	Grado 4 n(%)
Infecciones e infestaciones	Frecuentes	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(incluyendo púrpura)	Desconocida	Desconocida	Desconocida

Farm. Sily... Gosis
M.N. 1215... 14606
Laboratorio... S.A.

IF-2019-99643795-APN-DGA#ANMAT S.A.

		trombocitopénica trombótica síndrome urémico hemolítico)†			
Trastornos endócrinos	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	Mareo	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 leucoencefalopatía posterior reversible	Desconocida	Desconocida	Desconocida
	Trastornos	Frecuentes	Visión borrosa	19(2 %)	1(< 1%)

IF-2019-99643795-APN-DGA#ANMAT

Farm. Silvana A. Gosis
Laboratorio Variaciones S.A.

oculares	Poco Frecuentes	Alteración del color de las pestañas	4(< 1%)	0	0
		Desprendimiento de retina†	1(< 1%)	1(< 1%)	0
		Desgarro retiniano†	1(< 1%)	1(< 1%)	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%)
		Sofoco	16(1 %)	0	0
		Evento tromboembólico venoso ^g	13(1 %)	6(< 1%)	7(< 1%)
	Poco frecuentes	Rubefacción	12(1 %)	0	0
		Crisis hipertensiva	6(< 1%)	0	2(< 1%)
		Hemorragia	1(< 1%)	0	0
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%)

IF-2019-99643795-APN-DGA#ANMAT

Farm. Silvina A. Cesis
11606
Laboratorio Vialarma S.A.

			%)		
		Dolor abdominal ^a	139(12 %)	15(1 %)	0
Frecuentes		Estomatitis	96(8 %)	4(< 1%)	0
		Dispepsia	83(7 %)	2(< 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 %)	0	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
		Melena	4(< 1 %)	1(< 1 %)	0
		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

IF-2019-99643795-APN-DGA#ANMAT

Farm. Silvana A. Bosis
M.N. 12151 - P. Bosis
Director
Laboratorio Farmacéutico S.A.

		Hemorragia hemorroidal	1(< 1 %)	0	0
		Perforación de íleon	1(< 1 %)	0	1(< 1 %)
		Hemorragia esofágica	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
		Insuficiencia hepática	1(< 1 %)	0	1(< 1 %)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes	Cambios de color de pelo	404(35 %)	1(< 1 %)	0
		Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar	206(18 %)	39(3 %)	0
		Alopecia	130(11 %)	0	0
		Erupción	129(11 %)	7(< 1 %)	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	20(2 %)	0	0

IF-2019-99643795-APN-DGA#ANMAT

F. On Silvina A. Gosis
Farm. Silvina A. Gosis
M.N. 12151 M.P. 14606
Laboratorio de Análisis
Técnica

		la piel			
		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
		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 músculo esquelético	9(< 1 %)	1(< 1 %)	0
Trastornos renales y urinarios	Muy frecuentes	Proteinuria	135(12 %)	32(3 %)	0
	Poco	Hemorragia en	1(< 1 %)	0	0

0 Farn. Silvana Gosis
 M.N. 1219-4006
 Dirección de Farmacia S.A.

IF-2019-99643795-APN-DGA#ANMAT

	frecuentes	tracto urinario	%)			
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Poco frecuentes	Menorragia	3(< 1 0 %)			0
		Hemorragia vaginal	3(< 1 0 %)			0
		Metrorragia	1(< 1 0 %)			0
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Fatiga	415(36 %)	65(6 %)	1(< 1 %)	1
	-Frecuentes	Inflamación de mucosa	86(7 %)	5(< 1 %)		0
		Astenia	82(7 %)	20(2 %)	1(< 1 %)	1
		Edema ^b	72(6 %)	1(< 1 %)		0
		Dolor torácico	18(2 %)	2(< 1 %)		0
	Poco frecuentes	Escalofríos	4(< 1 %)			0
		Trastornos en la membrana mucosa	1(< 1 %)			0
Exámenes complementarios	Muy frecuentes	Incremento de alanina aminotransferasa	246(21 %)	84(7 %)	14(1 %)	
		Incremento de aspartato aminotransferasa	211(18 %)	51(4 %)	10(< 1 %)	1
	Frecuentes	Pérdida de peso	96(8 %)	7(< 1 %)		0
		Incremento de bilirrubina en sangre	61(5 %)	6(< 1 %)	1(< 1 %)	1
		Incremento de creatinina en sangre	55(5 %)	3(< 1 %)		0
		Incremento de	51(4 %)	21(2 %)	7(< 1 %)	1

Farm. Silvana A. Gosis
M.N. 12151
Laboratorio Silvana S.A.

IF-2019-99643795-APN-DGA#ANMAT

		sistólica			
<p>†Reacciones adversas relacionadas con el tratamiento y notificadas durante el periodo postcomercialización (notificación espontánea de casos y reacciones adversas graves procedentes de todos los estudios clínicos con pazopanib).</p> <p>Los siguientes términos se han combinado:</p> <p>a Dolor abdominal, dolor en la parte superior e inferior del abdomen</p> <p>b Edema, edema periférico, edema del ojo, edema localizado y edema de cara</p> <p>c Disgeusia, ageusia e hipogeusia</p> <p>d Descenso en el recuento de glóbulos blancos, neutrófilos y leucocitos</p> <p>e Disminución del apetito y anorexia</p> <p>f Disfunción cardíaca, disfunción del ventrículo izquierdo, insuficiencia cardíaca y cardiomiopatía restrictiva</p> <p>g Evento tromboembólico venoso, trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar y trombosis</p>					

En pacientes con ascendencia del Este Asiático, se observaron con mayor frecuencia casos de neutropenia, trombocitopenia y síndrome de eritrodisestesia palmoplantar.

Tabla 3. Reacciones adversas relacionadas con el tratamiento notificadas en los estudios en Sarcoma de Tejidos Blandos (STB) (n = 382)

Sistema de clasificación de Órganos	Frecuencia (Todos los grados)	Reacciones adversas	Todos los grados n (%)	Grado 3 n(%)	Grado 4 n(%)
Infecciones e infestaciones	Frecuentes	Infección gingival	4(1 %)	0	0
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. Quistes y pólipos)	Muy Frecuentes	Dolor tumoral	121(32 %)	32(8 %)	0
Trastornos de la sangre y del	Muy frecuentes	Leucopenia	106(44 %)	3(1 %)	0

IF-2019-99643795-APN-DGA#ANMAT

Farm. Silvino A. Gosis
M.N. 14606
Laboratorio Vahid S.A.

sistema linfático ^f		Trombocitopenia	86(36 %)	7(3 %)	2(< 1 %)
		Neutropenia	79(33 %)	10(4 %)	0
	Poco frecuentes	Microangiopatía trombótica (incluyendo púrpura trombocitopénica trombótica y síndrome hemolítico urémico)	1(< 1 %)	1(< 1 %)	0
Trastornos endócrinos	Frecuentes	Hipotiroidismo	18(5 %)	0	0
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes	Disminución del apetito ^e	108(28 %)	12(3 %)	0
		Hiperalbuminemia ^f	81(34 %)	2(< 1 %)	0
	Frecuentes	Deshidratación	4(1 %)	2(1 %)	0
	Poco frecuentes	Hipomagnesemia	(< 1 %)	0	0
Trastornos psiquiátricos	Frecuentes	Insomnio	5(1 %)	1(< 1 %)	0
Trastornos del Sistema Nervioso	Muy frecuentes	Disgeusia ^c	79(21 %)	0	0
		Cefalea	54(14 %)	2(< 1 %)	0
	Frecuentes	Neuropatía sensorial periférica	30(8 %)	1(< 1 %)	0
		Mareo	15(4 %)	0	0
	Poco frecuentes	Somnolencia	3(< 1 %)	0	0
		Parestesia	1(< 1 %)	0	0
		Infarto cerebral	1(< 1 %)	0	1(< 1 %)
Trastornos oculares	Frecuentes	Visión borrosa	15(4 %)	0	0

Farm. Silvana A. Góis
M.N. 1215
Dirección Técnica
Eduardo S.A.

IF-2019-99643795-APN-DGA#ANMAT

Trastornos Cardíacos	Frecuentes	Disfunción cardíaca ^g	21(5 %)	3(< 1 %)	1	1(< 1 %)
		Disfunción del ventrículo izquierdo	13(3 %)	3(< 1 %)	1	0
		Bradicardia	4(1 %)	0		0
	Poco frecuentes	Infarto de miocardio	1(< 1 %)	0		0
Trastornos vasculares	Muy frecuentes	Hipertensión	152(40 %)	26(7 %)		0
	Frecuentes	Acontecimientos tromboembólicos venosos ^d	13(3 %)	4(1 %)		5(1 %)
		Sofoco	12(3 %)	0		0
		Rubefacción	4(1 %)	0		0
	Poco frecuentes	Hemorragia	2(< 1 %)	1(< 1 %)	1	0
	Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes	Epistaxis	22(6 %)	0	
Disfonía			20(5 %)	0		0
Disnea			14(4 %)	3(< 1 %)	1	0
Tos			12(3 %)	0		0
Neumotórax			7(2 %)	2(< 1 %)	1	1(< 1 %)
Hipo			4(1 %)	0		0
Hemorragia pulmonar			4(1 %)	1(< 1 %)	1	0
Poco frecuentes		Dolor orofaríngeo	3(< 1 %)	0		0
		Hemorragia bronquial	2(< 1 %)	0		0
		Rinorrea	1(< 1 %)	0		0
		Hemoptisis	1(< 1 %)	0		0
Raras		Enfermedad pulmonar intersticial/	desconocida	desconocida		desconocida

IF-2019-99643795-APN-DGA#ANMAT
 Laboratorio Vanifarma S.A.

Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Diarrea	174(46 %)	17(4 %)	0
		Náusea	167(44 %)	8(2 %)	0
		Vómitos	96(25 %)	7(2 %)	0
		Dolor abdominal ^a	55(14 %)	4(1 %)	0
		Estomatitis	41(11 %)	1(< 1 %)	0
	Frecuentes	Distensión abdominal	16(4 %)	2(1 %)	0
		Sequedad bucal	14(4 %)	0	0
		Dispepsia	12(3 %)	0	0
		Hemorragia bucal	5(1 %)	0	0
		Flatulencia	5(1 %)	0	0
		Hemorragia anal	4(1 %)	0	0
	Poco frecuentes	Hemorragia gastrointestinal	2(< 1 %)	0	0
		Hemorragia rectal	2(< 1 %)	0	0
		Fístula enterocutánea	1(< 1 %)	1(< 1 %)	0
		Hemorragia gástrica	1(< 1 %)	0	0
		Melena	2(< 1 %)	0	0
		Hemorragia esofágica	1(< 1 %)	0	1(< 1 %)
		Peritonitis	1(< 1 %)	0	0
		Hemorragia retroperitoneal	1(< 1 %)	0	0
		Hemorragia gastrointestinal superior	1(< 1 %)	1(< 1 %)	0

Farm. Silvin A. Gomis
M.N. 121
D. G. G. G.
antarma S.A.

IF-2019-99643795-APN-DGA#ANMAT

		Perforación del ileón	1(< 1 %)	0	1(< 1 %)
Trastornos hepatobiliares	Poco frecuentes	Función hepática anormal	2(< 1 %)	0	1(< 1 %)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes	Cambios de color del pelo	93(24 %)	0	0
		Hipopigmentación de la piel	80(21 %)	0	0
		Erupción exfoliativa	52(14 %)	2(< 1 %)	0
	Frecuentes	Alopecia	30(8 %)	0	0
		Trastornos de la piel ^c	26(7 %)	4(1 %)	0
		Piel seca	21(5 %)	0	0
		Hiperhidrosis	18(5 %)	0	0
		Trastornos de las uñas	13(3 %)	0	0
		Prurito	11(3 %)	0	0
		Eritema	4(1 %)	0	0
	Poco frecuentes	Úlcera de la piel	3(< 1 %)	1(< 1 %)	0
		Erupción cutánea	1(< 1 %)	0	0
		Erupción papular	1(< 1 %)	0	0
		Reacción de fotosensibilidad	1(< 1 %)	0	0
Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar		2(< 1 %)	0	0	
Trastornos músculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuentes	Dolor músculo esquelético	35(9 %)	2(< 1 %)	0
		Mialgia	28(7 %)	2(< 1 %)	0
		Espasmos musculares	8(2 %)	0	0

IF-2019-99643795-APN-DGA#ANMAT

Farm. Silvana A. Goss
M.P. 1460
Laboratorio Técnica S.A.

	Poco frecuentes	Artralgia	2(%)	1	0	0	
Trastornos renales y urinarios	Poco frecuentes	Proteinuria	2(%)	1	0	0	
Trastornos del aparato reproductor y mamario	Poco frecuentes	Hemorragia vaginal	3(%)	1	0	0	
		Menorragia	1(%)	1	0	0	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Fatiga	178(47 %)	34(9 %)	1(%)	1	
	Frecuentes	Edema ^b	18(5 %)	1(%)	1	0	
		Dolor de pecho	12(3 %)	4(1 %)	0	0	
		Escalofríos	10(3 %)	0	0	0	
	Poco frecuentes	Inflamación de las mucosas ^e	1(%)	1	0	0	
		Astenia	1(%)	1	0	0	
Exámenes complementarios ^h	Muy frecuentes	Pérdida de peso	86(23 %)	5(1 %)	0	0	
	Frecuentes	Examen anormal de oídos, nariz y garganta ^e	29(8 %)	4(1 %)	0	0	
		Elevación de alanina aminotransferasa	8(2 %)	4(1 %)	2(%)	1	
		Colesterol en sangre anormal	6(2 %)	0	0	0	
		Elevación de aspartato aminotransferasa	5(1 %)	2(%)	1	2(%)	1
		Elevación de gamma glutamil-transferasa	4(1 %)	0	3(%)	1	
		Poco					

Farm. Silvana A. Cosis
M.P. 14606
Instituto Técnico
de Farmacia S.A.

IF-2019-99643795-APN-DGA#ANMAT

frecuentes	Incremento de bilirrubina en sangre	2(< 1 0	0	0
	Aspartato aminotransferasa	2(< 1 0	0	2(< 1 %)
	Alanina aminotransferasa	1(< 1 0	0	1(< 1 %)
	Disminución del recuento de plaquetas	1(< 1 0	0	1(< 1 %)
	Prolongación del intervalo QT del electrocardiograma	2(< 1 1(< 1 0	1 0	0

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

Los siguientes términos han sido combinados:

^a Dolor abdominal, dolor abdominal superior y dolor gastrointestinal

^b Edema, edema periférico, y edema palpebral

^c La mayoría de los casos fueron síndrome de eritrodisestesia palmoplantar^d
Acontecimientos tromboembólicos venosos,-incluye trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar y términos de trombosis.

^e La mayoría de estos casos se describieron como mucositis

^f La frecuencia está basada en las tablas de valores con N=240

^g Acontecimientos de disfunción cardíaca – incluye disfunción del ventrículo izquierdo, insuficiencia cardíaca y cardiomiopatía restrictiva

^h La frecuencia está basada en los acontecimientos adversos

En pacientes con ascendencia del Este Asiático, se observaron con mayor frecuencia casos de neutropenia, trombocitopenia y síndrome de eritrodisestesia palmoplantar.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento.

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

FaFarm
MAY 06 2019
FARMACIA
S.A.

IF-2019-99643795-APN-DGA#ANMAT

cada 3 pacientes, , que recibieron 2.000 mg y 1.000 mg de pazopanib al día, respectivamente.

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

Válido para Argentina: 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

CONDICIÓN DE ALMACENAMIENTO

Conservar entre 15°C y 30°C, en su envase original.

PRESENTACIÓN

Envase conteniendo 30, 60 ó 90 comprimidos recubiertos

Todo medicamento cuyo principio activo sea Pazopanib es susceptible de producir los efectos aquí mencionados.

El Kipanib® debe ser administrado únicamente por un médico oncólogo.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 57.607

Este medicamento debe expenderse bajo receta médica y no puede repetirse sin una nueva receta.

Elaborado en:

Laboratorio Varifarma S.A.

Ernesto de las Carreras 2469 (B1643AVK) Béccar, Buenos Aires, Argentina.

Directora Técnica: Silvina A. Gosis – Farmacéutica.

Farm Silvina A. Gosis
2151 - M.P. 14606
Directora Técnica
LABORATORIO VARIFARMA S.A.

IF-2019-99643795-APN-DGA#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-97926535 PROSP

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 35 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2019.11.26 13:57:43 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2019.11.26 13:57:47 -03:00

KIPANIB®
PAZOPANIB 200 MG & 400 MG
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

PROYECTO DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

KIPANIB®

PAZOPANIB 200 mg y 400 mg

Comprimidos recubiertos

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

-Conserve este prospecto. Puede que necesite leerlo otra vez.

-Si tiene alguna duda, consulte a su médico.

- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.

- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto:

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

1. Qué es KIPANIB® y para qué se utiliza

KIPANIB® 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 cancerosas.

KIPANIB® 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 al tejido conjuntivo del organismo. Puede aparecer en músculos, vasos sanguíneos, tejido adiposo u otros tejidos que conectan, rodean y protegen los órganos.

2. Qué necesita saber antes de tomar KIPANIB®

No tome KIPANIB®

- **Si es alérgico** a Pazopanib o a alguno de los demás componentes de este medicamento incluidos en la sección 6).

Consulte con su médico si cree que esto puede sucederle.

Advertencias y precauciones

Farm. Silvana A. Góis
M.N. 12151 - M.P. 14606
Directora Técnica
Laboratorio Varifarma S.A.

IF-2019-99643795-APN-DGA#ANMAT

KIPANIB®
PAZOPANIB 200 MG & 400 MG
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Consulte a su médico antes de empezar a tomar KIPANIB®:

- si tiene **enfermedad del corazón.**
- si tiene **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 **fístula** (pasajes anormales que se forman entre algunas partes del intestino).
- si tiene **problemas de tiroides.**

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

Tensión arterial elevada y KIPANIB®

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

-Informe a su médico si tiene la tensión arterial elevada.

Si va a ser sometido a una operación

Su médico le dirá que deje de tomar KIPANIB® 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.

Afecciones que requieren su atención

KIPANIB® puede hacer que otras afecciones empeoren o causar efectos adversos graves. Debe estar atento a ciertos síntomas mientras esté tomando KIPANIB® para reducir el riesgo de cualquier problema. Vea sección 4.

Niños y adolescentes

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

Otros medicamentos y KIPANIB®

Informe a su médico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar, cualquier otro medicamento. Entre estos se incluyen las hierbas medicinales y los medicamentos adquiridos sin receta.

Algunos medicamentos pueden afectar al funcionamiento de KIPANIB® o aumentar la probabilidad de que sufra efectos adversos.

KIPANIB® también puede afectar al funcionamiento de otros medicamentos. Entre estos se incluyen:

- claritromicina, ketoconazol, itraconazol, rifampicina, telitromicina, voriconazol (utilizados para **tratar infecciones**).

Farm. Silvana y Sosis
M.N. 12151 - M.N. 14606
Directora Técnica
Laboratorio Varifarma S.A.

IF-2019-99643795-APN-DGA#ANMAT

KIPANIB®
PAZOPANIB 200 MG & 400 MG
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

- Atazanavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir (utilizados para **tratar el HIV**)
 - Nefazodona (utilizado para **tratarla depresión**)
 - Simvastatina y posiblemente otras estatinas (utilizadas para el **tratamiento de 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 KIPANIB®.
- Consulte con su médico para obtener más información.
- **Informe a su médico** si está tomando alguno de estos medicamentos.

Toma de KIPANIB® con alimentos y bebidas

No tome KIPANIB® 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. (ver Sección 3)

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

Embarazo, lactancia y fertilidad

KIPANIB® no está recomendado si está embarazada. No se conoce el efecto de KIPANIB® durante el embarazo

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

No dé el pecho mientras esté tomando KIPANIB®. No se conoce si los componentes de KIPANIB® 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 KIPANIB® y durante al menos 2 semanas después de la última dosis.

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

Conducción y uso de máquinas

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

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

3. Cómo tomar KIPANIB®

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico En caso de duda, consulte de nuevo a su médico.

Farm. Silvana A. G. G. G.
M.P. 151 M.P. 4006
Directora Técnica
Laboratorio Varifarma S.A.
IF-2019-99643795-APN-DGA#ANMAT

KIPANIB®
PAZOPANIB 200 MG & 400 MG
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Cuánto tomar

La dosis normal es de 800 mg de pazopanib (2 comprimidos de KIPANIB® 400 mg o 4 comprimidos de 200 mg), tomados una vez al día. Esta es la dosis máxima por día. Puede que su médico necesite reducirle la dosis si sufre efectos adversos.

Cuándo tomarlo

No tome KIPANIB® con alimentos. Tómelo al menos dos horas después de la comida o una hora antes de la comida. Por ejemplo, puede tomarlo dos horas después del desayuno o una hora antes de la comida. Tome KIPANIB® a la misma hora del día.

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

Si toma más KIPANIB® del que debe

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

Si olvidó tomar KIPANIB®

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

No interrumpa el tratamiento con KIPANIB®

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

4. Posibles efectos adversos

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

Posibles efectos adversos

Inflamación del cerebro (síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible)

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

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

Deje de tomar KIPANIB® y busque atención médica inmediatamente si presenta cualquiera de estos síntomas, o si tiene dolor de cabeza acompañado de estos síntomas.

Farm. Silvana A. Gosis
M.N. 12151 - M.P. 14606
Directora Técnica
Laboratorio Varifarma
IF-2019-99643795-APN-DGA#ANMAT

KIPANIB®
PAZOPANIB 200 MG & 400 MG
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Crisis hipertensiva (aumento en la tensión arterial repentina y grave)

KIPANIB® puede causar en algunas ocasiones un aumento repentino y grave en la tensión arterial. Esto se conoce como crisis hipertensiva. Su médico controlará su tensión arterial mientras esté tomando **KIPANIB®**. Los signos y síntomas de una crisis hipertensiva pueden incluir:

- dolor en el pecho grave
- dolor de cabeza grave
- visión borrosa
- confusión
- náuseas
- vómito
- ansiedad grave
- dificultad para respirar
- convulsiones
- desvanecimiento

Deje de tomar KIPANIB® y busque atención médica inmediatamente si presenta una crisis hipertensiva.

Enfermedades del corazón

El riesgo de presentar estos problemas puede ser mayor en personas que presentan un problema de corazón o que están tomando otros medicamentos. Mientras está tomando **KIPANIB®** le controlarán si presenta cualquier problema en el corazón.

Alteración cardíaca/insuficiencia cardíaca, paro cardíaco

KIPANIB® puede afectar el modo de bombear el corazón o puede aumentar la probabilidad de sufrir un paro cardíaco.

Los signos y síntomas incluyen:

- latido irregular o rápido
- palpitaciones rápidas del corazón
- desvanecimiento
- dolor o presión en el pecho
- dolor en los brazos, espalda, cuello o mandíbulas
- dificultad para respirar
- inflamación en las piernas

Busque atención médica inmediatamente si presenta alguno de estos síntomas.

Cambios en el ritmo cardíaco (prolongación del intervalo QT)

KIPANIB® puede afectar al ritmo cardíaco que en algunas personas puede desencadenar una enfermedad del corazón potencialmente grave, conocida como torsade de pointes. Esto puede provocar una aceleración del ritmo cardíaco que puede dar lugar a una pérdida del conocimiento.

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

Accidente cerebrovascular

Farm. Silvana A. Gozís
M.N. 12151 - M.P. 14606
Directora Técnica

IF-2019-99643795-APN DGA#ANMAT

KIPANIB®
PAZOPANIB 200 MG & 400 MG
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

KIPANIB® puede aumentar la posibilidad de presentar un accidente cerebrovascular. Los signos y síntomas de accidente cerebrovascular pueden incluir:

- entumecimiento o debilidad de un lado del cuerpo
- dificultad para hablar
- dolor de cabeza
- mareo

Busque atención médica inmediatamente si presenta alguno de estos síntomas.

Sangrado

KIPANIB® puede causar hemorragias graves en el aparato digestivo (en el estómago, esófago, recto o intestino), o en los pulmones, riñones, boca, vagina y cerebro, aunque esto es poco frecuente. Entre los síntomas se incluyen:

- la sangre en las heces o heces negras
- sangre en la orina
- dolor de estómago
- tos o vómitos de sangre

- **Busque atención médica inmediatamente** si sufre alguno de estos síntomas.

Perforación y fístula

KIPANIB® puede causar una perforación en el estómago o la pared del intestino o la aparición de una conexión anormal entre dos partes del tubo digestivo (una fístula). Los signos y síntomas pueden incluir:

- dolor de estómago grave
- náuseas y/o vómitos
- fiebre
- desarrollo de una perforación en el estómago o intestino de la cual se libera pus sanguinolento o con mal olor.

Busque atención médica inmediatamente si presenta alguno de estos síntomas.

Problemas del hígado

KIPANIB® puede causar problemas con el hígado que pueden convertirse en enfermedades graves como insuficiencia hepática o fallo hepático, que pueden ser mortales. Su médico controlará los enzimas del hígado mientras está tomando KIPANIB®. Los signos que su hígado puede no estar funcionando correctamente pueden incluir:

- color amarillento de la piel o la parte blanca de los ojos (ictericia)
- orina de color oscuro
- cansancio
- náusea
- vómitos
- pérdida de apetito
- dolor en la parte derecha de la zona del estómago (abdomen)
- facilidad en la aparición de moratones

Busque atención médica inmediatamente si presenta alguno de estos síntomas.

Coágulos en la sangre

Trombosis venosa profunda (TVP) y embolismo pulmonar

IF-2019-99643795-APN-DGA#ANMAT

Farm. Silvina A. Gosis
M.N. 12157 - M.A. 12606
Directora Técnica
Laboratorio de Análisis S.A.

KIPANIB®
PAZOPANIB 200 MG & 400 MG
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

KIPANIB® puede causar coágulos en las venas, especialmente en las piernas (trombosis venosa profunda o TVP), que pueden desplazarse a los pulmones (embolismo pulmonar). Los signos y síntomas pueden incluir:

- dolor agudo en el pecho
- dificultad para respirar
- respiración rápida
- dolor en las piernas
- inflamación de los brazos y manos o piernas y pies

Microangiopatía trombótica (MAT)

KIPANIB® puede causar coágulos en la sangre en los vasos sanguíneos pequeños de los riñones y el cerebro, acompañados por una reducción de glóbulos rojos y de células implicadas en la coagulación (microangiopatía trombótica, MAT). Los signos y síntomas pueden incluir:

- facilidad de aparición de moratones
- tensión arterial elevada
- fiebre
- confusión
- somnolencia
- convulsiones
- disminución en la cantidad de orina

Busque atención médica inmediatamente si presenta alguno de estos síntomas.

Infecciones

Las infecciones que aparecen mientras está tomando KIPANIB® pueden convertirse en graves. Los síntomas de infecciones pueden incluir:

- fiebre
- síntomas similares a la gripe, como tos, cansancio y dolor en el cuerpo que no desaparece
- dificultad para respirar y/o sibilancias
- dolor al orinar
- cortes, rasguños o heridas que son de color rojo, calientes, inflamados o dolorosos

Busque atención médica inmediatamente si presenta alguno de estos síntomas.

Inflamación del pulmón

KIPANIB® puede causar, en raras ocasiones, inflamación del pulmón (enfermedad pulmonar intersticial, neumonitis), que en algunas personas puede llegar a ser mortal. Los síntomas incluyen dificultad al respirar o tos que no desaparecen. Le controlarán cualquier problema de pulmón mientras esté tomando KIPANIB®.

Busque atención médica inmediatamente si presenta alguno de estos síntomas.

Problemas de la tiroides

KIPANIB® puede disminuir la cantidad de hormona tiroidea producida en su cuerpo. Esto puede ocasionar aumento de peso y cansancio. Se le controlará los niveles de hormona tiroidea mientras esté tomando KIPANIB®.

Informe a su médico si nota aumento de peso significativo o cansancio.

Visión borrosa o alteración de la visión

Farm. Silvana A. Gosis
M.N. 12151 - M.P. 14606
Directora Técnica
Laboratorio Varifarma S.A.

IF-2019-99643795-APN-DGA#ANMAT

KIPANIB®
PAZOPANIB 200 MG & 400 MG
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

KIPANIB® 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.

Posibles efectos adversos (incluyendo posibles efectos adversos graves bajo la categoría de frecuencia relevante).

Efectos adversos muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- tensión arterial elevada
 - diarrea
 - sentirse o estar mareado (náuseas o vómitos)
 - dolor de estómago
 - pérdida de apetito
 - pérdida de peso
 - Alteraciones del gusto o pérdida del gusto
 - irritación en la boca
 - dolor de cabeza
 - dolor tumoral
 - falta de energía, sensación de debilidad o cansancio
 - cambios en el color del pelo
 - pérdida inusual del cabello o fragilidad
 - pérdida de pigmentación de la piel
 - Erupción cutánea, posiblemente con descamación de la piel
 - enrojecimiento e inflamación en las palmas de las manos y en las plantas de los pies.
- Informe a su médico** si alguno de estos efectos adversos se vuelve problemático.

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

- Aumento de las enzimas hepáticas
- descenso de la albúmina en sangre
- proteínas en la orina
- Descenso del número de plaquetas (células sanguíneas que intervienen en la coagulación de la sangre)
- Descenso del número de glóbulos blancos.

Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

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

IF-2019-99643795-APN-DGA#ANMAT

Farm. Silvana A. Gosis
M.N. 2151 M.P. 14006
Laboratorio Varifarma S.A.

KIPANIB®
PAZOPANIB 200 MG & 400 MG
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

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 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 las uñas
- quemazón, picor, picazón o sensación de hormigueo en la piel
- sensación de frialdad, con escalofríos
- sudoración excesiva
- deshidratación
- dolor de músculos, articulaciones, tendones o dolor en el pecho, espasmos musculares
- ronquera
- dificultad para respirar
- tos
- tos con sangre
- hipo
- pulmones colapsados con el aire atrapado en el espacio que existe entre los pulmones y el pecho, causando a menudo dificultad para respirar (neumotórax)

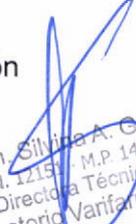
Informe a su médico si algunos de estos efectos adversos se vuelve problemático.

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

- baja actividad de la glándula tiroides
- alteración de la función hepática
- aumento de la bilirrubina (sustancia producida por el hígado)
- aumento de las lipasas (enzima implicada en la digestión)
- aumento de la creatinina (sustancia producida en los músculos)
- cambios en los niveles de otras sustancias químicas/ enzimas de la sangre. Su médico le informará de los resultados de los análisis de sangre

Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):

- ictus
- disminución temporal del suministro de sangre al cerebro (accidente isquémico transitorio)
- interrupción del suministro de sangre a una parte del corazón o ataque al corazón (infarto de miocardio)
- interrupción parcial del suministro de sangre a una parte del corazón (isquemia miocárdica)


Farm. Silvana A. Gosis
M.N. 12157 - M.P. 14906
Directora Técnica
Laboratorio Varifarma S.A.

IF-2019-99643795-APN-DGA#ANMAT

KIPANIB®
PAZOPANIB 200 MG & 400 MG
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

trombos acompañados por un descenso de glóbulos rojos y otras células involucradas en la coagulación sanguínea (microangiopatía trombótica, MAT). 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, esófago o intestino), o en los riñones, la vagina y el cerebro
- alteraciones del ritmo cardíaco (prolongación del intervalo QT)
- agujero (perforación) en el estómago o intestino
- conductos anormales que se forman entre partes del intestino (fístula)
- períodos menstruales pesados o irregulares
- aumentos bruscos de la tensión arterial (crisis hipertensiva)
- 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 solar
- menor sensibilidad, especialmente en la piel

Efectos adversos raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas):

- inflamación del pulmón (neumonitis):

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de KIPANIB®

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

No utilice este medicamento después de la fecha de vencimiento que aparece en el frasco y en el estuche. La fecha de vencimiento se refiere al último día del mes que se indica.

Este medicamento no requiere ninguna condición especial de conservación.

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

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de KIPANIB®

-El principio activo es Pazopanib (como clorhidrato).

Farm. Silvina A. Gosis
M.N. 12167 - M.P. 14676
Directora Técnica
Laboratorio Varifarma S.A.

IF-2019-99643795-APN-DGA#ANMAT

KIPANIB®
PAZOPANIB 200 MG & 400 MG
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Cada comprimido de KIPANIB® 200 mg comprimidos recubiertos contiene 200 mg de Pazopanib.

Cada comprimido de KIPANIB® 400 mg comprimidos recubiertos contiene 400 mg de pazopanib.

Los demás componentes en los comprimidos de 200 mg y 400 mg son: lactosa, Glicolato almidón sódico, povidona, dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio, alcohol polivinílico, dióxido de titanio, polietilenglicol y talco.

Aspecto del producto y contenido del envase

KIPANIB® 200 mg son comprimidos recubiertos redondos, suministrados en frascos de 30, 60 ó 90 comprimidos recubiertos.

KIPANIB® 400 mg son comprimidos recubiertos redondos, suministrados en frascos de 30, 60 ó 90 comprimidos recubiertos.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud
Certificado N°57.607

Elaborado en: **Laboratorio Varifarma S.A.**

Ernesto de las Carreras 2469, Béccar (B1643AVK) – Buenos Aires – Argentina

Directora Técnica: Silvina A. Gosis – Farmacéutica

“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”

Última Actualización: Octubre 2019


Farm. Silvina A. Gosis
M.P. 12151 - M.P. 14606
Directora Técnica
Laboratorio Varifarma S.A.

IF-2019-99643795-APN-DGA#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-97926535 INF PAC

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 11 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2019.11.26 14:00:19 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2019.11.26 14:00:20 -03:00