

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional

2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Disposición

Tumero.		
Referencia: EX-2020-71715532-APN-DGA#ANMAT		
Referencia. E21-2020-71713332-71111-D071//1111111111111		

VISTO el EX-2020-71715532-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Número.

Que por las presentes actuaciones la firma BIOPROFARMA BAGÓ S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada BIALKO / PAZOPANIB, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / PAZOPANIB 200 mg y 400 mg; aprobada por Certificado Nº 57926.

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 por Disposición A.N.M.A.T. N° 680/13 se adoptó el SISTEMA DE GESTION ELECTRONICA CON FIRMA DIGITAL para el trámite de SOLICITUD DE INSCRIPCION EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM) encuadrada en el Decreto N° 150/92 (t.o. 1993) para ingredientes activos (IFA´S) de origen sintético y semisintético, otorgándose certificados firmados digitalmente.

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 Nº 1490/92 y sus modificatorias.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1°. – Autorízase a la firma BIOPROFARMA BAGÓ S.A. propietaria de la Especialidad Medicinal denominada BIALKO / PAZOPANIB, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / PAZOPANIB 200 mg y 400 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2021-52046605-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2021-52046948-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Extiéndase por la Dirección de Gestión de Información Técnica, el Certificado actualizado Nº 57926, consignando lo autorizado por el/los artículo/s precedente/s, cancelándose la versión anterior.

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

EX-2020-71715532-APN-DGA#ANMAT

Mbv

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa Date: 2021.07.18 23:50:48 ART Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires



Pazopanib 200 mg y 400 mg Comprimidos recubiertos Proyecto de Prospecto

PROYECTO DE PROSPECTO

Bialko®
Pazopanib
Comprimidos recubiertos
Vía de administración: VO

Industria Argentina Venta bajo receta archivada

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto contiene:

	Bialko ®	Bialko ®
	200 mg	400 mg
Pazopanib (como clorhidrato)	200 mg	400 mg
Lactosa monohidrato	64,00 mg	128,0 mg
Almidón glicolato sódico	19,20 mg	38,40 mg
Dióxido de silicio coloidal	2,56 mg	5,12 mg
Povidona K 30	14,34 mg	28,68 mg
Estearato de magnesio	3,2 mg	6,40 mg
Opadry II blanco	8,474 mg	16,947 mg
Colorante Azul Brillante (CI42090)	0,003 mg	0,006 mg
Laca alumínica de amarillo quinoleína (CI=47005)	0,307 mg	0,614 mg
Laca alumínica rojo allura (red Nº 40)	0,016 mg	0,032 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Agente antineoplásico, inhibidor de la proteína quinasa.

Código ATC: L01XE11

INDICACIONES

Bialko® está indicado para:

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

LIMITACIÓN EN EL USO:

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

Página 1 de 19





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

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES Mecanismo de acción

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

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

Farmacocinética

Absorción:

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

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

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

Distribución:

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

Metabolismo:

Los estudios in vitro demostraron que el pazopanib se metaboliza por la

Página 2 de 19



Pazopanib 200 mg y 400 mg Comprimidos recubiertos Proyecto de Prospecto

CPY3A4 y con menor contribución por la CYP1A2 y CYP2C8. Eliminación:

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

Poblaciones especiales:

Deterioro hepático:

Luego de la administración de 800 mg/día, se reportó en los pacientes con deterioro hepático leve, definido como aquellos pacientes con valores de bilirrubina total normales y cualquier grado de aumento de la ALAT o con aumento de los valores de bilirrubina de hasta 1,5 veces el límite superior de la normalidad (LSN), una C_{max} y ABC ($_{0-24}$) similares a la media de pacientes con función hepática normal. En aquellos pacientes con deterioro hepático moderado, definido este parámetro como: aumento de la bilirrubina mayor a 1,5 hasta 3 veces el LSN (independientemente de los valores de ALAT), se recomienda una dosis de Bialko® de 200 mg/día. Los parámetros de Cmax y ABC (0-24) fueron aproximadamente, el 43% y 29% de los valores medios que corresponden a una dosis de 800 mg/día en pacientes con función hepática normal. Pacientes con deterioro hepático severo, definido como los valores de bilirrubina total >3 x LSN independientemente de los valores de ALAT, recibieron una dosis de pazopanib de 200 mg/día y los parámetros farmacológicos fueron extremadamente bajos, sobre todo, si se comparan con pacientes con deterioro hepático moderado. La C_{max} y el ABC fueron, aproximadamente el 18% y el 15% respecto de los valores de las medias tras la administración de 800 mg en pacientes con función hepática normal. A pesar de las concentraciones observadas, la dosis de 200 mg no fue bien tolerada en pacientes con deterioro hepático severo.

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

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



Pazopanib 200 mg y 400 mg Comprimidos recubiertos Proyecto de Prospecto

Deterioro renal

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

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

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

La dosis recomendada de **Bialko**® es de 800 mg/día por vía oral (al menos una hora antes y/ó dos horas después de las comidas). La dosis de **Bialko**® no debe exceder los 800 mg/día.

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

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

Modificación de la dosis

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

En pacientes con SPB la disminución o aumento de la dosis será de 200 mg, basándose en la tolerancia individual.

Deterioro hepático

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

Deterioro Renal

No se requiere ajustar la dosis en pacientes con un aclaramiento de creatinina por encima de 30 ml/min. Se recomienda tener precaución en pacientes con un aclaramiento menor a 30 ml/min.

Uso concomitante de inhibidores de la CYP3A4

El uso concurrente de inhibidores potentes de la CYP3A4 (por ejemplo: ketoconazol, ritonavir, claritromicina) aumenta la concentración plasmática de pazopanib. Por tal motivo, deben ser evitadas. Se deben considerar

Página 4 de 19



Pazopanib 200 mg y 400 mg Comprimidos recubiertos Proyecto de Prospecto

medicaciones alternativas sin o con mínimo efecto sobre al CYP3A4. Si se necesita la administración en forma concurrente de inhibidores de la CYP3A4, se debe disminuir la dosis de **Bialko**® a 400 mg. En caso de presentarse efectos adversos pueden necesitarse reducciones adicionales de la dosis.

Uso concomitante de inductores potentes de la CYP3A4

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

CONTRAINDICACIONES

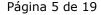
Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Toxicidad hepática y deterioro hepático

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

- Monitorear la función hepática antes del inicio de tratamiento con **Bialko**® y en la tercera, quinta, séptima y novena semana. Luego al tercer y cuarto mes y cuando esté clínicamente indicado. Se recomienda un monitoreo continuo luego del cuarto mes.
- Los pacientes con aumento de la ALAT con valores entre (3 8) x LSN pueden continuar con pazopanib y con monitoreos semanales de la función hepática hasta que los valores de ALAT retornen a grado 1 o a los valores basales.
- Los pacientes con valores de ALAT > 8 x LSN deben interrumpir el tratamiento hasta que los valores de ALAT retornen al grado 1 o a los valores basales. De reiniciarse el tratamiento, la dosis de **Bialko**®, no deberá ser mayor a 400 mg/día y se debe controlar la función hepática en forma semanal durante 8 semanas. Si luego del reinició del tratamiento con **Bialko**®, se constata un aumento de la ALAT > 3 x LSN, se debe discontinuar el tratamiento en forma permanente.
- Cuando se constate un aumento de la ALAT > 3 x LSN con aumento de la bilirrubina > 2 x LSN, se deberá suspender el tratamiento con **Bialko**® en forma permanente. Los pacientes deben ser monitoreados hasta la resolución completa del cuadro. El pazopanib es un inhibidor de la UGT1A1. Se puede observar, en pacientes con síndrome de Gilbert, un aumento de la bilirrubina indirecta. Los pacientes con síndrome de Gilbert, con aumento moderado de la bilirrubina indirecta y con un aumento de la





Pazopanib 200 mg y 400 mg Comprimidos recubiertos Proyecto de Prospecto

ALAT $> 3 \times LSN$ deben ser manejados como si tuvieran aumento de la ALAT.

El uso concurrente de pazopanib y simvastatina incrementa el riesgo de aumento en los valores de ALAT. Deben tomarse precauciones y realizarse un monitoreo estrecho. No hay datos suficientes para evaluar el riesgo de otras estatinas y pazopanib.

En pacientes con antecedentes de deterioro hepático moderado, la dosis de inicio de **Bialko**® deberá ser menor. No se recomienda el uso de **Bialko**® en pacientes con deterioro hepático severo, el que se define como una bilirrubina total > 3 x LSN con cualquier elevación de la ALAT.

Prolongación del intervalo QT y torsades de pointes

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

Se debe utilizar **Bialko**® con suma precaución en pacientes con antecedentes de prolongación en el intervalo QT, en pacientes en tratamiento con antiarrítmicos u otras medicaciones que prolonguen el intervalo QT y en aquellos con enfermedad cardiaca pre-existente. Se debe realizar un electrocardiograma basal, repetirlo en forma periódica y mantener los valores de los electrolitos (por ejemplo calcio, magnesio, potasio) dentro de los valores de la normalidad.

Disfunción cardíaca/falla cardíaca

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

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

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

Página 6 de 19



Pazopanib 200 mg y 400 mg Comprimidos recubiertos Proyecto de Prospecto

antraciclinas. El tratamiento previo con antraciclinas puede ser un factor de riesgo de disfunción cardíaca.

Resultados

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

Manejo

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

Eventos hemorrágicos

En ensayos clínicos en pacientes con cáncer de riñón, se reportaron hemorragias fatales, que no ocurrieron en pacientes con SPB.

Pazopanib no se estudió en pacientes con antecedentes de hemoptisis, hemorragia cerebral o hemorragia gastrointestinal significativa en los seis meses anteriores al tratamiento, por lo cual no se recomienda su utilización en estos pacientes.

Eventos tromboembólicos arteriales

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

Eventos tromboembólicos venosos

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

Microangiopatía trombótica

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

Página 7 de 19



Pazopanib 200 mg y 400 mg Comprimidos recubiertos Proyecto de Prospecto

deben monitorear los signos y síntomas de la microangiopatía trombótica. Se debe discontinuar en forma permanente el tratamiento con **Bialko**® en los pacientes que desarrollan microangiopatía trombótica.

Perforación y fístula gastrointestinal

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

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

Se comunicó SLPR/PRES en pacientes en tratamiento con pazopanib, que incluso puede ser mortal. El SLPR/PRES es un desorden neurológico que se puede presentar con cefalea, hipertensión, convulsiones, letargia, confusión, ceguera y otras alteraciones neurológicas y visuales. Se puede presentar hipertensión moderada a severa. El diagnostico de SLPR se confirma por resonancia magnética nuclear. Se debe discontinuar en forma permanente el tratamiento con **Bialko**® en aquellos pacientes que desarrollan SLPR/PRES.

<u>Hipertensión</u>

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

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

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

Curación de las heridas

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

Página 8 de 19



Pazopanib 200 mg y 400 mg Comprimidos recubiertos Proyecto de Prospecto

la cirugía deberá basarse en el juicio clínico. En aquellos pacientes con dehiscencia de la herida, **Bialko**®, debe ser discontinuado.

Hipotiroidismo

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

Proteinuria

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

Enfermedad pulmonar intersticial (EPI) /Neumonitis

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

<u>Neumotórax</u>

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

Infección

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

Aumento de la toxicidad con otras terapias antineoplásicas

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

Lactosa

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

EMBARAZO

Categoría D.

Página 9 de 19



Pazopanib 200 mg y 400 mg Comprimidos recubiertos Proyecto de Prospecto

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

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

LACTANCIA

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

USO PEDIÁTRICO

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

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

USO GERIÁTRICO

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

Página 10 de 19



Pazopanib 200 mg y 400 mg Comprimidos recubiertos Proyecto de Prospecto

INTERACCIONES

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

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

Inhibidores de la CYP3A4

La administración en forma conjunta de pazopanib con inhibidores de la CYP3A4 (por ej.: ketoconazol, ritonavir, claritromicina) aumenta las concentraciones de pazopanib y deben ser evitadas. La coadministración de múltiples dosis de pazopanib (400 mg) con múltiples dosis de 400 mg de ketoconazol, un potente inhibidor de la CYP3A4 y glicoproteína P (Pgp) dio como resultado un aumento de 1.7 veces en el ABC $_{(0-24)}$ y un aumento de 1.5 veces de la C_{max} de pazopanib comparado contra el pazopanib que se administró como monoterapia.

La administración conjunta de 1.500 mg de lapatinib, substrato e inhibidor débil de la CYP3A4, Pgp y potente inhibidor de la proteína de la resistencia del cáncer de mama (BCRP), con 800 mg de pazopanib dio como resultado un aumento entre el 50 y 60% en el $ABC_{(0-24)}$ y C_{max} cuando se comparó con 800 mg de pazopanib únicamente.

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

Inductores de la CYP3A4

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

Drogas que inhiben a los transportadores

Los estudios *in vitro* sugieren que el pazopanib es un sustrato de la Pgp y la BCRP. Sin embargo, la absorción y subsiguiente eliminación del pazopanib no esta influenciada por productos que afecten a la Pgp y BCRP. El tratamiento concomitante con inhibidores de la Pgp o BCRP debe ser evitado debido al riesgo de aumento de exposición al pazopanib, por lo que debe considerarse la selección de medicamentos alternativos sin, o con mínima, actividad sobre la Pgp.

Efectos del pazopanib sobre los sustratos de la citocromo

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

Página 11 de 19



Pazopanib 200 mg y 400 mg Comprimidos recubiertos Proyecto de Prospecto

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

Efectos del uso concomitante de pazopanib y simvastatina

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

Drogas que aumentan el pH gástrico

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

Otras interacciones

Estudios in vitro, con microsomas hepáticos humanos, demostraron que pazopanib inhibe la actividad de las enzimas de la citocromo 1A2, 3A4, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 y 2E1. La potencial inducción de la CYP3A4 humana fue demostrada in vitro por el ensayo de PXR (ensayo del receptor de pregnano X). Estudios clínicos farmacológicos demostraron, que una dosis de pazopanib (800 mg/día) no tiene efectos clínicos relevantes sobre los parámetros farmacocinéticos de la cafeína (sustrato de la CYP1A2), warfarina (sustrato de la CYP2C9) ni del omeprazol (sustrato CYP2C19) en los pacientes con cáncer. Se reportó un aumento del ABC y C_{max} del midazolam (sustrato de la CYP3A4) aproximadamente en un 30% y un aumento del 33% al 64% en la relación de dextrometorfano a dextrometorfano en orina luego de la administración oral de dextrometorfano (sustrato de la CYP2D6). La administración conjunta de pazopanib 800 mg/día y paclitaxel 80 mg/m² (sustrato de la CYP3AR y CYP2C8) un vez por semana aumentó el ABC y C_{max} del paclitaxel en un 26% y 31%, respectivamente.

Los estudios in vitro, demostraron que pazopanib inhibe a la UGT1A1 y a la OATP1B1, con un IC50s de 1,2 y 0,79 mcM, respectivamente. El pazopanib puede aumentar las concentraciones de drogas que son eliminadas por la UGT1A1 y OATP1B1.

<u>Farmacogenómica</u>

Página 12 de 19



Pazopanib 200 mg y 400 mg Comprimidos recubiertos Proyecto de Prospecto

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

CARCINOGÉNESIS, MUTAGÉNESIS Y DETERIORO DE LA FERTILIDAD

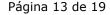
No se realizaron estudios de carcinogenicidad con pazopanib. Sin embargo, en la semana decimotercera del estudio en ratones, se observaron lesiones proliferativas en el hígado, con focos de eosinofilia en dos hembras y un caso de adenoma en otra hembra con una dosis de 1.000 mg/kg/día (aproximadamente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

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

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

El pazopanib no afecta el apareamiento o la fertilidad en ratas macho. Sin embargo, se reportaron disminución en la tasa de producción de esperma y espermatozoides testiculares con una dosis de ≥3 mg/kg/día, los espermatozoides en el epidídimo con una dosis de ≥30 mg/kg/día y la motilidad de la esperma con una dosis de ≥100 mg/kg/día luego de quince semanas de tratamiento. Luego de 15 y 26 semanas, se reportó una disminución en el peso de los testículos y del epidídimo con una dosis de ≥30 mg/kg/día (aproximadamente 0,35 veces la exposición clínica basada en el ABC). También se observo atrofia y degeneración de los testículos, con aspermia, hipoespermia y cambios cribiformes en el epidídimo.

Pazopanib ha mostrado ser embriotóxico y teratogénico cuando se administró en ratas y conejos a exposiciones más de 300 veces inferiores a la exposición en humanos (basada en el AUC). Los efectos incluyeron fertilidad femenina reducida, pérdida pre y post-implantación aumentada,





Pazopanib 200 mg y 400 mg Comprimidos recubiertos Proyecto de Prospecto

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.

EFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD DE CONDUCIR VEHÍCULOS Y OPERAR MAQUINARIAS

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

REACCIONES ADVERSAS

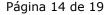
Habida cuenta de que los ensayos clínicos son conducidos en una amplia variedad de condiciones, la tasa de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de una droga no su pueden comparar con la frecuencia de otros ensayos clínicos y no reflejan la frecuencia observada en la práctica clínica.

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

<u>Cáncer de riñón</u>

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

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





Pazopanib 200 mg y 400 mg Comprimidos recubiertos Proyecto de Prospecto

pazopanib requirieron una interrupción en la dosis. El 36% de los pacientes con pazopanib requirieron una reducción en la dosis.

Reacciones adversas (≥10%) en pacientes con cáncer de riñón

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

Otras reacciones adversas que fueron reportadas en pacientes tratados con pazopanib (más que con placebo) y que ocurrieron con una frecuencia <10% fueron: alopecía; dolor de pecho; disgeusia; dispepsia; disfonía; edema facial; eritrodisestesia palmo-plantar (síndrome mano-pie); proteinuria; erupción; despigmentación de la piel y disminución de peso. Además, otras reacciones adversas fueron reportadas en pacientes con cáncer de riñón en distintos ensayos clínicos: desórdenes músculo-esqueléticos y del tejido conectivo: artralgia, espasmos musculares.

Anormalidades de laboratorio (>10%) en pacientes con cáncer de riñón que recibieron pazopanib.

	P	PAZOPANIB			PLACEBO)
		N = 290			N = 145	
PARÁMETROS	Todos los grados (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
HEMATOLÓGICOS						
Leucopenia	37	0	0	6	0	0
Neutropenia	34	1	<1	6	0	0
Trombocitopenia	32	<1	<1	5	0	<1
Linfopenia	31	4	<1	24	1	0
QUÍMICA						
Aumento ALAT	53	10	2	22	1	0
Aumento ASAT	53	7	<1	19	<1	0
Aumento glucosa	41	<1	0	33	1	0

Página 15 de 19



Pazopanib 200 mg y 400 mg Comprimidos recubiertos Proyecto de Prospecto

Aumento de la bilirrubina total	36	3	<1	10	1	<1
Disminución del fósforo	34	4	0	11	0	0
Disminución del sodio	31	4	1	24	4	0
Disminución del magnesio	26	<1	1	14	0	0
Disminución en la glucosa	17	0	<1	3	0	0

Sarcoma de partes blandas

La seguridad de pazopanib fue evaluada en 382 pacientes con SPB avanzado, con una duración media del tratamiento de 3.6 meses (rango 0 a 53). Las reacciones adversas más comunes fueron (≥20%): fatiga, diarrea, náuseas, disminución de peso, hipertensión, disminución del apetito, vómitos, dolor por tumor, cambios en el color del pelo, dolor músculo-esquelético, cefalea, disgeusia, disnea e hipopigmentación de la piel.

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

La siguiente tabla muestra las reacciones adversas más comunes que ocurrieron en $\geq 10\%$ de los pacientes que recibieron pazopanib.

	P/	AZOPANI	В		PLACEBO)
		N = 290			N = 123	
REACCIONES	Todos			Todos		
ADVERSAS	los	Grado 3	Grado 4	los		Grado 4
	grados	(%)	(%)	grados	(%)	(%)
	(%)			(%)		
Fatiga	65	13	1	48	4	1
Diarrea	59	5	0	15	1	0
Náuseas	56	3	0	22	2	0
Disminución de peso	48	4	0	15	0	0
Hipertensión	42	7	0	6	0	0
Disminución del apetito	40	6	0	19	0	0
Cambios en el color del	39	0	0	2	0	0
pelo	39	U	U		U	U
Vómitos	33	3	0	11	1	0
Dolor en la zona del	29	8	0	21	7	2
tumor	23	O	U		,	
Disgeusia	28	0	0	3	0	0
Cefalea	23	1	0	8	0	0
Dolor músculo	23	2	0	20	2	0

Página 16 de 19





esquelético						
Mialgia	23	2	0	9	0	0
Dolor gastrointestinal	23	3	0	9	4	0
Disnea	20	5	<1	17	5	1
Erupción exfoliativa	18	<1	0	9	0	0
Tos	17	<1	0	12	<1	0
Edema periférico	14	2	0	9	2	0
Mucositis	12	2	0	2	0	0
Alopecia	12	0	0	1	0	0
Vértigo	11	1	0	4	0	0
Desórdenes de la piel	11	2	0	1	0	0
Hipopigmentación de la	11	0	0	0	0	0
piel	11	U	U	U	U	U
Estomatitis	11	<1	0	3	0	0
Dolor de pecho	10	2	0	6	0	0

Otras reacciones adversas observadas (≥5%) que ocurren en más de un 2% respecto de la rama del placebo fueron: insomnio, hipotiroidismo, disfonía, epistaxis, disfunción del ventrículo izquierdo, dispepsia, xerostomía, escalofríos, visión borrosa, y desórdenes ungueales. Anormalidades de laboratorio que ocurrieron con una frecuencia >10% en pacientes que recibieron pazopanib para el tratamiento de SPB.

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

<u>Diarrea</u>





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

Aumento de la lipasa

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

Neumotórax

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

Bradicardia:

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

EXPERIENCIA POSTERIOR A LA COMERCIALIZACIÓN

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

- -Desórdenes gastrointestinales: Pancreatitis
- -Aneurismas y disecciones arteriales con frecuencia desconocida.

<u>SOBREDOSIFICACIÓN</u>

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

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

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

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

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: 0800-444-8694

(011) 4962-6666 / 2247.

Hospital A. Posadas: 0800-333-0160

(011) 4654-6648 / 4658-7777

PRESENTACIONES

Bialko 200 mg: Envases conteniendo 30 y 120 comprimidos recubiertos. Bialko 400 mg: Envases conteniendo 30 y 60 comprimidos recubiertos.

Página 18 de 19





CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

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

NOTIFICACIÓN DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS

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

Bioprofarma Bagó S.A.

(011) 4016-6200

farmacovigilancia@bioprofarma.com

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

ANMAT

0800-333-1234

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

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

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

Dirección Técnica: Pablo G. Contino - Farmacéutico.

Elaborado en: Ernesto de las Carreras Nº 2469/71 esquina Uruguay Nº 3688, Becar, San Isidro, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado Nº: 57926

Prospecto Aprobado por la ANMAT Disp. Nº

Fecha de última revisión:

Código:

BIOPROFARMA BAGÓ S.A.

Terrada 1270 (C1416ARD) Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

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

<u>www.bioprofarma-bago.com</u>.ar farmacovigilancia@bioprofarma.com

Página 19 de 19



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

Hoja Adicional de Firmas Anexo

Anexo
Número:
Referencia: EX-2020-71715532 PROSP
El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 19 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica Date: 2021.06.10 10:55:59 -03:00





Pazopanib 200 mg y 400 mg Comprimidos recubiertos Proyecto de Información para el Paciente

PROYECTO DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

Bialko® Pazopanib

Comprimidos recubiertos Vía de administración: VO

Industria Argentina Venta bajo receta archivada

Lea cuidadosamente este folleto antes de la administración de este medicamento. Contiene información importante acerca de su tratamiento. Si tiene cualquier duda o no está seguro de algo, pregunte a su médico. Guarde esta información, puede necesitar leerla nuevamente. Verifique que este medicamento corresponda exactamente al indicado por su médico.

Este producto se le ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas que tengan los mismos síntomas ya que puede perjudicarles. Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si este no se encuentra mencionado en este folleto, informe a su médico.

¿Qué es Bialko® (pazopanib) y para que se utiliza?

Bialko® es un medicamento que contiene pazopanib como principio activo, que actúa inhibiendo a la proteína quinasa. Funciona impidiendo la actividad de las proteínas que están implicadas en el crecimiento y la propagación de células cancerígenas.

Bialko® se utiliza en adultos para el tratamiento de:

- cáncer de riñón avanzado.
- 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 o en otros tejidos que conectan, rodean y protegen los órganos.

ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO

Bialko® sólo debe ser prescripto por un médico con experiencia en tratamientos oncológicos. Siga las indicaciones de su médico cuidadosamente, aun si éstas difieren de la información general que contiene este prospecto.

No debe recibir éste medicamento si:

Es alérgico al pazopanib o a cualquiera de los componentes de este medicamento.

Consulte a su médico antes de empezar a usar Bialko® si:

- si tiene antecedentes de enfermedades del corazón;
- si tiene antecedentes de enfermedades del hígado;

Página 1 de 8



Pazopanib 200 mg y 400 mg Comprimidos recubiertos Proyecto de Información para el Paciente

- 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 dudas sobre algunas de las condiciones mencionadas, consulte con su médico. Su médico decidirá si **Bialko**® es adecuado para usted. Puede que necesite pruebas adicionales para comprobar que su corazón y su hígado están funcionando adecuadamente.

Niños y adolescentes

Bialko® no está recomendado en personas menores de 18 años.

Uso de Bialko® con otros medicamentos

Informe a su médico si está recibiendo, ha recibido recientemente o podría tener que recibir cualquier otro medicamento, incluso los adquiridos sin receta médica y las plantas medicinales.

Embarazo, lactancia y fertilidad

No use Bialko® si está embarazada porque le puede causar daño a su hijo.

Use un método efectivo de control de la natalidad y de aviso a su médico si queda embarazada durante el tratamiento.

Se desconoce si pazopanib pasa a la leche materna o si puede hacer daño al bebé lactante, por lo cual usted no debe amamantar a su hijo mientras está usando **Bialko**®. Consulte a su médico cuánto tiempo debe esperar antes de comenzar a amamantar a su bebé de nuevo.

Bialko® contiene lactosa.

Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar éste medicamento.

Conducción y uso de máquinas

Debe evitar conducir o utilizar máquinas si siente mareado, cansando o débil.

USO APROPIADO DEL MEDICAMENTO

Su médico le prescribió **Bialko**® ya que Ud. padece una seria condición seria. El pazopanib le puede ayudar a tratar esa condición

¿Como se administra Bialko®?

Siga exactamente las instrucciones de administración de **Bialko®** indicadas por su médico. Consulte a su médico o al equipo de salud si tiene dudas.





Pazopanib 200 mg y 400 mg Comprimidos recubiertos Proyecto de Información para el Paciente

La dosis normal que debe tomar es de dos comprimidos de **Bialko**® 400 mg comprimidos (800 mg de pazopanib) ingeridos una vez al día. Esta es la dosis máxima por día. Puede que su médico necesite reducirle la dosis si sufre efectos indeseables.

¿Como y cuándo tomarlo?

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

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

No beba jugo de pomelo mientras esté en tratamiento con **Bialko**®, ya que esto puede aumentar la probabilidad de aparición de efectos adversos. ¿Qué pasa si toma más **Bialko**® del que debe?

Si toma más comprimidos de lo que debiera, pida consejo a su médico o al personal de salud.

¿Qué sucede si me salteo una dosis?

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

No interrumpa el tratamiento con Bialko®.

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

¿Qué debo evitar mientras recibo Bialko®?

Informe a su médico o al equipo de salud si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento. Entre estos se incluyen las plantas medicinales y los medicamentos adquiridos sin receta.

Algunos medicamentos pueden afectar al funcionamiento del pazopanib o aumentar la probabilidad de que sufra efectos indeseables. Pazopanib también puede afectar al funcionamiento de otros medicamentos. Entre estos se incluyen:

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





Pazopanib 200 mg y 400 mg Comprimidos recubiertos Proyecto de Información para el Paciente

de los receptores H2 o antiácidos) puede afectar la toma de pazopanib. Consulte con su médico o con su enfermero para obtener más información.

Informe a su médico o al personal de salud si está tomando alguno de estos medicamentos.

EFECTOS INDESEABLES.

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

Afecciones que requieren su atención:

Inflamación del cerebro

(Un trastorno en el cerebro conocido como síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible). En raras ocasiones pazopanib puede provocar inflamación del cerebro, que puede poner en riesgo su vida. Entre los síntomas se incluyen:

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

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

Enfermedades de corazón

Pazopanib puede afectar al ritmo cardíaco (prolongación del intervalo QT) que en algunas personas puede desencadenar una enfermedad del corazón potencialmente grave, conocida como *Torsade de Pointes*. Esto puede provocar una aceleración del ritmo cardíaco que puede dar lugar a una pérdida del conocimiento. El riesgo de estos problemas puede ser mayor en personas que ya tengan problemas de corazón, o que estén tomando otros medicamentos. Le controlarán cualquier problema de corazón mientras esté tomando **Bialko**®.

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

Sangrado

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

- sangre en las heces o heces negras
- > sangre en la orina
- dolor de estómago
- tos/vomitar sangre

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





Pazopanib 200 mg y 400 mg Comprimidos recubiertos Proyecto de Información para el Paciente

Problemas de tiroides

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

Presión arterial elevada y pazopanib.

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

Informe a su médico si tiene la presión arterial elevada.

Cicatrización de las heridas

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

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

Presión arterial elevada; diarrea; sentirse o estar mareado (náuseas o vómitos); dolor de estómago; pérdida de apetito; pérdida de peso; alteraciones del gusto o pérdida del gusto; irritación en la boca; dolor de cabeza; dolor tumoral; falta de energía, sensación de debilidad o cansancio; cambios en el color del pelo; pérdida inusual del cabello o fragilidad; pérdida de pigmentación de la piel; erupción cutánea donde la piel puede descamarse; enrojecimiento e inflamación en las palmas de las manos y en las plantas de los pies.

Informe a su médico o al personal de salud si alguno de estos efectos adversos se vuelve problemático.

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. Estos pueden ser signos de coagulación sanguínea en el organismo (tromboembolismo). Si el coágulo se libera, puede viajar hacia los pulmones y puede llegar a ser una amenaza para la salud o incluso provocar la muerte; ataque al corazón, fallo cardíaco; latidos lentos del corazón; sangrado por la boca, recto o pulmones; mareo; visión borrosa; sofocos; hinchazón causada por retención de líquidos en la cara, manos, tobillos, pies o párpados; hormigueo, debilidad o adormecimiento de las manos, brazos, piernas o pies; trastornos en la piel, enrojecimiento, picor, piel seca, quemazón, picazón o sensación de hormigueo en la piel; trastornos en las uñas; sensación de frialdad, con escalofríos; sudoración excesiva; deshidratación; dolor de músculos, articulaciones, tendones o





Pazopanib 200 mg y 400 mg Comprimidos recubiertos Proyecto de Información para el Paciente

dolor en el pecho, espasmos musculares; ronquera; dificultad para respirar; tos; tos con sangre; hipo; los pulmones se colapsan y el aire se queda atrapado en el espacio que existe entre los pulmones y el pecho, causando a menudo dificultad para respirar (neumotórax).

Informe a su médico o al equipo de salud si alguno de estos efectos adversos se vuelve problemático.

Efectos adversos que pueden aparecer en sus análisis de sangre:

- baja actividad de la glándula tiroides
- alteración de la función hepática
- proteínas en la orina
- 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.
- aumento de las enzimas hepáticas
- aumento de albúmina en sangre
- descenso del número de plaquetas (células sanguíneas que intervienen en la coagulación de la sangre)
- descenso del número de glóbulos blancos

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

Ictus; disminución temporal del suministro de sangre al cerebro; infarto de miocardio; el corazón se vuelve menos eficaz para bombear la sangre por todo el cuerpo (insuficiencia cardíaca); dificultad repentina para respirar, especialmente cuando se acompaña de dolor agudo de pecho y/o respiración rápida; sangrado grave en el aparato digestivo (en el estómago, garganta o intestino), o en los riñones, la vagina y el cerebro; alteraciones del ritmo cardíaco; agujero en el estómago o intestino; conductos anormales que se forman entre partes del intestino; períodos menstruales pesados o irregulares; aumentos bruscos de la presión arterial; inflamación del páncreas; hígado inflamado, que no funciona bien o dañado; coloración amarillenta de la piel o del blanco de los ojos; inflamación del revestimiento de la cavidad abdominal; moqueo; erupciones que pueden picar o inflamarse (manchas planas o abultadas, o ampollas); movimientos intestinales frecuentes; aumento de la sensibilidad de la piel a la luz del sol; menor sensibilidad, especialmente en la piel

Efectos adversos raros Pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas







Pazopanib 200 mg y 400 mg Comprimidos recubiertos Proyecto de Información para el Paciente

Trombos acompañados por un descenso de glóbulos rojos y otras células involucradas en la coagulación sanguínea. Pueden causar daños en órganos como el cerebro y los riñones.

RECORDATORIO

Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas.

PRESENTACIONES

Bialko 200mg: Envases conteniendo 30 y 120 comprimidos recubiertos. Bialko 400mg: Envases conteniendo 30 y 60 comprimidos recubiertos.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Bialko® debe conservarse a temperatura ambiente entre 15°C y 30°C.

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MÉDICO

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o no está mencionado en este prospecto, informe a su médico o al laboratorio Bioprofarma Bagó S.A.

Teléfono: (011) 4016-6200

e-mail: farmacovigilancia@bioprofarma.com

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

ANMAT

0800-333-1234

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

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

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

Dirección Técnica: Pablo G. Contino - Farmacéutico

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

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 57926

Página 7 de 8

Página 132 de 133



Pazopanib 200 mg y 400 mg Comprimidos recubiertos Proyecto de Información para el Paciente

Prospecto Aprobado por ANMAT Disp. Nº

BIOPROFARMA BAGO S.A. Terrada 1270 (C1416ARD) Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

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

<u>www.bioprofarma-bago.com</u>.ar farmacovigilancia@bioprofarma.com

Fecha última revisión: Código:





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

Hoja Adicional de Firmas Anexo

Anexo
Número:
Referencia: EX-2020-71715532 INF PTE
El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 8 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica Date: 2021.06.10 10:56:28 -03:00