



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

Disposición

Número:

Referencia: EX-2020-29809394-APN-DGA#ANMAT

VISTO el Expediente EX-2020-29809394-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma MICROSULES ARGENTINA S.A. de S.C.I.I.A solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada MAVERICK / PAZOPANIB, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDO RECUBIERTO / PAZOPANIB 200 mg y 400 mg; aprobada por Certificado N° 57.610.

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 N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma MICROSULES ARGENTINA S.A. de S.C.I.I.A propietaria de la Especialidad Medicinal denominada MAVERICK / PAZOPANIB, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDO RECUBIERTO / PAZOPANIB 200 mg y 400 mg; el nuevo proyecto de rótulos obrante en los documentos IF-2020-32519765-APN-DERM#ANMAT; IF-2020-32519740-APN-DERM#ANMAT; IF-2020-32519735-APN-DERM#ANMAT e IF-2020-32519720-APN-DERM#ANMAT; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2020-32519791-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2020-32519829-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Extiéndase por la Dirección de Gestión de Información Técnica, el Certificado actualizado N° 57.610, consignando lo autorizado por el/los artículo/s precedente/s, cancelándose la versión anterior.

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.

Expediente EX-2020-29809394-APN-DGA#ANMAT

Js

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa
Date: 2020.06.09 18:52:54 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.06.09 18:52:57 -03:00

PROYECTO DE ROTULO DEL ENVASE SECUNDARIO

Industria Argentina

Contenido: Según la presentación autorizada, a comercializar

MAVERICK 400
PAZOPANIB 400 mg
Comprimidos recubiertos
Venta bajo receta archivada

Vía de administración: Oral

Nº de lote - Fecha de vencimiento

Composición:

Cada comprimido recubierto de contiene:

Pazopanib (como clorhidrato) 400 mg

Excipientes: Glicolato sódico de almidón, Povidona K 30, Poloxamer 407, Estearato de magnesio, Celulosa microcristalina, Lactosa, Hidroxipropilmetilcelulosa, Dióxido de titanio, Triacetina.

Posología y modo de uso: Ver prospecto adjunto.

TODO MEDICAMENTO DEBE PERMANECER ALEJADO DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS
Este medicamento debe ser usado bajo prescripción médica
y no puede repetirse sin nueva receta médica

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

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado Nº 57.610

Dirección Técnica: Gabriel Saez. Farmacéutico.

MICROSULES ARGENTINA S.A. de S.C.I.I.A.

Ruta Panamericana Km 36,5

B1619IEA – Garín (Pdo. de Escobar) Pcia. de Buenos Aires

TE 03327 452629

www.microsules.com.ar

Elaborado en: Laprida 43 – Avellaneda- Prov. de Buenos Aires y/o Virgilio

844/56 – Ciudad Autónoma de Buenos Aires-República Argentina

Este medicamento es libre de gluten.



Fecha de última revisión: .../.../...



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2020-29809394 ROT SEC 400mg

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

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.05.17 12:29:50 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.05.17 12:30:48 -03:00

PROYECTO DE ROTULO DEL ENVASE SECUNDARIO

Industria Argentina

Contenido: Según la presentación autorizada, a comercializar

MAVERICK 200
PAZOPANIB 200 mg
Comprimidos recubiertos
Venta bajo receta archivada

Vía de administración: Oral

Nº de lote - Fecha de vencimiento

Composición:

Cada comprimido recubierto de contiene:

Pazopanib (como clorhidrato) 200 mg

Excipientes: Glicolato sódico de almidón, Povidona K 30, Poloxamer 407, Estearato de magnesio, Celulosa microcristalina, Lactosa, Hidroxipropilmetilcelulosa, Dióxido de titanio, Triacetina.

Posología y modo de uso: Ver prospecto adjunto.

TODO MEDICAMENTO DEBE PERMANECER ALEJADO DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS
Este medicamento debe ser usado bajo prescripción médica
y no puede repetirse sin nueva receta médica

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

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado Nº 57.610

Dirección Técnica: Gabriel Saez. Farmacéutico.

MICROSULES ARGENTINA S.A. de S.C.I.I.A.

Ruta Panamericana Km 36,5

B1619IEA – Garín (Pdo. de Escobar) Pcia. de Buenos Aires

TE 03327 452629

www.microsules.com.ar

Elaborado en: Laprida 43 – Avellaneda- Prov. de Buenos Aires y/o Virgilio

844/56 – Ciudad Autónoma de Buenos Aires-República Argentina

Este medicamento es libre de gluten.



Fecha de última revisión: .../.../...



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2020-29809394 ROT SEC 200mg

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

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.05.17 12:30:31 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.05.17 12:30:32 -03:00

PROYECTO DE ROTULO DEL ENVASE PRIMARIO

Industria Argentina

Contenido: Según la presentación autorizada, a comercializar

MAVERICK 200
PAZOPANIB 200 mg
Comprimidos recubiertos
Venta bajo receta archivada

Vía de administración: Oral

Nº de lote - Fecha de vencimiento

Composición:

Cada comprimido recubierto de contiene:

Pazopanib (como clorhidrato) 200 mg

Excipientes: Glicolato sódico de almidón, Povidona K 30, Poloxamer 407, Estearato de magnesio, Celulosa microcristalina, Lactosa, Hidroxipropilmetilcelulosa, Dióxido de titanio, Triacetina.

Posología y modo de uso: Ver prospecto adjunto.

TODO MEDICAMENTO DEBE PERMANECER ALEJADO DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS
Este medicamento debe ser usado bajo prescripción médica
y no puede repetirse sin nueva receta médica

Conservar en sitio seco, a temperatura ambiente entre 15° y 30°C, en su envase original.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 57.610

Dirección Técnica: Gabriel Saez. Farmacéutico.

MICROSULES ARGENTINA S.A. de S.C.I.I.A.

Ruta Panamericana Km 36,5

B1619IEA – Garín (Pdo. de Escobar) Pcia. de Buenos Aires

TE 03327 452629

www.microsules.com.ar

Elaborado en: Laprida 43 – Avellaneda- Prov. de Buenos Aires y/o Virgilio 844/56 - Ciudad

Autónoma de Buenos Aires-República Argentina

Este medicamento es libre de gluten.



Fecha de última revisión: .../.../...



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2020-29809394 ROT PRIM 200mg

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

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.05.17 12:30:15 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.05.17 12:29:17 -03:00

PROYECTO DE ROTULO DEL ENVASE PRIMARIO

Industria Argentina

Contenido: Según la presentación autorizada, a comercializar

MAVERICK 400
PAZOPANIB 400 mg
Comprimidos recubiertos
Venta bajo receta archivada

Vía de administración: Oral

Nº de lote - Fecha de vencimiento

Composición:

Cada comprimido recubierto de contiene:

Pazopanib (como clorhidrato) 400 mg

Excipientes: Glicolato sódico de almidón, Povidona K 30, Poloxamer 407, Estearato de magnesio, Celulosa microcristalina, Lactosa, Hidroxipropilmetilcelulosa, Dióxido de titanio, Triacetina.

Posología y modo de uso: Ver prospecto adjunto.

TODO MEDICAMENTO DEBE PERMANECER ALEJADO DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS
Este medicamento debe ser usado bajo prescripción médica
y no puede repetirse sin nueva receta médica

Conservar en sitio seco, a temperatura ambiente entre 15° y 30°C, en su envase original.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 57.610

Dirección Técnica: Gabriel Saez. Farmacéutico.

MICROSULES ARGENTINA S.A. de S.C.I.I.A.

Ruta Panamericana Km 36,5

B1619IEA – Garín (Pdo. de Escobar) Pcia. de Buenos Aires

TE 03327 452629

www.microsules.com.ar

Elaborado en: Laprida 43 – Avellaneda- Prov. de Buenos Aires y/o Virgilio 844/56 - Ciudad

Autónoma de Buenos Aires-República Argentina

Este medicamento es libre de gluten.



Fecha de última revisión: .../.../...



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2020-29809394 ROT PRIM 400mg

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

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.05.17 12:29:58 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.05.17 12:29:01 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO INTERNO

Industria Argentina

MAVERICK 200 - 400

PAZOPANIB 200 mg – 400 mg

Comprimidos recubiertos

Venta Bajo Receta Archivada

Vía de administración: oral

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto de **MAVERICK 200** contiene:

Pazopanib (como clorhidrato) 200 mg

Excipientes: Glicolato sódico de almidón, Povidona K 30, Poloxamer 407, Estearato de magnesio, Celulosa microcristalina, Lactosa, Hidroxipropilmetilcelulosa, Dióxido de titanio, Triacetina.

Cada comprimido recubierto de **MAVERICK 400** contiene:

Pazopanib (como clorhidrato) 400 mg

Excipientes: Glicolato sódico de almidón, Povidona K 30, Poloxamer 407, Estearato de magnesio, Celulosa microcristalina, Lactosa, Hidroxipropilmetilcelulosa, Dióxido de titanio, Triacetina.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Agente antineoplásico, Inhibidores directos de la proteinquinasa.

Código ATC: L01XE11.

INDICACIONES

Carcinoma de Células Renales (CCR)

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

Sarcoma de Tejidos Blandos (STB)

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 neoadyuvante y/o adyuvante.

La eficacia y seguridad solamente se ha establecido para ciertos subtipos histológicos de tumores de STB.

ACCION FARMACOLÓGICA

Pazopanib administrado por vía oral, es un potente inhibidor de tirosin kinasa (ITK) que inhibe múltiples Receptores del Factor de Crecimiento Endotelial Vascular (VEGFR)-1, -2 y -3, inhibe los receptores del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR)- α y - β , e inhibe el receptor del factor de células madre (c-KIT), con valores CI₅₀, de 10, 30, 47, 71, 84 y 74 nM, respectivamente. En experimentos preclínicos, pazopanib produjo una inhibición dependiente de la dosis, de la autofosforilación inducida por ligando de los receptores VEGFR-2, c-Kit y PDGFR- β en las células. *In vivo*, pazopanib inhibió la fosforilación de VEGFR-2 inducida por VEGF en los pulmones de ratón, la angiogénesis en varios modelos animales y el crecimiento de múltiples xenotransplantes de tumores humanos en ratones.

Farmacocinética

Absorción

Tras la administración oral de una dosis única de 800 mg de pazopanib a pacientes con tumores sólidos, se obtuvo la concentración plasmática máxima (C_{max}) de aproximadamente 19 ± 13 $\mu\text{g/ml}$ tras una mediana de 3,5 horas (intervalo 1,0-11,9 horas) y se obtuvo un ABC de aproximadamente 650 ± 500 $\mu\text{g.h/ml}$. La dosis diaria produjo un aumento de entre 1,23 a 4 veces el ABC_T. No hubo un aumento constante en el ABC la C_{max} a dosis de pazopanib mayores de 800 mg

La exposición sistémica a pazopanib se ve aumentada cuando se administra con alimentos. La administración de pazopanib con alimentos con alto o bajo contenido en grasas produjo un incremento en el 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.

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 triturado en relación con la administración de comprimidos enteros.

Distribución

La unión de pazopanib a proteínas plasmáticas humanas *in vivo* fue mayor del 99 %, independientemente de la concentración, en el intervalo de 10-100 µg/ml. Los estudios *in vitro* sugieren que pazopanib es sustrato de la glicoproteína P (P-gp) y de la proteína resistente al cáncer de mama (BCRP).

Biotransformación. Los resultados de estudios *in vivo* demostraron que el metabolismo de pazopanib está mediado principalmente por CYP3A4, con menor contribución de CYP1A2 y CYP2C8. Los cuatro metabolitos principales de pazopanib representaban sólo el 6% de la exposición en plasma. Uno de estos metabolitos inhibe la proliferación de células endoteliales de vena umbilical humana estimulada por VEGF, con una potencia similar a la de pazopanib. El resto de los metabolitos son de 10 a 20 veces menos activos. Por tanto, la actividad de pazopanib depende principalmente de la exposición a la molécula original.

Eliminación

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

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal: los resultados indican que menos del 4 % de la dosis de pazopanib administrada oralmente se excreta en la orina como pazopanib y metabolitos. No se requieren ajustes de la dosis en pacientes con clearance de creatinina superior a 30 ml/min. Se recomienda tener precaución en los pacientes con clearance de creatinina inferior a 30 ml/min debido a que no hay experiencia del uso de pazopanib en esta población de pacientes

Insuficiencia hepática

La mediana de la C_{max} y el $AUC_{(0-24\ h)}$ de pazopanib en estado estacionario en los pacientes con alteraciones leves de los parámetros hepáticos (definidas como valores normales de bilirrubina y cualquier grado de elevación de ALT) o elevación de los valores de bilirrubina de hasta 1,5 veces el LSN independientemente de los valores de ALT después de la administración de 800 mg una vez al día es similar a la mediana en los

pacientes con función hepática normal. En pacientes con alteraciones leves de las pruebas hepáticas en suero, la dosis recomendada es de 800 mg de pazopanib una vez al día.

En pacientes con insuficiencia hepática moderada (definida como una elevación de bilirrubina > 1,5 a 3 veces el LSN independientemente de los niveles de ALT) la dosis máxima tolerada (DMT) fue de 200 mg de pazopanib una vez al día. Los valores de la mediana de C_{max} y $AUC_{(0-24)}$ en estado estacionario tras la administración de 200 mg de pazopanib una vez al día en pacientes con insuficiencia hepática moderada, fueron aproximadamente el 45 % y el 39 % respectivamente de los valores de las medianas correspondientes tras la administración de 800 mg una vez al día en pacientes con función hepática normal.

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

No hay datos suficientes en pacientes con insuficiencia hepática severa (definida como bilirrubina total > 3 x LSN independientemente de los niveles de ALT) por lo que no está recomendado su uso en estos pacientes.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

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

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

Modificaciones de la dosis

Las modificaciones de la dosis se deben hacer de forma escalonada en incrementos de 200 mg según la tolerabilidad individual, con el fin de manejar las reacciones adversas.

La dosis de pazopanib no debe exceder de 800 mg.

Población pediátrica

Pazopanib no se debe utilizar en niños menores de 2 años debido a motivos de seguridad relacionados con el desarrollo y maduración de órganos.

No se ha establecido la eficacia y seguridad de pazopanib en niños entre los 2 y los 18 años

Pacientes de edad avanzada

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

Insuficiencia renal

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

Insuficiencia hepática

Las recomendaciones posológicas en pacientes con insuficiencia hepática están basadas en los estudios farmacocinéticos de pazopanib en pacientes con diferentes grados de disfunción hepática. La administración de pazopanib en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada se debe realizar con precaución y estrecha vigilancia sobre la tolerabilidad. La dosis recomendada es de 800 mg de pazopanib una vez al día en pacientes con alteraciones leves de las pruebas hepáticas en suero (definidas como valores normales de bilirrubina y cualquier grado de elevación de alanina aminotransferasa (ALT) o elevación de los valores de bilirrubina ($> 35\%$ bilirrubina directa) de hasta 1,5 veces el límite superior de la normalidad (LSN) independientemente de los valores de ALT). Se recomienda una dosis reducida de pazopanib de 200 mg una vez al día en pacientes con insuficiencia hepática moderada (definida como elevación de los valores de bilirrubina de $> 1,5$ a 3 veces el LSN independientemente de los valores de ALT).

Pazopanib no está recomendado en pacientes con insuficiencia hepática severa (definida como bilirrubina total > 3 x LSN independientemente de los niveles de ALT).

Forma de administración

Pazopanib se debe tomar sin alimentos, al menos una hora antes o dos horas después de las comidas, se deben tomar enteros con agua y no se deben romper o

triturrarse. Si se pierde una dosis no debe ser tomada si faltan menos de 12 horas para la dosis siguiente.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Efectos hepáticos

Se han notificado casos de insuficiencia hepática (incluyendo víctimas mortales) durante el uso de pazopanib. La administración de pazopanib a pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada debe realizarse con precaución y bajo una estrecha vigilancia. La dosis recomendada es de 800 mg de pazopanib una vez al día en pacientes con alteraciones leves de las pruebas hepáticas en suero (tanto bilirrubina normal con cualquier grado de elevación de ALT, 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)

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

En ensayos clínicos con pazopanib, se observó un incremento de las transaminasas séricas (ALT, aspartato aminotransferasa [AST]) y de la bilirrubina. Se han notificado incrementos aislados de ALT y AST, que en la mayoría de los casos, no presentaron elevaciones concomitantes de fosfatasa alcalina o bilirrubina. Los pacientes mayores de 60 años de edad, pueden presentar mayor riesgo de incremento de la ALT, de moderada (> 3 x LSN) a grave (> 8 x 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.

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

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

Valores en las pruebas hepáticas	Modificaciones de la dosis
Elevación de transaminasas entre 3 y 8 x LSN	Continuar el tratamiento con pazopanib con una monitorización semanal de la función hepática hasta que las transaminasas vuelvan al Grado 1 o a la situación inicial.
Elevación de transaminasas > 8 x LSN	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 a la dosis reducida de 400 mg al día y realizar pruebas hepáticas en suero semanalmente durante 8 semanas. Si tras reiniciar el tratamiento con pazopanib, las elevaciones de transaminasas vuelven a ser >3 x LSN, se debe interrumpir permanentemente el tratamiento con pazopanib.
Elevación de transaminasas > 3 x LSN junto con elevaciones de bilirrubina > 2 x LSN	Interrumpir permanentemente el tratamiento con pazopanib. Se debe monitorizar a los pacientes hasta que los valores vuelvan al Grado 1 o a la situación inicial. Pazopanib es un inhibidor de UGT1A1. En pacientes con Síndrome de Gilbert, puede aparecer hiperbilirrubinemia indirecta (no conjugada) leve. En los pacientes con hiperbilirrubinemia indirecta leve, conocida o posible Síndrome de Gilbert, las elevaciones de ALT >3 x LSN deben ser manejadas siguiendo las recomendaciones indicadas en caso de elevaciones aisladas de ALT.

Hipertensión

En estudios clínicos con pazopanib, se han producido casos de hipertensión incluyendo crisis hipertensivas. La presión sanguínea debe estar bien controlada antes de iniciar y durante el tratamiento con pazopanib.

Niveles elevados de presión arterial (presión arterial sistólica ≥ 150 o presión arterial diastólica ≥ 100 mm Hg) se produjeron al principio del curso del tratamiento con pazopanib (aproximadamente el 40 % de los casos se produjeron antes del día 9 y aproximadamente el 90 % de los casos sucedieron en las primeras 18 semanas). Se debe monitorizar la presión arterial y tratarla inmediatamente utilizando una combinación de terapia antihipertensiva y modificaciones de la dosis de pazopanib (interrupción y reinicio con dosis reducida siguiendo el criterio clínico). Se debe interrumpir el tratamiento con

pazopanib si existen evidencias de que persisten los valores elevados de presión arterial a pesar de la terapia antihipertensiva y la reducción de dosis de pazopanib.

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

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

Enfermedad pulmonar intersticial (EPI)/Neumonitis

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

Disfunción cardíaca/Fallo cardíaco

Se deben tener en cuenta los riesgos y beneficios de pazopanib antes de iniciar el tratamiento en pacientes con disfunción cardíaca preexistente. No se ha estudiado la seguridad y la farmacocinética de pazopanib en pacientes con fallo cardíaco de moderado a grave o en 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. En los pacientes que participaron en un estudio randomizado comparativo de pazopanib frente a sunitinib en CCR (VEG108844), 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 VEG110727 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.

Factores de riesgo

Se ha publicado que 13 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 fallo cardíaco congestivo. Se recomienda realizar una evaluación inicial y periódica de la FEVI en pacientes con riesgo de disfunción cardíaca.

Prolongación del intervalo QT y Torsade de Pointes

En estudios clínicos con pazopanib han aparecido casos de prolongación del intervalo QT y Torsade de Pointes. Pazopanib se debe utilizar con precaución en pacientes con un historial de prolongación del intervalo QT, en pacientes que tomen antiarrítmicos u otros medicamentos que puedan prolongar el intervalo QT y en aquellos con una importante enfermedad cardíaca preexistente.

Mientras se esté utilizando pazopanib se recomienda la monitorización basal y periódica de los electrocardiogramas y el mantenimiento de los niveles de electrolitos (e.j. calcio, magnesio, potasio) dentro de los rangos normales.

Acontecimientos tromboembólicos arteriales

En los estudios clínicos con pazopanib se observaron casos de infarto de miocardio, accidente cerebrovascular isquémico y accidente isquémico transitorio. Se observaron eventos fatales. Se debe usar con precaución en pacientes que presenten un mayor riesgo de eventos trombóticos o quienes han tenido un evento dentro de los 6 meses

previos. Se debe tomar una decisión en cuanto al tratamiento en base a la evaluación individual del beneficio/riesgo de los pacientes.

Acontecimientos tromboembólicos venosos

En los estudios clínicos con pazopanib se han producido acontecimientos tromboembólicos venosos entre los que se incluyen trombosis venosa y embolia pulmonar mortal. Al observar los estudios en CCR y STB, la incidencia fue mayor en la población con STB (5%) que en la población con CCR (2%).

Aneurismas y disecciones arteriales

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.

Microangiopatía trombótica (MAT)

Se han notificado casos de MAT en estudios clínicos de pazopanib en monoterapia, en combinación con bevacizumab, y en combinación con topotecan. Los pacientes que desarrollen MAT deben interrumpir definitivamente el tratamiento con pazopanib. Tras la interrupción del tratamiento se ha observado que los efectos de la MAT revierten. Pazopanib no está indicado para su uso en combinación con otros medicamentos.

Acontecimientos hemorrágicos

En estudios clínicos con pazopanib se han notificado acontecimientos hemorrágicos. No se recomienda utilizar pazopanib en pacientes que hayan tenido antecedentes de hemoptisis, hemorragia cerebral o hemorragia gastrointestinal clínicamente significativa en los últimos 6 meses. Pazopanib se debe utilizar con precaución en pacientes con riesgo importante de hemorragia.

Perforaciones gastrointestinales (GI) y fístula

En estudios clínicos con pazopanib se han producido casos de perforación gastrointestinal o fístula. 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

En ensayos clínicos con pazopanib se han producido casos de hipotiroidismo. Se recomienda analizar en el laboratorio los valores de referencia de la función tiroidea y los pacientes con hipotiroidismo deben ser tratados según la práctica médica estándar antes de iniciar el tratamiento con pazopanib. Se debe vigilar estrechamente a todos los pacientes para detectar signos y síntomas de disfunción tiroidea durante el tratamiento con pazopanib. Se debe realizar un seguimiento periódico de la función tiroidea y tratarla como una práctica médica estándar.

Proteinuria

En estudios clínicos con pazopanib se han notificado casos de de proteinuria. Se recomienda analizar los valores iniciales y realizar análisis de orina durante el tratamiento así como vigilar a los pacientes en caso de empeoramiento de la proteinuria. Se debe interrumpir el tratamiento con pazopanib en aquellos pacientes que desarrollen proteinuria de Grado 4 y/o síndrome nefrótico.

Neumotórax

En los estudios clínicos con pazopanib en sarcoma de tejidos blandos avanzado, se han producido acontecimientos de neumotórax. Se debe vigilar muy de cerca a los pacientes que estén siendo tratados con pazopanib para detectar signos y síntomas de neumotórax.

Lisis tumoral (TLS)

Se han notificado casos de TLS, incluyendo casos fatales, en pacientes tratados con pazopanib. Los pacientes en general con riesgo de TLS son aquellos con tumores de rápido crecimiento, una alta carga tumoral, disfunción renal o deshidratación. Se deben considerar medidas preventivas como el tratamiento de los niveles altos de ácido úrico y la hidratación intravenosa antes del inicio de pazopanib. Los pacientes en riesgo deben ser monitoreados de cerca y tratados como está clínicamente indicado.

Lactosa

Advertencias sobre los excipientes. Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Población pediátrica

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

Infecciones

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

Riesgo de teratogénesis mediada por el hombre

El mecanismo por el cual el fármaco causa el efecto adverso se desconoce completamente, no se sabe si pazopanib se elimina por el semen.

Los pacientes varones (incluidos aquellos que han tenido vasectomías) con parejas sexuales que estén embarazadas, posiblemente embarazadas, o que puedan quedar embarazadas deben usar preservativo durante las relaciones sexuales mientras utilizan pazopanib y durante al menos 2 semanas después de la última dosis de fármaco.

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.

Interacciones

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

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

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

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

Se debe evitar tomar jugo de pomelo durante el tratamiento con pazopanob.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Los estudios *in vitro* sugieren 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 con otros inhibidores potentes de la familia CYP3A4 (p.ej. ketokonazol, itraconazol, claritromicina, atazanavir, indinavir, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina, voriconazol) pueden aumentar las concentraciones de pazopanib. El jugo de pomelo contiene un inhibidor de CYP3A4 y puede también aumentar las concentraciones plasmáticas de pazopanib.

La administración de 1.500 mg de lapatinib (sustrato e inhibidor débil de CYP3A4 y P-gp y potente inhibidor de BCRP) con 800 mg de pazopanib produjo un incremento de aproximadamente un 50% a un 60% en la media del ABC₍₀₋₂₄₎ y la C_{max} 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).

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

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

Inductores de CYP3A4, P-gp, BCRP:

Los inductores CYP3A4 como rifampina pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de pazopanib. La administración concomitante de pazopanib con un potente inductor de P-gp o BCRP puede alterar la exposición y la distribución de pazopanib, incluso la distribución en el SNC. Se recomienda seleccionar una medicación alternativa concomitante que no tenga capacidad o que tenga una mínima capacidad de inducción enzimática o transportadora.

Efectos de pazopanib sobre otros medicamentos

Los estudios *in vitro* con microsomas hepáticos humanos mostraron que pazopanib inhibe las enzimas CYP 1A2, 3A4, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, y 2E1. La capacidad de inducción de CYP3A4 en humanos se demostró en un análisis *in vitro* de PXR humano. En estudios de farmacología clínica en pacientes con cáncer, en los que utilizaron 800 mg de pazopanib una vez al día, se ha demostrado que pazopanib no tiene un efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de la cafeína (CYP1A2 sonda de sustrato), warfarina (CYP2C9 sonda de sustrato), o el omeprazol (CYP2C19 sonda de sustrato). Pazopanib provoca un incremento de aproximadamente el 30% en la media del ABC y de la C_{max} de midazolam (CYP3A4 sonda de sustrato) e incrementos del 33% al 64% en el cociente de las concentraciones de dextrometorfano a dextrofano en orina después de la administración oral de dextrometorfano (CYP2D6 sonda de sustrato). La administración conjunta de 800 mg de pazopanib una vez al día y paclitaxel 80 mg/m² (CYP3A4 y CYP2C8 sustrato) una vez a la semana provocó un incremento medio del 25% y el 31% respectivamente en el ABC y la C_{max} de paclitaxel.

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

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

Efecto del uso concomitante de pazopanib y simvastatina

El uso concomitante de pazopanib y simvastatina incrementa la incidencia de elevaciones de ALT. Durante los estudios de monoterapia con pazopanib se reportó ALT > 3 x LSN

en 126 / 895 (14 %) de los pacientes que no tomaron estatinas en comparación con 11 / 41 (27 %) de los pacientes que tomaron simvastatina simultáneamente ($p = 0,038$). Si un paciente que recibe simultáneamente simvastatina desarrolla elevaciones de ALT, seguir las instrucciones posológicas de pazopanib y suspenda el tratamiento con simvastatina.. Además, el uso concomitante de pazopanib y otras estatinas se debe realizar con precaución ya que actualmente los datos disponibles son insuficientes para evaluar su impacto en los niveles de ALT. No se puede descartar que pazopanib afecte a la farmacocinética de otras estatinas (por ej.: atorvastatina, fluvastatina, pravastatina, rosuvastatina).

Efecto de los alimentos sobre pazopanib

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

Medicamentos que aumentan el pH gástrico

La administración concomitante de pazopanib con esomeprazol disminuye la biodisponibilidad de pazopanib aproximadamente en un 40% (AUC y C_{max}), y se debe evitar la administración conjunta de pazopanib con medicamentos que aumentan el pH gástrico. Si el médico considera necesario emplear de forma concomitante un inhibidor de la bomba de protones (IBP), se recomienda tomar la dosis pazopanib en ausencia de alimentos, una vez al día por la noche junto con el IBP. Si el médico considera necesario emplear de forma concomitante un antagonista de los receptores H_2 , pazopanib se debe tomar en ausencia de alimentos al menos 2 horas antes o 10 horas después de tomar un antagonista de los receptores H_2 . 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 H_2 se basan en consideraciones fisiológicas.

CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD:

A pesar de que aún no se realizan estudios definitivos de carcinogenicidad con pazopanib, los ratones que recibieron 1,000 mg/kg/día (aproximadamente 1,5 veces el nivel de exposición clínica en humanos, basada en el ABC) durante 13 semanas, presentaron lesiones proliferativas en el hígado, incluyendo focos eosinofílicos en 2 hembras y un caso de adenoma en otra hembra.

Pazopanib no ocasionó deterioro genético cuando se analizó en ensayos de genotoxicidad (ensayo de Ames, ensayo de aberración cromosómica en linfocitos periféricos humanos y en ensayo *in vivo* en micronúcleo de rata).

En ratas hembras, se observó un deterioro en la fertilidad, incluyendo un incremento en la incidencia de pérdidas preimplante y posimplante, así como resorciones prematuras, a dosis = 10 mg/kg/día (aproximadamente 0,2 veces el nivel de exposición clínica en humanos, basada en el ABC). Se observó una disminución en el cuerpo lúteo en monos hembras que recibieron 500 mg/kg/día hasta por 34 semanas, en ratones que recibieron = 100 mg/kg/día por 13 semanas; se observó atrofia ovárica en ratas que recibieron 300 mg/kg/día por 26 semanas (aproximadamente igual a 0,6, 1,4 y 0,9 veces el nivel de exposición clínica en humanos, basada en el ABC, respectivamente).

Pazopanib no afectó el apareamiento ni la fertilidad en ratas macho. Sin embargo, hubo reducciones en los índices de producción, motilidad y concentraciones de espermatozoides en los testículos y el epidídimo a = 100 mg/kg/día (aproximadamente 0,5 veces el nivel de exposición clínica en humanos, basada en el ABC) después de 15 semanas de dosificación.

Después de 26 semanas de dosificación, se observó una disminución en los pesos del epidídimo y los testículos, una atrofia y degeneración de los testículos con aspermia, hipospermia y cambio cribiforme en el epidídimo de ratas macho que recibieron dosis = 30 mg/kg/día (aproximadamente 0.4 veces el nivel de exposición clínica en humanos, basada en el ABC).

Pazopanib produjo efectos teratogénicos en el feto (incluyendo malformaciones cardiovasculares y retraso en la osificación), redujo el peso corporal del feto y produjo letalidad embrionaria en ratas que recibieron dosis = 3 mg/kg/día (aproximadamente 0,1 veces el nivel de exposición clínica en humanos, basada en el ABC). En conejos, se observó toxicidad materna (pérdida de peso corporal, reducción en el consumo de alimentos y aborto) a dosis = 30 mg/kg/día (aproximadamente 0,007 veces el nivel de exposición clínica en humanos, basada en el ABC), mientras que el peso corporal fetal experimentó una reducción a dosis = 3 mg/kg/día.

Toxicología y farmacología en animales

En estudios toxicológicos realizados en ratas, se observaron efectos en diversos tejidos (huesos, dientes, médula ósea, blancos de las uñas, órganos reproductivos, tejidos hematológicos, riñones, glándulas suprarrenales, nódulos linfáticos, pituitaria y páncreas),

lo cual es consistente con la inhibición de los VEGFR y la disrupción de las vías de señalización de VEGF, de manera que algunos efectos se presentan a dosis de 3 mg/kg/día (aproximadamente 0,6 veces el nivel de exposición clínica en humanos, basada en el ABC).

Los efectos hepáticos incluyeron elevaciones leves en los niveles de transaminasas hepáticas en roedores, y elevaciones en los niveles de bilirrubina en monos, sin una histopatología asociada, a dosis que produjeron niveles de exposición sistémica de aproximadamente 0,1 y 1,0 veces el nivel de exposición clínica en humanos, respectivamente.

Embarazo

No existen datos adecuados del uso de pazopanib en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva. El riesgo potencial en humanos es desconocido.

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

Se debe aconsejar a las mujeres en edad fértil que utilicen un método anticonceptivo adecuado durante el tratamiento y durante al menos 2 semanas después de la última dosis de pazopanib para evitar quedarse embarazadas durante el tratamiento con pazopanib.

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

Lactancia

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

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

Se ha publicado la seguridad y la eficacia de pazopanib contra el carcinoma de células renales (CCR) en un estudio multicéntrico aleatorizado, con doble enmascaramiento y comparativo con placebo. Se aleatorizó a los pacientes con CCR localmente avanzado o metastásico para recibir 800 mg de pazopanib una vez al día (N = 290) o un placebo (N = 145). La mediana de duración del tratamiento fue de 7,4 meses en el grupo de pazopanib y de 3,8 meses en el grupo del placebo.

Se ha publicado la seguridad y la eficacia de pazopanib contra el sarcoma de tejidos blandos (STB) en un estudio multicéntrico aleatorizado, con doble enmascaramiento y comparativo con placebo. Los pacientes (N = 369) con STB avanzado que habían recibido un tratamiento previo con antraciclinas o que no eran aptos para dicho tratamiento fueron aleatorizados para recibir 800 mg de pazopanib una vez al día (N = 246) o un placebo (N = 123). La mediana de duración del tratamiento fue de 4,5 meses en el grupo de pazopanib y de 1,9 meses en el grupo del placebo. Las reacciones adversas se listan a continuación según la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA.

Resumen de las reacciones adversas encontradas a partir de los estudios clínicos

Las reacciones adversas encontradas a partir de los estudios clínicos se listan según la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA. Además, la correspondiente categoría de frecuencia para cada una de las reacciones adversas se encuentra basada en la convención (CIOMS III): muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); rara ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$); muy rara ($< 1/10000$).

Tabla 1: Reacciones adversas, por clase de órgano, aparato o sistema y frecuencia, notificadas en los estudios en pacientes con CCR y STB

Reacción adversa	Clasificación por frecuencia	
	CCR	STB
Neoplasmas benignos, malignos e inespecíficos (incluye quistes y pólipos)		
Dolor tumoral	♦	Muy Frecuente
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		
Neutrocitopenia	Frecuente	♦
Trombocitopenia	Frecuente	♦
Trastornos endocrinos		
Hipotiroidismo*	Frecuente	Frecuente
Trastornos del metabolismo y nutricionales		
Anorexia	Muy frecuente	Muy frecuente
Disminución de peso	Frecuente	Muy frecuente
Trastornos del sistema nervioso		
Mareo	♦	Muy frecuente
Disgeusia	Frecuente	Muy frecuente
Cefalea	Muy frecuente	Muy frecuente
Insomnio	♦	Frecuente
Ictus isquémico*	Poco frecuente	Poco frecuente
Accidente isquémicotransitorio*	Frecuente	♦
Trastornos cardíacos		
Disfunción cardíaca (como una reducción de la fracción de eyección e insuficiencia cardíaca congestiva)*	Poco frecuente	Frecuente
Bradicardia (asintomática)	Muy frecuente [†]	Muy frecuente [†]
Infarto de miocardio*	Poco frecuente	Frecuente
Isquemia miocárdica*	Frecuente	♦
Prolongación del intervalo QT*	Frecuente	Frecuente
Bradicardia ventricular Torsade de Pointes	Poco frecuente	♦
Trastornos vasculares		
Hemorragia cerebral*	Poco frecuente	Poco frecuente
Epistaxis	Frecuente	Frecuente
Hemorragia digestiva*	Frecuente	Frecuente
Hematuria	Frecuente	Poco frecuente
Hipertensión*	Muy frecuente	Muy frecuente
Hemorragia pulmonar*	Poco frecuente	Frecuente
Eventos tromboembólicos venosos*	Frecuente	Frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Tos	♦	Muy frecuente
Disfonía	Frecuente	Frecuente
Disnea	♦	Muy frecuente
Neumotórax	♦	Frecuente
Trastornos gastrointestinales		
Dolor abdominal	Muy frecuente	Muy frecuente

Diarrea	Muy frecuente	Muy frecuente
Dispepsia	Frecuente	Frecuente
Perforación gastrointestinal*	Poco frecuente	◆
Fístula gastrointestinal*	Poco frecuente	Poco frecuente
Aumento de la lipasa	Frecuente†	◆
Náuseas	Muy frecuente	Muy frecuente
Estomatitis	◆	Muy frecuente
Vómitos	Muy frecuente	Muy frecuente
Trastornos hepatobiliares		
Aumento de alanina-aminotransferasa*	Muy frecuente	Frecuente
Aumento de aspartato-aminotransferasa*	Muy frecuente	Frecuente
Función hepática anómala*	Frecuente	◆
Hiperbilirrubinemia*	Frecuente	Poco frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Alopecia	Frecuente	Muy frecuente
Sequedad de piel	◆	Frecuente
Erupción exfoliativa	◆	Muy frecuente
Despigmentación del cabello	Muy frecuente	Muy frecuente
Trastornos en las uñas	◆	Frecuente
Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar	Frecuente	Muy frecuente
Erupción	Frecuente	Poco frecuente
Despigmentación de la piel	Frecuente	Muy frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
Dolores musculoesqueléticos	◆	Muy frecuente
Mialgia	◆	Muy frecuente
Trastornos renales y urinarios		
Proteinuria*	Frecuente	Poco frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		
Astenia	Muy frecuente	Poco frecuente
Dolor torácico*	Frecuente	Muy frecuente
Escalofríos	◆	Frecuente
Fatiga	Muy frecuente	Muy frecuente
Edema periférico	◆	Muy frecuente
Visión borrosa	◆	Frecuente

*Ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES.

◆No se consideró que el evento adverso tuviese una relación causal con pazopanib en el estudio clínico fundamental de esta indicación.

Nota: los datos analíticos que cumplieran los criterios del CTCAE se registraron como eventos adversos a juicio del investigador

†Frecuencia basada en la determinación de la frecuencia cardíaca (<60 latidos por minuto) y no en las notificaciones de eventos adversos. Una búsqueda en la base de datos de seguridad de pazopanib se ha revelado que los casos de bradicardia sintomática son raros.

La neutrocitopenia, la trombocitopenia y el síndrome de eritrodisestesia palmoplantar se observaron con más frecuencia en los pacientes de ascendencia asiática.

En la tabla 2 se presentan las anomalías analíticas que se produjeron en el 15% o más de los pacientes que recibieron pazopanib en el estudio pivotal en pacientes con CCR. Los grados se basan en los CTCAE del NCI.

Tabla 2 - Anomalías analíticas que se produjeron en el 15% o más de los pacientes que recibieron pazopanib y con más frecuencia que en el grupo del placebo

Parámetros	Pazopanib (N = 290)			Placebo (N = 145)		
	Todos los grados %	Grado 3 %	Grado 4 %	Todos los grados %	Grado 3 %	Grado 4 %
Hematológicas						
Leucopenia	37	0	0	6	0	0
Neutropenia	34	1	<1	6	0	0
Trombocitopenia	32	<1	<1	5	0	<1
Linfocitopenia	31	4	<1	24	1	0
Bioquímica						
Aumento de ALAT	53	10	2	22	1	0
Aumento de ASAT	53	7	<1	19	<1	0
Aumento de glucemia	41	<1	0	33	1	0
Aumento de bilirrubina total	36	3	<1	10	1	<1
Reducción del fósforo	34	4	0	11	0	0
Reducción del calcio	33	1	1	26	1	<1
Reducción del sodio	31	4	1	24	4	1
Aumento del potasio	27	4	<1	23	5	0
Aumento de creatinina	26	0	<1	25	<1	0
Reducción del magnesio	26	<1	1	14	0	0
Reducción de uremia	17	0	<1	3	0	0

En la tabla 3 se presentan las anomalías analíticas que se produjeron en el 15% o más de los pacientes que recibieron pazopanib en el estudio fundamental en pacientes con STB. Los grados se basan en los CTCAE del NCI.

Tabla 3 - Anomalías analíticas que se produjeron en el 15% o más de los pacientes que recibieron pazopanib y con más frecuencia que en el grupo del placebo

Parámetros	Pazopanib (N = 240)			Placebo (N = 123)		
	Todos los grados %	Grado 3 %	Grado 4 %	Todos los grados %	Grado 3 %	Grado 4 %
Hematológicas						
Leucopenia	44	1	0	15	0	0
Neutropenia	33	4	0	7	0	0
Trombocitopenia	36	3	<1	6	0	0
Linfocitopenia	43	10	0	36	9	2
Anemia	27	5	2	23	<1	<1
Bioquímica						
Aumento de FAL	32	3	0	23	<1	0
Aumento de ALAT	46	8	2	18	2	<1
Aumento de ASAT	51	5	3	22	2	0
Reducción de albúmina	34	<1	0	21	0	0
Aumento de glucemia	45	<1	0	35	2	0
Aumento de bilirrubina total	29	1	0	7	2	0
Reducción del sodio	31	4	0	20	3	0
Aumento del potasio	16	1	0	11	0	0

Reacciones adversas descritas en la postcomercialización

Infecciones e infestaciones	
<i>Frecuente</i>	Infecciones (con o sin neutropenia); ver “ADVERTENCIAS” y “PRECAUCIONES”
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)	
<i>Desconocido</i>	Síndrome de lisis tumoral (incluidos casos fatales); ver “ADVERTENCIAS” y “PRECAUCIONES”
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
<i>Poco frecuente</i>	Policitemia
<i>Poco frecuente</i>	Microangiopatía trombótica (que abarca la púrpura trombocitopenica y el síndrome urémico hemolítico); ver “ADVERTENCIAS” y “PRECAUCIONES”
Trastornos del sistema nervios	
<i>Raro</i>	Síndrome de encefalopatía posterior reversible (ver “ADVERTENCIAS” y “PRECAUCIONES”)
Trastornos oculares	
<i>Poco frecuente</i>	Desprendimiento o desgarro de la retina

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
<i>Raro</i>	Neumopatía intersticial/neumonitis (ver “ADVERTENCIAS” y “PRECAUCIONES”)
Trastornos gastrointestinales	
<i>Frecuente</i>	Flatulencia
<i>Poco frecuente</i>	Pancreatitis
Trastornos hepatobiliares	
<i>Frecuente</i>	Aumento de la γ -glutamyl-transferasa
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
<i>Muy frecuente</i>	Artralgia
<i>Frecuente</i>	Espasmos musculares

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. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema de Farmacovigilancia de ANMAT.

SOBREDOSIS

Síntomas: No se dispone de experiencia en sobredosis con pazopanib. En ensayos clínicos se han administrado dosis superiores a 2.000 mg.

Tratamiento: No existe antídoto específico. Se mantendrá vigilado al paciente, instaurando medidas de soporte y tratamiento sintomático.

“Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Niños “Dr. Ricardo Gutiérrez” Tel.: (011) 4962-6666/2247.

Hospital de Niños “Dr. Pedro de Elizalde” Tel.: (011) 4300-2115/ 4362-6063.

Hospital Nacional “A. Posadas” Tel.: (011) 4654-6648/ 4658-7777.

Hospital de Pediatría “Sor María Ludovica” Tel.: (0221) 451-5555”

Optativamente otros Centros de Intoxicaciones.

TODO MEDICAMENTO DEBE PERMANECER ALEJADO DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Este medicamento debe ser usado bajo prescripción médica

y no puede repetirse sin nueva receta médica

Conservar en sitio seco, a temperatura ambiente entre 15° y 30°C, en su envase original.

Presentación:

Maverick 200: Envases con 30 y 60 comprimidos recubiertos

Maverick 400: Envases con 30 y 60 comprimidos recubiertos

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 57.610

Dirección Técnica: Gabriel Saez. Farmacéutico.

MICROSULES ARGENTINA S.A. de S.C.I.I.A.

Ruta Panamericana Km 36,5

B1619IEA – Garín (Pdo. de Escobar) Pcia. de Buenos Aires

TE 03327 452629

www.microsules.com.ar

Elaborado en: Laprida 43 – Avellaneda- Prov. de Buenos Aires y/o Virgilio 844/56 - Ciudad Autónoma de Buenos Aires-República Argentina

Este medicamento es libre de gluten.



Fecha de última revisión: .../.../...



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2020-29809394 PROSP

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 24 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.05.17 12:31:06 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.05.17 12:30:08 -03:00

PROYECTO DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

Industria Argentina

MAVERICK 200 - 400

PAZOPANIB 200 mg – 400 mg

Comprimidos recubiertos

Venta Bajo Receta Archivada

Vía de administración: oral



”Este Medicamento es Libre de Gluten”

LEA TODO EL PROSPECTO DETENIDAMENTE ANTES DE EMPEZAR A TOMAR EL MEDICAMENTO, PORQUE CONTIENE INFORMACIÓN IMPORTANTE PARA USTED.

Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.

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

Contenido del prospecto:

1. Qué es Maverick y para que se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Maverick
3. Como tomar Maverick
4. Reacciones adversas
5. Conservación
6. Información adicional

1.- Qué es Maverick y para qué se utiliza

Maveric se presenta en comprimidos recubiertos de 200 mg y 400 mg y se principio activo es pazopanib. Maverick es un tipo de medicamento denominado *inhibidor de la proteína quinasa*. Funciona impidiendo la actividad

de las proteínas que están implicadas en el crecimiento y la propagación de células cancerígenas.

Maverick 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 o en otros tejidos que conectan, rodean y protegen los órganos.

2.- Qué necesita saber antes de empezar a tomar Maverick

No tome Maverick

-Si es alérgico a pazopanib o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento informados en el punto 6.

Advertencias y precauciones

Antes de tomar Maverick, su médico necesita saber:

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

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

Presión arterial elevada y Maverick

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

Si va a ser sometido a una operación

Su médico le dirá que deje de tomar Maverick por lo 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 pueden requerir su atención

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

Niños y adolescentes

Maverick no está recomendado en 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.

Monitoreo durante el tratamiento con Maverick

Mientras está recibiendo Maverick su médico le extraerá muestras de sangre para detectar posibles problemas de hígado o de la tiroides. También puede recoger muestras de sangre y orina para comprobar si sufre algún problema de riñones. Además, le tomará la presión arterial y le hará electrocardiogramas (ECG) periódicamente para comprobar la conducción eléctrica del corazón. Asimismo, le examinará las heridas de las intervenciones quirúrgicas o dentales para saber si cicatrizan correctamente.

Lactosa

Advertencias sobre los excipientes. Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Otros medicamentos y Maverick

Informe a su médico 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 de Maverick o aumentar la probabilidad de que sufra efectos adversos.

Maverick 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 HIV)
- nefazodona (utilizado para tratar la depresión)
- simvastatina y posiblemente otras estatinas (utilizadas para el tratamiento de los niveles altos de colesterol)
- medicamentos que reducen la acidez del estómago. El tipo de medicamento que esté tomando para reducir la acidez de estómago (por ejemplo, un inhibidor de la bomba de protones, antagonistas de los receptores H2 o antiácidos) puede afectar a cómo ha de tomar Maverick.
- **Informe a su médico o farmacéutico** si está tomando alguno de estos medicamentos.

Toma de Maverick con alimentos y bebidas

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

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

Embarazo, lactancia y fertilidad

Si cree que puede estar embarazada o planea estarlo, hable con su médico sobre los riesgos y beneficios de tomar Maverick.

Mujeres en edad reproductiva y pacientes varones

Utilice un método anticonceptivo fiable para evitar quedar embarazada mientras toma Maverick **y durante las dos semanas siguientes a la suspensión del tratamiento con Maverick.**

Los pacientes varones (incluidos los que han tenido una vasectomía) con pareja sexual que está embarazada, con sospecha de embarazo o en edad fértil, deben usar preservativo durante las relaciones sexuales mientras estén usando Maverick y durante al menos 2 semanas después de la última dosis del fármaco.

Si usted queda embarazada o piensa que puede estarlo, dígame a su médico de inmediato.

No amamante mientras esté tomando Maverick

No se conoce si los componentes de Maverick pasan a la leche materna.

Conducción y uso de máquinas

Maverick 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 Maverick

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

Cuánto tomar

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

Cuándo tomarlo

No lo tome con alimentos. Tómelo al menos dos horas después de la comida o una hora antes de la comida. Tome Maverick 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 Maverick del que debe

Consulte a su médico para que le asesore, tiene más probabilidades de sufrir efectos adversos. Si es posible, muéstrele el envase de Maverick.

***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***

Si se olvidó de tomar Maverick

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

No interrumpa el tratamiento con Maverick

Tome Maverick durante el tiempo que le haya recomendado su médico. No interrumpa el tratamiento a menos que su médico se lo indique.

4.- Posibles efectos adversos

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

Algunos efectos adversos pueden ser serios

Dígale a su médico inmediatamente si usted experimenta algunos de los efectos adversos listados debajo durante su tratamiento con Maverick ya que pueden resultar en una amenaza para la vida e incluso fatales.

Signos de problemas hepáticos (función anormal del hígado, falla hepática), los cuales pueden incluir: coloración amarilla de la piel o del blanco de los ojos (*ictericia*), coloración oscura de la orina, cansancio, náuseas y/o vómitos, pérdida de apetito, dolor en el lado derecho de la zona del estómago (abdomen), presencia de moretones.

Signos de repentino y severo aumento de la presión arterial (crisis

hipertensiva) los cuales puede incluir: dolor severo en el pecho, dolor de cabeza severo, visión borrosa, confusión, náuseas y/o vómitos, ansiedad severa, dificultades en la respiración, convulsiones, desmayos.

Signos de hinchazón cerebral (síndrome de encefalopatía posterior reversible, síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible) los cuales pueden incluir: pérdida del habla, ceguera o cambios en la visión, convulsiones, confusión, dolor de cabeza, falta de energía, presión arterial elevada.

Signos de inflamación pulmonar (enfermedad pulmonar intersticial, neumonitis) los cuales pueden incluir: tos que persiste, dificultades en la respiración

Signos de problemas cardíacos tales como ritmo anormal del corazón (prolongación del intervalo QT, Torsade de Pointes), disfunción/falla cardíaca, ataque cardíaco, los cuales pueden incluir: latido acelerado o irregular, aleteo rápido del corazón, desmayos, dolor o presión en el pecho, dolor en los brazos, espalda, cuello o mandíbula, dificultades en la **respiración, hinchazón de las piernas.**

Signos de derrame, los cuales pueden incluir: entumecimiento o debilidad en un lado del cuerpo, problemas en el habla, dolor de cabeza, mareos.

Signos de coágulos sanguíneos en las venas, especialmente en las piernas (trombosis venosa profunda), el cual puede también trasladarse a los pulmones (embolismo pulmonar) los cuales pueden incluir: dolor agudo en el pecho, dificultades en la respiración, respiración agitada, dolor en las piernas, hinchazón de los brazos o las manos o de las piernas o los pies.

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

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

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

Signos del síndrome de lisis tumoral como resultado de una descomposición rápida de las células cancerosas que pueden incluir: latidos cardíacos irregulares, convulsiones, confusión, calambres musculares o espasmos, disminución de la producción de orina.

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

Posibles efectos adversos

Posibles efectos adversos están incluidos en siguiente lista. Si estos efectos adversos se tornan severos, consulte con su médico.

Muy frecuentes

Pueden afectar a **más de 1 de cada 10 personas:**

Pérdida de energía.

Diarrea.

Náuseas o vómitos.

Pérdida de peso.

Hipertensión.

Pérdida de apetito.

Cambios en el color del cabello.

Disminución en la concentración de albúmina (una proteína que se encuentra en la sangre).

Dolor tumoral.

Dolor o malestar estomacal.

Alteraciones del gusto.

Dolor de cabeza.

Dolor en los huesos, los músculos, los ligamentos, las articulaciones y los tendones.

Dolor muscular.

Dificultad para respirar.

Incremento de algunas sustancias (enzimas) producidas por el hígado.

Erupción cutánea, posiblemente con descamación de la piel.

Tos.

Debilidad / falta de energía (astenia).

Hinchazón de las manos, los tobillos y los pies.

Reducción de la frecuencia cardíaca.

Caída o fragilidad inusual del cabello.

Decoloración de la piel.

Mareos.

Úlceras en la boca / inflamación de la mucosa bucal (*estomatitis*).

Una reacción en la piel o dolor en las palmas de las manos o las plantas de los pies (por ejemplo, hormigueo, entumecimiento, dolor, inflamación o enrojecimiento).

Dolor torácico.

Frecuentes

Pueden afectar **hasta a 1 de cada 10 personas:**

Hipotiroidismo.

Proteinuria (proteínas en la orina).

Trastornos del sueño

El corazón deja de bombear sangre suficiente (*disfunción cardíaca*).

Disminución del número de células involucradas en la coagulación de la sangre (*trombocitopenia*).

Hemorragias nasales.

Ronquera.

Dispepsia (empacho).

Incremento de la bilirrubina (una sustancia producida por el hígado).

Espasmos musculares.

Sequedad de piel.

Flatulencia.

Escalofríos.

Dolor torácico, dificultad para respirar, dolor en las piernas e hinchazón de las piernas y los pies. Pueden ser signos de un coágulo sanguíneo en el organismo (*tromboembolismo, incluyendo trombosis venosa profunda*). Si el coágulo se rompe puede llegar a los pulmones (embolismo pulmonar) y provocarle la muerte.

Aumento de la γ -glutamil-transferasa (una enzima hepática).

Función hepática anómala.

Visión borrosa.

Reducción del número de glóbulos blancos (neutropenia).

Trastornos en las uñas.

Sangre en la orina.

Aumento de la lipasa (una enzima del páncreas).

Sangrado severo (hemorragias) en el tracto digestivo (estómago e intestino).

Colapso repentino de un pulmón (neumotórax).

Infecciones, con o sin cambios en los glóbulos blancos (células que combaten la infección).

Alteraciones en la conducción eléctrica del corazón (prolongación del intervalo QT).

Infarto de miocardio.

Hemorragia grave en los pulmones.

Reducción del riego sanguíneo del corazón (*angina de pecho*).

Reducción temporal del riego sanguíneo del cerebro (*accidente isquémico transitorio*).

Poco frecuentes

Pueden afectar **hasta a 1 de cada 100 personas:**

Sangrado severo en el cerebro.

Conexión anómala entre diferentes partes del tubo digestivo (*fístula*).

Ictus.

Inflamación del páncreas (*pancreatitis*).

Un orificio en el tubo digestivo (*perforación*).

Un aleteo rápido y peligroso del corazón (*taquicardias ventriculares en "torsade de pointes"*).

Aumento anormal de la concentración de hemoglobina en la sangre.

Desprendimiento o desgarro de la capa interna de la parte posterior del ojo (desprendimiento o desgarro de retina). Puede conllevar visión borrosa o deficiencia visual.

Coágulos sanguíneos acompañados de una reducción de los glóbulos rojos y las células que participan en la coagulación. Los coágulos pueden dañar órganos como el cerebro y los riñones (*microangiopatía trombótica*).

Insuficiencia hepática.

Un aumento repentino y severo de la presión arterial que puede ser mortal (*crisis hipertensiva*).

Raros

Pueden afectar **hasta a 1 de cada 1000 personas**:

Inflamación del pulmón (neumonitis).

Inflamación del cerebro que puede asociarse a hipertensión, dolores de cabeza, pérdida del habla o de la visión y convulsiones que puede provocar la muerte.

Desconocidos

No se puede estimar una frecuencia de los datos disponibles:

Síndrome de lisis tumoral resultante de una descomposición rápida de las células cancerosas.

Si sufre algún efecto adverso

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

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.

También puede comunicarlos directamente a Microsules Argentina. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

“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”

5.- Conservación

Conservaren sitio seco, a temperatura ambiente entre 15° y 30°C, en su envase original. No utilice este medicamento después de la fecha de vencimiento que aparece en la caja y en el frasco ampolla. La fecha del vencimiento es el último día del mes que se indica.

6.-Información adicional

Composición:

Cada comprimido recubierto de **MAVERICK 200** contiene:

Pazopanib (como clorhidrato) 200 mg

Excipientes: Glicolato sódico de almidón, Povidona K 30, Poloxamer 407, Estearato de magnesio, Celulosa microcristalina, Lactosa, Hidroxipropilmetilcelulosa, Dióxido de titanio, Triacetina.

Cada comprimido recubierto de **MAVERICK 400** contiene:

Pazopanib (como clorhidrato) 400 mg

Excipientes: Glicolato sódico de almidón, Povidona K 30, Poloxamer 407, Estearato de magnesio, Celulosa microcristalina, Lactosa, Hidroxipropilmetilcelulosa, Dióxido de titanio, Triacetina.

Presentación:

Maverick 200 y Maverick 400: envases con 30 y 60 comprimidos recubiertos

Todo medicamento debe permanecer alejado del alcance de los niños

***Este medicamento debe ser usado bajo prescripción médica
y no puede repetirse sin nueva receta médica***

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 57.610

Dirección Técnica: Gabriel Saez. Farmacéutico.

MICROSULES ARGENTINA S.A. de S.C.I.I.A.

Ruta Panamericana Km 36,5

B1619IEA – Garín (Pdo. de Escobar) Pcia. de Buenos Aires

TE 03327 452629

www.microsules.com.ar

Elaborado en: Laprida 43 – Avellaneda- Prov. de Buenos Aires y/o Virgilio 844/56 - Ciudad Autónoma de Buenos Aires-República Argentina

Fecha de última revisión:



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2020-29809394 INF PAC

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 13 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.05.17 12:30:32 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.05.17 12:31:25 -03:00