



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº 2007

BUENOS AIRES, 01 ABR 2014

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-013077-12-4 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones LABORATORIO INTERNACIONAL ARGENTINO S.A. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será elaborada en la República Argentina.

Que de la misma existe por lo menos un producto similar registrado y comercializado en la República Argentina.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16.463 y los Decretos 9.763/64, 1.890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 3º del Decreto 150/92 (T.O. Decreto 177/93).

Que consta la evaluación técnica producida la Dirección de Gestión de Información Técnica.



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

DISPOSICIÓN N° 2007

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional de Medicamentos, en la que informa que el producto estudiado reúne los requisitos técnicos que contempla la norma legal vigente, y que los establecimientos declarados demuestran aptitud para la elaboración y el control de calidad del producto cuya inscripción en el Registro se solicita.

Que consta la evaluación técnica producida por el Departamento de Evaluación de Medicamentos (INAME), en la que informa que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos y de prospectos se consideran aceptables y reúnen los requisitos que contempla la norma legal vigente.

5 Que los datos identificatorios característicos a ser transcritos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.

Que la Dirección de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto 1490/92 y del Decreto 1271/13.



DISPOSICIÓN N° 2007

*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

Por ello;

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

DISPONE:

ARTICULO 1º- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial PAZOPANIB FADA y nombre/s genérico/s PAZOPANIB, la que será elaborada en la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite N° 1.2.1, por LABORATORIO INTERNACIONAL ARGENTINO S.A., con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

0,

ARTICULO 2º - Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s figurando como Anexo II de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 3º - Extiéndese, sobre la base de lo dispuesto en los Artículos precedentes, el Certificado de Inscripción en el REM, figurando como Anexo III de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 4º - En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: “ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO N°...”, con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº **2007**

norma legal vigente.

ARTICULO 5º- Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTICULO 6º - La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 3º será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 7º - Regístrese. Inscríbese en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición, conjuntamente con sus Anexos I, II, y III. Gírese la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de confeccionar el legajo correspondiente; cumplido, archívese.

EXPEDIENTE Nº:1-0047-0000-013077-12-4

DISPOSICIÓN Nº: **2007**

Dr. OTTO A. ORSINGER
Sub Administrador Nacional
A.N.M.A.T.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS De la ESPECIALIDAD MEDICINAL

inscrita en el REM mediante DISPOSICIÓN ANMAT Nº:

2007

Nombre comercial: PAZOPANIB FADA.

Nombre/s genérico/s: PAZOPANIB.

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: TABARE 1641/1645, CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

5 Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: PAZOPANIB FADA.

Clasificación ATC: L01XE11.

Indicación/es autorizada/s: PAZOPANIB FADA ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE PRIMERA LINEA DEL CARCINOMA DE CELULAS RENALES AVANZADO (CCR) Y PARA LOS PACIENTES CON ENFERMEDAD AVANZADA QUE HAN RECIBIDO TRATAMIENTO PREVIO CON CITOQUINAS.

Concentración/es: 216.7 mg de PAZOPANIB CLORHIDRATO (equivalente 200 mg



2007

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

de Pazopanib).

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: PAZOPANIB CLORHIDRATO 216.7 mg (equivalente 200 mg de Pazopanib).

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 2.1 mg, POVIDONA 16 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA 64.1 mg, ALMIDON GLICOLATO DE SODIO 21.2 mg, OPADRY 9.9 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER AL/PVC INACTINICO.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 30 Y 90 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 30 Y 90 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de conservación: CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE HASTA 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Nombre Comercial: PAZOPANIB FADA.

Clasificación ATC: L01XE11.

Indicación/es autorizada/s: PAZOPANIB FADA ESTA INDICADO PARA EL



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

TRATAMIENTO DE PRIMERA LINEA DEL CARCINOMA DE CELULAS RENALES AVANZADO (CCR) Y PARA LOS PACIENTES CON ENFERMEDAD AVANZADA QUE HAN RECIBIDO TRATAMIENTO PREVIO CON CITOQUINAS

Concentración/es: 433.4 mg de PAZOPANIB CLORHIDRATO (equivalente 400 mg de Pazopanib).

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: PAZOPANIB CLORHIDRATO 433.4 mg (equivalente 400 mg de Pazopanib).

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 4.2 mg, POVIDONA 32 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA 128.2 mg, ALMIDON GLICOLATO DE SODIO 42.4 mg, OPADRY 19.8 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER AL/PVC INACTINICO.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 30 Y 90 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 30 Y 90 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de conservación: CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE HASTA 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

DISPOSICIÓN N°: 2007

Dr. OTTO A. ORSINGER
Sub Administrador Nacional
A.N.M.A.T.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

ANEXO II

TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S

De la ESPECIALIDAD MEDICINAL inscripta en el REM mediante

DISPOSICIÓN ANMAT N° **2007**

Dr. OTTO A. ORSINGER
Sub Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

2007



**INFORMACION PARA EL PACIENTE
PAZOPANIB FADA**

PAZOPANIB 200 mg y 400 mg

Comprimidos recubiertos

Industria Argentina

Venta Bajo Receta Archivada

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

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

Si tiene alguna duda consulte con su médico.

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

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

COMPOSICION:

Cada Comprimido recubierto de 200 mg. contiene

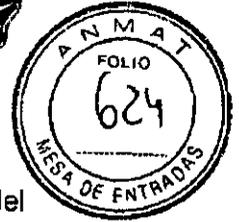
Clorhirato de Pazopanib (equivalente a 200 mg de Pazopanib)	216,70 mg
Celulosa microcristalina	64,10 mg
Almidón glicolato de sodio	21,20 mg
Povidona	16,00 mg
Estearato de Magnesio	2,10 mg
Opadry	9,90 mg

Cada Comprimido recubierto de 400 mg. contiene

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


Laboratorio Internacional Argentino S.A.
Sebastián Leandro
Gerente de Calidad
Director Técnico
Farmacéutico M.N. 14.749

2007



QUE ES PAZOPANIB FADA Y PARA QUE SE UTILIZA:

Agente antineoplásico, inhibidor de la proteinkinasa

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

QUE SE NECESITA SABER ANTES DE EMPEZAR A TOMAR PAZOPANIB FADA:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

ADVERTENCIA Y PRECAUCIONES:

Se recomienda una dosis reducida de 200 mg una vez al día en pacientes con insuficiencia hepática moderada.

La presión sanguínea debe estar bien controlada antes de iniciar el tratamiento con PAZOPANIB. A los pacientes se les debe monitorear la hipertensión y tratar con terapia antihipertensiva estándar, cuando sea necesario.

PAZOPANIB 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.

NO TOME PAZOPANIB FADA:

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

COMO TOMAR PAZOPANIB FADA:

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

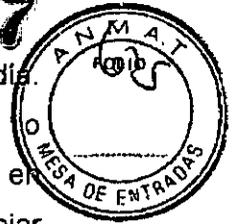
Adultos

La dosis recomendada de PAZOPANIB es de 800 mg una vez al día.

Modificaciones de la dosis


Laboratorio Internacional Argentino S.A.
Sebastian Leandro
Gerente de Calidad
Director Técnico
Farmacéutico M.N. 14.749

2007



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

Forma de administración

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

Pazopanib comprimidos recubiertos con película se deben tomar enteros con agua y no se deben romper o triturar.

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

NO ITERRUMPA EL TRATAMIENTO CON PAZOPANIB FADA, SIN HABLAR PRIMERO CON SU MEDICO.

Si tiene cualquier duda sobre el uso de este medicamento, consulte con su médico.

POSIBLES EFECTOS ADVERSOS:

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

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

Entre las reacciones adversas más comunes (experimentadas por al menos el 10% de los pacientes) de cualquier grado se incluyen: Diarrea, cambios en el color del pelo, hipertensión, náuseas, fatiga, anorexia, vómitos, disgeusia, elevaciones de alanina aminotransferasa y aspartato aminotransferasa.


Laboratorio Internacional Argentino S.A.
Sebastián Leandro
Gerente de Calidad
Director Técnico
Farmacéutico M.N. 14.749

2007



SOBREDOSIFICACION:

Se han evaluado dosis superiores a 2.000 mg de pazopanib en estudios clínicos. Se observó fatiga Grado 3 (toxicidad limitante de dosis) e hipertensión Grado 3 en 1 de 3 pacientes, cada uno, que recibieron 2.000 mg y 1.000 mg por día, respectivamente.

No existe un antídoto específico para la sobredosis con pazopanib y el tratamiento de la sobredosis debe consistir en medidas de soporte. No se espera que la hemodiálisis realce la eliminación de pazopanib porque no es excretado significativamente por vía renal y está altamente unido a proteínas plasmáticas.

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

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

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

Optativamente a otros centros de Intoxicaciones.

PRESENTACIONES:

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

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

CONSERVACION

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

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

MEDICAMENTO: MANTENGASE FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Director Técnico: Sebastián Leandro

Elaborado por:

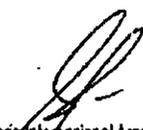
LABORATORIO INTERNACIONAL ARGENTINO S.A.

Tabaré 1641/45 – Pompeya – Bs.As.- Rep.Argentina

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

Fecha de última revisión:/...../.....


Laboratorio Internacional Argentino S.A.
Sebastián Leandro
Gerente de Calidad
Director Técnico
Farmacéutico M.N. 14.749

2007



8. Proyecto de Prospectos

PAZOPANIB FADA
PAZOPANIB 200 mg y 400 mg
Comprimidos recubiertos

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

FORMULA CUALICUANTITATIVA

Cada Comprimido recubierto de 200 mg. contiene

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

Cada Comprimido recubierto de 400 mg. contiene

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

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

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

INDICACIONES:

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


Laboratorio Internacional Argentino S.A.
Sebastián Leandro
Gerente de Calidad
Director Técnico
Farmacéutico M.N. 14.748

2007



PROPIEDADES

FARMACOLÓGICAS: Propiedades

Farmacodinámicas:

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)-a y -J3, e inhibe el receptor del factor de células madre (c-KIT), con valores CI50 de 10, 30, 47, 71, 84 y 74 nM, respectivamente. En experimentos preclínicos, pazopanib produjo una inhibición de la autofosforilación dependiente de la dosis, inducida por ligando de los receptores VEGFR-2, c-Kit y PDGFR-p en las células. In vivo, pazopanib inhibió la fosforilación de VEGFR-2 inducida por VEGF en los pulmones de ratón, la angiogénesis en varios modelos animales y el crecimiento de múltiples xenotransplantes de tumores humanos en ratones.

Propiedades Farmacocinéticas:

Absorción: Tras la administración oral de una dosis única de 800 mg de pazopanib a pacientes con tumores sólidos, se obtuvo la concentración plasmática máxima (C_{máx}) de aproximadamente 19 ± 13 ug/ml tras una mediana de 3,5 horas (intervalo 1,0-11,9 horas) y se obtuvo un ABC de aproximadamente 650 ± 500 ug.h/ml. La dosis diaria produjo un aumento de entre 1,23 a 4 veces el ABCT- No hubo un aumento constante en el ABC (Área Bajo la Curva) o en la Clitá) 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_{mil} de aproximadamente dos veces. Por lo tanto, se debe administrar pazopanib una hora antes de las comidas o como mínimo dos horas después de las comidas (Ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**).

La administración de un comprimido triturado de 400 mg de pazopanib aumentó el ABC(0.72 en un 46% y la C_{máx} aproximadamente 2 veces y disminuyó la t_{náx} aproximadamente 1,5 horas en comparación con la administración de un comprimido entero. Estos resultados indican que la biodisponibilidad y la velocidad de absorción oral de pazopanib aumentan tras la administración de comprimidos triturados en relación con la administración de comprimidos enteros (Ver


Laboratorio Internacionales Argentino S.A.
Sebastián Leandro
Gerente de Calidad
Director Técnico
Farmacéutico M.N. 14.749



POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN). Por lo tanto, debido a este potencial aumento en la exposición, los comprimidos de pazopanib no deben ser triturados (**Ver POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**).

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

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

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

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal: Los resultados indican que menos del 4% de la dosis de pazopanib administrada oralmente se excreta en la orina como pazopanib y metabolitos. En un análisis farmacocinético poblacional usando 408 sujetos con varios tipos de cáncer, el clearance de creatinina (30-150 ml/min) no influyó el clearance de pazopanib. No se espera que la insuficiencia renal influya la exposición de pazopanib, y no es necesario el ajuste de dosis en pacientes con clearance de creatinina mayor o igual a 30 ml/min. Se recomienda tener precaución en los pacientes con clearance de creatinina inferior a 30 ml/min debido a que no hay experiencia del uso de pazopanib en esta población de pacientes (**Ver POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**).

Insuficiencia hepática: La mediana del estado estacionario de pazopanib C_{max} y ABC(o.24) en pacientes con insuficiencia hepática leve (definida como bilirrubina normal y algún grado de elevación de ALT o como una elevación de bilirrubina hasta 1,5 x límite superior normal (LSN) independientemente del valor de ALT luego de una única dosis diaria de 800 mg/día (30,9 mcg/ml, rango 12,5-47,3, y

2007



841,8 mcg.h/ml, rango 600,4-1.078) es similar a la mediana en pacientes sin insuficiencia hepática (49,4 mcg/ml, rango 17,1-85,7, y 888,2 mcg.h/ml, rango 345,5-1.482) (Ver

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN)

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

No hay datos suficientes en pacientes con insuficiencia hepática severa (bilirrubina total $>3 \times$ LSN independientemente de cualquier nivel de ALT; asimismo, no se recomienda el uso de PAZOPANIB en estos pacientes.

Estudios Clínicos:

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

Del total de 435 pacientes en este estudio, 233 pacientes no habían recibido tratamiento previo y 202 eran pacientes en segunda línea que habían recibido un tratamiento previo con IL-2 (Inteleuquina-2) o INFa (Interferon a). El estado funcional de los pacientes (ECOG) fue similar entre los grupos de pazopanib y placebo (ECOG 0: 42% vs. 41%; ECOG 1: 58% vs. 59%). La mayoría de los pacientes tenían factores de pronóstico MSKCC (Memorial Sloan Kettering Cancer Centre) / Motzer, favorables (39%) o intermedios (54%). Todos los pacientes


Laboratorio Internacional Argentino S.A.
Sebastián Leandro
Gerente de Calidad
Director Técnico
Farmacéutico M.N. 14.748

2007



presentaron histología de células claras o predominante histología de células claras. Aproximadamente la mitad de los pacientes tenían 3 o más órganos implicados en su enfermedad y la mayoría de los pacientes presentaban el pulmón (74%), y/o los ganglios linfáticos (54%) como localización metastásica de la enfermedad en la situación inicial.

Una proporción similar de pacientes en cada rama no habían recibido tratamiento previo o habían sido pretratados con citoquinas (53% y 47% en la rama de pazopanib; 54% y 46% en la rama de placebo). En el grupo pretratado con citoquinas, la mayoría (75%) habían recibido tratamiento basado en interferón.

Proporciones similares de pacientes en cada rama tuvieron nefrectomía previa (89% y 88% en las ramas de pazopanib y placebo, respectivamente) y/o radioterapia previa (22% y 15% en las ramas de pazopanib y placebo, respectivamente).

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

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

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

HR = Hazard ratio; ITT = intención de tratar; SLP = supervivencia libre de progresión, que no han recibido tratamiento previo y pretratadas con citoquinas

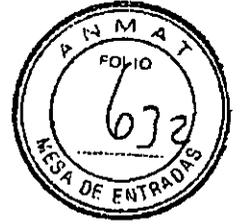
Para los pacientes que respondieron al tratamiento, la mediana del tiempo hasta la respuesta fue de 11,9 semanas y la mediana de la duración de la respuesta fue de 58,7 semanas según la revisión independiente.

En el momento del análisis de la variable primaria, los datos de supervivencia global no estaban lo suficientemente desarrollados.

No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de tratamiento para la Calidad de Vida Global utilizando EORTC QLQ-C30 y EuroQoL EQ-5D.


 Laboratorio Internacional Argentino S.A.
 Sebastián Leandro
 Gerente de Calidad
 Director Técnico
 Farmacéutico M.N. 14.749

2007



Población pediátrica

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

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 es de 800 mg una vez al día.

Modificaciones de la dosis

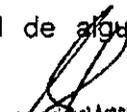
La reducción inicial de la dosis debe ser desde 800 mg hasta 400 mg por día. Las modificaciones subsiguientes de la dosis, ya sean aumentos o disminuciones en la dosis, se deben hacer de forma escalonada en incrementos de 200 mg según la tolerabilidad individual, con el fin de manejar las reacciones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

Población pediátrica

PAZOPANIB no está recomendado para su uso en niños y adolescentes menores de 18 años debido a la insuficiencia de datos sobre seguridad y eficacia (**Ver PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS - Población pediátrica**).

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


Laboratorio Internacional Argentino S.A.
Sebastian Leandro
Gerente de Calidad
Director Técnico
Farmacéutico M.N. 14.740

2007



individuos de mayor edad.

Insuficiencia renal

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

Insuficiencia hepática

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

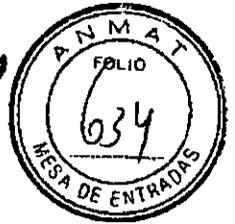
Hay datos insuficientes en pacientes con insuficiencia hepática severa (bilirrubina total >3 x LSN independientemente del nivel de ALT); por lo tanto, no se recomienda el uso de PAZOPANIB en estos pacientes.

Forma de administración

PAZOPANIB se debe tomar sin alimentos, al menos una hora antes o dos horas después de las comidas (Ver **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**)


Laboratorio Internacional Argentino S.A.
Sebastian Leandro
Gerente de Calidad
Director Técnico
Farmacéutico M.N. 14.749

2007



Propiedades Farmacocinéticas). Pazopanib comprimidos recubiertos con película se deben tomar enteros con agua y no se deben romper o triturar (**Ver PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS - Propiedades Farmacocinéticas**). 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 fatales) durante el uso de PAZOPANIB. La administración de PAZOPANIB a pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada debe realizarse con precaución y estrecha vigilancia. Se recomienda una dosis reducida de 200 mg una vez al día en pacientes con insuficiencia hepática moderada (**Ver POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**).

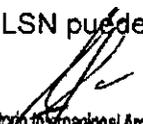
En estudios clínicos con PAZOPANIB, se observó un incremento de las transaminasas séricas (ALT, AST) y de la bilirrubina (**Ver REACCIONES ADVERSAS**). Se han notificado incrementos aislados de ALT y AST, que en la mayoría de los casos, no presentaron elevaciones concomitantes de fosfatasa alcalina o bilirrubina. La gran mayoría (92,5%) de las elevaciones de transaminasas de cualquier grado ocurrió en las primeras 18 semanas. Los grados se basaron en Instituto Nacional del Cáncer, Criterio de Terminología Común para Eventos Adversos, Versión 3 (NCI CTCAE, del

Inglés National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events).

Se deben monitorear los valores de función hepática antes de iniciar el tratamiento con PAZOPANIB y al menos una vez cada 4 semanas durante al menos los 4 primeros meses de tratamiento, y según esté clínicamente indicado. Después de este periodo deben continuar con un monitoreo periódico.

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

- Los pacientes con elevaciones aisladas de ALT entre 3 x LSN y 8 x LSN pueden


Laboratorio Informacional Argentino S.A.
Sebastián Leandro
Gerente de Calidad
Director Técnico
Farmacéutico M.N. 14.749

2007



continuar el tratamiento con PAZOPANIB con un monitoreo semanal de la función hepática hasta que ALT vuelva al Grado 1 (NCI CTACAE) o a la situación inicial.

- Los pacientes con ALT >8 x LSN deben interrumpir el tratamiento con PAZOPANIB hasta que vuelvan al Grado 1 (NCI CTACAE) o a la situación inicial. Si el beneficio potencial de reiniciar el tratamiento con PAZOPANIB se considera mayor que el riesgo de hepatotoxicidad, se debe reiniciar el tratamiento con PAZOPANIB con una dosis reducida de 400 mg una vez al día y revisar los valores de función hepática semanalmente durante 8 semanas (**Ver POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**). Si después de reiniciar el tratamiento con PAZOPANIB se repiten las elevaciones de ALT >3 x LSN, se debe interrumpir permanentemente el tratamiento con PAZOPANIB.

- Si se producen simultáneamente elevaciones de ALT >3 x LSN con elevaciones de bilirrubina >2 x LSN, se debe interrumpir permanentemente el tratamiento con PAZOPANIB. Los pacientes deben ser monitoreados hasta volver al Grado 1 (NCI CTCAE) o a la situación inicial. Pazopanib es un inhibidor de UGT1A1. Puede ocurrir una hiperbilirrubinemia indirecta (no conjugada) leve en pacientes con síndrome de Gúbert. Los pacientes con sólo hiperbilirrubinemia indirecta leve, síndrome de Gilbert conocido o sospechado, y elevación de ALT > 3 x LSN deben ser manejados como las recomendaciones para elevaciones aisladas de ALT.

El uso concomitante de PAZOPANIB y simvastatina aumenta el riesgo de elevaciones de ALT (**Ver Interacciones**) y debe ser tomado con precaución y realizar un monitoreo estrecho. No se han establecido más lineamientos en la modificación de dosis basado en los resultados de estudios séricos de función hepática durante el tratamiento establecido para pacientes con insuficiencia hepática preexistente, más allá de recomendar que los pacientes con insuficiencia hepática leve sean tratados con 800 mg de PAZOPANIB una vez al día, y una dosis inicial reducida a 200 mg por día para pacientes con insuficiencia moderada.

Hipertensión

En estudios clínicos con pazopanib, han ocurrido eventos de hipertensión incluyendo crisis hipertensivas. La presión sanguínea debe estar bien controlada antes de iniciar el tratamiento con PAZOPANIB. A los pacientes se les debe


Laboratorio Farmacológico Argentino S.A.
Sebastián Leandro
Gerente de Calidad
Director Técnico
Farmacéutico M.N. 14.749

2007



monitorear la hipertensión y tratar con terapia antihipertensiva estándar, cuando sea necesario (**Ver REACCIONES ADVERSAS**). La hipertensión se produce al principio del curso del tratamiento (el 39% de los casos sucedió al día 9 y el 88% de los casos sucedió en las primeras 18 semanas). En el caso de hipertensión persistente a pesar de la terapia antihipertensiva. Se puede reducir la dosis de PAZOPANIB (**Ver POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**). Se debe discontinuar Pazopanib en los pacientes si hay evidencia de crisis hipertensiva o si la hipertensión es grave y persiste a pesar de la terapia antihipertensiva y la reducción de dosis de PAZOPANIB.

Prolongación del intervalo QT v Torsade de Pointes

En estudios clínicos con PAZOPANIB han aparecido casos de prolongación del intervalo QT y Torsade de Pointes (**Ver REACCIONES ADVERSAS**). PAZOPANIB se debe utilizar con precaución en pacientes con un historial de prolongación del intervalo QT, en pacientes que tomen antiarrítmicos u otros medicamentos que puedan prolongar el intervalo QT y en aquellos con una importante enfermedad cardíaca preexistente. Mientras se esté utilizando PAZOPANIB se recomienda el monitoreo basal y periódico de los electrocardiogramas y el mantenimiento de los niveles de electrolitos (p. ej. calcio, magnesio, potasio) dentro de los rangos normales.

Acontecimientos trombóticos arteriales

En estudios clínicos con PAZOPANIB se observaron casos de infarto de miocardio, accidente cerebrovascular isquémico y accidente isquémico transitorio (**Ver REACCIONES ADVERSAS**). Se han observado eventos fatales. PAZOPANIB 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 riesgo/beneficio de los pacientes,

Acontecimientos hemorrágicos

En estudios clínicos con PAZOPANIB se han notificado acontecimientos,


Laboratorio Internacional Argentino S.A.
Sebastián Leandro
Gerente de Calidad
Director Técnico
Farmacéutico M.N. 14.748

2007



hemorrágicos (**Ver REACCIONES ADVERSAS**). Han ocurrido eventos hemorrágicos fatales. No se ha estudiado el uso de PAZOPANIB en pacientes que hayan tenido antecedentes de hemoptisis, hemorragia cerebral o hemorragia gastrointestinal clínicamente significativa en los últimos 6 meses. PAZOPANIB se debe utilizar con precaución en pacientes con riesgo importante de hemorragia.

Perforaciones gastrointestinales y fístula

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

Cicatrización de heridas

No se han realizado estudios formales sobre el efecto de PAZOPANIB en la cicatrización de heridas. Debido a que los inhibidores del 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.

Insuficiencia cardíaca

No se ha estudiado la seguridad y la farmacocinética de pazopanib en pacientes con insuficiencia cardíaca de moderada a grave.

Hipotiroidismo

En estudios clínicos con PAZOPANIB se han producido casos de hipotiroidismo (**Ver REACCIONES ADVERSAS**). Se recomienda analizar en el laboratorio los valores de referencia de la función tiroidea y los pacientes con hipotiroidismo deben ser tratados según la práctica médica estándar antes de iniciar el tratamiento con pazopanib. Se debe vigilar estrechamente a todos los pacientes para detectar


Laboratorio Internacional Argentino S.A.
Sebastian Leandro
Gerente de Calidad
Director Técnico
Farmacéutico M.N. 14.749

2007



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 proteinuria (**Ver REACCIONES ADVERSAS**). Se recomienda analizar los valores iniciales y realizar análisis de orina durante el tratamiento así como vigilar a los pacientes en caso de empeoramiento de la proteinuria. Se debe interrumpir el tratamiento con PAZOPANIB en aquellos pacientes que desarrollen proteinuria de Grado 4 y/o síndrome nefrótico.

Embarazo

En estudios preclínicos en animales se ha observado toxicidad reproductiva (**Ver Carcinogénesis, mutagénesis, alteración de la fertilidad**). Si se usa PAZOPANIB durante el embarazo, o si la paciente queda embarazada durante el tratamiento con PAZOPANIB, se debe explicar a la paciente el riesgo potencial para el feto. Se debe aconsejar a las mujeres en edad fértil evitar quedar embarazadas durante el tratamiento con PAZOPANIB (**Ver Fertilidad, embarazo y lactancia**).

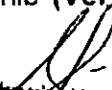
Interacciones

Se debe evitar el tratamiento concomitante con inhibidores potentes de CYP3A4, P-gp o 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. (**Ver Interacciones**).

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

Se debe tener precaución con la administración concomitante de pazopanib con sustratos de uridin difosfato glucuronosil transferasa 1A1 (UGT1A1) {p. ej. irinotecan) debido a que pazopanib es un inhibidor de UGT1A1.

Se debe evitar tomar jugo de pomelo durante el tratamiento con pazopanib (**Ver**


Laboratorio Internacional Argentino S.A.
Sebastián Leandro
Gerente de Calidad
Director Técnico
Farmacéutico M.N. 14.749

2007



Interacciones).

Interacciones

Efectos de otros medicamentos sobre pazopanib

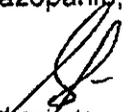
Los estudios in vitro sugieren que el metabolismo oxidativo de pazopanib en los microsomas hepáticos humanos es mediado principalmente por CYP3M, con contribuciones menores de CYP1A2 y CYP2C8. Por lo tanto, los inhibidores e inductores de CYP3A4 pueden alterar el metabolismo de pazopanib, Inhibidores de CYP3A4, P-gp, BCRP. Pazopanib es un sustrato para CYP3A4, P-gp y BCRP.

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

La administración de 1.500 mg de lapatinib (sustrato e inhibidor débil de CYP3A4 y P-gp y potente inhibidor de BCRP) con 800 mg de PAZOPANIB produjo un incremento de aproximadamente un 50% a un 60% en la media del ABC(0-24) y la C_{máx} de pazopanib, comparado con la administración de 800 mg de PAZOPANIB solo. Es probable que la inhibición de P-gp y/o BCRP por lapatinib contribuya a un aumento de la exposición de pazopanib.

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

La administración concomitante de pazopanib con inhibidores de CYP3A4, P-gp y BCRP, como lapatinib, dará lugar a un incremento de las concentraciones plasmáticas de pazopanib. La administración concomitante con inhibidores potentes de P-gp o BCRP puede también alterar la exposición y la distribución de pazopanib,


Laboratorio Internacional Argentino S.A.
Sebastián Leandro
Gerente de Calidad
Director Técnico
Farmacéutico M.N. 14.749

2007



incluso la distribución en el sistema nervioso central (SNC).

Por lo tanto, se debe evitar la combinación con inhibidores potentes de CYP3A4, P-gp o BCRP, o se recomienda seleccionar una medicación alternativa concomitante que no tenga capacidad para inhibir o presente una mínima capacidad de inhibir CYP3A4, P-gp o BCRP.

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

Efectos de pazopanib sobre otros medicamentos

Los estudios in vitro con microsomas hepáticos humanos mostraron que pazopanib inhibe las enzimas CYP 1A2, 3A4, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 y 2E1. La capacidad de inducción de CYP3A4 en humanos se demostró en un análisis in vitro de PXR humano. En estudios de farmacología clínica en pacientes con cáncer, en los que utilizaron 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_{máx} de midazolam (CYP3M sonda de sustrato) e incrementos del 33% al 64% en el cociente de las concentraciones de dextrometorfano y dextrofano en orina después de la administración oral de dextrometorfano (CYP2D6 sonda de sustrato). La administración conjunta de 800 mg de PAZOPANIB una vez al día y paclitaxel 80 mg/m² (CYP3A4 y CYP2C8 sustrato) una vez a la semana provocó un incremento medio del 25% y el 31% respectivamente en el ABC y la C_{máx} de paditaxel.

En base a los valores in vitro de CI₅₀ y los valores in vivo de la C_{máx} 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


Laboratorio Internacional Argentino S.A.
Sebastián Leandro
Gerente de Calidad
Director Técnico
Farmacéutico M.N. 14.740

2007



inhibición de BCRP y P-gp por pazopanib en el tracto gastrointestinal. Se debe tener cuidado cuando se administra conjuntamente pazopanib con otros sustratos orales de BCRP y P-gp.

In vitro, pazopanib inhibe el polipéptido transportador de aniones orgánicos humanos (OATP1B1). No se puede excluir que pazopanib afecte a la farmacocinética de los sustratos de OATP1B1 (p. ej. rosuvastatina).

Efecto de pazopanib sobre otras enzimas y los transportadores

Los estudios in vitro también mostraron que pazopanib es un inhibidor potente de UGT1A1 y OATP1B1 con un CI₅₀ de 1,2 y 0,79 μM, respectivamente. Pazopanib puede incrementar las concentraciones de las drogas eliminadas principalmente a través de UGT1A1 y OATP1B1.

Efecto del uso concomitante de pazopanib y simvastatina

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

Efecto de los alimentos sobre pazopanib

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


Laboratorio Integración Argentina S.A.
Sebastián Leandro
Garantía de Calidad
Director Técnico
Farmacéutico M.N. 14.749

2007



Carcinogénesis, mutagénesis, alteración de la fertilidad

El perfil de seguridad preclínica de pazopanib fue evaluado en ratones, ratas, conejos y monos. En los estudios a dosis repetidas en roedores, los efectos en una variedad de tejidos (hueso, dientes, lecho de la uña, órganos reproductivos, tejidos hematológicos, riñon y páncreas) parecen estar relacionados con la farmacología de la inhibición de VEGFR y/o la interrupción de las vías de señalización de VEGF y con la mayoría de los efectos que ocurren a niveles de exposición plasmática inferiores a los observados en la clínica. Otros efectos observados incluyeron pérdida de peso corporal, diarrea y/o morbilidad que fueron, o bien secundarios a los efectos gastrointestinales locales causados por la elevada exposición del medicamento en la mucosa local (monos) o bien, efectos farmacológicos (roedores). Aunque no se han llevado a cabo estudios definitivos de carcinogenicidad con PAZOPANIB se administraron 1.000 mg/kg/día (aproximadamente 1,5 veces la exposición en humanos basada en el ABC) a ratones durante 13 semanas presentaron lesiones proliferativas en hígado incluyendo focos de eosinófilos en 2 hembras y un caso de adenoma en otra hembra.

Efectos reproductivos, en la fertilidad y teratogénicos

Pazopanib ha mostrado ser embriotóxico y teratogénico cuando se administró en ratas y conejos a exposiciones más de 300 veces inferiores a la exposición en humanos (basada en el ABC). Los efectos incluyeron fertilidad femenina reducida, pérdida pre y post-implantación aumentada, resorciones tempranas, mortalidad embrional, disminución del peso corporal fetal y malformación cardiovascular. En roedores también se observó disminución del cuerpo lúteo, aumento de quistes y atrofia de ovarios. En un estudio de fertilidad en ratas macho no hubo efecto sobre el apareamiento o la fertilidad, pero se observaron disminuciones en el peso del testículo y del epidídimo, con reducciones en las tasas de producción de espermatozoides, movilidad del espermatozoide y concentraciones de espermatozoides testicular, observados a exposiciones 0,3 veces la exposición en humanos en base al ABC.


Laboratorio Internacional Argentino S.A.
Sebastián Leandro
Gerente de Calidad
Director Técnico
Farmacéutico M.N. 14.749

2007



Genotoxicidad

Pazopanib no causó daño genético cuando se analizó en pruebas de genotoxicidad (test de Ames, test de aberración cromosómica de linfocitos periféricos humanos y micronúcleos de ratas in vivo). Un intermedio sintético utilizado en la fabricación de pazopanib, que también está presente en pequeñas cantidades en el principio activo final, no fue mutagénico en el Test de Ames pero fue genotóxico en el test de linfoma en ratón y en el test de micronúcleos de ratón in vivo.

Carcinogenicidad

No se han realizado estudios de carcinogenicidad con pazopanib,

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No existen datos adecuados del uso de PAZOPANIB* en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva (**Ver Carcinogénesis, mutagénesis, alteración de la fertilidad**). El riesgo potencial en humanos es desconocido, PAZOPANIB 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 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 para evitar quedar embarazadas durante el tratamiento con PAZOPANIB.

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.


Laboratorio Internacional Argentino S.A.
Sebastian Leandro
Gerente de Calidad
Director Técnico
Farmacéutico M.N. 14.740

2007



Fertilidad

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

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

REACCIONES ADVERSAS:

Los datos agrupados procedentes del estudio pivotal CCR (VEG105192, n=290), el estudio de extensión (VEG107769, n=71) y el estudio complementario de Fase II (VEG102616, n=225), fueron analizados en la evaluación global de seguridad y tolerabilidad de PAZOPANIB⁹ (total n=586) en pacientes con CCR (**Ver PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS y Propiedades Farmacodinámicas**).

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

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

Entre las reacciones adversas más comunes (experimentadas por al menos el 10% de los pacientes) de cualquier grado se incluyen: Diarrea, cambios en el color del pelo, hipertensión,


Laboratorio Internacional Argentino S.A.
Sebastian Leandro
Gerente de Calidad
Director Técnico
Farmacéutico M.N. 14.740

2007



náuseas, fatiga, anorexia, vómitos, disgeusia, elevaciones de alanina aminotransferasa y aspartato aminotransferasa.

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

Muy frecuentes >1/10

Frecuentes 21/100 a <1/10

Poco frecuentes 1/1.000 a <1/100

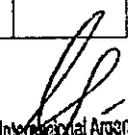
Raras 1/10.000 a <1/1.000

Muy raras < 1/10.000 no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Las categorías han sido asignadas en base a las frecuencias absolutas procedentes de los datos de estudios clínicos. Dentro de cada clasificación de órganos por sistema, las reacciones adversas con la misma frecuencia se enumeran en orden decreciente de gravedad.

Tabla 2. Reacciones adversas relacionadas con el tratamiento notificadas en los estudios en CCR (n=586)

Clasificación de Órganos por Sistema	Frecuencia (todos los grados)	Reacciones Adversas	Todos los Grados n(%)	Grado 3 n (%)	Grado 4 n (%)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Frecuentes	Trombocitopenia	3	3 (<1%)	3 (<1%)
	Frecuentes	Neutropenia	17 (3%)	4 (<1%)	2 (<1%)
	Frecuentes	Leucopenia	1 (2%)	1 (<1%)	0
Trastornos endocrinos	Frecuentes	Hipotiroidismo	23 (4%)	0	0
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Muy frecuentes	Disminución del "apetito"	122(21%)	6 (1%)	0
	Poco frecuentes	Hipofosfatemia	4(<1%)	2 (<1%)	0


 Laboratorio Intermedial Argentino S.A.
 Sebastián Leandro
 Gerente de Calidad
 Director Técnico
 Farmacéutico N.N. 14.748

2007



	Poco frecuentes	Hipomagnesemia	3 (<1%)	0	0
Trastornos del Sistema Nervioso	Muy frecuentes	Disgeusia	92 (16%)	0	0
	Frecuentes	Cefalea	41 (7%)	0	0
	Frecuentes	Mareos	19 (3%)	0	1 (<1%)
	Frecuentes	Letargia	12 (2%)	1 (<1%)	0
	Frecuentes	Parestesia	12 (2%)	2 (<1%)	0
	Poco frecuentes	Neuropatía sensorial periférica	5 (<1%)	0	0
	Poco frecuentes	Hipoestesia	4 (<1%)	0	0
	Poco frecuentes	Accidente isquémico transitorio	3 (<1%)	2 (<1%)	0
	Poco frecuentes	Accidente cerebrovascular	1 (<1%)	0	1 (<1%)
	Poco frecuentes	Idus isquémico	1 (<1%)	0	0
Trastornos oculares	Poco frecuentes	Alteración del color de las pestañas	3 (<1%)	0	0
Trastornos cardiacos	Poco frecuentes	Bradycardia	3 (<1%)	0	0
	Poco frecuentes	Torsade de Pointes	NO	ND	ND
	Poco frecuentes	Disfunción cardíaca*	4 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)
	Poco frecuentes	Infarto de miocardio	2 (<1%)	0	2 (<1%)
	Poco frecuentes	Isquemia de miocardio	1 (<1%)	1 (<1%)	0
Trastornos vasculares	Muy frecuentes	Hipertensión	225 (38%)	34 (6%)	0
	Frecuentes	Sofocos	11 (2%)	0	0


 Laboratorio Internacional Argentino S.A.
 Sebastián Leandro
 Gerente de Calidad
 Director Técnico
 Farmacéutico M.N. 14.740

2007



Trastornos
gastrointestinales

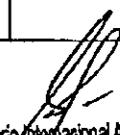
Poco frecuentes	Rubefacción	5 (<1%)	0	0
Poco frecuentes	Hemorragia	1 (<1%)	0	0
Poco frecuentes	Crisis hipertensiva	1 (<1%)	0	1 (<1%)
Frecuentes	Epistaxis	16 (3%)	0	0
Frecuentes	Disfonia	15 (3%)	0	0
Poco frecuentes	Embolia pulmonar	4 (<1%)	1 (<1%)	3 (<1%)
Poco frecuentes	Hemoptisis	3 (<1%)	0	0
Poco frecuentes	Hemorragia pulmonar	1 (<1%)	0	0
Muy frecuentes	Diarrea	286 (49%)	19 (3%)	2 (<1%)
Muy frecuentes	Náuseas	161 (27%)	3 (<1%)	0
Muy frecuentes	Vómitos	89 (15%)	7 (1%)	1 (<1%)
Muy frecuentes	Dolor abdominal"	60 (10%)	8 (1%)	0
Frecuentes	Dispepsia	24 (4%)	2 (<1%)	0
Frecuentes	Estomatitis	24 (4%)	0	0
Frecuentes	Flatulencia	20 (3%)	0	0
Frecuentes	Distensión abdominal	15 (3%)	0	0
Poco frecuentes	Ulceración de la boca	4 (<1%)	1 (<1%)	0
Poco frecuentes	Movimientos intestinales frecuentes	3 (<1%)	0	0
Poco frecuentes	Hemorragia gastrointestinal	3 (<1%)	1 (<1%)	0
Poco frecuentes	Hemorragia rectal	3 (<1%)	1 (<1%)	0
Poco frecuentes	Perforación del intestino grueso	2 (<1%)	1 (<1%)	0


 Laboratorio Internacional Argentino S.A.
 Sebastian Leandro
 Gerente de Calidad
 Director Técnico
 Farmacéutico M.N. 14.749

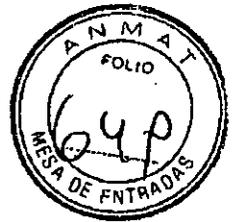
2007



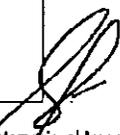
Poco frecuentes	Hemorragia bucal	2 (<1%)	0	0
Poco frecuentes	Fistula enterocutánea	1 (<1%)	0	0
Poco frecuentes	Hematemesis	1 (<1%)	0	0
Poco frecuentes	Hematoquecia	1 (<1%)	0	0
Poco frecuentes	Hemorragia hemorroidal	1 (<1%)	0	0
Poco frecuentes	Perforación de ileon	1 (<1%)	0	1 (<1%)
Poco frecuentes	Melenas	1 (<1%)	0	0
Poco frecuentes	Hemorragia esofágica	1 (<1%)	0	1 (<1%)
Poco frecuentes	Pancreatitis	1 (<1%)	0	0
Poco frecuentes	Peritonitis	1 (<1%)	0	0
Poco frecuentes	Hemorragia retroperitoneal	1 (<1%)	0	0
Poco frecuentes	Hemorragia gastrointestinal	1 (<1%)	0	0
Frecuentes	Función hepática anormal	20 (3%)	6 (1%)	0
Frecuentes	Hiperbilirrubinemia	18 (3%)	2 (<1%)	1 (<1%)
Poco frecuentes	Hepatotoxicidad	5 (<1%)	3 (<1%)	0
Poco frecuentes	Ictericia	2 (<1%)	1 (<1%)	0
Poco frecuentes	Insuficiencia hepática	1 (<1%)	0	1 (<1%)
Poco frecuentes	Hepatitis	1 (<1%)	1 (<1%)	0


 Laboratorio Internacional Argentino S.A.
 Sebastian Leandro
 Gerente de Calidad
 Director Técnico
 Farmacéutico M.N. 14.749

2007



Muy frecuentes	Cambios de color del pelo	231 (39%)	1 (<1%)	0
Frecuentes	Erupción	52 (9%)	3 (<1%)	0
Frecuentes	Alopecia	50 (9%)	0	0
Frecuentes	Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar	43 (7%)	7 (1%)	0
Frecuentes	Hipopigmentación de la piel	25 (4%)	0	0
Frecuentes	Eritema	15 (3%)	0	0
Frecuentes	Prurito	13 (<2%)	0	0
Frecuentes	Despigmentación de	13 (2%)	0	0
Frecuentes	Piel seca	12 (2%)	0	0
Frecuentes	Hipemidrosis	9 (2%)	0	0
Poco frecuentes	Reacción de fotosensibilidad	7 (1%)	0	0
Poco frecuentes	Exfoliación de la piel	7 (1%)	0	0
Poco frecuentes	Erupción vesicular	3 (<1%)	0	0
Poco frecuentes	Prurito generalizado	2 (<1%)	1 (<1%)	0
Poco frecuentes	Erupción papular	2 (<1%)	0	0
Poco frecuentes	Eritema plantar	1 (<1%)	0	0
Poco frecuentes	Erupción eritomatosa	1 (<1%)	0	0
Poco frecuentes	Erupción generalizada	1 (<1%)	0	0
Poco frecuentes	Erupción macular	1 (<1%)	0	0
Poco frecuentes	Erupción prurítica	1 (<1%)	0	0
Frecuentes	Mialgia	15 (3%)	2 (<1%)	0
Frecuentes	Espasmos musculares	12 (2V.)	0	0


 Laboratorio Internacional Argentino S.A.
 Sebastián Leandro
 Gerente de Calidad
 Director Técnico
 Farmacéutico M.N. 14.748

2007



Frecuentes	Proteinuria	40 (7%)	5(<1%)	0
Poco frecuentes	Hemorragia en tracto urinario	1 (<1%)	0	0
Poco frecuentes	Menorragia	1 (<1%)	0	0
Poco frecuentes	Metrorragia	1 (<1%)	0	0
Poco frecuentes	Hemorragia vaginal	1 (<1%)	0	0
Muy frecuentes	Fatiga	139 (24%)	16(3%)	0
Frecuentes	Astenia	41 (7%)	8(1%)	0
Frecuentes	Inflamación de mucosa	27 (5%)	2(<1%)	0
Frecuentes	Edema	19 (3%)	Q	0
Frecuentes	Dolor torácico	14 (2%)	2(<1%)	0
Poco frecuentes	Trastornos de las membranas mucosas	1 (<1%)	0	0
Muy frecuentes	Elevación de alanina aminotransferasa	83 (14%)	28 (5%)	4(<1%)
Muy frecuentes	Elevación de aspartato aminotransferasa	72(12%)	17(3%)	3(<1%)
Frecuentes	Disminución de peso	38 (6%)	2(<1%)	0
Frecuentes	Creatinina elevada en	13 (2%)	2(<1%)	0
Frecuentes	Bilirrubina elevada en sangre	11 (2%)	1 (<1%)	1 (<1%)
Frecuentes	Descenso del recuento de leucocitos en sangre	10 (2%)	1 (<1%)	0
Frecuentes	Lipasa elevada	9 (2%)	4 (<1%)	1 (<1%)
Frecuentes	Aumento de la presión arterial	6(1%)	0	0


 Laboratorio Internacional Argentino S.A.
 Sebastian Leandro
 Gerente de Calidad
 Director Técnico
 Farmacéutico M.N. 14.740

2007



Frecuentes	Elevación de la hormona estimulante de tiroides en sangre	6(1%)	0	0
Frecuentes	Gammaglutamiltransferasa elevada	6 (1%)	1 (<1%)	1 (<1%)
Frecuentes	Elevación de las enzimas hepáticas	6(1%)	2(<1%)	0
Poco frecuentes	Aspartato aminotransferasa	5 (<1%)	2 (<1%)	0
Poco frecuentes	Urea elevada en sangre	5(<1%)	1 (<1%)	0
Poco frecuentes	Prolongación del intervalo QT del electrocardiograma	5(<1%)	1 (<1%)	0
Poco frecuentes	Amilasa elevada en sangre	4 (<1%)	0	0
Poco frecuentes	Glucosa disminuida en sangre	4 (<1%)	0	0
Poco frecuentes	Alanina aminotransferasa	3(<1%)	2 (<1%)	0
Poco frecuentes	Elevación de las transaminasas	3(<1%)	1 (<1%)	0
Poco frecuentes	Presión arterial diastólica elevada	2(<1%)	0	0
Poco frecuentes	Prueba de función tiroidea anormal	2(<1%)	0	0
Poco frecuentes	Presión arterial sistólica aumentada	1 (<1%)	0	0
Poco frecuentes	Prueba anormal de función hepática	1 (<1%)	0	0


 Laboratorio Internacional Argentino S.A.
 Sebastián Leandro
 Gerente de Calidad
 Director Técnico
 Farmacéutico M.N. 14.749

2007



Los siguientes términos se han combinado: * Dolor abdominal, dolor en la parte superior e inferior del abdomen b Edema, edema periférico, edema del ojo, edema localizado y edema de cara c Disgeusia, ageusia e hipogeusia * Descenso en el recuento de

* Tal como la disminución de la fracción de eyección e Insuficiencia cardíaca congestiva.

ND = Sin Datos.

SOBREDOSIFICACIÓN:

Se han evaluado dosis superiores a 2.000 mg de pazopanib en estudios clínicos. Se observó fatiga Grado 3 (toxicidad limitante de dosis) e hipertensión Grado 3 en 1 de 3 pacientes, cada uno, que recibieron 2.000 mg y 1.000 mg por día, respectivamente.

No existe un antídoto específico para la sobredosis con pazopanib y el tratamiento de la sobredosis debe consistir en medidas de soporte. No se espera que la hemodiálisis realce la eliminación de pazopanib porque no es excretado significativamente por vía renal y está altamente unido a proteínas plasmáticas.

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

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

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

Optativamente a otros centros de Intoxicaciones.

CONSERVACIÓN

Conservar a temperatura ambiente menor a 30°C.

PRESENTACIÓN

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

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

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°:

"Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual.

No se lo recomiende a otras personas."

MEDICAMENTO: MANTENGASE FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.


Laboratorio Intermédical Argentino S.A.
Sebastián Leandro
Gerente de Calidad
Director Técnico
Farmacéutico M.N. 14.749

2007

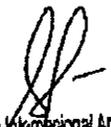


Director Técnico: Sebastián Leandro

Elaborado por:

LABORATORIO INTERNACIONAL ARGENTINO S.A.
Tabaré 1641/45 – Pompeya – Bs.As.- Rep.Argentina

Fecha de última revisión:/...../.....


Laboratorio Internacional Argentino S.A.
Sebastián Leandro
Gerente de Calidad
Director Técnico
Farmacéutico M.N. 14.748

2007



9. Proyecto de Rótulos

PAZOPANIB FADA
PAZOPANIB 200 mg
Comprimidos recubiertos

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

Envase conteniendo 30 comprimidos recubiertos

FORMULA CUALICUANTITATIVA

Cada Comprimido recubierto contiene

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

Posología y forma de administración: Ver prospecto adjunto.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud Certificado N°

Lote N°:

Fecha de vencimiento:

Conservar a temperatura inferior a 30° C.

Almacenar en su envase original

Director Técnico: Sebastián Leandro

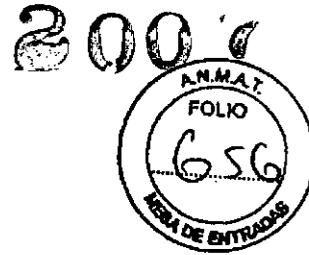
Elaborado por:

LABORATORIO INTERNACIONAL ARGENTINO S.A.
Tabaré 1641/45 – Pompeya – Bs.As.- Rep.Argentina

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA
DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Nota: El mismo diseño para la presentación de 90 comprimidos recubiertos


Laboratorio Internacional Argentino S.A.
Sebastián Leandro
Gerente de Calidad
Director Técnico
Farmacéutico M.N. 14.740



PAZOPANIB FADA
PAZOPANIB 400 mg
Comprimidos recubiertos

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

Envase conteniendo 30 comprimidos recubiertos

FORMULA CUALICUANTITATIVA

Cada Comprimido recubierto contiene

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

Posología y forma de administración: Ver prospecto adjunto.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud Certificado N°

Lote N°:

Fecha de vencimiento:

Conservar a temperatura inferior a 30° C.

Almacenar en su envase original

Director Técnico: Sebastián Leandro

Elaborado por:

LABORATORIO INTERNACIONAL ARGENTINO S.A.
Tabaré 1641/45 – Pompeya – Bs.As.- Rep.Argentina

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA
DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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


Laboratorio Internacional Argentino S.A.
Sebastián Leandro
Gerente de Calidad
Director Técnico
Farmacéutico M.N. 14.749



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente N°: 1-0047-0000-013077-12-4

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición N° 2007, de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite N° 1.2.1., por LABORATORIO INTERNACIONAL ARGENTINO S.A., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: PAZOPANIB FADA.

Nombre/s genérico/s: PAZOPANIB.

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: TABARE 1641/1645, CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: PAZOPANIB FADA.

Clasificación ATC: L01XE11.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

Indicación/es autorizada/s: PAZOPANIB FADA ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE PRIMERA LINEA DEL CARCINOMA DE CELULAS RENALES AVANZADO (CCR) Y PARA LOS PACIENTES CON ENFERMEDAD AVANZADA QUE HAN RECIBIDO TRATAMIENTO PREVIO CON CITOQUINAS.

Concentración/es: 216.7 mg de PAZOPANIB CLORHIDRATO (equivalente 200 mg de Pazopanib).

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: PAZOPANIB CLORHIDRATO 216.7 mg (equivalente 200 mg de Pazopanib).

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 2.1 mg, POVIDONA 16 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA 64.1 mg, ALMIDON GLICOLATO DE SODIO 21.2 mg, OPADRY 9.9 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER AL/PVC INACTINICO.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 30 Y 90 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 30 Y 90 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de conservación: CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE HASTA 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Nombre Comercial: PAZOPANIB FADA.

Clasificación ATC: L01XE11.

Indicación/es autorizada/s: PAZOPANIB FADA ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE PRIMERA LINEA DEL CARCINOMA DE CELULAS RENALES AVANZADO (CCR) Y PARA LOS PACIENTES CON ENFERMEDAD AVANZADA QUE HAN RECIBIDO TRATAMIENTO PREVIO CON CITOQUINAS

Concentración/es: 433.4 mg de PAZOPANIB CLORHIDRATO (equivalente 400 mg de Pazopanib).

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: PAZOPANIB CLORHIDRATO 433.4 mg (equivalente 400 mg de Pazopanib).

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 4.2 mg, POVIDONA 32 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA 128.2 mg, ALMIDON GLICOLATO DE SODIO 42.4 mg, OPADRY 19.8 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER AL/PVC INACTINICO.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 30 Y 90 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 30 Y 90 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de conservación: CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE HASTA 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Se extiende a LABORATORIO INTERNACIONAL ARGENTINO S.A. el Certificado N°

57404 en la Ciudad de Buenos Aires, a los _____ días del mes de
07 ABR 2014 de _____, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de
la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°:

2007

Dr. OTTO A. ORSINGER
Sub Administrador Nacional
A.N.M.A.T.