

DISPOSICIÓN N° 13822



BUENOS AIRES, 21 DE DICIEMBRE DE 2016.-

VISTO el Expediente N° 1-0047-2000-000345-15-9 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las referidas actuaciones la firma INGERICS SA solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de una nueva especialidad medicinal que será elaborada en la República Argentina.

Que de la mencionada especialidad medicinal existe un producto similar registrado en la República Argentina.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas en la Ley 16.463 y en los Decretos Nros. 9.763/64 y 150/92 (t.o. 1993) y sus normas complementarias.

Que la solicitud efectuada encuadra en el Artículo 3° del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993).

DISPOSICIÓN N° 13822



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

Que el INSTITUTO NACIONAL DE MEDICAMENTOS (INAME) emitió los informes técnicos pertinentes en los que constan los Datos Identificatorios Característicos aprobados por cada una de las referidas áreas para la especialidad medicinal cuya inscripción se solicita, los que se encuentran transcritos en el certificado que obra en el Anexo de la presente disposición.

Que asimismo, de acuerdo con lo informado, el/los establecimiento/s que realizará/n la elaboración y el control de calidad de la especialidad medicinal en cuestión demuestran aptitud a esos efectos.

Que se aprobaron los proyectos de rótulos y prospectos y el Plan de Gestión de Riesgo correspondientes.

Que la DIRECCIÓN GENERAL DE ASUNTOS JURÍDICOS ha tomado la intervención de su competencia.

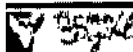
Que por lo expuesto corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal solicitada.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por los Decretos Nros. 1490/92 y 101 del 16 de diciembre de 2015.

Por ello,

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

DISPONE:



DISPOSICIÓN N° 13822



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

ARTÍCULO 1º.- Autorízase a la firma INGERICS SA la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de la ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de la especialidad medicinal de nombre comercial AZINGENIB 400 - AZINGENIB 200 y nombre/s genérico/s PAZOPANIB , la que será elaborada en la República Argentina según los Datos Identificatorios Característicos incluidos en el Certificado que, como Anexo, forma parte integrante de la presente disposición.

ARTÍCULO 2º.-Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s que obran en los documentos denominados: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE_VERSION02.PDF / 0 - 28/09/2016 08:58:35, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION02.PDF / 0 - 28/09/2016 08:58:35, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION04.PDF / 0 - 03/10/2016 09:53:19, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION05.PDF / 0 - 03/10/2016 09:53:19, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION05.PDF / 0 - 18/11/2016 11:10:22, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION06.PDF / 0 - 18/11/2016 11:10:22 .

ARTÍCULO 3º.- 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 norma legal vigente.

ARTÍCULO 4º.- Con carácter previo a la comercialización de la especialidad medicinal cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular

DISPOSICIÓN N° 13822



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Instrumentos
ANMAT

deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración 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.

ARTÍCULO 5º.- Establécese que la firma INGERICS SA deberá cumplir con el Plan de Gestión de Riesgo (PGR) que obra en el documento denominado

PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO_VERSION01.PDF / 0 - 23/08/2016 09:08:41

PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO_VERSION02.PDF / 0 - 29/08/2016 09:09:18
aprobado.

ARTÍCULO 6º.- En caso de incumplimiento de la obligación prevista en el artículo precedente, esta Administración Nacional podrá suspender la comercialización del producto autorizado por la presente disposición cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten.

ARTÍCULO 7º.- La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1º de la presente disposición será de cinco (5) años contados a partir de la fecha impresa en él.

ARTÍCULO 8º.- Regístrese. Inscríbese el nuevo producto en el Registro de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición, los proyectos de rótulos y prospectos y el Plan de Gestión de Riesgo (PGR) aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

DISPOSICIÓN N° 13822



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000345-15-9



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113



INFORMACION PARA EL PACIENTE

AZINGENIB

PAZOPANIB CLORHIDRATO

400 mg

200 mg

Comprimidos recubiertos

Industria Argentina

Venta Bajo receta archivada

Código de barras

Forma Farmacéutica: Comprimidos Recubiertos

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

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

Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.

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

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

Contenido del prospecto

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

1. Qué es Azingenib y para qué se utiliza

Farm R Casaubon
Director Técnico

Farm L Casaubon
Responsable FVG



Azingenib es un tipo de medicamento denominado *inhibidor de la proteína kinasa*. Funciona impidiendo la actividad de las proteínas que están implicadas en el crecimiento y la propagación de células cancerígenas.

Azingenib 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 Azingenib

No tome Azingenib

si es alérgico a pazopanib o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento.

Consulte con su médico si cree que esto puede sucederle. No tome Azingenib.

Advertencias y precauciones

Antes de tomar Azingenib, 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 **sangrado, coagulación sanguínea o estrechamiento de las arterias**

si ha tenido **problemas de estómago o de intestino** como *perforación* (agujero) o *fistula* (pasajes anormales que se forman entre algunas partes del intestino).

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

Presión arterial elevada y Azingenib

Farm R Casaubon
Director Técnico

Farm L Casaubon
Responsable FVG

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

Informe a su médico si tiene la presión arterial elevada.

Si va a ser sometido a una operación

Su médico le dirá que deje de tomar Azingenib al menos 7 días antes de su operación ya que esto puede afectar a la cicatrización de las heridas. Su tratamiento se reanuda cuando las heridas hayan cicatrizado adecuadamente.

Afecciones que pueden requerir su atención

Azingenib 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 Azingenib, para reducir el riesgo de cualquier problema. Vea "*Afecciones que requieren su atención*".

Niños y adolescentes

Azingenib 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 debido a problemas de seguridad.

Otros medicamentos y Azingenib

Informe a su médico o farmacéutico 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 Azingenib o aumentar la probabilidad de que sufra efectos adversos. Azingenib también puede afectar al funcionamiento de otros medicamentos. Entre estos se incluyen:

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

atazanavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir (utilizados para **tratar el VIH**)

nefazodona (utilizado para **tratar la depresión**)

Farm R Casaubon
Director Técnico

Farm L Casaubon
Responsable FVG

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 Azingenib. Consulte con su médico o con su enfermero para obtener más información.

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando alguno de estos medicamentos.

Toma de Azingenib con alimentos y bebidas

No tome Azingenib 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 zumo de pomelo mientras esté en tratamiento con Azingenib, ya que esto puede aumentar la probabilidad de aparición de efectos adversos.

Embarazo, lactancia y fertilidad

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

Informe a su médico si está embarazada o está planeando quedarse embarazada.

Utilice un método anticonceptivo fiable mientras esté tomando Azingenib, para prevenir el embarazo.

Si se queda embarazada durante el tratamiento con Azingenib, informe a su médico.

No dé el pecho mientras esté tomando Azingenib. No se conoce si los componentes de Azingenib pasan a la leche materna. Informe a su médico de esto.

La fertilidad se puede ver afectada por el tratamiento con Azingenib. Consulte con su médico sobre esto.

Conducción y uso de máquinas

Azingenib 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.

Farm R Casaubon
Director Técnico

Farm L Casaubon
Responsable FVG

3. Cómo tomar Azingenib

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

Cuánto tomar

La **dosis normal** es de dos comprimidos de Azingenib 400 mg comprimidos (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 tome Azingenib con alimentos. Tómelo al menos dos horas después de la comida o una hora antes de la comida. Por ejemplo, puede tomarlo dos horas después del desayuno o una hora antes de la comida. Tome Azingenib 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 Azingenib del que debe

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

Si olvida tomar Azingenib

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

No interrumpa el tratamiento con Azingenib

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

4. Posibles efectos adversos

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

Afecciones que requieren su atención

Farm R Casaubon
Director Técnico

Farm L Casaubon
Responsable FVG

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

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

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

Enfermedades de corazón

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

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

Sangrado

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

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

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

Problemas de tiroides

Azingenib puede disminuir la cantidad de hormona tiroidea producida en su cuerpo. Se le controlará esto mientras esté tomando Azingenib.

Visión borrosa o alteración de la visión

Azingenib puede causar la separación o el desprendimiento de la parte posterior del ojo (desprendimiento de retina). Esto puede provocar visión borrosa o alteraciones en la visión.

Informe a su médico si nota cualquier cambio en la visión

Efectos adversos muy frecuentes

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

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

Farm R Casaubon
Director Técnico

Farm L Casaubon
Responsable FVG

Informe a su médico o farmacéutico si alguno de estos efectos adversos se vuelve problemático.

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

aumento de las enzimas hepáticas

descenso de la albúmina en sangre

proteínas en la orina

descenso del número de plaquetas (células sanguíneas que intervienen en la coagulación de la sangre)

descenso del número de glóbulos blancos

Efectos adversos frecuentes

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

indigestión, sentirse hinchado, flatulencia

sangrado de nariz

boca seca o úlceras bucales

infecciones

adormecimiento anormal

dificultad para dormir

dolor en el pecho, dificultad para respirar, dolor en las piernas, inflamación de las piernas/pies. Estos pueden ser signos de coagulación sanguínea en el organismo (tromboembolismo). Si el coágulo se libera, puede viajar hacia los pulmones y puede llegar a ser una amenaza para la salud o incluso provocar la muerte.

menor eficacia del corazón para bombear la sangre al resto del cuerpo (*disfunción cardiaca*)

latidos lentos del corazón

sangrado por la boca, recto o pulmones

Farm R Casaubon
Director Técnico

Farm L Casaubon
Responsable FVG

mareo

visión borrosa

sofocos

hinchazón causada por retención de líquidos en la cara, manos, tobillos, pies o párpados

hormigueo, debilidad o adormecimiento de las manos, brazos, piernas o pies

trastornos en la piel, enrojecimiento, picor, piel seca

trastornos en las uñas

quemazón, picor, picazón o sensación de hormigueo en la piel

sensación de frialdad, con escalofríos

sudoración excesiva

deshidratación

dolor de músculos, articulaciones, tendones o dolor en el pecho, espasmos musculares

ronquera

dificultad para respirar

tos

tos con sangre

hipo

los pulmones se colapsan y el aire se queda atrapado en el espacio que existe entre los pulmones y el pecho, causando a menudo dificultad para respirar (neumotórax).

Informe a su médico o farmacéutico si alguno de estos efectos adversos se vuelve problemático.

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

baja actividad de la glándula tiroides

alteración de la función hepática

Farm R Casaubon
Director Técnico

Farm L Casaubon
Responsable FVG

aumento de la bilirrubina (sustancia producida por el hígado)

aumento de las lipasas (enzima implicada en la digestión)

aumento de la creatinina (sustancia producida en los músculos)

cambios en los niveles de otras sustancias químicas/enzimas de la sangre. Su médico le informará de los resultados de los análisis de sangre.

Efectos adversos poco frecuentes

Pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas:

ictus

disminución temporal del suministro de sangre al cerebro (mini-ictus)

interrupción del suministro de sangre a una parte del corazón o ataque al corazón (infarto de miocardio)

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

dificultad repentina para respirar, especialmente cuando se acompaña de dolor agudo de pecho y/o respiración rápida (embolismo pulmonar)

sangrado grave en el aparato digestivo (en el estómago, garganta o intestino), o en los riñones, la vagina y el cerebro

alteraciones del ritmo cardíaco (prolongación del intervalo QT)

agujero (perforación) en el estómago o intestino

conductos anormales que se forman entre partes del intestino (fístula)

períodos menstruales pesados o irregulares

aumentos bruscos de la presión arterial

inflamación del páncreas (pancreatitis)

hígado inflamado, que no funciona bien o dañado

coloración amarillenta de la piel o del blanco de los ojos (ictericia)

inflamación del revestimiento de la cavidad abdominal (peritonitis)

moqueo

erupciones que pueden picar o inflamarse (manchas planas o abultadas, o ampollas)

movimientos intestinales frecuentes

aumento de la sensibilidad de la piel a la luz del sol

menor sensibilidad, especialmente en la piel

Comunicación de efectos adversos

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del Sistema de Farmacovigilancia de Medicamentos

"Ante cualquier inconveniente con el producto puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMATresponde 0800-333-1234"

5. Conservación de Azingenib

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños. Conservar en el envase original para protegerlo de la humedad. No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Contenido del envase e información adicional

Composición de Azingenib

Azingenib 400 mg:

Pazopanib Clorhidrato 433.4 mg (equivalentes a 400 mg de pazopanib base), Celulosa Microcristalina PH 101 128.0 mg, Almidón glicolato de Sodio 42.4 mg, Povidona K30 32.0 mg, Estearato de Magnesio vegetal 4.2 mg, Opadry 85 II F 19.2 mg (Alcohol polivinílico 8.2 mg,

Farm R Casaubon
Director Técnico

Farm L Casaubon
Responsable FVG



Talco 7.87 mg, Polietilenglicol 3350 2.88 mg, dióxido de titanio 0.25 mg), Óxido de Hierro Amarillo 0.26 mg (CI=77492).

Azingenib 200 mg:

Pazopanib Clorhidrato 216.7 mg (equivalentes a 200 mg de pazopanib base), Celulosa microcristalina PH 101 64.0 mg, Almidón Glicolato de Sodio 21.2 mg, Povdona K30 16 mg, Estearato de magnesio 2.1 mg, Opadry 85 II F 9.6 mg (Alcohol polivinílico 4.10 mg, Talco 3.94 mg, Polietilenglicol 3350 1.44 mg, dióxido de titanio 0.12 mg), Óxido de Hierro Rojo 0.13 mg (CI=77491).

Aspecto del producto y contenido del envase

Azingenib 200 mg comprimidos recubiertos con película son comprimidos de color rojo, no presentan puntos de otros colores, ni roturas ni desgastes.

Azingenib 400 mg comprimidos recubiertos con película son comprimidos de color amarillo, no presentan puntos de otros colores, ni roturas ni desgastes.

Presentaciones

AZINGENIB 400 Comprimidos se presenta en envases por 30 y 60 comprimidos recubiertos para el público en Frascos de PEAD con tapa a rosca

AZINGENIB 200 Comprimidos se presenta en envases por 30 y 60 comprimidos recubiertos para el público en Frascos de PEAD con tapa a rosca

MEDICAMENTO MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ESTE MEDICAMENTO DEBE EXPENDERSE BAJO RECETA MEDICA Y NO PUEDE VOLVER AREPETIRSE DE NO MEDIAR UNA NUEVA RECETA

INGERICS SA

Laboratorio de Especialidades Medicinales

Director Técnico: Farm Raúl Casaubon MP 10447

En República Argentina: AvdaTteGral Donato Álvarez 2574 Ciudad de Buenos aires.

Farm R Casaubon
Director Técnico

Farm L Casaubon
Responsable FVG



Tel: +54-11-4554-3596

www.ingerics.com.ar

Comuníquese con nosotros a través de fvg@ingerics.com.ar

Elaborado en LABORATORIO ECZANE PHARMA SA Laprida 43 Avellaneda Pcia de Buenos Aires



CASAUBON Raul Enrique
CUIL 20134309777
Fann L Casaubon
Director Técnico



CASAUBON Leandro
CUIL 20339800376



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

Fann L Casaubon
Responsable FVG



INFORMACION PARA PRESCRIBIR

AZINGENIB

PAZOPANIB CLORHIDRATO

400 mg

200 mg

Comprimidos recubiertos

Industria Argentina

Venta Bajo receta archivada

Código de barras

1.- Descripción;

Azingenib es Pazopanib Clorhidrato Comprimidos recubiertos en dosis de 200 y 400 mg

2.- Composición Cual-Cuantitativa:

Azingenib 400 mg:

Pazopanib Clorhidrato 433.4 mg (equivalentes a 400 mg de pazopanib base), Celulosa Microristalina PH 101 128.0 mg, Almidón glicolato de Sodio 42.4 mg, Povidona K30 32.0 mg, Estearato de Magnesio vegetal 4.2 mg, Opadry 85 II F 19.2 mg (Alcohol polivinílico 8.2 mg, Talco 7.87 mg, Polietilenglicol 3350 2.88 mg, dióxido de titanio 0.25 mg), Óxido de Hierro Amarillo 0.26 mg (CI=77492).

Azingenib 200 mg:

Pazopanib Clorhidrato 216.7 mg (equivalentes a 200 mg de pazopanib base), Celulosa microcristalina PH 101 64.0 mg, Almidón Glicolato de Sodio 21.2 mg, Povdona K30 16 mg, Estearato de magnesio 2.1 mg, Opadry 85 II F 9.6 mg (Alcohol polivinílico 4.10 mg, Talco 3.94 mg, Polietilenglicol 3350 1.44 mg, dióxido de titanio 0.12 mg), Óxido de Hierro Rojo 0.13 mg (CI=77491).

3.- Propiedades Farmacológicas:

Clasificación farmacoterapéutica, grupo farmacoterapéutico: Inhibidor de la proteína-quinasa, agente antineoplásico

Farm R Casaubon
Director Técnico

Farm L Casaubon
Responsable FVG

Código ATC: L01XE11

3.1.1 Mecanismo de acción

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 $-\beta$, e inhibe el receptor del factor de células madre (c-KIT). 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.

3.1.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Tras la administración oral de una dosis única de 800 mg de pazopanib a pacientes con tumores sólidos, se obtuvo la concentración plasmática máxima (C_{max}) de aproximadamente 19 ± 13 $\mu\text{g/ml}$ tras una mediana de 3,5 horas (intervalo 1,0-11,9 horas) y se obtuvo un AUC_{0- ∞} de aproximadamente 650 ± 500 $\mu\text{g.h/ml}$. La dosis diaria produjo un aumento de entre 1,23 a 4 veces el AUC_{0-T}. No hubo un aumento constante en el AUC o en 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 AUC y la C_{max} de aproximadamente dos veces. Por lo tanto, se debe administrar pazopanib como mínimo dos horas después de las comidas o una hora antes de las comidas.

La administración de un comprimido machacado de 400 mg de pazopanib aumentó el AUC(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 machacados en relación con la administración de comprimidos enteros.

Farm R Casaubon
Director Técnico

Farm L Casaubon
Responsable FVG

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 P-gp y 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 semivida media 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. Los resultados de un modelo farmacocinético poblacional (datos de individuos con valores del aclaramiento de creatinina entre 30,8 ml/min y 150 ml/min) indicaron que es improbable que la insuficiencia renal tenga un efecto clínicamente relevante en la farmacocinética de pazopanib. No se requieren ajustes de la dosis en pacientes con aclaramiento de creatinina superior a 30 ml/min. Se recomienda tener precaución en los pacientes con aclaramiento de creatinina inferior a 30 ml/min debido a que no hay experiencia del uso de pazopanib en esta población de pacientes.

Insuficiencia hepática:

Leve:

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 (ver Tabla 1). En pacientes con alteraciones leves de las pruebas hepáticas en suero, la dosis recomendada es de 800 mg de pazopanib una vez al día.

Moderada:

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 44 % 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 (ver Tabla 1).

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.

Grave:

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 grave, fueron aproximadamente el 18 % y el 15 % respectivamente de los valores de las medianas tras la administración de 800 mg una vez al día en pacientes con función hepática normal. En base a la disminución de la exposición y la reserva hepática limitada, pazopanib no está recomendado en pacientes con insuficiencia hepática grave (definida como bilirrubina total > 3 x LSN independientemente de los niveles de ALT).

Tabla 1: Medianas farmacocinéticas de pazopanib calculadas en estado estacionario, en sujetos con insuficiencia hepática

Grupo	Dosis investigada	C _{max} (µg/ml)	AUC (0-24) (µg x hr/ml)	Dosis recomendada
Función hepática	800 mg una vez al día	52,0 (17,1-85,7)	888,2 (345,5-1482)	800 mg una vez al día

Farm R Casaubon
Director Técnico

Farm L Casaubon
Responsable FVG

normal				
Insuficiencia hepática leve	800 mg una vez al día	33,5 (11,3-104,2)	774,2 (214,7-2034,4)	800 mg una vez al día
Insuficiencia hepática moderada	200 mg una vez al día	22,2 (4,2-32,9)	256,8 (65,7-487,7)	200 mg una vez al día
Insuficiencia hepática grave	200 mg una vez al día	9,4 (2,4-24,3)	130,6 (46,9-473,2)	No está recomendado

3.1.2 Datos preclínicos sobre seguridad

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

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

Farm R Casaubon
Director Técnico

Farm L Casaubon
Responsable FVG

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

3.1.2.1 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 AUC). Los efectos incluyeron fertilidad femenina reducida, pérdida pre y post-implantación aumentada, resorciones tempranas, mortalidad embrional, disminución del peso corporal fetal y malformación cardiovascular. En roedores también se observó disminución del cuerpo lúteo, aumento de quistes y atrofia de ovarios. En un estudio de fertilidad en ratas macho no hubo efecto sobre el apareamiento o la fertilidad, pero se observaron disminuciones en el peso del testículo y del epidídimo, con reducciones en las tasas de producción de esperma, movilidad del esperma y concentraciones de esperma testicular, observados a exposiciones 0,3 veces la exposición en humanos en base al AUC.

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

4 Farmacología Clínica

4.1 Indicaciones terapéuticas

Carcinoma de Células Renales (CCR)

Farm R Casaubon
Director Técnico

Farm L Casaubon
Responsable FVG

Azingenib 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)

Azingenib está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con determinados subtipos de Sarcoma de Tejidos Blandos (STB) avanzado que hayan recibido previamente tratamiento con quimioterapia para tratar su enfermedad metastásica o en aquellos pacientes adultos cuya enfermedad ha progresado en los 12 meses siguientes tras recibir tratamiento neo-adyuvante y/o adyuvante.

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

4.2 Posología y forma de administración

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

Posología

Adultos

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

Modificaciones de la dosis

Las modificaciones de la dosis 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

Farm R Casaubon
Director Técnico

Farm L Casaubon
Responsable FVG

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 aclaramiento de creatinina por encima de 30 ml/min. Se recomienda tener precaución en pacientes con un aclaramiento 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. Antes de iniciar el tratamiento con pazopanib, y durante el mismo, se deben realizar pruebas de función hepática a todos los pacientes para determinar si presentan insuficiencia hepática. La administración de pazopanib en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada 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 grave (definida como bilirrubina total > 3 x LSN, independientemente de los niveles de ALT).

Farm R Casaubon
Director Técnico

Farm L Casaubon
Responsable FVG

Para más información sobre pacientes con hepatotoxicidad inducida por medicamentos, ver en el apartado monitorización hepática y modificaciones de la dosis.

Forma de administración

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

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Pazopanib no está recomendado para pacientes con insuficiencia hepática grave
- Embarazo. Lactancia

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

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, como 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 de los valores de ALT).

Pazopanib no se recomienda en pacientes con insuficiencia hepática grave (bilirrubina total > 3 x LSN independientemente de los niveles 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,

Farm R Casaubon
Director Técnico

Farm L Casaubon
Responsable FVG

pueden presentar mayor riesgo de incremento de la ALT, de moderada ($> 3 \times \text{LSN}$) a grave ($> 8 \times \text{LSN}$).

Se deben monitorizar las pruebas hepáticas en suero antes de iniciar el tratamiento con pazopanib y en las semanas 3, 5, 7 y 9 de tratamiento. Después de este periodo, se deben monitorizar en el tercer y cuarto mes, y según esté clínicamente indicado. Después del cuarto mes se debe continuar con una monitorización periódica.

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

Tabla 2: 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 $> 8 \times \text{LSN}$	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 de reducida de 400 mg al día y realizar pruebas hepáticas en suero

Farm R Casaubon
Director Técnico

Farm L Casaubon
Responsable FVG

	<p>semanalmente durante 8 semanas.</p> <p>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.</p>
<p>Elevación de transaminasas > 3 x LSN junto con elevaciones de bilirrubina > 2 x LSN</p>	<p>Interrumpir permanentemente el tratamiento con pazopanib.</p> <p>Se debe monitorizar a los pacientes hasta que los valores vuelvan al Grado 1 o a la situación inicial.</p> <p>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.</p>

El uso concomitante de pazopanib y simvastatina incrementa el riesgo de elevaciones en la ALT y se debe realizar con precaución y estrecha vigilancia.

Hipertensión

En estudios clínicos con pazopanib, se han producido casos de hipertensión incluyendo episodios sintomáticos de presión arterial elevada recientemente diagnosticados (crisis hipertensiva). La presión sanguínea debe estar bien controlada antes de iniciar el tratamiento con pazopanib. Se debe monitorizar la hipertensión de los pacientes y controlar frecuentemente

Farm R Casaubon
Director Técnico

Farm L Casaubon
Responsable FVG

su presión arterial al poco tiempo de iniciar el tratamiento con pazopanib (no más de una semana después).

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 modificando la dosis de pazopanib (interrupción y reinicio con la dosis reducida siguiendo el criterio clínico). Se debe interrumpir el tratamiento con pazopanib si existe evidencia de crisis hipertensiva o si la hipertensión es grave y persistente pese al tratamiento antipertensivo y las reducciones 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 pueden presentarse en forma de cefalea, hipertensión, convulsiones, letargia, confusión, ceguera y otras alteraciones visuales y neurológicas, pudiendo ser mortales. Los pacientes que desarrollen PRES/RPLS deben interrumpir definitivamente el tratamiento con pazopanib.

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 Ventriculo Izquierdo (FEVI) por debajo de lo normal.

En ensayos clínicos con pazopanib, se han producido acontecimientos de disfunción cardíaca como fallo cardíaco congestivo y disminución de la FEVI.

Factores de riesgo: hipertensión, la cual puede exacerbar la disfunción cardíaca en pacientes con riesgos a través de un incremento de la poscarga cardíaca.

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

Farm R Casaubon
Director Técnico

Farm L Casaubon
Responsable FVG

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 ensayos 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 trombóticos arteriales

En ensayos clínicos con pazopanib se observaron casos de infarto de miocardio, accidente cerebrovascular isquémico, y accidente isquémico transitorio. Se han observado acontecimientos mortales. Pazopanib se debe usar con precaución en pacientes que presenten un mayor riesgo de padecer acontecimientos trombóticos o que hayan tenido un historial clínico de acontecimientos trombóticos. Pazopanib no se ha estudiado en pacientes que hayan presentado un acontecimiento de este tipo en los 6 meses previos al inicio del tratamiento con pazopanib. Se debe tomar una decisión en cuanto al tratamiento en base a la evaluación individual del 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.

Microangiopatía trombótica

Se han notificado casos de microangiopatía trombótica (MAT) en ensayos clínicos de pazopanib en monoterapia, en combinación con bevacizumab, y en combinación con topotecan. Los pacientes que desarrollen MAT deben interrumpir definitivamente el tratamiento

Farm R Casaubon
Director Técnico

Farm L Casaubon
Responsable FVG

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 ensayos clínicos con pazopanib se han notificado acontecimientos hemorrágicos. Se han producido acontecimientos hemorrágicos mortales. 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 significativo de hemorragia.

Perforaciones gastrointestinales y fístula

En ensayos clínicos con pazopanib se han producido casos de perforación gastrointestinal o fístula. Se han producido perforaciones gastrointestinales mortales. 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 ensayos 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

Farm R Casaubon
Director Técnico

Farm L Casaubon
Responsable FVG

los pacientes en caso de empeoramiento de la proteinuria. Se debe interrumpir el tratamiento con pazopanib en aquellos pacientes que desarrollen 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.

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.

Combinación con otros tratamientos anti cancerígenos sistémicos

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

Embarazo

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

4.5 Interacciones con medicamentos

.Fármacos que inhiben o inducen enzimas citocromo P450 3A4

Los estudios in vitro sugieren que el metabolismo oxidativo de pazopanib en microsomas de hígado humano está mediada principalmente por el CYP3A4, con menor contribuciones de

CYP1A2 y CYP2C8. Por lo tanto, los inhibidores e inductores de CYP3A4 pueden alterar el metabolismo de pazopanib.

Inhibidores de CYP3A4: La administración concomitante de pazopanib con inhibidores potentes de CYP3A4 (por ejemplo, ketoconazol, ritonavir, claritromicina) pueden aumentar las concentraciones de pazopanib. Una reducción de la dosis de pazopanib se debe considerar cuando debe ser coadministrado con inhibidores potentes de CYP3A4. El zumo de pomelo se debe evitar ya que inhibe la actividad de CYP3A4 y también puede aumentar las concentraciones plasmáticas de pazopanib.

Inductores de CYP3A4: inductores de CYP3A4 tales como rifampicina puede disminuir las concentraciones plasmáticas de pazopanib. Este medicamento no debe usarse si el uso crónico de inductores de CYP3A4 no se pueden evitarse. 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 zumo de pomelo durante el tratamiento con pazopanib.

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 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.

Farm R Casaubon
Director Técnico

Farm L Casaubon
Responsable FVG

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

La administración concomitante de pazopanib con otros inhibidores potentes de la familia CYP3A4 (e.j., itraconazol, claritromicina, atazanavir, indinavir, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina, voriconazol) pueden aumentar las concentraciones de pazopanib. El zumo 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 AUC(0-24) y la Cmax de pazopanib, comparado con la administración de 800 mg de pazopanib solo. Es probable que la inhibición de P-gp y/o BCRP por lapatinib contribuya a un aumento de la exposición de pazopanib.

La administración concomitante de pazopanib con inhibidores de CYP3A4, P-gp y BCRP, como lapatinib, dará lugar a un incremento de las concentraciones plasmáticas de pazopanib. La administración concomitante con inhibidores potentes de P-gp o BCRP puede también alterar la exposición y la distribución de pazopanib, incluso la distribución en el sistema nervioso central (SNC).

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

Farm R Casaubon
Director Técnico

Farm L Casaubon
Responsable FVG

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 AUC y de la Cmax de midazolam (CYP3A4 sonda de sustrato) e incrementos del 33% al 64% en el cociente de las concentraciones de dextrometorfano a dextrofanol 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 AUC y la Cmax de paclitaxel.

En base a los valores *in vitro* de CI50 y los valores *in vivo* de la Cmax 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.

Farm R Casaubon
Director Técnico

Farm L Casaubon
Responsable FVG

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, ver a continuación "*Efecto del uso concomitante de pazopanib y simvastatina*").

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

Efecto del uso concomitante de pazopanib y simvastatina

El uso concomitante de pazopanib y simvastatina incrementa la incidencia de elevaciones de ALT. Los resultados procedentes de un meta análisis donde utilizaron datos agrupados de los estudios clínicos con pazopanib mostraron que elevaciones de ALT > 3 x LSN fueron notificadas 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, siga 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 e.j.: 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

Farm R Casaubon
Director Técnico

Farm L Casaubon
Responsable FVG

La administración concomitante de pazopanib con esomeprazol disminuye la biodisponibilidad de pazopanib aproximadamente en un 40 % (AUC y Cmax), y se debe evitar la administración conjunta de pazopanib con medicamentos que aumentan el pH gástrico. Si el médico considera necesario emplear de forma concomitante un inhibidor de la bomba de protones (IBP), se recomienda tomar la dosis pazopanib en ausencia de alimentos, una vez al día por la noche junto con el IBP. Si el médico considera necesario emplear de forma concomitante un antagonista de los receptores H2, pazopanib se debe tomar en ausencia de alimentos al menos 2 horas antes o 10 horas después de tomar un antagonista de los receptores H2. Pazopanib debe ser administrado al menos 1 hora antes o 2 horas después de la administración de antiácidos de acción rápida. Las recomendaciones sobre cómo administrar pazopanib junto con IBP y con antagonistas de los receptores H2 se basan en consideraciones fisiológicas.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

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 para evitar quedarse 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

Fertilidad

Estudios en animales indican que la fertilidad masculina y femenina puede verse afectada por el tratamiento con pazopanib.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Farm R Casaubon
Director Técnico

Farm L Casaubon
Responsable FVG

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.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

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

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

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

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

Muy frecuentes $\geq 1/10$

Frecuentes $\geq 1/100$ a $< 1/10$

Poco frecuentes $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$

Farm R Casaubon
Director Técnico

Farm L Casaubon
Responsable FVG

Raras $\geq 1/10.000$ 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. Los datos sobre la seguridad y tolerabilidad postcomercialización también han sido evaluados en todos los ensayos clínicos de pazopanib y en las notificaciones espontáneas. Dentro de cada clasificación de órganos por sistema, las reacciones adversas con la misma frecuencia se enumeran en orden decreciente de gravedad.

Tabla de reacciones adversas

Reacciones adversas relacionadas con el tratamiento notificadas en los estudios en CCR

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia (todos los grados)	Reacciones adversas	Todos los Grados n (%)	Grado 3 n (%)	Grado 4 n (%)
Infecciones e infestaciones	Poco frecuentes	Infecciones (con o sin neutropenia)	desconocido	desconocido	desconocido
	Poco frecuentes	Infección gingival	1 (< 1 %)	0	0
	Poco frecuentes	Peritonitis infecciosa	1 (< 1 %)	0	0
Neoplasias benignas,	Poco frecuentes	Dolor tumoral	1 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0

Farm R Casaubon
Director Técnico

Farm L Casaubon
Responsable FVG

malignas e inespecíficas (incluyendo quistes y pólipos)					
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Frecuentes	Trombocitopenia	80 (7 %)	10 (< 1 %)	5 (< 1 %)
	Frecuentes	Neutropenia	79 (7 %)	20 (2 %)	4 (< 1 %)
	Frecuentes	Leucopenia	63 (5 %)	5 (< 1 %)	0
	Raros	Microangiopatía trombótica (incluyendo púrpura trombocitopénica trombótica y síndrome urémico hemolítico)†	desconocida	desconocida	desconocida
Trastornos endocrinos	Frecuentes	Hipotiroidismo	83 (7 %)	1 (< 1 %)	0
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Muy frecuentes	Disminución del apetito	317 (28 %)	14 (1 %)	0
	Frecuentes	Hipofosfatemia	21 (2 %)	7 (< 1 %)	0
	Frecuentes	Deshidratación	16 (1 %)	5 (< 1 %)	0
	Poco frecuentes	Hipomagnesemia	10 (< 1 %)	0	0

Farm R Casaubon
Director Técnico

Farm L Casaubon
Responsable FVG

Trastornos psiquiátricos	Frecuentes	Insomnio	30 (3 %)	0	0
Trastornos del sistema nervioso	frecuentes	Disgeusiác	254 (22 %)	1 (< 1 %)	0
	Muy frecuentes	Cefalea	122 (11 %)	11 (< 1 %)	0
	Frecuentes	Mareo	55 (5 %)	3 (< 1 %)	1 (< 1 %)
	Frecuentes	Letargia	30 (3 %)	3 (< 1 %)	0
	Frecuentes	Parestesia	20 (2 %)	2 (< 1 %)	0
	Frecuentes	Neuropatía sensorial periférica	17 (1 %)	0	0
	Poco frecuentes	Hipoestesia	8 (< 1 %)	0	0
	Poco frecuentes	Accidente isquémico transitorio	7 (< 1 %)	4 (< 1 %)	0
	Poco frecuentes	Somnolencia	3 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
	Poco frecuentes	Accidente cerebrovascular	2 (< 1 %)	1 (< 1 %)	1 (< 1 %)
	Poco frecuentes	Ictus isquémico	2 (< 1 %)	0	1 (< 1 %)
	Raros	Encefalopatía	desconocida	desconocida	desconocida

Farm R Casaubon
Director Técnico

Farm L Casaubon
Responsable FVG

		posterior reversible/ síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible			
Trastornos oculares	Frecuentes	Visión borrosa	19 (2 %)	1 (< 1 %)	0
	Poco frecuentes	Desprendimiento de retina†	1 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
	Poco frecuentes	Desgarro retiniano†	1 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
	Poco frecuentes	Alteración del color de las pestañas	4 (< 1 %)	0	0
Trastornos cardiacos	Poco frecuentes	Bradicardia	6 (< 1 %)	0	0
	Poco frecuentes	Infarto de miocardio	5 (< 1 %)	1 (< 1 %)	4 (< 1 %)
	Poco frecuentes	Disfunción cardíaca†	4 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
	Poco frecuentes	Isquemia de miocardio	3 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
Trastornos vasculares	Muy frecuentes	Hipertensión	473 (41 %)	115 (10 %)	1 (< 1 %)
	Frecuentes	Sofoco	16 (1 %)	0	0

Farm R Casaubon
Director Técnico

Farm L Casaubon
Responsable FVG

	Frecuentes	Eventos tromboembólicos venosos	13 (1 %)	6 (< 1 %)	7 (< 1 %)
	Frecuentes	Rubefacción	12 (1 %)	0	0
	Poco frecuentes	Crisis hipertensiva	6 (< 1 %)	0	2 (< 1 %)
	Poco frecuentes	Hemorragia	1 (< 1 %)	0	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes	Epistaxis	50 (4 %)	1 (< 1 %)	0
	Frecuentes	Disfonía	48 (4 %)	0	0
	Frecuentes	Disnea	42 (4 %)	8 (< 1 %)	1 (< 1 %)
	Frecuentes	Hemoptisis	15 (1 %)	1 (< 1 %)	0
	Poco frecuentes	Rinorrea	8 (< 1 %)	0	0
	Poco frecuentes	Hemorragia pulmonar	2 (< 1 %)	0	0
	Poco frecuentes	Neumotórax	1 (< 1 %)	0	0
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Diarrea	614 (53 %)	65 (6 %)	2 (< 1 %)
	Muy frecuentes	Náusea	386 (34 %)	14 (1 %)	0

Farm R Casaubon
Director Técnico

Farm L Casaubon
Responsable FVG

Muy frecuentes	Vómitos	225 (20 %)	18 (2 %)	1 (< 1 %)
Muy frecuentes	Dolor abdominala	139 (12 %)	15 (1 %)	0
Frecuentes	Estomatitis	96 (8 %)	4 (< 1 %)	0
Frecuentes	Dispepsia	83 (7 %)	2 (< 1 %)	0
Frecuentes	Flatulencia	43 (4 %)	0	0
Frecuentes	Distensión abdominala	36 (3 %)	2 (< 1 %)	0
Frecuentes	Ulceración de la boca	28 (2 %)	3 (< 1 %)	0
Frecuentes	Sequedad bucal	27 (2 %)	0	0
Poco frecuentes	Pancreatitis	8 (< 1 %)	4 (< 1 %)	0
Poco frecuentes	Hemorragia rectal	8 (< 1 %)	2 (< 1 %)	0
Poco frecuentes	Hematoquecia	6 (< 1 %)	0	0
Poco frecuentes	Hemorragia gastrointestinal	4 (< 1 %)	2 (< 1 %)	0
Poco frecuentes	Melenas	4 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
Poco	Movimientos	3 (< 1 %)	0	0

Farm R Casaubon
Director Técnico

Farm L Casaubon
Responsable FVG

	frecuentes	intestinales frecuentes			
	Poco frecuentes	Hemorragia anal	2 (< 1 %)	0	0
	Poco frecuentes	Perforación del intestino grueso	2 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia (todos los grados)	Reacciones adversas	Todos los Grados n (%)	Grado 3 n (%)	Grado 4 n (%)
	Poco frecuentes	Reacción de fotosensibilidad	7 (< 1 %)	0	0
	Poco frecuentes	Erupción eritematosa	6 (< 1 %)	0	0
	Poco frecuentes	Trastornos de la piel	5 (< 1 %)	0	0
	Poco frecuentes	Erupción macular	4 (< 1 %)	0	0
	Poco	Erupción prurítica	3 (< 1 %)	0	0

Farm R Casaubon
Director Técnico

Farm L Casaubon
Responsable FVG

	frecuentes				
	Poco frecuentes	Erupción vesicular	3 (< 1 %)	0	0
	Poco frecuentes	Prurito generalizado	2 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
	Poco frecuentes	Erupción generalizada	2 (< 1 %)	0	0
	Poco frecuentes	Erupción papular	2 (< 1 %)	0	0
	Poco frecuentes	Eritema plantar	1 (< 1 %)	0	0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuentes	Artralgia	48 (4 %)	8 (< 1 %)	0
	Frecuentes	Mialgia	35 (3 %)	2 (< 1 %)	0
	Frecuentes	Espasmos musculares	25 (2 %)	0	0
	Poco frecuentes	Dolor musculoesquelético	9 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
Trastornos renales y urinarios	Muy Frecuentes	Proteinuria	135 (12 %)	32 (3 %)	0
	Poco frecuentes	Hemorragia en el tracto urinario	1 (< 1 %)	0	0
Trastornos del aparato	Poco frecuentes	Menorragia	3 (< 1 %)	0	0

Farm R Casaubon
Director Técnico

Farm L Casaubon
Responsable FVG

reproductor y de la mama	Poco frecuentes	Hemorragia vaginal	3 (< 1 %)	0	0
	Poco frecuentes	Metrorragia	1 (< 1 %)	0	0
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Fatiga	415 (36 %)	65 (6 %)	1 (< 1 %)
	Frecuentes	Inflamación de la mucosa	86 (7 %)	5 (< 1 %)	0
	Frecuentes	Astenia	82 (7 %)	20 (2 %)	1 (< 1 %)
	Frecuentes	Edemab	72 (6 %)	1 (< 1 %)	0
	Frecuentes	Dolor torácico	18 (2 %)	2 (< 1 %)	0
	Poco frecuentes	Escalofríos	4 (< 1 %)	0	0
Poco frecuentes	Trastorno en la membrana mucosa	1 (< 1 %)	0	0	

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia (todos los grados)	Reacciones adversas	Todos los Grados n (%)	Grado 3 n (%)	Grado 4 n (%)
Exploraciones complementarias	Muy frecuentes	Incremento de alanina aminotransferasa	246 (21 %)	84 (7 %)	14 (1 %)

Farm R Casaubon
Director Técnico

Farm L Casaubon
Responsable FVG

	Muy frecuentes	Incremento de aspartato aminotransferasa	211 (18 %)	51 (4 %)	10 (< 1 %)
	Frecuentes	Pérdida de peso	96 (8 %)	7 (< 1 %)	0
	Frecuentes	Incremento de bilirubina en sangre	61 (5 %)	6 (< 1 %)	1 (< 1 %)
	Frecuentes	Incremento de creatinina en sangre	55 (5 %)	3 (< 1 %)	0
	Frecuentes	Incremento de lipasa	51 (4 %)	21 (2 %)	7 (< 1 %)
	Frecuentes	Descenso del recuento de leucocitos en sangred	51 (4 %)	3 (< 1 %)	0
	Frecuentes	Incremento de la hormona estimulante de la tiroides en sangre	36 (3 %)	0	0
	Frecuentes	Incremento de amilasa	35 (3 %)	7 (< 1 %)	0
	Frecuentes	Incremento de Gamma-glutamilttransfera-	31 (3 %)	9 (< 1 %)	4 (< 1 %)

Farm R Casaubon
Director Técnico

Farm L Casaubon
Responsable FVG

	sa			
Frecuentes	Incremento de la presión arterial	15 (1 %)	2 (< 1 %)	0
Frecuentes	Incremento de urea en sangre	12 (1 %)	1 (< 1 %)	0
Frecuentes	Prueba de función hepática anormal	12 (1 %)	6 (< 1 %)	1 (< 1 %)
Poco frecuentes	Incremento de las enzimas hepáticas	11 (< 1 %)	4 (< 1 %)	3 (< 1 %)
Poco frecuentes	Descenso de glucosa en sangre	7 (< 1 %)	0	1 (< 1 %)
Poco frecuentes	Prolongación del intervalo QT del electrocardiograma	7 (< 1 %)	2 (< 1 %)	0
Poco frecuentes	Incremento de transaminasas	7 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
Poco frecuentes	Prueba de función tiroidea anormal	3 (< 1 %)	0	0
Poco frecuentes	Incremento de la presión arterial diastólica	2 (< 1 %)	0	0

Farm R Casaubon
Director Técnico

Farm L Casaubon
Responsable FVG

	Poco frecuentes	Incremento de la presión arterial sistólica	1 (< 1 %)	0	0
--	-----------------	---	-----------	---	---

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

Los siguientes términos se han combinado:

- a Dolor abdominal, dolor en la parte superior e inferior del abdomen
- b Edema, edema periférico, edema del ojo, edema localizado y edema de cara
- c Disgeusia, ageusia e hipogeusia
- d Descenso en el recuento de glóbulos blancos, neutrófilos y leucocitos
- e Disminución del apetito y anorexia
- f Disfunción cardíaca, disfunción del ventrículo izquierdo, insuficiencia cardíaca y cardiomiopatía restrictiva
- g Evento tromboembólico venoso, trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar y trombosis

5.- Sobredosis

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

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

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez, Tel.: (011)4962- 6666/2247.

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

Centro de Asistencia Toxicológica de la Plata, Tel.: (0221) 451-5555

"Ante cualquier inconveniente con el producto puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMATresponde 0800-333-1234"

6.- Presentaciones

Farm R Casaubon
Director Técnico

Farm L Casaubon
Responsable FVG



AZINGENIB 400 Comprimidos se presenta en envases por 30 y 60 comprimidos recubiertos para el publico en Frascos de PEAD con tapa a rosca

AZINGENIB 200 Comprimidos se presenta en envases por 30 y 60 comprimidos recubiertos para el publico en Frascos de PEAD con tapa a rosca

MEDICAMENTO MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ESTE MEDICAMENTO DEBE EXPENDERSE BAJO RECETA MEDICA Y NO PUEDE VOLVER A REPETIRSE DE NO MEDIAR UNA NUEVA RECETA

INGERIC SA

Laboratorio de Especialidades Medicinales

Director Técnico: Farm Raúl Casaubon MP 10447

En República Argentina: AvdaTteGral Donato Álvarez 2574 Ciudad de Buenos aires.

Tel: +54-11-4554-3596

www.ingerics.com.ar

Comuniquese con nosotros a través de fvg@ingerics.com.ar

Elaborado en LABORATORIO ECZANE PHARMA SA Laprida 43 Avellaneda Pcia de Buenos Aires



CASAUBON Raul Enrique
CUIL 20134309777
Farm L Casaubon
Director Tecnico



CASAUBON Leandro
CUIL 20339800376



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

Farm L Casaubon
Responsable FVG

PROYECTO DE ENVASE PRIMARIO

AZINGENIB

PAZOPANIB CLORHIDRATO

200 mg

Comprimidos recubiertos

Industria Argentina

Venta Bajo receta Archivada

Lote

Vencimiento

Codigo de Barras

Composición cualitativa y cuantitativa

Cada comprimido contiene 216.7 mg de Pazopanib Clorhidrato (equivalentes a 200 mg de pazopanib base), Excipientes: c.s.p

Conservación: A temperatura ambiente entre 15 y 30°C. Conservar en su envase original.

MEDICAMENTO MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ESTE MEDICAMENTO DEBE EXPENDERSE BAJO RECETA MEDICA Y NO PUEDE VOLVER A REPETIRSE DE NO MEDIAR UNA NUEVA RECETA.

INGERICS SA

Laboratorio de Especialidades Medicinales

Director Técnico: Farm Raúl Casaubon MP 10447

En República Argentina: AvdaTteGral Donato Álvarez 2574 Ciudad de Buenos aires.

Tel: +54-11-4554-3596

www.ingerics.com.ar

Comuníquese con nosotros a través de fvq@ingerics.com.ar

Elaborado en LABORATORIO ECZANE PHARMA SA

Laprida 43 Avellaneda Pcia de Buenos Aires



CASAUBON Raúl Enrique
CUIL 20134309777



CASAUBON Leandro
CUIL 20339800376



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

PROYECTO DE ENVASE PRIMARIO

AZINGENIB

PAZOPANIB CLORHIDRATO

400 mg

Comprimidos recubiertos

Industria Argentina

Venta Bajo receta Archivada

Lote

Vencimiento

Código de Barras

Composición cualitativa y cuantitativa

Cada comprimido contiene 433.4 mg de Pazopanib Clorhidrato (equivalentes a 400 mg de pazopanib base), Excipientes: c.s.p

Conservación: A temperatura ambiente entre 15 y 30°C. Conservar en su envase original.

MEDICAMENTO MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ESTE MEDICAMENTO DEBE EXPENDERSE BAJO RECETA MEDICA Y NO PUEDE VOLVER A REPETIRSE DE NO MEDIAR UNA NUEVA RECETA.

INGERICS SA

Laboratorio de Especialidades Medicinales

Director Técnico: Farm Raúl Casaubon MP 10447

En República Argentina: AvdaTteGraí Donato Álvarez 2574 Ciudad de Buenos aires.

Tel: +54-11-4554-3596

www.ingerics.com.ar

Comuníquese con nosotros a través de fvq@ingerics.com.ar

Elaborado en LABORATORIO ECZANE PHARMA SA

Laprida 43 Avellaneda Pcia de Buenos Aires

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113



anmat

CASAUBON Raul Enrique
CUIL 20134309777



anmat

CASAUBON Leandro
CUIL 20339800376



anmat



PROYECTO DE ENVASE SECUNDARIO

AZINGENIB

PAZOPANIB CLORHIDRATO

200 mg

Comprimidos recubiertos

Industria Argentina

Venta Bajo receta Archivada

Lote

Vencimiento

Codigo de Barras

Composición cualitativa y cuantitativa

Cada comprimido contiene 216.7 mg de Pazopanib Clorhidrato (equivalentes a 200 mg de pazopanib base), Excipientes: c.s.p

Conservación: A temperatura ambiente entre 15 y 30°C. Conservar en su envase original.

MEDICAMENTO MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ESTE MEDICAMENTO DEBE EXPENDERSE BAJO RECETA MEDICA Y NO PUEDE VOLVER A REPETIRSE DE NO MEDIAR UNA NUEVA RECETA.

INGERIC SA

Laboratorio de Especialidades Medicinales

Director Técnico: Farn Raúl Casaubon MP 10447

En República Argentina: AvdaTte Gral Donato Álvarez 2574 Ciudad de Buenos aires.

Tel: +54-11-4554-3596

www.ingerics.com.ar

Comuníquese con nosotros a través de fvq@ingerics.com.ar

Elaborado en LABORATORIO ECZANE PHARMA SA

Laprida 43 Avellaneda Pcia de Buenos Aires

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113



CASAUBON Raul Enrique
CUIL 20134309777



CASAUBON Leandro
CUIL 20339800376





PROYECTO DE ENVASE SECUNDARIO

AZINGENIB

PAZOPANIB CLORHIDRATO

400 mg

Comprimidos recubiertos

Industria Argentina

Venta Bajo receta Archivada

Lote

Vencimiento

Código de Barras

Composición cualitativa y cuantitativa

Cada comprimido contiene 433.4 mg de Pazopanib Clorhidrato (equivalentes a 400 mg de pazopanib base), Excipientes: c.s.p

Conservación: A temperatura ambiente entre 15 y 30°C. Conservar en su envase original.

MEDICAMENTO MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ESTE MEDICAMENTO DEBE EXPENDERSE BAJO RECETA MEDICA Y NO PUEDE VOLVER A REPETIRSE DE NO MEDIAR UNA NUEVA RECETA.

INGERIC SA

Laboratorio de Especialidades Medicinales

Director Técnico: Farm Raúl Casaubon MP 10447

En República Argentina: AvdaTteGral Donato Álvarez 2574 Ciudad de Buenos aires.

Tel: +54-11-4554-3596

www.ingerics.com.ar

Comuníquese con nosotros a través de fvq@ingerics.com.ar

Elaborado en LABORATORIO ECZANE PHARMA SA

Laprida 43 Avellaneda Pcia de Buenos Aires

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113



CASAUBON Raul Enrique
CUIL 20134309777



CASAUBON Leandro
CUIL 20339800376



21 de diciembre de 2016

DISPOSICIÓN N° 13822

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)**

CERTIFICADO N° 58225

**TROQUELES
EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000345-15-9**

Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica

Troquel

PAZOPANIB 200 mg COMO PAZOPANIB CLORHIDRATO 200 216,7 mg - COMPRIMIDO
RECUBIERTO

644584

PAZOPANIB 400 mg COMO PAZOPANIB CLORHIDRATO 400 433,4 mg - COMPRIMIDO
RECUBIERTO

644597



SORRENTINO LLADO Yamila
Ayelén
CUIL 27319639956

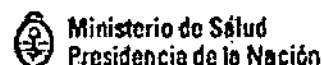
Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480

INAME
Av. Caballeros 1401

INAL
Estados Unidos 25

Edificio Central
Av. de Mayo 669



Buenos Aires, 21 DE DICIEMBRE DE 2016.-

DISPOSICIÓN N° 13822

ANEXO

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)**

CERTIFICADO N° 58225

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

Razón Social: INGERICS SA

Representante en el país: No corresponde.

N° de Legajo de la empresa: 7397

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: AZINGENIB 400

Nombre Genérico (IFA/s): PAZOPANIB

Concentración: 400 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o

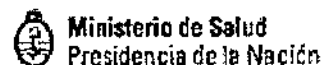
Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Edificio Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA



porcentual

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)

PAZOPANIB 400 mg COMO PAZOPANIB CLORHIDRATO 433,4 mg

Excipiente (s)

CELULOSA MICROCRISTALINA (AVICEL PH 101) 128 mg NÚCLEO 1
ALMIDON GLICOLATO DE SODIO 42,2 mg NÚCLEO 1
PVP K 30 32 mg NÚCLEO 1
ESTEARATO DE MAGNESIO VEGETAL 4,2 mg NÚCLEO 1
ALCOHOL POLIVINILICO 8,2 mg CUBIERTA 1
TALCO 7,87 mg CUBIERTA 1
POLIETILENGLICOL 3350 2,88 mg CUBIERTA 1
DIOXIDO DE TITANIO 0,25 mg CUBIERTA 1
OXIDO DE HIERRO AMARILLO (CI N°77492) 0,26 mg CUBIERTA 1

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: FRASCO PEAD CON TAPA + DESECANTE

Contenido por envase primario: PRESENTACIÓN 30 COMPRIMIDOS: 30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS POR FRASCO DE PEAD

PRESENTACIÓN 60 COMPRIMIDOS: 60 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS POR FRASCO DE PEAD

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: PRESENTACIÓN 30 COMPRIMIDOS: 1 FRASCO DE PEAD CONTENIENDO 30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS POR ENVASE SECUNDARIO

PRESENTACIÓN 60 COMPRIMIDOS: 1 FRASCO DE PEAD CONTENIENDO 60 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS POR ENVASE SECUNDARIO

Presentaciones: 30, 60

Período de vida útil: 24 MESES

Forma de conservación: Desde 15° C hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: No corresponde

FORMA RECONSTITUIDA

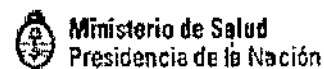
Tel. (+54-11) 4340-0900 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Edificio Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA



Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: L01XE11

Acción terapéutica: AGENTES ANTINEOPLÁSICOS,

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: Carcinoma de Células Renales (CCR) Azingenib 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) Azingenib está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con determinados subtipos de Sarcoma de Tejidos Blandos (STB) avanzado que hayan recibido previamente tratamiento con quimioterapia para tratar su enfermedad metastásica o en aquellos pacientes adultos cuya enfermedad ha progresado en los 12 meses siguientes tras recibir tratamiento neo-adyuvante y/o adyuvante. La eficacia y seguridad solamente se ha establecido para ciertos subtipos histológicos de tumores de STB.

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO ECZANE PHARMA SA	7438/12	LAPRIDA 43	AVELLANEDA - BUENOS AIRES	REPUBLICA ARGENTINA

b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País

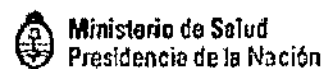
Tel. (+54-11) 4340-0600 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480
{C1093AAP}, CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Edificio Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA



LABORATORIO ECZANE PHARMA SA	7438/12	LAPRIDA 43	AVELLANEDA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA
------------------------------	---------	------------	---------------------------	---------------------

c) Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domíclio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO ECZANE PHARMA SA	7438/12	LAPRIDA 43	AVELLANEDA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

Nombre comercial: AZINGENIB 200

Nombre Genérico (IFA/s): PAZOPANIB

Concentración: 200 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)

PAZOPANIB 200 mg COMO PAZOPANIB CLORHIDRATO 216,7 mg

Excipiente (s)

CELULOSA MICROCRISTALINA (AVICEL PH 101) 64 mg NÚCLEO 1
ALMIDON GLICOLATO DE SODIO 21,2 mg NÚCLEO 1
PVP K 30 16 mg NÚCLEO 1
ESTEARATO DE MAGNESIO VEGETAL 2,1 mg NÚCLEO 1
ALCOHOL POLIVINILICO 4,1 mg CUBIERTA 1
TALCO 3,94 mg CUBIERTA 1
POLIETILENGLICOL 3350 1,44 mg CUBIERTA 1
DIOXIDO DE TITANIO 0,12 mg CUBIERTA 1
OXIDO DE HIERRO ROJO (CI=77491) 0,13 mg CUBIERTA 1

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: FRASCO PEAD CON TAPA + DESECANTE

Contenido por envase primario: PRESENTACIÓN 30 COMPRIMIDOS: 30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS POR FRASCO DE PEAD

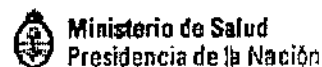
Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480.
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Edificio Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA



PRESENTACIÓN 60 COMPRIMIDOS: 60 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS POR FRASCO DE PEAD

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: PRESENTACIÓN 30 COMPRIMIDOS: 1 FRASCO DE PEAD CONTENIENDO 30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS POR ENVASE SECUNDARIO

PRESENTACIÓN 60 COMPRIMIDOS: 1 FRASCO DE PEAD CONTENIENDO 60 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS POR ENVASE SECUNDARIO

Presentaciones: 30, 60

Período de vida útil: 24 MESES

Forma de conservación: Desde 15° C hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: No corresponde

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: L01XE11

Acción terapéutica: AGENTES ANTINEOPLÁSICOS

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: Carcinoma de Células Renales (CCR) Azingenib 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) Azingenib está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con determinados subtipos de Sarcoma de Tejidos Blandos (STB) avanzado que hayan recibido previamente tratamiento con quimioterapia para tratar su enfermedad metastásica o en aquellos pacientes adultos cuya enfermedad ha progresado en los 12 meses siguientes tras recibir tratamiento neo-adyuvante y/o adyuvante. La eficacia y seguridad

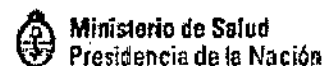
Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Edificio Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA



solamente se ha establecido para ciertos subtipos histológicos de tumores de STB.

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO ECZANE PHARMA SA	7438/12	LAPRIDA 43	AVELLANEDA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO ECZANE PHARMA SA	7438/12	LAPRIDA 43	AVELLANEDA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

c) Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO ECZANE PHARMA SA	7438/12	LAPRIDA 43	AVELLANEDA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

El presente Certificado tendrá una validez de cinco (5) años a partir de la fecha del mismo.

Expediente Nº: 1-0047-2000-000345-15-9

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Edificio Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Edificio Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA