



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

DISPOSICIÓN N°

0722

BUENOS AIRES, 24 ENE 2014

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-002148-13-3 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

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

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

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

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

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



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

**DISPOSICIÓN N° 0722**

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

Que asimismo el referido Instituto informa que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos y de prospectos se consideran aceptables y reúnen los requisitos que contempla la norma legal vigente.

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

8,

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

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

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos nros. 1490/92 y 1271/13.

Por ello;



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

DISPOSICIÓN N°

0722

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

DISPONE:

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

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

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

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



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

DISPOSICIÓN N° 0722

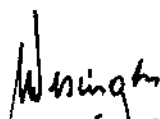
ARTICULO 5º.- Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar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

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

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

EXPEDIENTE N°1-0047-0000-002148-13-3

DISPOSICIÓN N° 0722

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



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

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS DE LA ESPECIALIDAD  
MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE DISPOSICIÓN ANMAT N°:

0722

Nombre comercial: MASICAN.

Nombre/s genérico/s: PAZOPANIB.

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: LABORATORIO VARIFARMA S.A., ERNESTO DE LAS CARRERAS 2469/71, BECCAR, PARTIDO DE SAN ISIDRO, PROVINCIA DE BUENOS AIRES (ELABORACION DEL GRANEL Y ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO); TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., AV. JUAN DE GARAY 842/48, C.A.B.A. (ACONDICIONAMIENTO SECUNDARIO).

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

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: MASICAN.

Clasificación ATC: L01XE11.

Indicación/es autorizada/s: Está indicado para el tratamiento de primera línea del Carcinoma de Células renales avanzado en adultos y para los pacientes con enfermedad avanzada que han recibido tratamiento previo con citoquinas. Está



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

indicado para el tratamiento de pacientes adultos con determinados subtipos de Sarcoma de Partes Blandas avanzado que hayan recibido previamente tratamiento con quimioterapia para tratar su enfermedad metastásica o en aquellos pacientes adultos cuya enfermedad ha progresado en los 12 meses siguientes tras recibir tratamiento neoadyuvante y/o adyuvante.

Concentración/es: 200 mg de PAZOPANIB (COMO CLORHIDRATO).

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica o porcentual:

Genérico/s: PAZOPANIB (COMO CLORHIDRATO) 200 mg.

Excipientes: ACIDO CITRICO 6.9 mg, ESTEARATO DE MAGNESIO 1.6 mg, POLISORBATO 80 3.5 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA 64.1 mg, DIOXIDO DE SILICIO COLIDAL 1.6 mg, POVIDONA K 30 9.6 mg, ALMIDON GLICOLATO DE SODIO 16.0 mg, OPADRY II BLANCO 4.8 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

§ Vía/s de administración: ORAL

Envase/s Primario/s: FRASCO PEAD BLANCO OPACO CON TAPA A ROSCA DE PEAD CON SIST. DE SEGURIDAD PARA NIÑOS

Presentación: 30 y 90 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Contenido por unidad de venta: 30 y 90 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: TEMPERATURA AMBIENTE INFERIOR A 25°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

J M



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

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: MASICAN.

Clasificación ATC: L01XE11.

Indicación/es autorizada/s: Está indicado para el tratamiento de primera línea del Carcinoma de Células renales avanzado en adultos y para los pacientes con enfermedad avanzada que han recibido tratamiento previo con citoquinas. Está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con determinados subtipos de Sarcoma de Partes Blandas avanzado que hayan recibido previamente tratamiento con quimioterapia para tratar su enfermedad metastásica o en aquellos pacientes adultos cuya enfermedad ha progresado en los 12 meses siguientes tras recibir tratamiento neoadyuvante y/o adyuvante.

Concentración/es: 400 mg de PAZOPANIB (COMO CLORHIDRATO).

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica o porcentual:

Genérico/s: PAZOPANIB (COMO CLORHIDRATO) 400 mg.

Excipientes: ACIDO CITRICO 13.8 mg, ESTEARATO DE MAGNESIO 3.2 mg, POLISORBATO 80 7.0 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA 128.2 mg, DIOXIDO DE SILICIO COLIDAL 3.2 mg, POVIDONA K 30 19.2 mg, ALMIDON GLICOLATO DE SODIO 32.0 mg, OPADRY II BLANCO 9.6 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: FRASCO PEAD BLANCO OPACO CON TAPA A ROSCA DE PEAD CON SIST. DE SEGURIDAD PARA NIÑOS



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

Presentación: 30 y 60 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Contenido por unidad de venta: 30 y 60 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

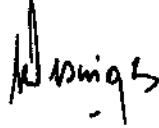
Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: TEMPERATURA AMBIENTE INFERIOR A 25°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

DISPOSICIÓN N°:

**0722**

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





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

ANEXO II

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

De la ESPECIALIDAD MEDICINAL inscrita en el REM mediante

DISPOSICIÓN ANMAT N° 0722

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

072



MASICAN® / PAZOPANIB 200 y 400 mg / Comprimidos recubiertos

**PROYECTO DE PROSPECTO**

**MASICAN®  
PAZOPANIB 200 mg y 400 mg  
Comprimidos recubiertos**

Venta bajo receta archivada  
Industria Argentina

**FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA**

Cada comprimido recubierto de contiene	200 mg	400 mg
Pazopanib clorhidrato	216,7 mg equivalente a 200 mg de Pazopanib base	433,3 mg equivalente a 400 mg de Pazopanib base
Ácido Cítrico	6,9 mg	13,8
Almidón Glicolato de Sodio	16,0 mg	32,0 mg
Celulosa Microcristalina	64,1 mg	128,2 mg
Povidona K30	9,6 mg	19,2 mg
Polisorbato 80	3,5 mg	7,0 mg
Estearato de magnesio	1,6 mg	3,2 mg
Dioxido de Silicio coloidal	1,6 mg	3,2 mg
Opadry II White	4,8 mg	9,6 mg

**ACCIÓN TERAPÉUTICA**


Agente antineoplásico, inhibidor de proteín klnasa  
Clasificación ATC: L01XE11

**INDICACIONES**

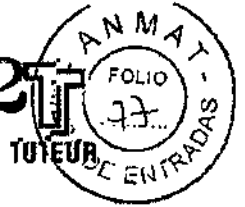
*Carcinoma de Células Renales (CCR)*

MASICAN® 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.

  
Farm. Jorgetina Ferrini  
CA, Directora Técnica  
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

  
Farm. Edgardo Castagna  
Apoderado  
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

072 20



MASICAN® / PAZOPANIB 200 y 400 mg / Comprimidos recubiertos

*Sarcoma de Tejidos Blandos (STB)*

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

La eficacia y seguridad solamente se ha establecido para ciertos subtipos histológicos de tumores de STB (ver PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS).

**ACCIÓN FARMACOLÓGICA**

*Mecanismo de acción*

Pazopanib administrado por vía oral, es un potente inhibidor de la tirosín kinasa (ITK) que inhibe múltiples Receptores del Factor de Crecimiento Vascular Endotelial (VEGFR) 1, 2 y 3, inhibe los Receptores del Factor de Crecimiento Derivado de Plaquetas (PDGFR)  $\alpha$  y  $\beta$ , e inhibe el Receptor del Factor de Células Madre (c-KIT), con valores  $CI_{50}$  de 10, 30, 47, 71, 84 y 74 nM, respectivamente. En experimentos preclínicos, Pazopanib produjo una inhibición dependiente de la dosis, de la autofosforilación inducida por ligando de los receptores VEGFR-2, c-Kit y PDGFR- $\beta$  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.

*Estudios clínicos*

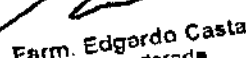
**Carcinoma de Células Renales (CCR)**

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

Del total de 435 pacientes en este ensayo, 233 pacientes no habían recibido tratamiento previo y 202 eran pacientes en segunda línea que recibieron un tratamiento previo con IL-2 o INF $\alpha$ . El estado funcional de los pacientes (ECOG) fue similar entre los grupos de Pazopanib y placebo (ECOG 0: 42% vs. 41%; ECOG 1: 58% vs. 59%). La mayoría de los pacientes tenían factores de pronóstico MSKCC (Memorial Sloan Kettering Cancer Centre) / Motzer, favorables (39 %) o intermedios (54 %). Todos los pacientes presentaron histología de células claras o predominante histología de células claras. Aproximadamente la mitad de los pacientes tenían 3 o más órganos implicados en su enfermedad y la mayoría de los pacientes presentaban el pulmón (74 %), y/o los ganglios linfáticos (54%) como localización metastásica de la enfermedad en la situación inicial.

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

  
Farm. Jorgelina Ferrini  
Co - Directora Técnica  
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

  
Farm. Edgardo Castagna  
Apoderado  
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

072 2



**MASICAN® / PAZOPANIB 200 y 400 mg / Comprimidos recubiertos**

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

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

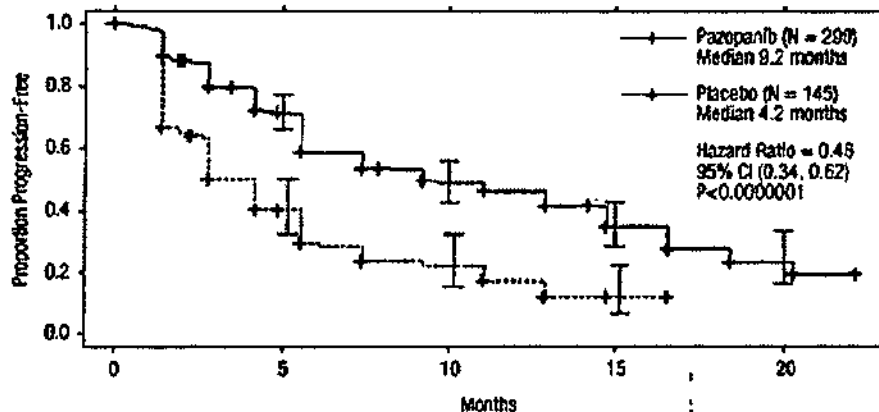
Tabla 1: Resultados de eficacia global en CCR por una evaluación independiente

Variables/Población de estudio	Pazopanib	Placebo	HR (IC 95 %)	Valor de P (one-sided)
SLP ITT global* Mediana (meses)	N = 290 9,2	N = 145 4,2	0,46 (0,34; 0,62)	< 0,0000001
Tasa de respuesta % (IC 95 %)	N = 290 30 (25,1;35,6)	N = 145 3 (0,5; 6,4)	-	< 0,001

HR = Hazard ratio; ITT = intención de tratar; SLP = supervivencia libre de progresión.

\* - Poblaciones que no han recibido tratamiento previo y pretratadas con citoquinas.

Figura 1 Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia libre de progresión según una evaluación independiente para la población global (Poblaciones que no han recibido tratamiento previo y poblaciones pretratadas con citoquinas)



Eje horizontal: Meses; Eje vertical: Porcentaje Libre de Progresión. Pazopanib (N = 290) Mediana de 9,2 meses; Placebo (N = 145) Mediana de 4,2 meses; Hazard ratio = 0,46; IC 95 % (0,34; 0,62), P < 0,0000001

  
Farm. Jorgelina Ferrini  
Co-Directora Técnica  
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

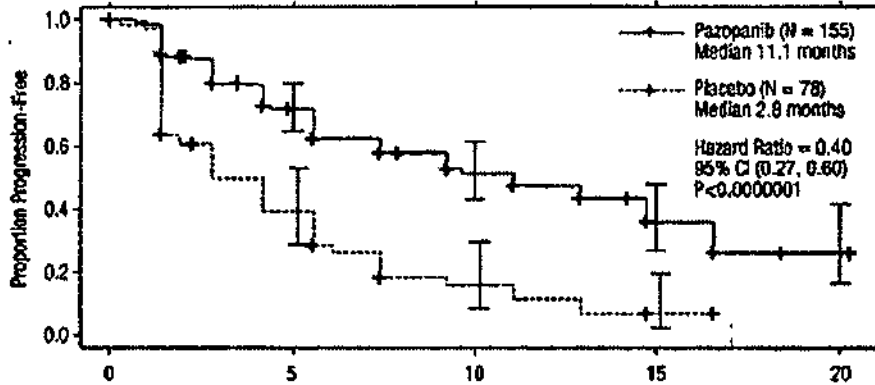
  
Farm. Edgardo Castagna  
Apoderado  
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

0722



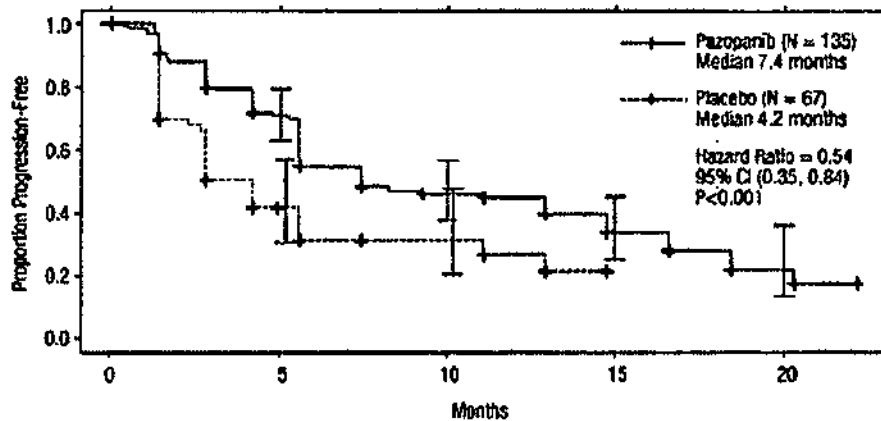
MASICAN® / PAZOPANIB 200 y 400 mg / Comprimidos recubiertos

Figura 2 Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia libre de progresión según una evaluación independiente para la población global que no ha recibido tratamiento previo



Eje horizontal: Meses; Eje vertical: Porcentaje Libre de Progresión. Pazopanib (N = 155) Mediana de 11,1 meses; Placebo (N = 78) Mediana de 2,8 meses; Hazard ratio = 0,40; IC 95 % (0,27; 0,60), P < 0,000001

Figura 3 Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia libre de progresión según una evaluación independiente para la población pretratada con citoquinas



Eje horizontal: Meses; Eje vertical: Porcentaje Libre de Progresión. Pazopanib (N = 135) Mediana de 7,4 meses; Placebo (N = 67) Mediana de 4,2 meses; Hazard ratio = 0,54; IC 95 % (0,35; 0,84), P < 0,001

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

Los datos de la mediana de la supervivencia global (SG) especificados en el protocolo como análisis final de supervivencia fueron 22,9 meses y 20,5 meses [HR = 0,91 (IC 95 %: 0,71 - 1,16; p = 0,224)] para los pacientes aleatorizados en el brazo de Pazopanib y placebo respectivamente. Los resultados de SG están sujetos a posibles sesgos ya que el 54% de los pacientes en el brazo placebo recibieron Pazopanib en la parte de extensión del estudio tras progresión de la enfermedad. El 66% de los pacientes en el brazo del placebo recibieron tratamiento al finalizar el estudio en comparación con el 30 % de los pacientes en el brazo de Pazopanib.

  
Farm. Jorgelina Ferrini  
Co-Directora Técnica  
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

  
Farm. Edgardo Castagna  
Apoderado  
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

0722



MASICAN® / PAZOPANIB 200 y 400 mg / Comprimidos recubiertos

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

En un ensayo Fase 2 de 225 pacientes con Carcinoma de Células Renales localmente recurrente o metastásico, la tasa de respuesta objetiva fue del 35 % y la mediana de la duración de la respuesta fue de 68 semanas, según la revisión independiente. La mediana de la SLP fue de 11,9 meses.

**Sarcoma de Tejidos Blandos (STB)**

La eficacia y seguridad de Pazopanib en STB fue evaluada en un estudio pivotal de fase III, multicéntrico, randomizado, doble ciego, controlado con placebo. Un total de 369 pacientes con STB avanzado fueron randomizados para recibir 800 mg de Pazopanib una vez al día o placebo.

De forma general, solamente se permitió participar en el estudio a aquellos pacientes con determinados subtipos histológicos de STB. Por lo tanto la eficacia y seguridad de Pazopanib sólo se puede considerar establecida para esos subtipos de STB y el tratamiento con Pazopanib se debe restringir a dichos subtipos de STB.

Los siguientes tipos de tumores fueron incluidos:

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

Los siguientes tipos de tumores fueron excluidos:

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


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

Los otros principales criterios de inclusión del estudio fueron: evidencias histológicas de STB maligno de grado alto o intermedio y enfermedad progresiva durante los 6 meses de tratamiento para la enfermedad metastásica, o recurrente durante 12 meses de tratamiento neo/adyuvante.

El 98 % de los sujetos habían recibido doxorubicina anteriormente, el 70 % ifosfamida y el 65 % de los sujetos habían recibido al menos 3 o más fármacos quimioterápicos antes de incluirse en el estudio.

Los pacientes fueron estratificados por factores de la escala de evaluación del estado funcional de la OMS (WHO PS) (0 o 1) al inicio del estudio y por el número de líneas de tratamiento sistémico previo que recibieron para enfermedad avanzada (0 o 1 vs 2 o más). En cada grupo de tratamiento hubo un porcentaje ligeramente superior de

Farm.   
Co-Directora Técnica  
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

Farm.   
Apoderada  
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

0722



**MASICAN® / PAZOPANIB 200 y 400 mg / Comprimidos recubiertos**

sujetos que recibieron más de 2 líneas de tratamiento sistémico previo para enfermedad avanzada (58% y 55% para los brazos de placebo y Pazopanib respectivamente) comparado con aquellos que recibieron 0 o 1 línea de tratamiento sistémico previo (42% y 45% para los brazos de placebo y Pazopanib respectivamente). La mediana de la duración del seguimiento de sujetos (definida desde la fecha de randomización a la fecha de la última visita o la muerte) fue similar en ambos grupos de tratamiento (9,36 meses para placebo [rango de 0,69 a 23,0 meses] y 10,04 meses para Pazopanib [rango de 0,2 a 24,3 meses]).

El objetivo primario del estudio clínico fue la supervivencia libre de progresión (SLP evaluada mediante una revisión radiológica independiente); entre las variables secundarias se incluyeron la supervivencia global (SG), la tasa respuesta global y la duración de la respuesta.

Tabla 2: Resultados de eficacia global en STB por una evaluación independiente

Variables primarias / población del estudio	Pazopanib	Placebo	HR (IC 95 %)	Valor de P (dos lados)
<b>SLP</b>				
ITT Global	N = 246	N = 123	0,35 (0,26; 0,48)	< 0,001
Mediana (semanas)	20,0	7,0		
Leiomiocarcinoma	N = 109	N = 49	0,37 (0,23; 0,60)	< 0,001
Mediana (semanas)	20,1	8,1		
Sarcoma sinovial subgrupos	N = 25	N = 13	0,43 (0,19; 0,98)	0,005
Mediana (semanas)	17,9	4,1		
"Otros subgrupos de STB"	N = 112	N = 61	0,39 (0,25; 0,60)	< 0,001
Mediana (semanas)	20,1	4,3		
<b>SG</b>				
ITT Global	N = 246	N = 123	0,87 (0,67; 1,12)	0,256
Mediana (meses)	12,6	10,7		
Leiomiocarcinoma*	N = 109	N = 49	0,84 (0,56; 1,28)	0,363
Mediana (meses)	16,7	14,1		
<b>SG</b>				
Sarcoma sinovial subgrupos*	N = 25	N = 13	1,62 (0,79; 3,33)	0,115
Mediana (meses)	8,7	21,6		
"Otros subgrupos de STC"	N = 112	N = 61	0,84 (0,59; 1,21)	0,325
Mediana (meses)	10,3	9,5		
<b>Tasas de respuesta (RC+RP)</b>				
% (IC 95 %)	4 (2,3; 7,9)	0 (0,0; 3,0)		
<b>Duración de la respuesta</b>				
Mediana (semanas) (IC 95 %)	38,9 (16,7; 40,0)			

HR = Hazard ratio; ITT = Población por intención de tratar; SLP = Supervivencia libre de progresión; RC = Respuesta completa; RP = Respuesta parcial. SG = Supervivencia global

  
**Farm. Jorgelina Ferrini**  
 Co - Directora Técnica  
 TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

  
**Farm. Edgardo Castagna**  
 Apoderado  
 TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

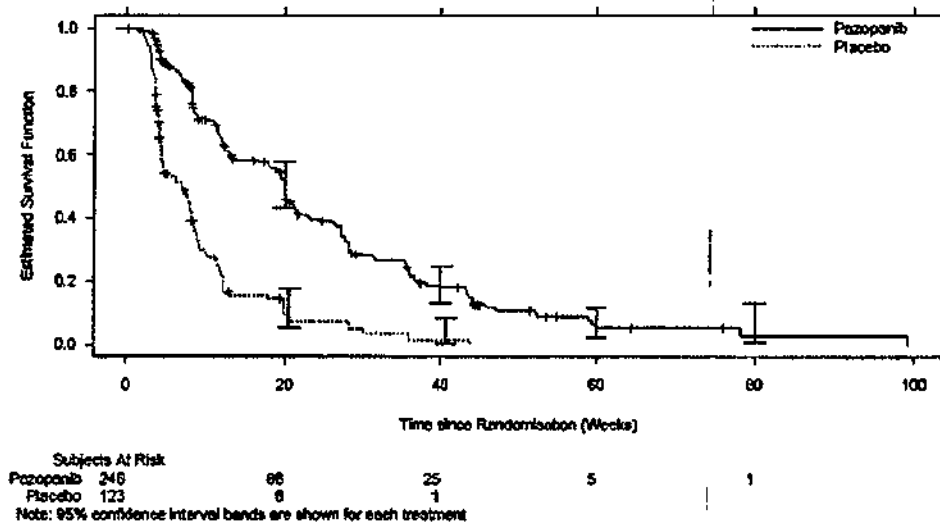


**MASICAN® / PAZOPANIB 200 y 400 mg / Comprimidos recubiertos**

\* La supervivencia global para los respectivos subgrupos histológicos de STB (leiomiocarcinoma, sarcoma sinovial y "otros" STB) debe ser interpretada con precaución debido al reducido número de sujetos y los amplios intervalos de confianza.

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

Figura 4: Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia libre de progresión en STB según una evaluación independiente para la población global total



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

**Población pediátrica**

La Agencia Europea del Medicamento (EMA) ha eximido de la obligación de presentar los resultados de los estudios con Pazopanib en todos los subgrupos de población pediátrica en el tratamiento del carcinoma de riñón y de pelvis renal (excluyendo nefroblastoma, nefroblastomatosis, sarcoma de células claras, nefroma mesoblástico, carcinoma medular renal y tumor rabdoide del riñón).


La Agencia Europea del Medicamento ha aplazado la obligación de presentar los resultados de los estudios con Pazopanib en uno o más subgrupos de población pediátrica en el tratamiento de rabiomiosarcoma, sarcoma de tejidos blandos de tipo no rabiomiosarcoma y la familia de tumores de tipo sárcoma de Ewing. (Ver POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN para mayor información acerca del uso pediátrico)

**FARMACOCINÉTICA**

**Absorción**

Tras la administración oral de una dosis única de 800 mg de Pazopanib a pacientes con tumores sólidos, se obtuvo la concentración plasmática máxima ( $C_{max}$ ) de aproximadamente  $19 \pm 13 \mu\text{g/ml}$  tras una mediana de 3,5 horas (intervalo 1,0-11,9 horas) y se obtuvo un  $AUC_{0-\infty}$  de aproximadamente  $650 \pm 500 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ . La dosis diaria

  
 Farm. Jorgelina Ferrini  
 Co - Directora Técnica  
 TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

  
 Farm. Edgardo Castagna  
 Apoderado  
 TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.



0722



MASICAN® / PAZOPANIB 200 y 400 mg / Comprimidos recubiertos

produjo un aumento de entre 1,23 a 4 veces el AUC<sub>0-T</sub>. No hubo un aumento constante en el AUC o en la C<sub>max</sub> 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<sub>max</sub> 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 (ver POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN).

La administración de un comprimido triturado de 400 mg de Pazopanib aumentó el AUC<sub>(0-72)</sub> en un 46 % y la C<sub>max</sub> aproximadamente 2 veces y disminuyó la t<sub>max</sub> aproximadamente 2 horas en comparación con la administración de un comprimido entero. Estos resultados indican que la biodisponibilidad y la velocidad de absorción oral de Pazopanib aumentan tras la administración de comprimidos triturados en relación con la administración de comprimidos enteros (ver POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN).

*Distribución*

La unión de Pazopanib a proteínas plasmáticas humanas *in vivo* fue mayor del 99 %, independientemente de la concentración, en el intervalo de 10-100 µg/ml. Los estudios *in vitro* sugieren que Pazopanib es sustrato de 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 (ver POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN).

Farm. Jorgelina Ferrin,  
Co - Directora Técnica  
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

Farm. Edgardo Castagna  
Apoderado  
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

0722



**MASICAN® / PAZOPANIB 200 y 400 mg / Comprimidos recubiertos**

**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 [límite superior normal] 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 3). En pacientes con alteraciones leves de las pruebas hepáticas en suero, la dosis recomendada es de 800 mg de Pazopanib una vez al día (ver POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN).

**Insuficiencia hepática 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 (ver POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN).

**Insuficiencia hepática 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) (ver POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN).

Tabla 3: 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 normal	800 mg una vez al día	52,0 (17,1-85,7)	888,2 (345,5-1482)	800 mg una vez al día
Insuficiencia 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

***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

Farm. *Jorgelina Ferrini*  
Co-Directora Técnica  
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

Farm. *Edgardo Castagna*  
Apoderado  
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

007222



MASICAN® / PAZOPANIB 200 y 400 mg / Comprimidos recubiertos

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 recién nacidas desde el día 9 hasta el día 21 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 recién nacidas desde el día 21 hasta el día 62 después del parto, los hallazgos toxicológicos fueron semejantes a los vistos en ratas adultas a exposiciones comparables. Los pacientes humanos pediátricos presentan mayor riesgo de padecer efectos en los huesos y los dientes al compararlos con pacientes adultos, dado que estos cambios, entre los que se incluyen inhibición del crecimiento (extremidades acortadas), fragilidad en los huesos y remodelación de los dientes, se presentaron en ratas juveniles a dosis  $\geq 10$  mg/Kg/día (aproximadamente igual a 0,1 - 0,2 veces la exposición clínica según el AUC en humanos adultos) (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO).

*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 postimplantación aumentada, resorciones tempranas, mortalidad embrional, disminución del peso corporal fetal y malformación cardiovascular. En roedores también se observó disminución del cuerpo lúteo, aumento de quistes y atrofia de ovarios. En un estudio de fertilidad en ratas macho no hubo efecto sobre el apareamiento o la fertilidad, pero se observaron disminuciones en el peso del testículo y del epidídimo, con reducciones en las tasas de producción de espermatozoides, movilidad del espermatozoide y concentraciones de espermatozoides testicular, observados a exposiciones 0,3 veces la exposición en humanos en base al 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.

  
Farm. Jorgelina Ferrer  
Co - Directora técnica  
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

  
Farm. Edgardo Castagna  
Apoderado  
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

0722



MASICAN® / PAZOPANIB 200 y 400 mg / Comprimidos recubiertos

## **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**

El tratamiento con MASICAN 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 (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO; y DATOS PRECLÍNICOS DE SEGURIDAD).

No se ha establecido la eficacia y seguridad de Pazopanib en niños entre los 2 y los 18 años (ver ACCIÓN FARMACOLÓGICA). No se dispone de datos.

#### Pacientes de edad avanzada

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

#### Insuficiencia renal

Es poco probable que la insuficiencia renal tenga un efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de Pazopanib debido a la baja excreción renal de Pazopanib y sus metabolitos (ver FARMACOCINÉTICA). 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.

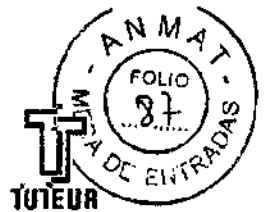
#### Insuficiencia hepática

Las recomendaciones posológicas en pacientes con insuficiencia hepática están basadas en los estudios farmacocinéticos de Pazopanib en pacientes con diferentes grados de disfunción hepática (ver FARMACOCINÉTICA). 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

  
Farm. Jorgelina Ferrini  
Co - Directora Técnica  
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

  
Farm. Edgardo Castagna  
Apoderado  
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

0722



**MASICAN® / PAZOPANIB 200 y 400 mg / Comprimidos recubiertos**

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) (ver FARMACOCINÉTICA).

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

#### **MODO DE ADMINISTRACIÓN**

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

#### **CONTRAINDICACIONES**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes de la formulación.

#### **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) (ver POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN y FARMACOCINÉTICA).

Pazopanib no se recomienda en pacientes con insuficiencia hepática grave (bilirrubina total > 3 x LSN independientemente de los niveles de ALT) (ver secciones POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN y FARMACOCINÉTICA). 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.

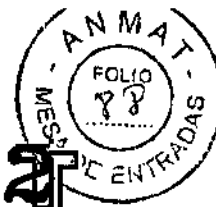
En ensayos clínicos con Pazopanib, se observó un incremento de las transaminasas séricas (ALT, AST) y de la bilirrubina (ver REACCIONES ADVERSAS). Se han notificado incrementos aislados de ALT y AST, que en la mayoría de los casos, no presentaron elevaciones concomitantes de fosfatasa alcalina o bilirrubina.

Se deben monitorear las pruebas hepáticas en suero antes de iniciar el tratamiento con Pazopanib y al menos una vez cada 4 semanas durante los 4 primeros meses de tratamiento, y según esté clínicamente indicado. Después de este período deben continuar con una monitorización periódica.

Farm.  Ferrini  
Co - Directora Técnica  
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

Farm.  Castagna  
Apoderado  
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

12



072

TUTEUR

MASICAN® / PAZOPANIB 200 y 400 mg / Comprimidos recubiertos

- Los pacientes con elevaciones aisladas de transaminasas  $\leq 8$  X límite superior de la normalidad (LSN) pueden 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
- Los pacientes con las transaminasas  $> 8$  X LSN deben interrumpir el tratamiento con Pazopanib hasta que vuelvan al Grado 1 o a la situación inicial. Si el beneficio potencial de reiniciar el tratamiento con Pazopanib se considera mayor que el riesgo de hepatotoxicidad, se debe reiniciar el tratamiento con Pazopanib con una dosis reducida y revisar los análisis del suero hepático semanalmente durante 8 semanas (ver POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN). Si después de reiniciar el tratamiento con Pazopanib se repiten las elevaciones de transaminasas  $> 3$  X LSN, se debe interrumpir el tratamiento con Pazopanib.
- Si se producen simultáneamente elevaciones de las transaminasas  $> 3$  X LSN con elevaciones de bilirrubina  $> 2$  X LSN, se debe realizar un fraccionamiento de la bilirrubina. Si la bilirrubina directa (conjugada) es  $> 35$  % de la bilirrubina total, se debe interrumpir el tratamiento con Pazopanib.

El uso concomitante de Pazopanib y simvastatina incrementa el riesgo de elevaciones en la ALT (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO) 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 monitorear la hipertensión de los pacientes y controlar frecuentemente su presión arterial al poco tiempo de iniciar el tratamiento con Pazopanib (no más de una semana después).


Niveles elevados de presión arterial (tensión arterial sistólica  $\geq 150$  o tensión arterial diastólica  $\geq 100$  mm Hg) se produjeron al principio del curso del tratamiento con Pazopanib (aproximadamente el 40 % de los casos se produjeron antes del día 9 y aproximadamente el 90 % de los casos sucedieron en las primeras 18 semanas). Se debe monitorear la tensión arterial y tratarla inmediatamente utilizando una combinación de terapia antihipertensiva y modificaciones de la dosis de Pazopanib (interrupción y reinicio con dosis reducida siguiendo el criterio clínico) (ver POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN y REACCIONES ADVERSAS). Se debe interrumpir el tratamiento con Pazopanib si existen evidencias de que persisten los valores elevados de tensión arterial (140/90 mmHg) o si la hipertensión arterial es grave y persiste a pesar de la terapia antihipertensiva y la reducción de dosis de 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 (ver REACCIONES ADVERSAS). Se notificó fallo cardíaco congestivo en 2 de los 382 sujetos (0,5 %) de

  
Farm. Jorgelina Ferrini  
Co - Directora Técnica  
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

  
Farm. Edgardo Castagna  
Apoderado  
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

0722



MASICAN® / PAZOPANIB 200 y 400 mg / Comprimidos recubiertos

la población con STB. En sujetos a los que les realizaron mediciones tras iniciar el ensayo clínico, se detectaron disminuciones de la FEVI de un 11 % (15/140) en el brazo de Pazopanib comparado con el 3 % (1/39) en el brazo del placebo.

Factores de riesgo: 13 de los 15 sujetos en el brazo de Pazopanib del estudio de fase III en STB presentaron hipertensión simultáneamente, la cual pudo exacerbar la disfunción cardíaca en pacientes con riesgos a través de un incremento de la poscarga cardíaca. El 99 % de los pacientes (243/246) reclutados en el estudio de fase III en STB, incluyendo los 15 sujetos con hipertensión, recibieron antraciclinas. El tratamiento previo con antraciclinas puede ser un factor de riesgo de disfunción cardíaca.

Resultados: 4 de los 15 sujetos se recuperaron completamente (5% inicial) y 5 tuvieron una recuperación parcial (dentro del rango normal, pero > 5% por debajo del valor inicial). Un sujeto no se recuperó y no se dispone de los datos de seguimiento de los otros 5 sujetos.

Manejo: el tratamiento de la hipertensión se debe combinar con interrupciones y/o reducciones de la dosis de Pazopanib en pacientes con disminuciones significantes de la FEVI, como indica la práctica clínica.

Se debe monitorear 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 (ver REACCIONES ADVERSAS). Pazopanib se debe utilizar con precaución en pacientes con un historial de prolongación del intervalo QT, en pacientes que tomen antiarrítmicos u otros medicamentos que puedan prolongar el intervalo QT y en aquellos con una importante enfermedad cardíaca preexistente.

Mientras se esté utilizando Pazopanib se recomienda la monitorización basal y periódica de los electrocardiogramas y el mantenimiento de los niveles de electrolitos (ej. 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 (ver REACCIONES ADVERSAS). Pazopanib se debe usar con precaución en pacientes que presenten un mayor riesgo de padecer cualquiera de estos acontecimientos. Se debe tomar una decisión en cuanto al tratamiento en base a la evaluación individual del beneficio/riesgo de los pacientes.

Acontecimientos tromboembólicos venosos

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

Acontecimientos hemorrágicos

  
Farm. Jorgelina Ferrini  
Co - Directora Técnica  
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

  
Farm. Edgardo Castagna  
Apoderado  
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

0722



MASICAN® / PAZOPANIB 200 y 400 mg / Comprimidos recubiertos

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

Perforaciones gastrointestinales y fistula

En ensayos clínicos con Pazopanib se han producido casos de perforación gastrointestinal o fistula (ver REACCIONES ADVERSAS). Pazopanib se debe utilizar con precaución en pacientes con riesgo de perforaciones gastrointestinales o fistula.

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 Vascular Endotelial (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 (ver REACCIONES ADVERSAS). Se recomienda analizar en el laboratorio los valores de referencia de la función tiroidea y los pacientes con hipotiroidismo deben ser tratados según la práctica médica estándar antes de iniciar el tratamiento con Pazopanib. Se debe vigilar estrechamente a todos los pacientes para detectar signos y síntomas de disfunción tiroidea durante el tratamiento con Pazopanib. Se debe realizar un seguimiento periódico de la función tiroidea y tratarla como una práctica médica estándar.

Proteinuria

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

Neumotórax

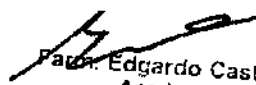
En los estudios clínicos con Pazopanib en sarcoma de tejidos blandos avanzado, se han producido acontecimientos de neumotórax (ver REACCIONES ADVERSAS). Se debe vigilar muy de cerca a los pacientes que estén siendo tratados con Pazopanib para detectar signos y síntomas de neumotórax.

Población pediátrica

Debido a que el mecanismo de acción de Pazopanib puede afectar gravemente al desarrollo y la maduración de los órganos de roedores durante el primer desarrollo postnatal (ver DATOS PRECLÍNICOS DE SEGURIDAD), Pazopanib no se debe administrar a pacientes pediátricos menores de 2 años.

Infecciones

  
Fanny Jorgelina Ferrini  
Co - Directora Técnica  
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

  
Edgardo Castagna  
Abogado  
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.



0722



MASICAN® / PAZOPANIB 200 y 400 mg / Comprimidos recubiertos

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

Combinación con otros tratamientos anticancerígenos sistémicos

Los ensayos clínicos de Pazopanib en combinación con perimetrexed (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.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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.

La administración concomitante de Pazopanib (400 mg una vez al día) con un inhibidor potente de CYP3A4 y P-gp, ketoconazol (400 mg una vez al día) durante 5 días consecutivos, produjo un incremento medio del AUC<sub>(0-24)</sub> y de la C<sub>max</sub> 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 C<sub>max</sub> (rango de medias de 27,5 a 58,1 µg/ml) y AUC<sub>(0-24)</sub> (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 C<sub>max</sub> 59,2 µg/ml, media de AUC<sub>(0-24)</sub> 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 pueden 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.

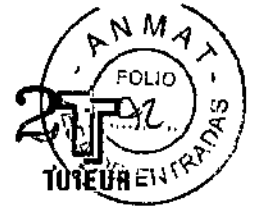
La administración de 1.500 mg de lapatinib (sustrato e inhibidor débil de CYP3A4 y P-gp y potente inhibidor de BCRP) con 800 mg de Pazopanib produjo un incremento de aproximadamente un 50% a un 60% en la media del AUC<sub>(0-24)</sub> y la C<sub>max</sub> de Pazopanib, comparado con la administración 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

  
Farm. Jorgelina Ferrer  
Co - Directora Técnica  
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

  
Farm. Edgardo Castagna  
Asesorado  
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

072



**MASICAN® / PAZOPANIB 200 y 400 mg / Comprimidos recubiertos**

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 (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO). Si no se dispone de una alternativa médica aceptable diferente de un inhibidor potente de CYP3A4, se debe reducir la dosis de Pazopanib a 400 mg al día durante la administración concomitante. En estos casos se debe prestar especial atención a las reacciones adversas relacionadas con el fármaco, y pueden plantearse reducciones de dosis adicionales si se observan posibles reacciones adversas relacionadas con el fármaco.

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

*Inductores de CYP3A4, P-gp, BCRP:*

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

*Efectos de Pazopanib sobre otros medicamentos*

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

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

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

*Efecto del uso concomitante de Pazopanib y simvastatina*

  
Farm. Jorgelina Ferrini  
Co-Directora Técnica  
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

  
Farm. Edgardo Castagna  
Farmacólogo  
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

MASICAN® / PAZOPANIB 200 y 400 mg / Comprimidos recubiertos

El uso concomitante de Pazopanib y simvastatina incrementa la incidencia de elevaciones de ALT. Los resultados procedentes de un metaanálisis 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 (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO). Además, el uso concomitante de Pazopanib y otras estatinas se debe realizar con precaución ya que actualmente los datos disponibles son insuficientes para evaluar su impacto en los niveles de ALT. No se puede descartar que Pazopanib afecte a la farmacocinética de otras estatinas (por ej.: atorvastatina, fluvastatina, pravastatina, rosuvastatina).

*Efecto de los alimentos sobre Pazopanib*

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

*Medicamentos que aumentan el pH gástrico*

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

Fertilidad, embarazo y lactancia

*Embarazo*

No existen datos adecuados del uso de Pazopanib en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva (ver DATOS PRECLÍNICOS DE SEGURIDAD). 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 quedar embarazadas durante el tratamiento con Pazopanib.

*Lactancia*

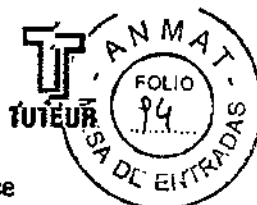


Farm. Jorgelina Ferrini  
Co - Directora Técnica  
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.



Farm. Edgardo Castagna  
Apoderado  
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

0722



MASICAN® / PAZOPANIB 200 y 400 mg / Comprimidos recubiertos

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 (ver DATOS PRECLÍNICOS DE SEGURIDAD).

#### Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

## REACCIONES ADVERSAS

### *Resumen del perfil de seguridad*

Los datos agrupados procedentes del estudio pivotal en CCR (n=290), el estudio de extensión (n=71) y el estudio complementario de Fase II (n=225), fueron analizados en la evaluación global de seguridad y tolerabilidad de Pazopanib (total n=586) en pacientes con CCR (ver ACCIÓN FARMACOLÓGICA).

Los datos agrupados procedentes del estudio pivotal en STB (n=369) y el estudio complementario Fase II (n=142) fueron analizados en la evaluación global de seguridad y tolerabilidad de Pazopanib (población total de seguridad n=382) en sujetos con STB (ver ACCIÓN FARMACOLÓGICA).

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

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

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

Farm. Jorgelina Ferrini  
Co - Directora Técnica  
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

Farm. Edgardo Castagna  
Apoderado  
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

0722



**MASICAN® / PAZOPANIB 200 y 400 mg / Comprimidos recubiertos**

Las reacciones adversas relacionadas con el tratamiento, en todos los grados, que fueron notificadas en sujetos con CCR y STB o durante el período 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	≥1/10
Frecuentes	≥1/100 a <1/10
Poco frecuentes	≥1/1.000 a <1/100
Raras	≥1/10.000 a <1/1.000
Muy raras	<1/10.000
No conocida	(no puede estimarse a partir de los datos disponibles)


Las categorías han sido asignadas en base a las frecuencias absolutas procedentes de los datos de estudios clínicos. 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.

**Listado de reacciones adversas**

**Tabla 1: Reacciones adversas relacionadas con el tratamiento notificadas en los estudios en CCR (n=586) o durante el período postcomercialización**

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
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Frecuentes	Trombocitopenia	25 (4 %)	3 (< 1 %)	3 (< 1 %)
	Frecuentes	Neutropenia	17 (3 %)	4 (< 1 %)	2 (< 1 %)
	Frecuentes	Leucopenia	14 (2 %)	1 (< 1 %)	0
Trastornos endócrinos	Frecuentes	Hipotiroidismo	23 (4 %)	0	0
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Muy frecuentes	Disminución del apetito	122 (21 %)	6 (1 %)	0
	Poco frecuentes	Hipofosfatemia	4 (< 1 %)	2 (< 1 %)	0
	Poco frecuentes	Hipomagnesemia	3 (< 1 %)	0	0
Trastornos del Sistema Nervioso	Muy frecuentes	Disgeusia <sup>c</sup>	92 (16 %)	0	0
	Frecuentes	Cefalea	41 (7 %)	0	0
	Frecuentes	Mareo	19 (3 %)	0	1 (< 1 %)
	Frecuentes	Letargia	12 (2 %)	1 (< 1 %)	0
	Frecuentes	Parestesia	12 (2 %)	2 (< 1 %)	0
	Poco frecuentes	Neuropatía sensorial periférica	5 (< 1 %)	0	0
	Poco frecuentes	Hipoestesia	4 (< 1 %)	0	0
	Poco frecuentes	Accidente isquémico transitorio	3 (< 1 %)	2 (< 1 %)	0

  
**Farm. Jorgelina Ferrini**  
 Co-Directora Técnica  
 TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

  
**Farm. Edgardo Castagna**  
 Apoderado  
 TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

0722



MASICAN® / PAZOPANIB 200 y 400 mg / Comprimidos recubiertos

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia (todos los grados)	Reacciones Adversas	Todos los Grados n (%)	Grado 3 n (%)	Grado 4 n (%)
	Poco frecuentes	Accidente cerebrovascular	1 (< 1 %)	0	1 (< 1 %)
	Poco frecuentes	Ictus isquémico	1 (< 1 %)	0	0
<b>Trastornos oculares</b>	Poco frecuentes	Alteración del color de las pestañas	3 (< 1 %)	0	0
<b>Trastornos cardíacos</b>	Poco frecuentes	Bradicardia	3 (< 1 %)	0	0
	Poco frecuentes	Disfunción cardíaca	4 (< 1 %)	1 (< 1 %)	1 (< 1 %)
	Poco frecuentes	Infarto de miocardio	2 (< 1 %)	0	2 (< 1 %)
	Poco frecuentes	Isquemia de miocardio	1 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
<b>Trastornos vasculares</b>	Muy frecuentes	Hipertensión	225 (38 %)	34 (6 %)	0
	Frecuentes	Sofocos	11 (2 %)	0	0
	Poco frecuentes	Rubefacción	5 (< 1 %)	0	0
	Poco frecuentes	Hemorragia	1 (< 1 %)	0	0
	Poco frecuentes	Crisis hipertensiva	1 (< 1 %)	0	1 (< 1 %)
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	Frecuentes	Epistaxis	16 (3 %)	0	0
	Frecuentes	Disfonía	15 (3 %)	0	0
	Poco frecuentes	Embolia Pulmonar	4 (< 1 %)	1 (< 1 %)	3 (< 1 %)
	Poco frecuentes	Hemoptisis	3 (< 1 %)	0	0
	Poco frecuentes	Hemorragia pulmonar	1 (< 1 %)	0	0
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	Muy frecuentes	Diarrea	286 (49 %)	19 (3 %)	2 (< 1 %)
	Muy frecuentes	Náuseas	161 (27 %)	3 (< 1 %)	0
	Muy frecuentes	Vómitos	89 (15 %)	7 (1 %)	1 (< 1 %)
	Muy frecuentes	Dolor abdominal <sup>a</sup>	60 (10 %)	8 (1 %)	0
	Frecuentes	Dispepsia	24 (4 %)	2 (< 1 %)	0
	Frecuentes	Estomatitis	24 (4 %)	0	0
	Frecuentes	Fiatulencia	20 (3 %)	0	0
	Frecuentes	Distensión abdominal	15 (3 %)	0	0
	Poco frecuentes	Ulceración de la boca	4 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
	Poco frecuentes	Movimientos intestinales frecuentes	3 (< 1 %)	0	0
	Poco frecuentes	Hemorragia gastrointestinal	3 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
	Poco frecuentes	Hemorragia rectal	3 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
	Poco frecuentes	Perforación del Intestino grueso	2 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
	Poco frecuentes	Hemorragia bucal	2 (< 1 %)	0	0
	Poco frecuentes	Fístula enterocutánea	1 (< 1 %)	0	0
	Poco frecuentes	Hematemesis	1 (< 1 %)	0	0
	Poco frecuentes	Hematoquecia	1 (< 1 %)	0	0
	Poco frecuentes	Hemorragia hemorroidal	1 (< 1 %)	0	0
	Poco frecuentes	Perforación de leon	1 (< 1 %)	0	1 (< 1 %)
	Poco frecuentes	Melena	1 (< 1 %)	0	0
	Poco frecuentes	Hemorragia esofágica	1 (< 1 %)	0	1 (< 1 %)
	Poco frecuentes	Pancreatitis	1 (< 1 %)	0	0

  
**Farm. Jorgelina Ferrini**  
 Co - Directora Técnica  
 TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

  
 Farm. Edgardo Castagna  
 Apoderado  
 TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

0722



MASICAN® / PAZOPANIB 200 y 400 mg / Comprimidos recubiertos

	Poco frecuentes	Peritonitis	1 (< 1 %)	0	0
	Poco frecuentes	Hemorragia retroperitoneal	1 (< 1 %)	0	0
	Poco frecuentes	Hemorragia gastrointestinal alta	1 (< 1 %)	0	0
<b>Sistema de clasificación de órganos</b>	<b>Frecuencia (todos los grados)</b>	<b>Reacciones Adversas</b>	<b>Todos los Grados n (%)</b>	<b>Grado 3 n (%)</b>	<b>Grado 4 n (%)</b>
<b>Trastornos hepatobiliares</b>	Frecuentes	Función hepática anormal	20 (3 %)	6 (1 %)	0
	Frecuentes	Hiperbilirrubinemia	18 (3 %)	2 (< 1 %)	1 (< 1 %)
	Poco frecuentes	Hepatotoxicidad	5 (< 1 %)	3 (< 1 %)	0
	Poco frecuentes	Ictericia	2 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
	Poco frecuentes	Insuficiencia hepática	1 (< 1 %)	0	1 (< 1 %)
	Poco frecuentes	Hepatitis	1 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	Muy frecuentes	Cambios de color del pelo	231 (39 %)	1 (< 1 %)	0
	Frecuentes	Erupción	52 (9 %)	3 (< 1 %)	0
	Frecuentes	Alopecia	50 (9 %)	0	0
	Frecuentes	Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar	43 (7 %)	7 (1 %)	0
	Frecuentes	Hipopigmentación de la piel	25 (4 %)	0	0
	Frecuentes	Eritema	15 (3 %)	0	0
	Frecuentes	Prurito	13 (2 %)	0	0
	Frecuentes	Despigmentación de la piel	13 (2 %)	0	0
	Frecuentes	Piel seca	12 (2 %)	0	0
	Frecuentes	Hiperhidrosis	9 (2 %)	0	0
	Poco frecuentes	Reacción de fotosensibilidad	7 (1 %)	0	0
	Poco frecuentes	Exfoliación de la piel	7 (1 %)	0	0
	Poco frecuentes	Erupción vesicular	3 (< 1 %)	0	0
	Poco frecuentes	Prurito generalizado	2 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
	Poco frecuentes	Erupción papular	2 (< 1 %)	0	0
	Poco frecuentes	Eritema plantar	1 (< 1 %)	0	0
	Poco frecuentes	Erupción eritomatosa	1 (< 1 %)	0	0
	Poco frecuentes	Erupción generalizada	1 (< 1 %)	0	0
	Poco frecuentes	Erupción macular	1 (< 1 %)	0	0
	Poco frecuentes	Erupción prurítica	1 (< 1 %)	0	0
	Frecuentes	Mialgia	15 (3 %)	2 (< 1 %)	0
	Frecuentes	Espasmos musculares	12 (2 %)	0	0
	<b>Trastornos renales y urinarios</b>	Frecuentes	Proteinuria	40 (7 %)	5 (< 1 %)
Poco frecuentes		Hemorragia en tracto urinario	1 (< 1 %)	0	0
<b>Trastornos del aparato reproductor y la mama</b>	Poco frecuentes	Menorragia	1 (< 1 %)	0	0
	Poco frecuentes	Metrorragia	1 (< 1 %)	0	0
	Poco frecuentes	Hemorragia vaginal	1 (< 1 %)	0	0
<b>Trastornos generales y alteraciones en el</b>	Muy frecuentes	Fatiga	139 (24 %)	16 (3 %)	0
	Frecuentes	Astenia	41 (7 %)	5 (1 %)	0
	Frecuentes	Inflamación de mucosa	27 (5 %)	2 (< 1 %)	0

  
 Farm. Jorgelina Ferrini  
 Co - Directora Técnica  
 TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

  
 Farm. Edgardo Castagna  
 Apoderado  
 TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

Lugar de administración	Frecuentes	Edema <sup>b</sup>	19 (3 %)	0	0
	Frecuentes	Dolor torácico	14 (2 %)	2 (< 1 %)	0
	Poco frecuentes	Trastorno de las membranas mucosas	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	Elevación de alanina aminotransferasa	83 (14 %)	28 (5 %)	4 (< 1 %)
	Muy frecuentes	Elevación de aspartato aminotransferasa	72 (12 %)	17 (3 %)	3 (< 1 %)
	Frecuentes	Disminución de peso	38 (6 %)	2 (< 1 %)	0
	Frecuentes	Creatinina elevada en sangre	13 (2 %)	2 (< 1 %)	0
	Frecuentes	Bilirubina elevada en sangre	11 (2 %)	1 (< 1 %)	1 (< 1 %)
	Frecuentes	Descenso del recuento de leucocitos en sangre <sup>a</sup>	10 (2 %)	1 (< 1 %)	0
	Frecuentes	Lipasa elevada	9 (2 %)	4 (< 1 %)	1 (< 1 %)
	Frecuentes	Aumento de la tensión arterial	6 (1 %)	0	0
	Frecuentes	Elevación de la hormona estimulante de tiroides en sangre	6 (1 %)	0	0
	Frecuentes	Gammaglutamiltransferasa elevada	6 (1 %)	1 (< 1 %)	1 (< 1 %)
	Frecuentes	Elevación de las enzimas hepáticas	6 (1 %)	2 (< 1 %)	0
	Poco frecuentes	Aspartato aminotransferasa	5 (< 1 %)	2 (< 1 %)	0
	Poco frecuentes	Urea elevada en sangre	5 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
	Poco frecuentes	Prolongación del intervalo QT del electrocardiograma	5 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
	Poco frecuentes	Amilasa elevada en sangre	4 (< 1 %)	0	0
	Poco frecuentes	Glucosa disminuida en sangre	4 (< 1 %)	0	0
Exploraciones complementarias	Poco frecuentes	Alanina aminotransferasa	3 (< 1 %)	2 (< 1 %)	0
	Poco frecuentes	Elevación de las transaminasas	3 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
	Poco frecuentes	Tensión arterial diastólica elevada	2 (< 1 %)	0	0
	Poco frecuentes	Prueba de función tiroidea anormal	2 (< 1 %)	0	0
	Poco frecuentes	Tensión arterial sistólica aumentada	1 (< 1 %)	0	0
	Poco frecuentes	Prueba anormal de función hepática	1 (< 1 %)	0	0

Farm. Jorgelina Ferrini  
Co - Directora Técnica  
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

Farm. Edgardo Castagna  
Apoderado  
TUTEUR S A C.I.F.I.A



0723



**MASICAN® / PAZOPANIB 200 y 400 mg / Comprimidos recubiertos**

† Reacciones adversas relacionadas con el tratamiento y notificadas durante el período 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

**Tabla 2: Reacciones adversas relacionadas con el tratamiento notificadas en los estudios en STB (n = 382)**

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia (todos los grados)	Reacciones Adversas	Todos los Grados n (%)	Grado 3 n (%)	Grado 4 n (%)
Infecciones e Infestaciones	Frecuentes	Infección gingival	4 (1 %)	0	0
Neoplasias benignas, malignas e inespecíficas (incluyendo quistes y pólipos)	Muy frecuentes	Dolor tumoral	121 (32 %)	32 (8 %)	0
Trastornos de la sangre y del sistema linfático <sup>f</sup>	Muy frecuentes	Leucopenia	106 (44 %)	3 (1 %)	0
	Muy frecuentes	Trombocitopenia	86 (36 %)	7 (3 %)	2 (< 1 %)
	Muy frecuentes	Neutropenia	79 (33 %)	10 (4 %)	0
Trastornos endocrinos	Frecuentes	Hipotiroidismo	18 (5 %)	0	0
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Muy frecuentes	Disminución del apetito <sup>e</sup>	108 (28 %)	12 (3 %)	0
	Muy frecuentes	Hiperalbuminemia <sup>f</sup>	81 (34 %)	2 (< 1 %)	0
	Frecuentes	Deshidratación	4 (1 %)	2 (1 %)	0
	Poco frecuentes	Hipomagnesemia	1 (< 1 %)	0	0
Trastornos psiquiátricos	Frecuentes	Insomnio	5 (1 %)	1 (< 1 %)	0
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Disgeusia	79 (21 %)	0	0
	Muy frecuentes	Dolor de cabeza	54 (14 %)	2 (< 1 %)	0
	Frecuentes	Neuropatía sensorial periférica	30 (8 %)	1 (< 1 %)	0
	Frecuentes	Mareo	15 (4 %)	0	0
	Poco frecuentes	Somnolencia	3 (< 1 %)	0	0
	Poco frecuentes	Parestesia	1 (< 1 %)	0	0
Trastornos oculares	Frecuentes	Infarto cerebral	1 (< 1 %)	0	1 (< 1 %)
	Frecuentes	Visión borrosa	15 (4 %)	0	0

Farm. Jorgelina Ferrini  
Co - Directora Técnica  
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

Farm. Edgardo Castagna  
Apoderado  
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

0722



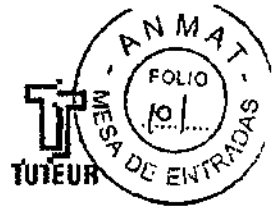
MASICAN® / PAZOPANIB 200 y 400 mg / Comprimidos recubiertos

Trastornos cardiacos	Frecuentes	Disfunción cardíaca <sup>a</sup>	21 (5 %)	3 (< 1 %)	1 (< 1 %)	
	Frecuentes	Disfunción del ventrículo izquierdo	13 (3 %)	3 (< 1 %)	0	
	Frecuentes	Bradicardia	4 (1 %)	0	0	
	Poco frecuentes	Infarto de miocardio	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 (%)	
Trastornos vasculares	Muy frecuentes	Hipertensión	152 (40 %)	26 (7 %)	0	
	Frecuentes	Acontecimientos tromboembólicos venosos <sup>c</sup>	13 (3 %)	4 (1 %)	5 (1 %)	
	Frecuentes	Sofoco	12 (3 %)	0	0	
	Frecuentes	Rubefacción	4 (1 %)	0	0	
	Poco frecuentes	Hemorragia	2 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes	Epistaxis	22 (6 %)	0	0	
	Frecuentes	Disfonía	20 (5 %)	0	0	
	Frecuentes	Disnea	14 (4 %)	3 (< 1 %)	0	
	Frecuentes	Tos	12 (3 %)	0	0	
	Frecuentes	Neumotórax	7 (2 %)	2 (< 1 %)	1 (< 1 %)	
	Frecuentes	Hipo	4 (1 %)	0	0	
	Frecuentes	Hemorragia pulmonar	4 (1 %)	1 (< 1 %)	0	
	Poco frecuentes	Dolor orofaríngeo	3 (< 1 %)	0	0	
	Poco frecuentes	Hemorragia bronquial	2 (< 1 %)	0	0	
	Poco frecuentes	Rinorrea	1 (< 1 %)	0	0	
	Poco frecuentes	Hemoptisis	1 (< 1 %)	0	0	
	Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Diarrea	174 (46 %)	17 (4 %)	0
		Muy frecuentes	Náuseas	167 (44 %)	8 (2 %)	0
Muy frecuentes		Vómitos	96 (25 %)	7 (2 %)	0	
Muy frecuentes		Dolor abdominal <sup>a</sup>	55 (14 %)	4 (1 %)	0	
Muy frecuentes		Estomatitis	41 (11 %)	1 (< 1 %)	0	
Frecuentes		Distensión abdominal	16 (4 %)	2 (1 %)	0	
Frecuentes		Sequedad bucal	14 (4 %)	0	0	
Frecuentes		Dispepsia	12 (3 %)	0	0	
Frecuentes		Hemorragia bucal	5 (1 %)	0	0	
Frecuentes		Flatulencia	5 (1 %)	0	0	
Frecuentes		Hemorragia anal	4 (1 %)	0	0	
Poco frecuentes		Hemorragia gastrointestinal	2 (< 1 %)	0	0	
Poco frecuentes		Hemorragia rectal	2 (< 1 %)	0	0	
Poco frecuentes		Fístula enterocutánea	1 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0	
Poco frecuentes		Hemorragia gástrica	1 (< 1 %)	0	0	
Poco frecuentes		Meleña	2 (< 1 %)	0	0	
Poco frecuentes		Hemorragia esofágica	1 (< 1 %)	0	1 (< 1 %)	
Poco frecuentes		Peritonitis	1 (< 1 %)	0	0	
Poco frecuentes	Hemorragia retroperitoneal	1 (< 1 %)	0	0		

Farm. Jorgelina Ferrini  
Co - Directora Técnica  
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

Farm. Edgardo Castagna  
Apoderado  
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

0722



MASICAN® / PAZOPANIB 200 y 400 mg / Comprimidos recubiertos

	Poco frecuentes	Hemorragia gastrointestinal superior	1 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
	Poco frecuentes	Perforación del ileón	1 (< 1 %)	0	1 (< 1 %)
Trastornos hepatobiliares	Poco frecuentes	Función hepática anormal	2 (< 1 %)	0	1 (< 1 %)
<b>Sistema de clasificación de órganos</b>	<b>Frecuencia (todos los grados)</b>	<b>Reacciones Adversas</b>	<b>Todos los Grados n (%)</b>	<b>Grado 3 n (%)</b>	<b>Grado 4 n (%)</b>
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes	Cambios de color del pelo	93 (24 %)	0	0
	Muy frecuentes	Hipopigmentación de la piel	80 (21 %)	0	0
	Muy frecuentes	Erupción exfoliativa	52 (14 %)	2 (< 1 %)	0
	Frecuentes	Alopecia	30 (8 %)	0	0
	Frecuentes	Trastornos de la piel <sup>c</sup>	26 (7 %)	4 (1 %)	0
	Frecuentes	Piel seca	21 (5 %)	0	0
	Frecuentes	Hiperhidrosis	18 (5 %)	0	0
	Frecuentes	Trastornos de las uñas	13 (3 %)	0	0
	Frecuentes	Prurito	11 (3 %)	0	0
	Frecuentes	Eritema	4 (1 %)	0	0
	Poco frecuentes	Úlcera de la piel	3 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
	Poco frecuentes	Erupción cutánea	1 (< 1 %)	0	0
	Poco frecuentes	Erupción papular	1 (< 1 %)	0	0
	Poco frecuentes	Reacción de fotosensibilidad	1 (< 1 %)	0	0
	Poco frecuentes	Síndrome de eritrodismestesia palmoplantar <sup>e</sup>	2 (< 1 %)	0	0
Trastornos músculo-esqueléticos y del tejido conectivo	Frecuentes	Dolor musculoesquelético	35 (9 %)	2 (< 1 %)	0
	Frecuentes	Mialgia	28 (7 %)	2 (< 1 %)	0
	Frecuentes	Espasmos musculares	8 (2 %)	0	0
	Poco frecuentes	Artralgia	2 (< 1 %)	0	0
Trastornos renales y urinarios	Poco frecuentes	Proteinuria	2 (< 1 %)	0	0
Trastornos del aparato reproductor y la mama	Poco frecuentes	Hemorragia vaginal	3 (< 1 %)	0	0
	Poco frecuentes	Menorragia	1 (< 1 %)	0	0
	Muy frecuentes	Fatiga	178 (47 %)	34 (9 %)	1 (< 1 %)

Farm. Jorgelina Ferrini  
Co - Directora Técnica  
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

Farm. Edgardo Castagna  
Apoderado  
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

26

0722



TUTEUR

**MASICAN® / PAZOPANIB 200 y 400 mg / Comprimidos recubiertos**

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes	Edema <sup>b</sup>	18 (5 %)	1 (< 1 %)	0
	Frecuentes	Dolor en el pecho	12 (3 %)	4 (1 %)	0
	Frecuentes	Escalofríos	10 (3 %)	0	0
	Poco frecuentes	Inflamación de las mucosas <sup>e</sup>	1 (< 1 %)	0	0
	Poco frecuentes	Astenia	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 <sup>h</sup>	Muy frecuentes	Pérdida de peso	86 (23 %)	5 (1 %)	0
	Frecuentes	Examen anormal de oídos, nariz y garganta <sup>c</sup>	29 (8 %)	4 (1 %)	0
	Frecuentes	Elevación de alanina aminotransferasa	8 (2 %)	4 (1 %)	2 (< 1 %)
	Frecuentes	Colesterol en sangre anormal	6 (2 %)	0	0
	Frecuentes	Elevación de aspartato aminotransferasa	5 (1 %)	2 (< 1 %)	2 (< 1 %)
	Frecuentes	Elevación de gamma glutamiltransferasa	4 (1 %)	0	3 (< 1 %)
	Poco frecuentes	Incremento de bilirubina en sangre	2 (< 1 %)	0	0
	Poco frecuentes	Aspartato aminotransferasa	2 (< 1 %)	0	2 (< 1 %)
	Poco frecuentes	Alanina aminotransferasa	1 (< 1 %)	0	1 (< 1 %)
	Poco frecuentes	Disminución del recuento de plaquetas	1 (< 1 %)	0	1 (< 1 %)
	Poco frecuentes	Prolongación del intervalo QT del electrocardiograma	2 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0

Los siguientes términos han sido combinados:

<sup>a</sup> Dolor abdominal, dolor abdominal superior y dolor gastrointestinal

<sup>b</sup> Edema, edema periférico y edema palpebral

<sup>c</sup> La mayoría de los casos fueron síndrome de eritrodisestesia palmoplantar

<sup>d</sup> Acontecimientos tromboembólicos venosos – incluye trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar y términos de trombosis

<sup>e</sup> La mayoría de estos casos se describieron como mucositis

<sup>f</sup> La frecuencia está basada en las tablas de valores procedentes de (N = 240). Estos fueron notificados por los investigadores como acontecimientos adversos menos frecuentes que los indicados en las tablas de valores.

<sup>g</sup> Acontecimientos de disfunción cardíaca – incluye disfunción del ventrículo izquierdo, fallo cardíaco y cardiomiopatía restrictiva

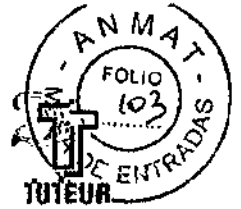
<sup>h</sup> La frecuencia está basada en los acontecimientos adversos notificados por los investigadores. Las anomalías fueron notificadas por los investigadores como acontecimientos adversos menos frecuentes que los indicados en las tablas de valores

**SOBREDOSIFICACIÓN**

  
 Farm. Jorgelina Ferrini  
 Co - Directora Técnica  
 TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

  
 Farm. Edgardo Castagna  
 Apoderado  
 TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

072



**MASICAN® / PAZOPANIB 200 y 400 mg / Comprimidos recubiertos**

Se han evaluado dosis superiores a 2.000 mg de Pazopanib en estudios clínicos de toxicidad limitante de dosis.

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 comunicarse con el hospital más cercano, o consultar a los siguientes Centros de Toxicología:

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

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

Hospital Juan A. Fernández: Tel.: (011) 4808-2655 / 4801-7767

**CONSERVACIÓN**

Conservar a temperaturas menores a 25°C.

**PRESENTACIÓN**

**MASICAN® / PAZOPANIB 200 mg:** Envases conteniendo un frasco de PEAD con tapón de polipropileno resistente a los niños que contiene 30 ó 90 comprimidos recubiertos.

**MASICAN® / PAZOPANIB 400 mg:** Envases conteniendo un frasco de PEAD con tapón de polipropileno resistente a los niños que contiene 30 ó 60 comprimidos recubiertos.

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**



**ESTE MEDICAMENTO DEBE SER ADMINISTRADO BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°:

**LABORATORIO TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.,** Av. Juan de Garay 842/48, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

**Dirección Técnica:** Farm. Alejandra Vardaro.

**Elaborado en:** Ernesto de las Carreras 2469/71, Beccar, San Isidro, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

**Farm. Jorgelina Ferrini**  
Co - Directora Técnica  
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

**Farm. Edgardo Castagna**  
Apoderado  
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.



MASICAN® / PAZOPANIB 200 y 400 mg / Comprimidos recubiertos

**PROYECTO DE RÓTULO**

**MASICAN®  
PAZOPANIB 200 mg  
Comprimidos recubiertos**

**Venta bajo receta archivada  
Industria Argentina**

**FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA**

Cada comprimido recubierto de contiene	200 mg	400 mg
Pazopanib clorhidrato	216,7 mg (equivalente a 200 mg de Pazopanib base)	433,3 mg (equivalente a 400 mg de Pazopanib base)
Ácido Cítrico	6,9 mg	13,8
Almidón Glicolato de Sodio	16,0 mg	32,0 mg
Celulosa Microcristalina	64,1 mg	128,2 mg
Povidona K30	9,6 mg	19,2 mg
Polisorbato 80	3,5 mg	7,0 mg
Estearato de magnesio	1,8 mg	3,2 mg
Dióxido de Silicio coloidal	1,6 mg	3,2 mg
Opadry II White	4,8 mg	9,6 mg

**CONTENIDO**

Envases conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

**CONSERVACIÓN**

Conservar a temperaturas menores a 25°C.

**ESTE MEDICAMENTO DEBE SER ADMINISTRADO BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.**


Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°:

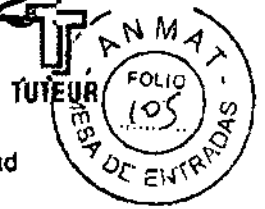
Lote N°:

Fecha de Vencimiento:

  
Farm. Jorgelina Ferrini  
Co - Directora Técnica  
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

  
Farm. Edgardo Castagna  
Apoderado  
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

0722



MASICAN® / PAZOPANIB 200 y 400 mg / Comprimidos recubiertos

**LABORATORIO TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.**, Av. Juan de Garay 842/48, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

**Dirección Técnica:** Farm. Alejandra Vardaro.

**Elaborado en:** Ernesto de las Carreras 2469/71, Beccar, San Isidro, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

**NOTA:** Igual texto se utilizará para la presentación de 90 comprimidos

Farm. Jorgelina Ferrini  
Co - Directora Técnica  
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

Farm. Edgardo Castagna  
Apoderado  
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

MASICAN® / PAZOPANIB 200 y 400 mg / Comprimidos recubiertos

**PROYECTO DE RÓTULO**

**MASICAN®  
PAZOPANIB 400 mg  
Comprimidos recubiertos**

Venta bajo receta archivada  
Industria Argentina

**FÓRMULA CUALICUANTITATIVA**

Cada comprimido recubierto de contiene	200 mg	400 mg
Pazopanib clorhidrato	216,7 mg (equivalente a 200 mg de Pazopanib base)	433,3 mg (equivalente a 400 mg de Pazopanib base)
Ácido Cítrico	6,9 mg	13,8
Almidón Glicolato de Sodio	16,0 mg	32,0 mg
Celulosa Microcristalina	64,1 mg	128,2 mg
Povidona K30	9,6 mg	19,2 mg
Polisorbato 80	3,5 mg	7,0 mg
Estearato de magnesio	1,6 mg	3,2 mg
Dioxido de Silicio coloidal	1,6 mg	3,2 mg
Opadry II White	4,8 mg	9,6 mg

**CONTENIDO**

Envases conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

**CONSERVACIÓN**

Conservar a temperaturas menores a 25°C.

**ESTE MEDICAMENTO DEBE SER ADMINISTRADO BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°:

Lote N°:

Fecha de Vencimiento:

  
Farm. Jorgelina Ferrini  
Co - Directora Técnica  
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

  
Farm. Edgardo Castagna  
Apoderado  
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.



MASICAN® / PAZOPANIB 200 y 400 mg / Comprimidos recubiertos



**LABORATORIO TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.**, Av. Juan de Garay 842/48, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

**Dirección Técnica:** Farm. Alejandra Vardaro.

**Elaborado en:** Ernesto de las Carreras 2469/71, Beccar, San Isidro, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

**NOTA:** Igual texto se utilizará para la presentación de 60 comprimidos

**Farm. Jorgelina Fernini**  
Co - Directora Técnica  
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

Farm. Edgardo Castagna  
Apoderado  
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.



**MASICAN®**  
Pazopanib 200 mg y 400 mg  
Comprimidos recubiertos

0722



**PROYECTO DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE:**

**MASICAN®**  
Pazopanib 200 mg y 400 mg  
Comprimidos recubiertos

Industria Argentina  
Venta bajo receta archlvada

**Lea detenidamente antes de comenzar a tomar este medicamento.**

- Conserve esta información, ya que quizás necesite leerla nuevamente.
- Si tiene alguna duda, CONSULTE A SU MÉDICO.
- Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas.
- Informe a su médico si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aparece cualquier otro efecto adverso no mencionado en esta información.

**Contenido**

1. ¿Qué es **MASICAN®** y para qué se utiliza?
2. ¿Qué necesita saber antes de empezar a utilizar **MASICAN®**?
3. ¿Cómo tomar **MASICAN®**?
4. ¿Cuáles son los posibles efectos adversos de **MASICAN®**?
5. Sobredosificación con **MASICAN®**.
6. Contenido del envase de **MASICAN®**.
7. Información adicional de **MASICAN®**.

**1. ¿Qué es **MASICAN®** y para qué se utiliza?**

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

**MASICAN®** se utiliza en adultos para el tratamiento de:

- Cáncer de riñón avanzado o extendido 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.

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ALBERTO P. BARROS  
APODERADO

Farm. Jorgetina Ferrini  
Co - Directora Técnica  
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.



MASICAN®  
Pazopanib 200 mg y 400 mg  
Comprimidos recubiertos

0722



## 2. ¿Qué necesita saber antes de empezar a utilizar **MASICAN®**?

### No tome **MASICAN®**

- Si es alérgico a Pazopanib o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en el ítem 7).
- Consulte con su médico si cree que esto puede sucederle. No tome **MASICAN®**.

### ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Antes de tomar **MASICAN®**, su médico necesita saber:

- Si tiene una *enfermedad del corazón*
- Si tiene una *enfermedad del hígado*
- Si ha tenido una *falla cardíaca 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 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 **MASICAN®** es adecuado para usted. Puede que necesite *pruebas adicionales* para comprobar que su corazón y su hígado están funcionando adecuadamente.

### Presión arterial elevada y **MASICAN®**

**MASICAN®** puede elevar su presión arterial. Su médico comprobará su presión arterial antes de tomar **MASICAN®** 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 **MASICAN®** al menos 7 días antes de su operación ya que esto puede afectar a la cicatrización de las heridas. Su tratamiento se reanudará cuando las heridas hayan cicatrizado adecuadamente.

### Afecciones que pueden requerir su atención

**MASICAN®** 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 **MASICAN®**, para reducir el riesgo de cualquier problema. Vea "*Afecciones que requieren su atención*" en el ítem 4.

### Niños y adolescentes

**MASICAN®** 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.

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ALBERTO P. BARROS  
APODERADO

Farm. Jorgelina Ferrini  
Co - Directora Técnica  
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.





MASICAN®  
Pazopanib 200 mg y 400 mg  
Comprimidos recubiertos

072



### Conducción y uso de máquinas

**MASICAN®** 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.

### 3. ¿Cómo tomar **MASICAN®**?

*Siga exactamente las instrucciones de administración de **MASICAN®** indicadas por su médico.*

*Consulte a su médico si tiene dudas.*

#### Quando tomarlo

No tome **MASICAN®** con alimentos. Tómelo al menos 2 horas después de la comida o una hora antes del almuerzo. Por ejemplo, puede tomarlo 2 horas después del desayuno o una hora antes del almuerzo. Tome **MASICAN®** a la misma hora cada día.

Trague los comprimidos enteros con agua, y uno detrás del 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 mayor cantidad de comprimidos de **MASICAN®** de la que debe

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

#### Si olvida tomar **MASICAN®**

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

#### No interrumpa el tratamiento con **MASICAN®**

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

### 4. ¿Cuáles son los posibles efectos adversos de **MASICAN®**?

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

#### Afecciones que requieren su atención

##### Enfermedades del corazón

**MASICAN®** puede afectar el ritmo cardíaco (*prolongación del intervalo QT*) que en algunas personas puede desencadenar una enfermedad del corazón potencialmente grave, conocida como

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ALBERTO P. BARROS  
APODERADO

Fam. Jorgelina Ferrinj 4  
Co - Directora Técnica  
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.



**MASICAN®**  
Pazopanib 200 mg y 400 mg  
Comprimidos recubiertos

0722



*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 **MASICAN®**.

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

#### Sangrado

**MASICAN®** 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 con sangre
- Vómito de sangre

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

#### Problemas de tiroides

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

#### **Efectos adversos muy frecuentes**

Puede afectar a más de 1 de cada 10 personas:

- Presión arterial elevada
- Diarrea
- Sentirse o estar mareado
- Náuseas y vómitos
- Dolor de estómago
- Pérdida de apetito
- Pérdida de peso
- Alteraciones del gusto o pérdida del gusto
- Irritación en la boca
- Dolor de cabeza
- 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
- Enrojecimiento e inflamación en las palmas de las manos y en las plantas de los pies

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

TUTEUR S.A.C.I.F.A.  
ALBERTO R. BARROS  
APODERADO

Fam.   
Go - Directora Técnica  
TUTEUR S.A.C.I.F.A.



**Efectos adversos muy frecuentes que pueden aparecer en sus análisis de sangre**

- Aumento de las enzimas hepáticas
- 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, distensión abdominal, flatulencia
- Sangrado de nariz
- Boca seca, infección de encías
- Sentirse débil o cansado
- 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 coágulos sanguíneos en distintas venas del organismo (tromboembolismo). Si el coágulo se libera, puede viajar hacia los pulmones y puede llegar a ser una amenaza para la salud o incluso provocar la muerte.
- Ataque al corazón, falla cardíaca
- Sangrado por la boca, recto o pulmones
- Mareos
- 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, picazón, piel seca, quemazón 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
- Dolor tumoral
- Ronquera
- Dificultad para respirar
- Tos
- Tos con sangre
- Hipo
- Los pulmones pueden colapsar y el aire queda atrapado en el espacio que existe entre los pulmones y el pecho, causando a menudo dificultad para respirar (neumotórax).

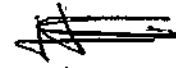
*Informe a su médico si alguno de estos efectos adversos se vuelve problemático.*

**Efectos adversos frecuentes que pueden aparecer en sus análisis de sangre**

- Baja actividad de la glándula tiroides
- Alteración de la función hepática
- Proteínas en la orina

TUTEUR S.A.C.I.F.E.A.

ALBERTO P. BARROS  
APODERADO

  
Farm. Jorgelina Ferrini  
Co - Directora Técnica  
TUTEUR S.A.C.I.F.E.A.



- 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)
- Cambio 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 (infarto de miocardio)
- El corazón se vuelve menos eficaz para bombear la sangre a todo el cuerpo (insuficiencia cardíaca)
- 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)
- Latido cardíaco lento
- Perforación en el estómago o intestino
- Conductos anormales que se forman entre distintas partes del intestino (fístula)
- Períodos menstruales abundantes 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)
- Úlceras en la boca
- Moqueo
- Heces negras
- Heces con sangre
- 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
- Infecciones, con o sin cambios en los glóbulos blancos (células que combaten las infecciones)

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

- Niveles bajos de calcio o magnesio en la sangre
- Cambios en los niveles de diferentes sustancias químicas / enzimas en la sangre. Su médico le informará de los resultados de los análisis de sangre / orina.

#### Efectos adversos raros

Pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas:

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ALBERTO P. BARROS  
APODERADO

Farm. Jorgelina Ferrini  
Co - Directora Técnica  
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.





- Inflamación del cerebro que puede estar asociada con presión arterial elevada, dolor de cabeza, pérdida del habla o de la visión y/o convulsiones, y que puede poner en peligro la vida.
- Trombos acompañados por un descenso de glóbulos rojos y otras células involucradas en la coagulación sanguínea. Pueden causar daños en órganos como el cerebro y los riñones.

#### Comunicación de efectos adversos

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

#### 5. Sobredosificación con MASICAN®

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

En caso de sobredosis o ingesta accidental, concorra al Hospital más cercano o comuníquese con los Centros de Toxicología:

- Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247
- Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/ 4658-7777
- Hospital Fernández: (011) 4801-7767/ 4808-2655

#### 6. Conservación de MASICAN®

Conservar a temperaturas menores a 25°C.

No utilice **MASICAN®** después de la fecha de vencimiento que aparece en el frasco y en el estuche. La fecha de vencimiento es el último día del mes que se indica.

#### 7. Información adicional de MASICAN®

##### Contenido del envase de MASICAN®:

- El principio activo es: Pazopanib (como clorhidrato).
- Los demás componentes son: ácido cítrico, almidón glicolato de sodio, celulosa microcristalina, povidona K30, polisorbato 80, estearato de magnesio, dióxido de silicio coloidal y opadry II White.

##### Presentación de MASICAN®:

**MASICAN® / Pazopanib 200 mg:** Envases conteniendo un frasco de PEAD con tapón de polipropileno resistente a los niños que contiene 30 ó 90 comprimidos recubiertos.

**MASICAN® / Pazopanib 400 mg:** Envases conteniendo un frasco de PEAD con tapón de polipropileno resistente a los niños que contiene 30 ó 60 comprimidos recubiertos.

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ALBERTO P. BARROS  
APODERADO

Fam. Jorgelina Ferrini  
Co - Directora Técnica  
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.



MASICAN®  
Pazopanib 200 mg y 400 mg  
Comprimidos recubiertos

0722



*Ante cualquier inconveniente con el producto usted puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:*

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp>

*o llamar a ANMAT responde: 0800-333-1234*

**ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.**

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.**

**CERTIFICADO N°:**

**Dirección Técnica:** Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

**Laboratorio TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.,** Av. Juan de Garay 842/48, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

**Elaborado en:** Ernesto de las Carreras 2469/71, Beccar, San Isidro, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

**TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.**  
ALBERTO P. BARROS  
APODERADO

**Fam. Jorgelina Ferrini**  
Co - Directora Técnica  
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.



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

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente N°: 1-0047-0000-002148-13-3

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición N° ~~0722~~ y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite N° 1.2.1., por TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: MASICAN.

Nombre/s genérico/s: PAZOPANIB.

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: LABORATORIO VARIFARMA S.A., ERNESTO DE LAS CARRERAS 2469/71, BECCAR, PARTIDO DE SAN ISIDRO, PROVINCIA DE BUENOS AIRES (ELABORACION DEL GRANEL Y ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO); TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., AV. JUAN DE GARAY 842/48, C.A.B.A. (ACONDICIONAMIENTO SECUNDARIO).

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

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.



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

Nombre Comercial: MASICAN.

Clasificación ATC: L01XE11.

Indicación/es autorizada/s: Está indicado para el tratamiento de primera línea del Carcinoma de Células renales avanzado en adultos y para los pacientes con enfermedad avanzada que han recibido tratamiento previo con citoquinas. Está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con determinados subtipos de Sarcoma de Partes Blandas avanzado que hayan recibido previamente tratamiento con quimioterapia para tratar su enfermedad metastásica o en aquellos pacientes adultos cuya enfermedad ha progresado en los 12 meses siguientes tras recibir tratamiento neoadyuvante y/o adyuvante.

Concentración/es: 200 mg de PAZOPANIB (COMO CLORHIDRATO).

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica o porcentual:

Genérico/s: PAZOPANIB (COMO CLORHIDRATO) 200 mg.

Excipientes: ACIDO CITRICO 6.9 mg, ESTEARATO DE MAGNESIO 1.6 mg, POLISORBATO 80 3.5 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA 64.1 mg, DIOXIDO DE SILICIO COLIDAL 1.6 mg, POVIDONA K 30 9.6 mg, ALMIDON GLICOLATO DE SODIO 16.0 mg, OPADRY II BLANCO 4.8 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL

Envase/s Primario/s: FRASCO PEAD BLANCO OPACO CON TAPA A ROSCA DE PEAD CON SIST. DE SEGURIDAD PARA NIÑOS

Presentación: 30 y 90 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.



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

Contenido por unidad de venta: 30 y 90 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: TEMPERATURA AMBIENTE INFERIOR A 25°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: MASICAN.

Clasificación ATC: L01XE11.

Indicación/es autorizada/s: Está indicado para el tratamiento de primera línea del Carcinoma de Células renales avanzado en adultos y para los pacientes con enfermedad avanzada que han recibido tratamiento previo con citoquinas. Está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con determinados subtipos de Sarcoma de Partes Blandas avanzado que hayan recibido previamente tratamiento con quimioterapia para tratar su enfermedad metastásica o en aquellos pacientes adultos cuya enfermedad ha progresado en los 12 meses siguientes tras recibir tratamiento neoadyuvante y/o adyuvante.

Concentración/es: 400 mg de PAZOPANIB (COMO CLORHIDRATO).

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica o porcentual:

Genérico/s: PAZOPANIB (COMO CLORHIDRATO) 400 mg.

Excipientes: ACIDO CITRICO 13.8 mg, ESTEARATO DE MAGNESIO 3.2 mg, POLISORBATO 80 7.0 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA 128.2 mg, DIOXIDO DE SILICIO COLIDAL 3.2 mg, POVIDONA K 30 19.2 mg, ALMIDON GLICOLATO



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

DE SODIO 32.0 mg, OPADRY II BLANCO 9.6 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: FRASCO PEAD BLANCO OPACO CON TAPA A ROSCA DE PEAD CON SIST. DE SEGURIDAD PARA NIÑOS

Presentación: 30 y 60 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Contenido por unidad de venta: 30 y 60 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Período de vida Útil: 24 meses

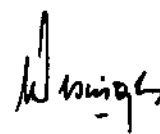
Forma de conservación: TEMPERATURA AMBIENTE INFERIOR A 25°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Se extiende a TUTEUR S.A.C.I.F.I.A. el Certificado **57359**, en la Ciudad de Buenos Aires, a los \_\_\_\_\_ días del mes de 24 ENE 2014 de \_\_\_\_\_, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°:

**0722**

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