



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas
Regulación e Institutos
ANMAT

DISPOSICIÓN N° 125

BUENOS AIRES, 07 DE ENERO DE 2015.-

VISTO el Expediente N° 1-0047-0001-000073-14-5 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

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

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

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

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

Que el INSTITUTO NACIONAL DE MEDICAMENTOS (INAME) emitió los informes técnicos pertinentes en los que constan los Datos Identificatorios



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMUR

DISPOSICIÓN N° 125

Característicos aprobados por cada una de las referidas áreas para la especialidad medicinal cuya inscripción se solicita, los que se encuentran transcritos en el certificado que obra en el Anexo de la presente disposición.

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

Que se aprobaron los proyectos de rótulos y prospectos correspondientes.

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

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

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por los Decretos Nros. 1490/92 y 1886/14.

Por ello,

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

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Autorízase a la firma LABORATORIO VARIFARMA S.A. la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de la ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

DISPOSICIÓN N° 125

MÉDICA de la especialidad medicinal de nombre comercial PAZOPANIB VARIFARMA y nombre/s genérico/s PAZOPANIB, la que será elaborada en la República Argentina según los Datos Identificatorios Característicos incluidos en el Certificado que, como Anexo, forma parte integrante de la presente disposición.

ARTÍCULO 2º.- Autorízase los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s que obran en los documentos denominados: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE_VERSION02.PDF - 16/09/2014 15:35:31, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION02.PDF - 16/09/2014 15:35:31, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION02.PDF - 25/09/2014 08:10:49, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION03.PDF - 25/09/2014 08:10:49, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION02.PDF - 25/09/2014 08:10:49, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION03.PDF - 25/09/2014 08:10:49.

ARTÍCULO 3º.- En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: "ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO N°", con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTÍCULO 4º.- Con carácter previo a la comercialización de la especialidad medicinal cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación



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

DISPOSICIÓN N° 125

técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

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

ARTÍCULO 6°.- Regístrese. Inscríbese el nuevo producto en el Registro de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición y los proyectos de rótulos y prospectos aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0001-000073-14-5



LOPEZ Rogelio Fernando
Administrador Nacional
Ministerio de Salud
A.N.M.A.T.



**LABORATORIO
VARIFARMA
S.A.**

PAZOPANIB VARIFARMA

**PAZOPANIB 200 MG & 400 MG
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

PROYECTO DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

**PAZOPANIB VARIFARMA
PAZOPANIB 200 mg y 400 mg
Comprimidos recubiertos**

Leer todo este prospecto cuidadosamente antes de comenzar a tomar este medicamento porque contiene información importante para usted.

- Guarde este prospecto. Puede que necesite leerlo otra vez.
- Si tiene alguna duda, pregunte a su médico.
- Este medicamento se le ha recetado para usted. No lo pase a otras personas. Puede dañarlos, incluso si los síntomas de enfermedad son iguales a los suyos.
- Si tiene efectos secundarios, hable con su médico. Esto incluye cualquier efecto secundario no mencionado en este prospecto. Vea la sección 4.

Qué es lo que contiene este prospecto:

1. Qué es Pazopanib y para que se utiliza
2. Qué necesita saber antes de tomar Pazopanib
3. Cómo tomar Pazopanib
4. Posibles efectos secundarios
5. Cómo almacenar Pazopanib
6. Contenido del paquete y otra información

1. Qué es Pazopanib y para que se utiliza

Pazopanib es un tipo de medicamento llamado "inhibidor de la proteína kinasa". Funciona al prevenir la actividad de las proteínas que intervienen en el crecimiento y la propagación de las células cancerosas.

Pazopanib se utiliza en adultos para tratar:

- Cáncer de riñón avanzado o que se ha diseminado a otros órganos
- Ciertas formas de sarcoma de tejidos blandos, un tipo de cáncer que afecta a los tejidos de soporte del cuerpo. Puede ocurrir en los músculos, vasos sanguíneos, tejido adiposo o en otros tejidos de soporte, que rodean y protegen los órganos.

2. Qué necesita saber antes de tomar Pazopanib

No tome Pazopanib

- **Si usted es alérgico** a Pazopanib o cualquiera de los otros ingredientes de esta medicina (listados en sección 6).

Hable con su doctor si cree que esto aplica a usted. No tome Pazopanib.



LABORATORIO
VARIFARMA
S.A.

PAZOPANIB VARIFARMA

**PAZOPANIB 200 MG & 400 MG
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

Advertencias y precauciones

Antes de tomar Pazopanib su médico necesita saber:

- si usted tiene **enfermedad del corazón**
- si usted tiene **enfermedad del hígado**
- si ha tenido **insuficiencia cardíaca o un ataque al corazón**
- si ha tenido previamente un **colapso de pulmón**.
- si ha tenido **problemas de sangrado, coágulos de sangre o estrechamiento de las arterias**
- si usted ha tenido **problemas de estómago o intestino** tales como perforación (orificio) o fistula (pasajes anormales formados entre las partes del intestino)
- **Dígale a su doctor** si cualquiera de estos se aplican a usted. Su médico decidirá si Pazopanib es indicado para usted. Puede necesitar **exámenes adicionales** para verificar si su corazón e hígado están funcionando correctamente.

Presión arterial alta y Pazopanib

Pazopanib puede aumentar su presión arterial. Se controlará su presión arterial antes de tomar Pazopanib y mientras lo toma. Si usted tiene presión arterial alta será tratado con medicamentos para reducirla.

-**Dígale a su doctor** si usted tiene presión arterial alta

Si va a tener una operación

Su médico interrumpirá el tratamiento con Pazopanib al menos 7 días antes de su operación, ya que el medicamento puede afectar la cicatrización de heridas. Su tratamiento se reiniciará cuando la herida haya sanado adecuadamente.

Condiciones que usted debe tener en cuenta

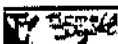
Pazopanib puede empeorar algunas condiciones o causar efectos secundarios graves, como enfermedades del corazón, sangrado y tiroides. Usted debe considerar y prestar atención a ciertos síntomas mientras esté tomando Pazopanib para reducir el riesgo de algunos problemas Ver 'Condiciones que usted debe tener en cuenta' en la sección 4.

Niños y adolescentes

Pazopanib no es recomendado para personas menores de 18 años. No se sabe aún qué tan bien funciona en este grupo de edad. Por otra parte no debe utilizarse en niños menores de 2 años de edad debido a su seguridad.

Otros medicamentos y Pazopanib

Dígale a su médico si está tomando, recientemente ha tomado, o podría tomar otros medicamentos. Esto incluye hierbas medicinales y otros medicamentos que ha comprado sin receta.





LABORATORIO
VARIFARMA
S.A.

PAZOPANIB VARIFARMA

**PAZOPANIB 200 MG & 400 MG
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

Algunos medicamentos pueden afectar el funcionamiento de Pazopanib o hacer más probable que usted tenga efectos secundarios.

Pazopanib también puede afectar el funcionamiento de otros medicamentos. Estos incluyen:

- claritromicina, ketoconazol, itraconazol, rifampicina, telitromicina, voriconazole (usado para el **tratamiento de infecciones**).
- Atazanavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir (usado para el **tratamiento de HIV**)
- Nefazodona (usado para el **tratamiento de la depresión**)
- Simvastatina y otras estatinas (usado para el **tratamiento de niveles de colesterol alto**)
- Medicamentos que **reducen ácido estomacal**. El tipo de medicamento que usted esta tomando para reducir su acidez estomacal (ej: inhibidor de la pompa de protones, H2 antagonistas o antiácidos) pueden afectar la efectividad de Pazopanib. Por favor consulte a su médico o enfermera.
- **Dígale a su doctor** si toma algunos de estos medicamentos

Pazopanib con comida y bebidas

No tome Pazopanib con comida, puede afectar la absorción del medicamento. Deje pasar dos horas después de las comidas o una hora antes de las comidas.

No tome jugo de pomelo mientras este con el tratamiento de Pazopanib ya que puede incrementar los efectos secundarios.

Embarazo, lactancia materna y fertilidad

Pazopanib no es recomendado si usted está embarazada. No se saben los efectos de Pazopanib durante el embarazo.

- **Dígale a su doctor si usted está embarazada** o está planeando quedar embarazada
- **Use un método confiable de anticoncepción** mientras esté tomando Pazopanib, para prevenir embarazos
- **Si usted queda embarazada durante el tratamiento** con Pazopanib, dígame a su médico inmediatamente.

No de el pecho durante el tratamiento con Pazopanib. No se sabe si los ingredientes de Pazopanib pasan a la leche materna. Consulte con su médico.

La fertilidad puede ser afectada con el tratamiento con Pazopanib. Hable con su médico.

Manejo y uso de maquinas

Pazopanib puede causar efectos secundarios que puedan afectar su capacidad para conducir o utilizar máquinas.



LABORATORIO
VARIFARMA
S.A.

PAZOPANIB VARIFARMA

**PAZOPANIB 200 MG & 400 MG
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

- evite conducir o usar máquinas si se siente cansado, mareado o débil, o si sus niveles de energía son bajos.

3. Cómo tomar Pazopanib

Siempre tome Pazopanib exactamente como le dijo su doctor. Consulte con su doctor si no está seguro.

Cuántos tomar

La **dosis usual** son 2 comprimidos de Pazopanib 400 mg (800 mg Pazopanib) tomados una vez al día. Esta es la dosis máxima por día. Su doctor debe reducir la dosis si tiene efectos secundarios.

Cuando tomar

No tomar Pazopanib con comida. Tómelo justo dos horas después de las comidas o una hora antes de las comidas. Por ejemplo, usted puede tomarlo dos horas después del desayuno o una hora antes del almuerzo. Tome Pazopanib a la misma hora cada día.

Trague el comprimido entero con agua, uno detrás del otro. No lo parta o rompa el comprimido.

Si toma demasiado Pazopanib

Si toma demasiados comprimidos, contacte a su doctor para que lo aconseje. Si es posible muéstrelle el paquete o este prospecto.

Si se olvida de tomar Pazopanib

No tome un comprimido extra por la dosis que se olvidó. Solo tome la siguiente dosis en el horario usual.

No deje de tomar Pazopanib sin aviso

Tome Pazopanib por el período recomendado por su doctor. No lo deje a menos que su doctor le haya aconsejado.

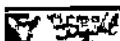
4. Posibles efectos secundarios

Como todos los medicamentos, este medicamento puede causar efectos secundarios, aunque no todos lo tienen.

Condiciones que usted necesita tener en cuenta

Hinchazón del cerebro

El Pazopanib puede ocasionar en raras ocasiones hinchazón del cerebro, lo cual puede ser un riesgo para su vida. Los síntomas incluyen:





LABORATORIO
VARIFARMA
S.A.

PAZOPANIB VARIFARMA

**PAZOPANIB 200 MG & 400 MG
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

- pérdida del habla
- cambios en la visión
- convulsiones
- confusión

Deje de tomar Pazopanib y busque ayuda médica inmediatamente, si usted tiene algunos de estos síntomas, o si tiene dolor de cabeza con cualquiera de estos síntomas,

Condiciones del corazón

Pazopanib puede afectar el ritmo cardíaco (prolongación QT) lo cual en algunas personas puede desarrollar una condición potencialmente seria del corazón llamada *Tordase de Pointes*. Esto puede resultar en un latido rápido del corazón causando pérdida súbita de la conciencia. Los riesgos de estos problemas pueden ser mayores en personas con problema de corazón existente, o quienes toman otras medicinas. A usted se le harán exámenes para detectar problemas del corazón mientras este tomando Pazopanib.

- Dígame a su doctor si nota un cambio inusual en sus latidos, que pueden ser muy rápidos o muy despacio.

Hemorragia

Pazopanib puede causar hemorragias graves en el aparato digestivo (como el intestino estómago, esófago, recto), o los pulmones, riñones, boca, vagina y cerebro, aunque esto es infrecuente. Los síntomas incluyen:

- paso de la sangre en las heces o heces negras
- paso de sangre en la orina
- dolor de estómago
- tos / vómitos con sangre

- **Dígale a su médico** lo antes posible si tiene algunos de estos síntomas

Problemas de la tiroides

Pazopanib puede disminuir la cantidad de hormona tiroidea producida en su cuerpo. A usted se le harán exámenes para detectar problemas en la tiroides mientras este tomando Pazopanib.

Efectos secundarios muy comunes

Estos pueden afectar más que 1 de cada 10 personas:

- presión arterial alta
- diarrea
- Sentirse enfermo (náuseas o vómitos)
- Dolor de estómago



LABORATORIO
VARIFARMA
S.A.

PAZOPANIB VARIFARMA

**PAZOPANIB 200 MG & 400 MG
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

- Pérdida de apetito
- Pérdida de peso
- Alteración o pérdida del gusto
- Dolor de cabeza
- Falta de energía, sentirse débil o cansado
- Cambios en el color del cabello
- Pérdida inusual del cabello o afinamiento
- Pérdida en la pigmentación de la piel
- Enrojecimiento o hinchazón de las palmas de las manos o plantas de los pies
- Dígale a su médico si alguno de estos efectos secundarios se convierte problemático.
- Erupción cutánea donde la piel puede descamarse

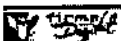
Efectos secundarios muy frecuentes que pueden aparecer en sus exámenes secundarios

- Aumento en las enzimas del hígado
- Aumento de la albúmina en sangre
- Disminución en el número de plaquetas (células que ayudan a la coagulación de sangre)
- Disminución en el número de glóbulos blancos

Efectos secundarios comunes

Estos pueden afectar a 1 de cada 10 personas:

- Indigestión, hinchazón, flatulencia
- Sangrado de nariz
- Boca seca, úlceras bucales
- Sentirse débil o cansado
- Somnolencia anormal
- Dificultad para dormir
- Dolor de pecho, dificultad para respirar, dolor de piernas e hinchazón de piernas y pies. Estos pueden ser signos de un coágulo de sangre en su cuerpo (tromboembolismo). Si el coágulo se rompe, puede viajar a tus pulmones esto puede ser una amenaza para tu vida o incluso puede ser mortal.
- Ataque al corazón, insuficiencia cardíaca
- Latidos cardíacos lentos
- Sangrado en la boca, recto o pulmón
- Mareos,
- Visión borrosa
- Sofocos
- Hinchazón causada por el líquido de la cara, manos, tobillos, pies o párpados
- Hormigueo, debilidad o entumecimiento de las manos, brazos, piernas o pies





LABORATORIO
VARIFARMA
S.A.

PAZOPANIB VARIFARMA

**PAZOPANIB 200 MG & 400 MG
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

- Trastornos de piel, enrojecimiento, picazón, piel seca
- Ardor, hormigueo, picazón o sensación hormigueo de la piel
- Sensación de frialdad, con temblores
- Excesiva sudoración
- Deshidratación
- Dolor de músculo, articulación, tendón o dolor de pecho, espasmos musculares
- Ronquera
- Falta de aliento
- Tos
- Tos con sangre
- Hipo
- Colapso de pulmón y aire atrapado en el espacio entre el pulmón y el pecho, a menudo causando dificultad para respirar (neumotórax)
- Dígame a su médico si alguno de estos efectos se vuelven problemáticos.

Efectos secundarios comunes que aparecen en los análisis de sangre y orina

- Glándula tiroidea menos activa
- Función anormal del hígado
- Proteína en la orina
- Incremento en bilirrubina (una sustancia producida por el hígado)
- Incremento en lipasa (una enzima implicada en la digestión)
- Incremento en creatinina (sustancia producida en los músculos)
- Cambios en los niveles de otros químicos diferentes / enzimas en la sangre. Su médico le informará los resultados de los análisis de sangre

Efectos secundarios no comunes

Estos pueden afectar a 1 de cada 100 personas

- Accidente cerebrovascular
- Temporal caída en el suministro de sangre al cerebro (pequeño accidente cerebrovascular)
- Interrupción del suministro de sangre en parte del corazón (infarto del miocardio)
- Corazón se vuelve menos efectivo para bombear la sangre alrededor del cuerpo (disfunción cardíaca)
- Repentina falta de aliento, especialmente cuando se acompaña con dolor agudo en el pecho y/o respiración rápida (embolia pulmonar)
- Hemorragias graves en el sistema digestivo (como en estómago, esófago o intestino) o de riñón, vagina y cerebro
- Alteración del ritmo cardíaco (prolongación del intervalo QT)
- Latidos cardíacos lentos
- Perforación en el estómago o intestino
- Pasajes anormales formado entre las partes del intestino (fistula)



LABORATORIO
VARIFARMA
S.A.

PAZOPANIB VARIFARMA

**PAZOPANIB 200 MG & 400 MG
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

- Períodos menstruales intensos o irregulares
- Agudo aumento en la presión sanguínea
- Inflamación del páncreas (pancreatitis)
- Hígado inflamado, mal funcionamiento o dañado
- Coloración amarillenta de la piel o la esclerótica de los ojos (ictericia)
- Inflamación del revestimiento de la cavidad abdominal (peritonitis)
- Moqueo de la nariz
- Erupciones que pueden causar picazón o inflamación (manchas o ampollas planas o elevadas)
- Aumento de la sensibilidad de la piel a la luz solar
- Sensibilidad o sensación disminuida, especialmente en la piel

Efectos secundarios no comunes que aparecen en los análisis de sangre y orina:

- Niveles bajos de calcio y magnesio en sangre
- Cambio en los niveles de diferentes productos químicos / enzimas en sangre. Su médico le informará los resultados de los análisis de sangre y orina.

Efectos secundarios raros

Estos pueden afectar a **1 de cada 1.000** personas:

- Hinchazón del cerebro que puede estar asociado con la presión arterial, dolor de cabeza, pérdida del habla, visión y/o convulsiones, que pueden ser peligrosos para la vida.
- Acompañados por una disminución de glóbulos rojos y células que participan en la coagulación. Esto puede causar daño en los órganos como en el cerebro y los riñones.

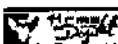
Informe de efectos secundarios

Si tiene alguno de estos efectos secundarios, dígame a su médico. Esto incluye cualquier efecto secundario que no figura en este prospecto. Usted también puede reportar efectos secundarios directamente. Con este reporte usted puede ayudar a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Cómo almacenar Pazopanib

- Deje este medicamentos fuera del alcance de los niños
- No utilice Pazopanib después de la fecha de vencimiento que se indica en la botella y estuche. La fecha de vencimiento se refiere al último día de ese mes.
- Este medicamento no requiere ninguna condición especial de almacenamiento.
- Los comprimidos que no va a usar, no los ponga en aguas residuales o basura doméstica. Pregúntele a su médico como deshacerse del medicamento que no necesita. Esto lo ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del paquete y otra información





**LABORATORIO
VARIFARMA
S.A.**

PAZOPANIB VARIFARMA

**PAZOPANIB 200 MG & 400 MG
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

Que contiene Pazopanib

La sustancia activa es Pazopanib (como clorhidrato). Pazopanib comprimidos se presentan en diferentes concentraciones

-Pazopanib Varifarma 200 mg: cada comprimido recubierto contiene 200 mg de Pazopanib.

-Pazopanib Varifarma 400 mg: cada comprimido recubierto contiene 400 mg de Pazopanib.

Los otros ingredientes de los comprimidos de 200 mg y en 400 mg son: lactosa, Glicolato almidón sódico, Povidona, dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio, alcohol polivinílico, dióxido de titanio, polietilenglicol y talco.

Como es Pazopanib y contenido del estuche

Pazopanib 200 mg son comprimidos recubiertos redondos, suministrados en frascos de 30, 60 ó 90 unidades.

Pazopanib 400 mg son comprimidos recubiertos redondos, suministrados en frascos de 30, 60 ó 90 unidades.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud
Certificado N°

Elaborado en: **Laboratorio Varifarma S.A.**
Ernesto de las Carreras 2469, Béccar (B1643AVK) – Buenos Aires – Argentina
Director Técnico: Nelson E. Corazza – Farmacéutico

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

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

o llamar a ANMAT Responde
0800-333-1234"

Última Actualización: Febrero 2014



LOPEZ Rogelio Fernando
Administrador Nacional
Ministerio de Salud
A.N.M.A.T.



GOSIS Silvina
Co Directora Técnica
laboratorio varifarma s.a.
30-68266770-9



LETAMENDIA Jorge Miguel
Apoderado
Laboratorio Varifarma S.A
30-68266770-9





LABORATORIO
VARIFARMA
S.A.

PAZOPANIB VARIFARMA

**PAZOPANIB 200 MG & 400 MG
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

PROYECTO DE PROSPECTO

**PAZOPANIB VARIFARMA
PAZOPANIB 200 mg y 400 mg
Comprimidos Recubiertos**

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene:	200mg	400 mg
Pazopanib (como clorhidrato)	200 mg	400 mg
Lactosa	67,4 mg	134,8 mg
Glicolato almidón sódico	19,2 mg	38,4 mg
Povidona	16,0 mg	32,0 mg
Dióxido de silicio coloidal	2,5 mg	5,0 mg
Estearato de magnesio	3,2 mg	6,4 mg
Alcohol polivinílico	3,9 mg	7,8 mg
Dióxido de titanio	2,44 mg	4,88 mg
Polietilenglicol	1,97 mg	3,94 mg
Talco	1,44 mg	2,89 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antineoplásico. Inhibidor directo de la proteínquinasa.

Código ATC: L01XE11

INDICACIONES

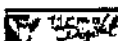
Carcinoma de células renales (CCR): Pazopanib esta indicado para el tratamiento de primera línea del Carcinoma de Células Renales avanzado y para los pacientes con enfermedad avanzada que han recibido tratamiento previo con citoquinas.

Sarcoma de tejidos blandos (STB): Pazopanib está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con determinado tipos de sarcoma de tejidos blandos (STB) avanzado que hayan recibido previamente tratamiento con quimioterapia para tratar su enfermedad metastásica o en aquellos pacientes adultos cuya enfermedad ha progresado en los 12 meses siguientes tras recibir tratamiento neo-adyuvante y/o adyuvante. La eficacia y seguridad solamente se ha establecido para ciertos subtipos histológicos de tumores de STB.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades Farmacodinámicas:

Pazopanib administrado por vía oral, es un potente inhibidor de tirosin kinasa (ITK) que inhibe múltiples Receptores del Factor de Crecimiento Endotelial Vascular (VEGFR)-1; -2





LABORATORIO
VARIFARMA
S.A.

PAZOPANIB VARIFARMA

**PAZOPANIB 200 MG & 400 MG
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

y -3, inhibe los receptores del Factor de Crecimiento Derivado de Plaquetas (PDGfr)- α y β , e inhibe el Factor de Receptor de células madre (c-Kit), con valores C150 de 10, 30, 47, 71, 84 y 74 nM, respectivamente. En experimentos preclínicos, Pazopanib produjo una inhibición de la autofosforilización dependiente de la dosis, inducida por ligando de los receptores VEGFR-2, cKit y PDGFR- β en las células. In vivo, Pazopanib inhibió la fosforilación de VEGFR-2 inducida por VEGF en los pulmones de ratón, la angiogénesis en varios modelos animales y el crecimiento de múltiples xenotransplantes de tumores humanos en ratones.

Propiedades Farmacocinéticas:

Absorción:

Tras la administración oral de una dosis única de 800 mg de Pazopanib a pacientes con tumores sólidos, se obtuvo la concentración plasmática máxima (C_{max}) de aproximadamente 19 ± 13 ug/ml tras una medida de 3,5 horas (intervalo 1,0-11,9) y se obtuvo un ABC, de aproximadamente 650 ± 500 ug.h/ml. La dosis diaria produjo un aumento de entre 1,23 a 4 veces el ABCT. No hubo un aumento constante en el ABC (Área Bajo la Curva) o en C_{max} a dosis mayores de Pazopanib 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 de grasas produjo un incremento en el ABC y la C_{max} de aproximadamente dos veces. Por lo tanto, se debe administrar Pazopanib una hora antes de las comidas o como mínimo dos horas después de las comidas.

La administración de un comprimido triturado de 400 mg de Pazopanib aumentó el ABC (t_{0-72}) en un 46% y las C_{max} aproximadamente 2 veces y disminuyó la t_{max} aproximadamente 2 horas en comparación con la administración de un comprimido entero. Estos resultados indican que la biodisponibilidad y la velocidad de absorción oral de Pazopanib aumentan tras la administración de un comprimido entero.

Distribución:

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

Biotransformación:

El metabolismo de Pazopanib está mediado principalmente por CYP3A4, con menor contribución de CYP1A2 y CYP2C8. Los cuatro metabolitos principales de Pazopanib representan solo 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



**LABORATORIO
VARIFARMA
S.A.**

PAZOPANIB VARIFARMA

**PAZOPANIB 200 MG & 400 MG
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

menos activos. Por lo tanto, la actividad de Pazopanib depende principalmente de la exposición a la molécula original.

Eliminación:

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

Poblaciones especiales

- ***Insuficiencia renal:*** menos del 4% de la dosis de Pazopanib administrada oralmente se excreta en la orina como Pazopanib y metabolitos. No se espera que la insuficiencia renal influya en la exposición de Pazopanib y no es necesario el ajuste de dosis en pacientes con clearance de creatinina superior 30 ml/min. Se debe tener precaución en pacientes con clearance de creatinina menor a 30 ml/min debido a que no hay experiencia del uso de Pazopanib en esta población de pacientes (Ver POSOLOGIA y ADMINISTRACION)

Insuficiencia hepática

Leve: La mediana del estado estacionario de Pazopanib C_{max} y ABC (0-24) en pacientes con insuficiencia hepática leve (definida como bilirrubina normal y algún grado de elevación de ALT o como una elevación de bilirrubina hasta 1,5 x límite superior normal (LSN) independientemente del valor de ALT) luego de una única dosis diaria de 800 mg/día es similar a la mediana en pacientes sin insuficiencia hepática.

Moderada: La dosis máxima tolerada (DMT) de Pazopanib en pacientes con insuficiencia hepática moderada (definida como una elevación de bilirrubina bilirrubina >1,5 x LSN a 3 x LSN independientemente de los valores de ALT) fue de 200 mg una vez al día. Los valores promedio del estado estacionario de C_{max} y ABC luego de la administración de 200 mg de Pazopanib una vez al día en sujetos con insuficiencia hepática moderada fue de aproximadamente 44% y 39%, respectivamente, los cuales se corresponden con los valores promedio luego de la administración de 800 mg una vez al día en sujetos con función hepática normal.

Severo: Los valores promedio del estado estacionario de C_{max} y ABC luego de la administración de 200 mg de Pazopanib una vez al día en sujetos con insuficiencia hepática fue de aproximadamente de 18% y 15% de los valores medios luego de administrar 800 mg una vez al día en sujetos con función hepática normal.

POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION:

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

Adultos

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

Modificaciones de la dosis

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

Población pediátrica

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

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 PROPIEDADES FARMACOLOGICAS- Propiedades Farmacocinéticas). Por lo tanto, no se requiere ajustar la dosis en pacientes con un clearance de creatinina ≥ 30 ml/min. Se debe tener precaución en pacientes con clearance ≤ 30 ml/min. Ya que no hay experiencia en este grupo poblacional.

Insuficiencia hepática

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

Pazopanib no es recomendado para pacientes con daño hepático severo.



VARIFARMA
S.A.

PAZOPANIB VARIFARMA

PAZOPANIB 200 MG & 400 MG
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Los criterios de insuficiencia hepática se definen de acuerdo a la siguiente clasificación:

- Leve: bilirrubina normal y algún grado de elevación de ALT o como una elevación de bilirrubina hasta 1,5 x límite superior normal (LSN) independientemente del valor de ALT-
- Moderada: definida como una elevación de bilirrubina bilirrubina >1,5 x LSN a 3 x LSN independientemente de los valores de ALT.
- Severa: definida como bilirrubina total > 3 x LSN, independientemente de los valores de ALT.

Forma de administración

Pazopanib se debe tomar sin alimentos, al menos una hora antes o dos después de las comidas (ver PROPIEDADES FARMACOLOGICAS – Propiedades Farmacocinéticas). Pazopanib comprimidos recubiertos con película se deben tomar enteros con agua y no se deben romper o triturar (ver PROPIEDADES FARMACOLOGICAS – Propiedades Farmacocinéticas).

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a algunos de los excipientes.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Efectos hepáticos

Se han notificado casos de insuficiencia hepática (incluyendo víctimas fatales) durante el uso de Pazopanib. La administración de Pazopanib a pacientes con insuficiencia hepática leve (definida como bilirrubina normal y algún grado de elevación de ALT o como una elevación de bilirrubina hasta 1,5 x límite superior normal (LSN) independientemente del valor de ALT) o moderada (definida como una elevación de bilirrubina bilirrubina >1,5 x LSN a 3 x LSN independientemente de los valores de ALT) debe realizarse con precaución y estrecha vigilancia. Se recomienda una dosis reducida de 200 mg una vez al día en pacientes con insuficiencia hepática moderada (ver POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION).

Pazopanib no es recomendado en pacientes con insuficiencia hepática severa (definida como bilirrubina total > 3 x LSN, independientemente de los valores de ALT)

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

Los siguientes lineamientos son provistos para pacientes con valores iniciales de bilirrubina total $\leq 1,5$ x LSN y AST y ALT ≤ 2 x LSN

Tabla 1. Modificaciones de dosis para hepatotoxicidad inducida por la droga



Valores de Pruebas hepáticas	Modificación de dosis
elevaciones aisladas de ALT entre 3 x LSN y 8 x LSN	Continuar el tratamiento con Pazopanib con un monitoreo semanal de la función hepática hasta que ALT vuelva al Grado 1 (NCI CTACA) o a la situación inicial.
ALT >8 x LSN	Se debe interrumpir el tratamiento con Pazopanib hasta que vuelvan al Grado 1 (NCI CTACA) o a la situación inicial. Si el beneficio potencial de reiniciar el tratamiento con Pazopanib se considera mayor que el riesgo de hepatotoxicidad, se debe reiniciar el tratamiento con Pazopanib con una dosis reducida de 400 mg una vez al día y revisar los valores de función hepática semanalmente durante 8 semanas. Si después de reiniciar el tratamiento con Pazopanib se repiten las elevaciones de ALT >3 x LSN, se debe interrumpir permanentemente el tratamiento con Pazopanib.
Elevaciones de ALT >3 x LSN con elevaciones de bilirrubina >2 x LSN	Se debe interrumpir permanentemente el tratamiento con Pazopanib. Los pacientes deben ser monitoreados hasta volver al Grado 1 (NCI CTCAE) o a la situación inicial. Pazopanib es un inhibidor de UGT1A1. Puede ocurrir una hiperbilirrubinemia indirecta (no conjugada) leve en pacientes con síndrome de Gilbert conocido o sospechoso, y una elevación de ALT > 3 x LSN debe ser manejado como las recomendaciones para elevaciones aisladas de ALT.

Hipertensión

Se han reportado eventos de hipertensión incluyendo crisis hipertensivas. La presión sanguínea debe estar bien controlada antes de iniciar el tratamiento con Pazopanib. A los pacientes se les debe monitorear la hipertensión y tratar con terapia antihipertensiva estándar, cuando sea necesario (ver REACCIONES ADVERSAS). La hipertensión (presión sanguínea sistólica \geq 150 o presión sanguínea diastólica \geq 100 mmHg) se produce al principio del curso del tratamiento (el 40% de los casos sucedieron al día 9 y el 90% de los casos sucedieron en las primeras 18 semanas). En el caso de hipertensión persistente a pesar de la terapia antihipertensiva, se puede reducir la dosis de Pazopanib (ver POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION). Se debe discontinuar Pazopanib en los pacientes si hay evidencia de crisis hipertensiva o si la hipertensión es grave y persiste a pesar de la terapia antihipertensiva y la reducción de dosis de Pazopanib.

Prolongación del intervalo QT y Torsada de Pointes



LABORATORIO
VARIFARMA
S.A.

PAZOPANIB VARIFARMA

**PAZOPANIB 200 MG & 400 MG
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

Se han reportado 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 este utilizando Pazopanib se recomienda el monitoreo basal y periódico de los electrocardiogramas y el mantenimiento de los niveles de electrolitos (p. ej, calcio, magnesio, potasio) dentro de los rangos normales.

Eventos trombóticos arteriales

Se han reportado casos de infarto de miocardio, accidente cerebrovascular isquémico y accidente isquémico transitorio (ver REACCIONES ADVERSAS). Se han observado eventos fatales. Pazopanib se debe usar con precaución en pacientes que presenten un mayor riesgo de eventos trombóticos o quienes han tenido un evento dentro de los 6 meses previos. Se debe tomar una decisión en cuanto al tratamiento en base a la evaluación individual del riesgo/beneficio de los pacientes.

Eventos tromboembólicas venosos

Se han reportado casos de eventos tromboembólicas, incluyendo trombosis venosa y embolia pulmonar fatal.

Microangiopatía trombótica

Se han reportado casos de Microangiopatía trombótica (MAT) cuando se administró sólo Pazopanib o en combinación con topotecán y bevacizumab. Los pacientes que desarrollaron MAT deben discontinuar en forma permanente el tratamiento con Pazopanib. La reversión de los efectos de MAT fue observada luego de interrumpir el tratamiento. Pazopanib no está indicado para su uso en combinación con otras drogas.


Eventos hemorrágicos

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

Perforaciones gastrointestinales y fístula

Se han producido casos de perforación gastrointestinal o fístula (ver REACCIONES ADVERSAS). Han ocurrido eventos de perforación fatales. Pazopanib se debe utilizar con precaución en pacientes con riesgo de perforaciones gastrointestinales o fístula.

Cicatrización de heridas

 LABORATORIO VARIFARMA S.A.
PAZOPANIB VARIFARMA
PAZOPANIB 200 MG & 400 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

No se han realizado estudios formales sobre el efecto de Pazopanib en la cicatrización de heridas. Debido a que los inhibidores de VEGF pueden dificultar la cicatrización de heridas, el tratamiento con Pazopanib debe interrumpirse durante al menos 7 días antes de una intervención quirúrgica programada. La decisión de reanudar el tratamiento con Pazopanib después de la cirugía debe basarse en el juicio clínico de cicatrización adecuada. Se debe interrumpir el tratamiento con Pazopanib en pacientes con dehiscencia de la herida.

Insuficiencia cardíaca

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

Hipotiroidismo

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

Se han notificado casos de proteinuria (ver REACCIONES ADVERSAS). Se recomienda analizar los valores iniciales de orina durante el tratamiento así como vigilar a los pacientes en caso de empeoramiento de la proteinuria. Se debe interrumpir el tratamiento con Pazopanib en aquellos pacientes que desarrollen proteinuria de Grado 4 y/o síndrome nefrótico.

Neumotórax

Se han reportado casos de neumotórax en pacientes con sarcoma de tejidos blandos avanzado.

Infecciones

Se han reportado casos de infecciones serias (con o sin neutropenia). En algunos casos fue fatal.

Síndrome de Encefalopatía posterior reversible (SEPR)/ Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (SLPR)

Ambos síndromes han sido reportados en asociación con Pazopanib. SEPR y SLPR pueden presentarse con letargia, confusión, ceguera, y otras alteraciones visuales y



VARIFARMA
S.A.

PAZOPANIB VARIFARMA

PAZOPANIB 200 MG & 400 MG
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

neurológicas. Pacientes que desarrollan SEPR /SLPR deben discontinuar permanentemente el tratamiento con Pazopanib.

Interacciones

Se debe evitar el tratamiento concomitante con inhibidores potentes de CYP3A4, Pgp o BCRP debido al riesgo de una mayor exposición a Pazopanib (ver Interacciones). Se recomienda hacer una selección alternativa de medicamentos concomitantes que no tengan potencial de inhibir o presenten un potencial mínimo de inhibir CYP3A4, Pgp OBCRP. Se debe evitar el tratamiento concomitante con inductores de CYP3A4 debido al riesgo de disminuir la exposición a Pazopanib (ver Interacciones)

Se debe tener precaución con la administración concomitante de Pazopanib con sustratos de uridina difosfato glucuronosil transferasa 1*1 (UGT1A1) (p. ej. Irinotecan) debido que Pazopanib es un inhibidor de UGT1A1.

Se debe evitar tomar jugo de pomelo durante el tratamiento con Pazopanib (ver Interacciones).

- Efectos de otros medicamentos sobre Pazopanib

Los estudios in vitro sugiere que el metabolismo oxidativo de Pazopanib en los microsomas hepáticos humanos es mediado principalmente por CYP3A4, con contribuciones menores de CYP1A2 y CYP2C8. Por lo tanto, los inhibidores e inductores de CYP3A4 pueden alterar el metabolismo de Pazopanib.

Inhibidores de CYP3A4, P-gp, BCRP: Pazopanib es un sustrato para CYP3A4, P-gp y BCRP. La administración concomitante de Pazopanib con inhibidores potentes de la familia CYP3A4 (p.ej Ketokonazol, itraconazol, claritromicina, atazanavir, indinavir, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina, voriconazol) pueden aumentar las concentraciones de Pazopanib. El jugo de pomelo contiene un inhibidor CYP3A4 y puede también aumentar las concentraciones plasmáticas de Pazopanib.

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

Debe evitarse la combinación con inhibidores potentes de CYP3A4, P-gp p BCRP o recomienda seleccionar una medicación alternativa concomitante que no tenga capacidad para inhibir o presente una mínima capacidad de inhibir CYP3A4, P-gp o BCRP.

Inductores de CYP3A4, P-gp, BCRP: Los inductores CYP3A4 como rifampicina pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de Pazopanib. La administración concomitante de Pazopanib con un potente inductor de P-gp o BCRP puede alterar la exposición y la distribución de Pazopanib, incluso la distribución en el SNC. Se recomienda seleccionar



VARIFARMA
S.A.

PAZOPANIB VARIFARMA

PAZOPANIB 200 MG & 400 MG
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

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 1^a2, 3^a4, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 y 2E1. Pazopanib provoca un incremento de aproximadamente el 30% en la media del ABC y de la Cmax de midazolam (CYP3A4 sonda de sustrato) e incremento del 33% en la media del ABC y de la Cmax de midazolam (CYP3A4 sonda de sustrato). La administración conjunta de 800 mg de Pazopanib una vez al día y paclitaxel 80 mg/m² (CYP3A4 y CYP2C8 sustrato) una vez a la semana provocó un incremento medio del 25% y el 31% respectivamente en el ABC y Cmax de paclitaxel.

En base a los valores in vitro de C150 y los valores in vivo de la Cmax en plasma, los metabolitos de Pazopanib GSK1268992 y GSK1268997 pueden contribuir al efecto inhibitorio neto de Pazopanib sobre BCRP. Además, no se puede excluir la inhibición de BCRP y P-gp por Pazopanib en el tracto gastrointestinal. Se debe tener cuidado cuando se administra conjuntamente Pazopanib con otros sustratos orales de BCRP y P-gp.

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: rosuvastatina).

- Efecto de Pazopanib sobre otras enzimas y los transportadores

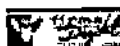
Los estudios in vitro mostraron también que Pazopanib es un inhibidor potente de UGT1A1 y OATP1B1 con un C150 de 1,2 y 0,79 uM, respectivamente. Pazopanib puede incrementar las concentraciones de las drogas eliminadas principalmente a través de UGT1A1 y OATP1B1.

- Efecto del uso concomitante de Pazopanib y simvastatina

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

- Efectos de los alimentos sobre Pazopanib

La administración de Pazopanib con comidas de alto o bajo contenido en grasas da lugar a un incremento de aproximadamente 2 veces en el ABC y la Cmax. Por lo tanto, Pazopanib se debe administrar al menos 1 hora o 2 horas después de las comidas.





VARIFARMA
S.A.

PAZOPANIB VARIFARMA

PAZOPANIB 200 MG & 400 MG
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Efectos sobre la reproducción, fertilidad y teratogénicos

Se ha demostrado que Pazopanib fue teratogénico cuando se administró a ratas y conejos a dosis de más de 300 veces menores a las dosis de exposición en humanos. Los efectos incluyeron disminución de la fertilidad femenina, pérdida de las implantaciones, resorción temprana, mortalidad embrional, disminución del peso del feto y malformaciones cardíacas. 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 espermatozoides y concentraciones de espermatozoides testicular, observados a exposiciones 0,3 veces la exposición en humanos en base al ABC.

Embarazo

No existen datos adecuados del uso de Pazopanib en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva (Efectos sobre la reproducción, fertilidad y teratogénicos). 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 a paciente queda embarazada durante el tratamiento con Pazopanib, se debe explicar a las pacientes 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 embarazada durante el tratamiento con Pazopanib.

Lactancia

No se ha establecido el uso seguro de Pazopanib durante la lactancia. Se desconoce si Pazopanib se excreta en la leche materna. No hay datos en animales sobre 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.

Genotoxicidad

Pazopanib no causó daño genético cuando se analizó pruebas de genotoxicidad (test de Ames, test de aberración cromosómica de linfocitos periféricos humanos y micro núcleos de ratas in vivo).

Carcinogenicidad

No se han realizado estudios de carcinogenicidad con Pazopanib.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. No se puede predecir que exista un efecto perjudicial en estas actividades a partir de la farmacología de Pazopanib. Se debe tener en cuenta el estado clínico del



VARIFARMA
S.A.

PAZOPANIB VARIFARMA

PAZOPANIB 200 MG & 400 MG
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

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

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

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

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

Las reacciones adversas relacionadas con el tratamiento, en todos los grados, que fueron notificadas en pacientes con CCR y STS 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 común $\geq 1/10$

Común $\geq 1/100$ a $<1/10$

Poco común $\geq 1/1000$ a $<1/100$

Raras $\geq 1/10.000$ a $<1/1.000$

Muy raras $< 1/10.000$

Desconocida (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 publicados. Dentro de cada clasificación de órganos por sistema, las reacciones adversas con la misma frecuencia se enumeran en orden decreciente de gravedad.

Tabla 2. Reacciones adversas notificadas en los estudios clínicos y en reportes de post-comercialización publicados durante el tratamiento de Carcinoma de Células Renales (CCR)

Clasificación de Órganos por Sistema	Frecuencia (Todos los grados)	Reacciones adversas	Todos los grados	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)

**PAZOPANIB 200 MG & 400 MG
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

			(%)		
Infecciones e infestaciones	Poco común	Infecciones (con o sin neutropenia)	Desco- nocida	Desco- nocida	Desco- nocida
		Infección gingival	< 1%	0	0
		Peritonitis infecciosa	< 1%	0	0
Neoplasmas benignos, malignos e inespecíficos	Común	Dolor tumoral	< 1%	< 1%	0
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Común	Trombocitopenia	7 %	< 1%	< 1%
		Neutropenia	7 %	2 %	< 1%
		Leucopenia	5 %	1 %	0
	Raras	Microangiopatía trombótica ¹	Desco- nocida	Desco- nocida	Desco- nocida
Trastornos endocrinos	Común	Hipotiroidismo	7 %	< 1%	0
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Muy común	Disminución del apetito ^e	28 %	1 %	0
	Común	Hipofosfatemia	2 %	< 1%	0
	Común	Deshidratación	1 %	< 1%	0
	Poco común	Hipomagnesemia	<1%	0	0
Trastornos psiquiátricos	Común	Insomnio	3 %	0	0
Trastornos del Sistema Nervioso	Muy común	Disguesia ^c	22 %	< 1%	0
		Cefalea	11 %	< 1%	0
	Común	Mareos	5 %	< 1%	< 1%
		Letargia	3 %	<1%	0
		Parestesia	2 %	< 1%	0
	Poco común	Neuropatía sensorial periférica	1 %	0	0
		Hipoestesia	< 1%	0	0
		Accidente isquémico transitorio	< 1%	< 1%	0
		Somnolencia	< 1%	< 1%	0
		Accidente cerebrovascular	< 1%	< 1%	< 1%
	Raro	Ictus isquémico	< 1%	0	< 1%
Raro	Síndrome Encefalopatía posterior reversible /	Desco- nocida	Desco- nocida	Desco- nocida	



PAZOPANIB VARIFARMA

**PAZOPANIB 200 MG & 400 MG
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

		Leucoencefalopatía posterior reversible ¹			
Trastornos oculares	Común	Visión borrosa	2 %	< 1%	0
	Poco común	Alteración del color de las pestañas	< 1%	0	0
Trastornos Cardíacos	Poco común	Bradicardia	< 1%	0	0
		Infarto de miocardio	< 1%	< 1%	< 1%
		Disfunción cardíaca ^f	< 1%	< 1%	0
		Isquemia de miocardio	< 1%	< 1%	0
Trastornos vasculares	Muy común	Hipertensión	41 %	10 %	< 1%
	Común	Sofocos	1 %	0	0
		Evento tromboembólico venoso ^g	1 %	< 1%	< 1%
		Enrojecimiento	1 %	0	0
	Poco común	Crisis hipertensiva	< 1%	0	< 1%
		Hemorragia	< 1%	0	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Común	Epistaxis	4 %	< 1%	0
		Disfonía	4 %	0	0
		Disnea	4 %	< 1%	0
		Hemoptisis	1 %	< 1%	0
	Poco común	Rinorrea	< 1%	0	0
		Hemorragia pulmonar	< 1%	0	0
		Neumotórax	< 1%	0	0
Trastornos gastrointestinales	Muy común	Diarrea	53 %	6 %	< 1%
		Náuseas	34 %	1 %	0
		Vómitos	20 %	2 %	< 1%
		Dolor abdominal ^a	12 %	1 %	0
	Común	Estomatitis	8 %	< 1%	0
		Dispepsia	7 %	< 1%	0
		Flatulencia	4 %	0	0
		Distensión abdominal	3 %	< 1%	0
		Ulceración de la boca	2 %	< 1%	0
	Común	Sequedad bucal	2 %	0	0
	Poco común	Pancreatitis	< 1 %	< 1 %	0
Hemorragia rectal		< 1 %	< 1 %	0	

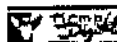


LABORATORIO
VARIFARMA
S.A.

PAZOPANIB VARIFARMA

**PAZOPANIB 200 MG & 400 MG
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

		Hematoquecia	< 1 %	0	0
		Hemorragia gastrointestinal	< 1 %	< 1 %	0
		Melena	< 1 %	< 1 %	0
		Movimientos intestinales frecuentes	< 1 %	0	0
		Hemorragia anal	< 1 %	0	0
		Perforación intestino delgado	< 1 %	< 1 %	0
		Hemorragia bucal	< 1 %	0	0
		Hemorragia gastrointestinal alta	< 1 %	< 1 %	0
		Fístula enterocutánea	< 1 %	0	0
		Hematemesis	< 1 %	0	0
		Hemorragia hemorroidal	< 1 %	0	0
		Perforación de ileon	< 1 %	0	< 1 %
		Hemorragia esofágica	< 1 %	0	0
		Hemorragia retroperitoneal	< 1 %	0	0
Trastornos hepato biliares	Común	Hiperbilirrubinemia	3 %	< 1 %	< 1 %
		Función hepática anormal	3 %	1 %	< 1 %
		Hepatotoxicidad	2 %	< 1 %	< 1 %
	Poco común	Ictericia	< 1 %	< 1 %	0
		Daño hepático inducido por drogas	< 1 %	< 1 %	0
		Falla hepática	< 1 %	0	< 1 %
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy común	Cambios de color de pelo	35 %	< 1 %	0
		Síndrome de eritrodisastesia palmo-plantar	18 %	3 %	0
		Alopecia	11 %	0	0
		Erupción	11 %	< 1 %	0
	Común	Hipopigmentación de la piel	5 %	0	0





**LABORATORIO
VARIFARMA
S.A.**

PAZOPANIB VARIFARMA

**PAZOPANIB 200 MG & 400 MG
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

		Sequedad de la piel	4 %	0	0	
		Prurito	3 %	0	0	
		Eritema	2 %	0	0	
		Despigmentación de la piel	2 %	0	0	
		Hiperhidrosis	1 %	0	0	
		Poco común	Exfoliación de la piel	< 1 %	0	0
		Reacción de fotosensibilidad	< 1 %	0	0	
		Erupción eritematosa	< 1 %	0	0	
		Desórdenes de la piel	< 1 %	0	0	
		Erupción macular	< 1 %	0	0	
		Erupción pruriginoso	< 1 %	0	0	
		Erupción vesicular	< 1 %	0	0	
		Prurito generalizado	< 1 %	< 1 %	0	
		Erupción generalizado	< 1 %	0	0	
Erupción papular	< 1 %	0	0			
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Común	Artralgia	4 %	< 1 %	0	
		Mialgia	3 %	< 1 %	0	
		Espasmos musculares	2 %	0	0	
	Poco común	Dolor músculo esquelético	< 1 %	< 1 %	0	
Trastornos renales y urinarios	Común	Proteinuria	12 %	3 %	0	
	Poco común	Hemorragia en tracto urinario	< 1 %	0	0	
Trastornos del aparato reproductor y mamarios	Poco común	Menorragia	< 1 %	0	0	
		Hemorragia vaginal	< 1 %	0	0	
		Metrorragia	< 1 %	0	0	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy común	Fatiga	36 %	6 %	< 1 %	
	Común	Inflamación de mucosa	7 %	< 1 %	0	
		Astenia	7 %	2 %	< 1 %	
		Edema ^b	6 %	< 1 %	0	
		Dolor torácico	2 %	< 1 %	0	
	Poco común	Escalofríos	< 1 %	0	0	





VARIFARMA
S.A.

PAZOPANIB VARIFARMA

**PAZOPANIB 200 MG & 400 MG
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

		Desórdenes de las mucosas de membrana	< 1 %	0	0
Exploraciones complementarias	Muy común	Elevación de alanina aminotransferasa	21 %	7 %	1 %
		Elevación de aspartato aminotransferasa	18 %	4 %	< 1 %
	Común	Disminución de peso	8 %	< 1 %	0
		Bilirrubina elevada en sangre	5 %	< 1 %	< 1 %
		Creatinina elevada en sangre	5 %	< 1 %	0
		Lipasa elevada	4 %	2 %	< 1 %
		Descenso del recuento de leucocitos en sangre	4 %	< 1 %	0
		Elevación de la hormona estimulante de tiroides en sangre	3 %	0	0
		Amilasa elevada	3 %	< 1 %	0
		Gamma glutamil-transferasa elevada	3 %	< 1 %	< 1 %
		Aumento de la presión arterial	1 %	< 1 %	0
		Urea elevada en sangre	1 %	< 1 %	0
		Prueba anormal de función hepática	1 %	< 1 %	< 1 %
		Poco común	Enzimas hepáticas elevadas	< 1 %	< 1 %
	Descenso de Glucosa en sangre		< 1 %	0	< 1 %
	Prolongación del intervalo QT del electrocardiograma		< 1 %	< 1 %	0
Elevación de las transaminasas	< 1 %		< 1 %	0	



PAZOPANIB VARIFARMA

**PAZOPANIB 200 MG & 400 MG
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

		Prueba de función tiroidea anormal	< 1 %	0	0
		Presión arterial diastólica elevada	< 1 %	0	0
		Presión arterial sistólica aumentada	< 1 %	0	0

Los siguientes términos se han combinado:

- ¹ Evento adverso reportado durante el período de post - comercialización
- ^a Dolor abdominal, dolor de la parte superior e inferior del abdomen.
- ^b Edema, edema periférico, edema del ojo, edema localizado y edema de cara.
- ^c Disguesia, aguesia e hipoguesia.
- ^d Descenso en el recuento de glóbulos blancos, neutrófilos y leucocitos.
- ^e Disminución del apetito y anorexia.
- ^f Disfunción cardíaca, disfunción cardíaca en el ventrículo izquierdo y cardiomiopatía restrictiva
- ^g Evento tromboembólico venoso, trombosis venosa profunda, embolia pulmonar y trombosis.

Tabla 3. Reacciones adversas notificadas en los estudios clínicos y en reportes de post-comercialización publicados durante el tratamiento de Sarcoma de Tejidos Blandos (STB)

Clasificación de Órganos por Sistema	Frecuencia (Todos los grados)	Reacciones adversas	Todos los grados (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
Infecciones e infestaciones	Común	Infección Gingival	1 %	0	0
Neoplasmas benignos, malignos e inespecíficos	Muy Común	Dolor tumoral	32 %	8 %	0
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy común	Leucopenia	44 %	1 %	0
		Trombocitopenia	36 %	3 %	< 1 %
		Neutropenia	33 %	4 %	0
	Raro	Microangiopatía trombótica	< 1 %	< 1 %	0
Trastornos endocrinos	Común	Hipotiroidismo	5 %	0	0
Trastornos del metabolismo y la	Muy común	Disminución del apetito	28 %	3 %	0



**PAZOPANIB 200 MG & 400 MG
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

nutrición		Hiperalbuminemia	34 %	< 1 %	0
	Común	Deshidratación	1 %	1 %	0
	Poco común	Hipomagnesemia	< 1 %	0	0
Trastornos psiquiátricos	Común	Insomnio	1 %	< 1 %	0
Trastornos del Sistema Nervioso	Muy común	Disgusia ^c	21 %	0	0
		Dolor de cabeza	14 %	< 1 %	0
	Común	Neuropatía sensorial periférica	8 %	< 1 %	0
		Mareos	4 %	0	0
	Poco común	Somnolencia	< 1 %	0	0
		Parestesia	< 1 %	0	0
		Infarto cerebral	< 1 %	0	< 1 %
Trastornos oculares	Común	Visión borrosa	4 %	0	0
Trastornos Cardíacos	Común	Disfunción cardíaca ^f	5 %	< 1 %	< 1 %
		Disfunción ventricular izquierda	3 %	< 1 %	0
		Bradicardia	1 %	0	0
	Poco común	Infarto de miocardio	< 1 %	0	0
Trastornos vasculares	Muy común	Hipertensión	40 %	7 %	0
	Común	Evento tromboembólico venoso ^d	3 %	1 %	1 %
		Sofocos	3 %	0	0
		Enrojecimiento	1 %	0	0
	Poco común	Hemorragias	< 1 %	< 1 %	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Común	Epistaxis	6 %	0	0
		Disfonía	5 %	0	0
		Disnea	4 %	< 1 %	0
		Tos	3 %	0	0
		Neumotórax	2 %	< 1 %	< 1 %
		Hipo	1 %	0	0
		Hemorragia pulmonar	1 %	< 1 %	0
	Poco común	Dolor orofaríngeo	< 1 %	0	0
		Hemorragia bronquial	< 1 %	0	0
		Rinorrea	< 1 %	0	0
		Hemoptisis	< 1 %	0	0

**PAZOPANIB 200 MG & 400 MG
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

Trastornos gastrointestinales	Muy común	Diarrea	46 %	4 %	0
		Náuseas	44 %	2 %	0
		Vómitos	25 %	2 %	0
		Dolor abdominal *	14 %	1 %	0
		Estomatitis	11 %	< 1 %	0
	Común	Distensión abdominal	4 %	1 %	0
		Sequedad de boca	4 %	0	0
		Dispepsia	3 %	0	0
		Hemorragia bucal	1 %	0	0
		Flatulencia	1 %	0	0
		Hemorragia anal	1 %	0	0
	Poco común	Hemorragia gastrointestinal	< 1 %	0	0
		Hemorragia rectal	< 1 %	0	0
		Fístula enterocutánea	< 1 %	< 1 %	0
		Hemorragia gástrica	< 1 %	0	0
		Melena	< 1 %	0	0
		Hemorragia esofágica	< 1 %	0	< 1 %
		Peritonitis	< 1 %	0	0
		Hemorragia retroperitoneal	< 1 %	0	0
Hemorragia gastrointestinal superior		< 1 %	< 1 %	0	
Perforación del íleo		< 1 %	0	< 1 %	
Desórdenes hepatobiliares	Poco común	Función hepática anormal	< 1 %	0	< 1 %
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy común	Cambio de color del cabello	24 %	0	0
		Hipo pigmentación de la piel	21 %	0	0
		Erupción exfoliativa	14 %	< 1 %	0
	Común	Alopecia	8 %	0	0
		Desórdenes de la piel	7 %	1 %	0
		Sequedad de la piel	5 %	0	0
		Hiperhidrosis	5 %	0	0



VARIFARMA
S.A.

PAZOPANIB VARIFARMA

PAZOPANIB 200 MG & 400 MG
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

		Desórdenes de las uñas	3 %	0	0
		Prurito	3 %	0	0
		Eritema	1 %	0	0
	Poco común	Úlcera de la piel	< 1 %	< 1 %	0
		Erupción popular	< 1 %	0	0
		Fotosensibilidad	< 1 %	0	0
		Síndrome de eritrodisestesia palmo plantar	< 1 %	0	0
Trastornos músculo esqueléticos y del tejido conjuntivo	Común	Dolor músculo esquelético	9 %	< 1 %	0
		Mialgia	7 %	< 1 %	0
		Espasmos musculares	2 %	0	0
	Poco común	Artralgia	< 1 %	0	0
Trastornos renales y urinarios	Poco común	Proteinuria	< 1 %	0	0
Trastornos del aparato reproductor y mamario	Poco común	Hemorragia vaginal	< 1 %	0	0
		Menorragia	< 1 %	0	0
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy común	Fatiga	47 %	9 %	< 1 %
	Común	Edema ^b	5 %	< 1 %	0
		Dolor de pecho	3 %	1 %	0
		Escalofríos	3 %	0	0
	Poco común	Inflamación de las mucosas ^e	< 1 %	0	0
Astenia		< 1 %	0	0	
Exploraciones complementarias	Muy común	Disminución de peso	23 %	1 %	0
	Común	Examen anormal de oídos, nariz y garganta ^e	8 %	1 %	0
		Elevación de alanina aminotransferasa	2 %	1 %	< 1 %
		Colesterol sanguíneo anormal	2 %	0	0
		Elevación de	1 %	< 1 %	< 1 %



VARIFARMA
S.A.

PAZOPANIB VARIFARMA

PAZOPANIB 200 MG & 400 MG
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

		aspartato aminotransferasa			
	Poco común	Gammaglutamil- transferasa elevada	1 %	0	< 1 %
		Bilirrubina elevada en sangre	< 1 %	0	0
		Recuento de plaquetas disminuido	< 1 %	0	< 1 %
		Prolongación del intervalo QT del electrocardiograma	< 1 %	0	< 1 %

Los siguientes términos se han combinado:

- ^a Dolor abdominal, dolor de la parte superior e inferior del abdomen.
- ^b Edema, edema periférico, edema del ojo, edema localizado y edema de cara.
- ^c Disguesia, aguesia e hipoguesia
- ^d Evento tromboembólico venoso, trombosis venosa profunda, embolia pulmonar y trombosis.
- ^e La mayoría de estos casos se describe como mucositis
- ^f Disfunción cardíaca, disfunción cardíaca en el ventrículo izquierdo y cardiomiopatía restrictiva

SOBREDOSIS

Se han evaluado dosis superiores a 2.000 mg de Pazopanib en estudios clínicos. Se observó fatiga Grado 3 (toxicidad limitante de dosis) e hipertensión Grado 3 en 1 de 3 pacientes, cada uno, que recibieron 2.000 mg y 1.00 mg por día, respectivamente.

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

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

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


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

CONDICIÓN DE ALMACENAMIENTO

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

PRESENTACIÓN

Envase conteniendo 30, 60 ó 90 comprimidos recubiertos

 VARIFARMA S.A.	PAZOPANIB VARIFARMA
PAZOPANIB 200 MG & 400 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS	

Todo medicamento cuyo principio activo sea Pazopanib es susceptible de producir los efectos aquí mencionados.

El Pazopanib debe ser administrado únicamente por un médico oncólogo.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado No:

Este medicamento debe expendirse bajo receta médica y no puede repetirse sin una nueva receta.

Elaborado en:

Laboratorio Varifarma S.A.

Ernesto de las Carreras 2469 (B1643AVK) Béccar, Buenos Aires, Argentina.

Director Técnico: Nelson Eugenio Corazza – Farmacéutico.

Fecha última revisión: Febrero 2014.



firma Digital

GOSIS Silvina
Co Directora Técnica
laboratorio varifarma s.a.
30-68266770-9




firma Digital

LETAMENDIA Jorge Miguel
Apoderado
Laboratorio Varifarma S.A
30-68266770-9



LOPEZ Rogelio Fernando
Administrador Nacional
Ministerio de Salud
A.N.M.A.T.

 LABORATORIO VARIFARMA S.A.
PAZOPANIB VARIFARMA
PAZOPANIB 200 MG & 400 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

PROYECTO DE ROTULO

**PAZOPANIB VARIFARMA
PAZOPANIB 200 mg
Comprimidos recubiertos**

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

Cada Comprimido Pazopanib Varifarma 200 mg contiene:

Pazopanib clorhidrato 216,7 mg (equivalente a 200 mg Pazopanib), Lactosa 67,4 mg, glicolato almidón sódico 19,2 mg, povidona 16,0 mg, dióxido de silicio coloidal 2,5 mg, estearato de magnesio 3,2 mg, alcohol polivinílico 3,9 mg, dióxido de titanio 2,44 mg, polietilenglicol 1,97 mg, talco 1,44 mg.

Presentación

Envase conteniendo 30, 60 ó 90 comprimidos recubiertos.

Lote:

Vencimiento:

Condición de almacenamiento

Conservar entre 15°C y 30°C, en su envase original

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS
Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado No:

Este medicamento debe expendirse bajo receta médica y no puede repetirse sin una nueva receta.

Elaborado en:

Laboratorio Varifarma S.A.

Ernesto de las Carreras 2469 (B1643AVK) Béccar, Buenos Aires, Argentina.

Director Técnico: Nelson Eugenio Corazza – Farmacéutico.




GOSIS Silvana
Co Directora Técnica
laboratorio varifarma s.a.
30-68266770-9



LETAMENDIA Jorge Miguel
Apoderado
Laboratorio Varifarma S.A.
30-68266770-9



LOPEZ Rogelio Fernando
Administrador Nacional
Ministerio de Salud
A.N.M.A.T.

 LABORATORIO VARIFARMA S.A.	PAZOPANIB VARIFARMA
PAZOPANIB 200 MG & 400 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS	

PROYECTO DE ROTULO

PAZOPANIB VARIFARMA

PAZOPANIB 400 mg

Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

Cada Comprimido Pazopanib Varifarma 400 mg contiene:

Pazopanib clorhidrato 433,4 mg (equivalente a 400 mg Pazopanib), Lactosa 134,8 mg, glicolato almidón sódico 38,4 mg, povidona 32,0 mg, dióxido de silicio coloidal 5,0 mg, estearato de magnesio 6,4 mg, alcohol polivinílico 7,8 mg, dióxido de titanio 4,88 mg, polietilenglicol 3,94 mg, talco 2,89 mg.

Presentación

Envase conteniendo 30, 60 ó 90 comprimidos recubiertos.

Lote:

Vencimiento:

Condición de almacenamiento

Conservar entre 15°C y 30°C, en su envase original

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado No:

Este medicamento debe expenderse bajo receta médica y no puede repetirse sin una nueva receta.

Elaborado en:

Laboratorio Varifarma S.A.

Ernesto de las Carreras 2469 (B1643AVK) Béccar, Buenos Aires, Argentina.

Director Técnico: Nelson Eugenio Corazza – Farmacéutico.




GOSIS Silvana
Co Directora Técnica
laboratorio varifarma s.a.
30-68266770-9



LETAMENDIA Jorge Miguel
Apoderado
Laboratorio Varifarma S.A
30-68266770-9



LOPEZ Rogelio Fernando
Administrador Nacional
Ministerio de Salud
A.N.M.A.T.

 LABORATORIO VARIFARMA S.A.	PAZOPANIB VARIFARMA
PAZOPANIB 200 MG & 400 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS	

PROYECTO DE ROTULO

**PAZOPANIB VARIFARMA
PAZOPANIB 200 mg
Comprimidos recubiertos**

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

Cada Comprimido Pazopanib Varifarma 200 mg contiene:

Pazopanib clorhidrato 216,7 mg (equivalente a 200 mg Pazopanib), Lactosa 67,4 mg, glicolato almidón sódico 19,2 mg, povidona 16,0 mg, dióxido de silicio coloidal 2,5 mg, estearato de magnesio 3,2 mg, alcohol polivinílico 3,9 mg, dióxido de titanio 2,44 mg, polietilenglicol 1,97 mg, talco 1,44 mg.

Presentación

Envase conteniendo 30, 60 ó 90 comprimidos recubiertos.

Lote:

Vencimiento:

Condición de almacenamiento

Conservar entre 15°C y 30°C, en su envase original

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado No:

Este medicamento debe expenderse bajo receta médica y no puede repetirse sin una nueva receta.

Elaborado en:

Laboratorio Varifarma S.A.

Ernesto de las Carreras 2469 (B1643AVK) Béccar, Buenos Aires, Argentina.

Director Técnico: Nelson Eugenio Corazza – Farmacéutico.



GOSIS Silvana
Co Directora Técnica
laboratorio varifarma s.a.
30-68266770-9



LETAMENDIA Jorge Miguel
Apoderado
Laboratorio Varifarma S.A.
30-68266770-9



LOPEZ Rogelio Fernando
Administrador Nacional
Ministerio de Salud
A.N.M.A.T.



LABORATORIO
VARIFARMA
S.A.

PAZOPANIB VARIFARMA

PAZOPANIB 200 MG & 400 MG
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

PROYECTO DE ROTULO

PAZOPANIB VARIFARMA

PAZOPANIB 400 mg

Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

Cada Comprimido Pazopanib Varifarma 400 mg contiene:

Pazopanib clorhidrato 433,4 mg (equivalente a 400 mg Pazopanib), Lactosa 134,8 mg, glicolato almidón sódico 38,4 mg, povidona 32,0 mg, dióxido de silicio coloidal 5,0 mg, estearato de magnesio 6,4 mg, alcohol polivinílico 7,8 mg, dióxido de titanio 4,88 mg, polietilenglicol 3,94 mg, talco 2,89 mg.

Presentación

Envase conteniendo 30, 60 ó 90 comprimidos recubiertos.

Lote:

Vencimiento:

Condición de almacenamiento

Conservar entre 15°C y 30°C, en su envase original

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado No:

Este medicamento debe expenderse bajo receta médica y no puede repetirse sin una nueva receta.

Elaborado en:

Laboratorio Varifarma S.A.

Ernesto de las Carreras 2469 (B1643AVK) Béccar, Buenos Aires, Argentina.

Director Técnico: Nelson Eugenio Corazza – Farmacéutico.



*firma
Digital*

GOSIS Silvana
Co Directora Técnica
laboratorio varifarma s.a.
30-68266770-9



*firma
Digital*

LETAMENDIA Jorge Miguel
Apoderado
Laboratorio Varifarma S.A
30-68266770-9



LOPEZ Rogelio Fernando
Administrador Nacional
Ministerio de Salud
A.N.M.A.T.



Ministerio de
Salud
Presidencia de la Nación

Buenos Aires, 07 DE ENERO DE 2015.-

DISPOSICIÓN N° 125

ANEXO

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

CERTIFICADO N° 57607

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

1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

Razón Social: LABORATORIO VARIFARMA S.A.

N° de Legajo de la empresa: 7216

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: PAZOPANIB VARIFARMA

Nombre Genérico (IFA/s): PAZOPANIB

Concentración: 400 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

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

Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

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



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

PAZOPANIB 400 mg COMO PAZOPANIB CLORHIDRATO 433,40 mg

Excipiente (s)

LACTOSA 134,8 mg NÚCLEO
GLICOLATO SÓDICO DE ALMIDÓN 38,4 mg NÚCLEO
POVIDONA K 30 32 mg NÚCLEO
DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 5 mg NÚCLEO
ESTEARATO DE MAGNESIO 6,4 mg NÚCLEO
ALCOHOL POLIVINILICO 7,8 mg CUBIERTA 1
DIOXIDO DE TITANIO 4,88 mg CUBIERTA 1
POLIETILENGLICOL 3,94 mg CUBIERTA 1
TALCO 2,89 mg CUBIERTA 1

Solventes: No corresponde

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

Envase Primario: FRASCO PEAD CON TAPA

Contenido por envase primario: FRASCO PEAD CONTENIENDO 30, 60 O 90 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: CAJA CONTENIENDO FRASCO PEAD CONTENIENDO 30, 60 O 90 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Presentaciones: 30, 60, 90

Período de vida útil: 24 MESES

Forma de conservación: Hasta 30 °C

Otras condiciones de conservación: No corresponde

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

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

Tecnología Médica
Av. Beirano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1284AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C11014AA), CABA

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



Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: L01XE11

Clasificación farmacológica: AGENTES ANTINEOPLÁSICOS

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: Carcinoma de células renales (CCR): Pazopanib esta indicado para el tratamiento de primera línea del Carcinoma de Células Renales avanzado y para los pacientes con enfermedad avanzada que han recibido tratamiento previo con citoquinas. Sarcoma de tejidos blandos (STB): Pazopanib está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con determinados tipos de sarcoma de tejidos blandos (STB) avanzado que hayan recibido previamente tratamiento con quimioterapia para tratar su enfermedad metastásica o en aquellos pacientes adultos cuya enfermedad ha progresado en los 12 meses siguientes tras recibir tratamiento neo-adyuvante y/o adyuvante. La eficacia y seguridad solamente se ha establecido para ciertos subtipos histológicos de tumores de STB.

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO VARIFARMA S. A.	8293/10	ERNESTO DE LAS CARRERAS 2469	BECCAR - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO VARIFARMA S. A.	8293/10	ERNESTO DE LAS CARRERAS 2469	BECCAR - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

c) Acondicionamiento secundario:

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

Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 35
(C1101AAA), CABA

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



Ministerio de
Salud
Presidencia de la Nación

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO VARIFARMA S. A.	8293/10	ERNESTO DE LAS CARRERAS 2469	BECCAR - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

Nombre comercial: PAZOPANIB VARIFARMA

Nombre Genérico (IFA/s): PAZOPANIB

Concentración: 200 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)
PAZOPANIB 200 mg COMO PAZOPANIB CLORHIDRATO 216,70 mg

Excipiente (s)
LACTOSA 67,4 mg NÚCLEO GLICOLATO SÓDICO DE ALMIDÓN 19,2 mg NÚCLEO POVIDONA K 30 16 mg NÚCLEO DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 2,5 mg NÚCLEO ESTEARATO DE MAGNESIO 3,2 mg NÚCLEO ALCOHOL POLIVINILICO 3,9 mg CUBIERTA 1 DIOXIDO DE TITANIO 2,44 mg CUBIERTA 1 POLIETILENGLICOL 1,97 mg CUBIERTA 1 TALCO 1,44 mg CUBIERTA 1

Solventes: No corresponde

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

Envase Primario: FRASCO PEAD CON TAPA

Contenido por envase primario: FRASCO PEAD CONTENIENDO 30, 60 O 90 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: CAJA CONTENIENDO FRASCO PEAD

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

Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

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



CONTENIENDO 30, 60 O 90 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Presentaciones: 30, 60, 90

Período de vida útil: 24 MESES

Forma de conservación: Hasta 30 °C

Otras condiciones de conservación: No corresponde

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: L01XE11

Clasificación farmacológica: AGENTES ANTINEOPLÁSICOS

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: Carcinoma de células renales (CCR): Pazopanib esta indicado para el tratamiento de primera línea del Carcinoma de Células Renales avanzado y para los pacientes con enfermedad avanzada que han recibido tratamiento previo con citoquinas. Sarcoma de tejidos blandos (STB): Pazopanib está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con determinados tipos de sarcoma de tejidos blandos (STB) avanzado que hayan recibido previamente tratamiento con quimioterapia para tratar su enfermedad metastásica o en aquellos pacientes adultos cuya enfermedad ha progresado en los 12 meses siguientes tras recibir tratamiento neo-adyuvante y/o adyuvante. La eficacia y seguridad solamente se ha establecido para ciertos subtipos histológicos de tumores de STB.

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

d) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

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

Tecnología Médica
Av. Beigrono 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

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



Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO VARIFARMA S.A.	418/10-8293/10	ERNESTO DE LAS CARRERAS 2469, BUENOS AIRES	BECCAR - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

e) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO VARIFARMA S.A.	418/10-8293/10	ERNESTO DE LAS CARRERAS 2469, BUENOS AIRES	BECCAR - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

f) Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO VARIFARMA S.A.	418/10-8293/10	ERNESTO DE LAS CARRERAS 2469- BUENOS AIRES	BECCAR - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

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

Expediente N°: 1-0047-0001-000073-14-5

LOPEZ Rogelio Fernando
Administrador Nacional
Ministerio de Salud
A.N.M.A.T.

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

Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2151
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Edificio Central
Av. de Mayo 8193
(C1084AAD), CABA