



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

DISPOSICIÓN N° 4744

BUENOS AIRES, 23 JUL 2013

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-003481-13-9 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones ASOFARMA S.A.I.C. 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.

10
Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16.463 y los Decretos 9.763/64, 1.890/92, y 150/92; (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

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

Que consta la evaluación técnica producida por el Departamento de Registro.



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

DISPOSICIÓN N° 4744

Que consta la evaluación técnica producida por el Departamento de Registro.

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

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

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.

5
Que la Dirección de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

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

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto 1490/92 y del Decreto 425/10.



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

DISPOSICIÓN N° 4744

Por ello;

EL INTERVENTOR 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 VORIFAS 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 ASOFARMA S.A.I.C., 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° 4744

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. Inscribábase 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 al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N°:1-0047-0000-003481-13-9

DISPOSICIÓN N°: 4744

Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
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°: ~~4744~~

Nombre comercial: VORIFAS

Nombre/s genérico/s: PAZOPANIB

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: Conesa 4261, Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

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

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: VORIFAS.

Clasificación ATC: L01XE11.

Indicación/és autorizada/s: CARCINOMA DE CELULAS RENALES (CCR): PAZOPANIB ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE PRIMERA LINEA DEL CARCINOMA DE CELULAS RENALES AVANZADO (CCR) EN ADULTOS Y PARA LOS PACIENTES CON ENFERMEDAD AVANZADA QUE HAN RECIBIDO TRATAMIENTO PREVIO CON CITOQUINAS. SARCOMA DE TEJIDOS BLANDOS (STB): PAZOPANIB ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES ADULTOS CON

4744



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

DETERMINADOS SUBTIPOS DE SARCOMA DE TEJIDOS BLANDOS (STB) AVANZADO QUE HAYAN RECIBIDO PREVIAMENTE TRATAMIENTO CON QUIMIOTERAPIA PARA TRATAR SU ENFERMEDAD METASTASICA 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 HISTOLOGICOS DE TUMORES DE STB.

Concentración/es: 200.000 mg de PAZOPANIB (COMO CLORHIDRATO).

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: PAZOPANIB (COMO CLORHIDRATO) 200.000 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 3.200 mg, LACTOSA 66.129 mg, POVIDONA 16.000 mg, TALCO 1.000 mg, DIOXIDO DE TITANIO (CI 77891) 1.125 mg, POLIETILENGLICOL 2.000 mg, HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 2.125 mg, ALMIDON GLICOLATO SODICO 19.200 mg, DIOXIDO DE SILICIO COLIDAL 2.500 mg, OXIDO FERRICO ROJO (CI 77491) 0.050 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL

Envase/s Primario/s: BLISTER AL / PVC- PCTFE

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

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

Período de vida Útil: 24 meses



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

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

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: VORIFAS.

Clasificación ATC: L01XE11.

Indicación/es autorizada/s: CARCINOMA DE CELULAS RENALES (CCR): PAZOPANIB ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE PRIMERA LINEA DEL CARCINOMA DE CELULAS RENALES AVANZADO (CCR) EN ADULTOS Y PARA LOS PACIENTES CON ENFERMEDAD AVANZADA QUE HAN RECIBIDO TRATAMIENTO PREVIO CON CITOQUINAS. SARCOMA DE TEJIDOS BLANDOS (STB): PAZOPANIB ESTA 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 METASTASICA 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 HISTOLOGICOS DE TUMORES DE STB.

Concentración/es: 400.000 MG de PAZOPANIB (COMO CLORHIDRATO).

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: PAZOPANIB (COMO CLORHIDRATO) 400.000 mg.



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

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 6.400 mg, LACTOSA 132.360 mg, POVIDONA 32.000 mg, TALCO 2.000 MG, DIOXIDO DE TITANIO (CI 77891) 2.250 mg, POLIETILENGLICOL 4.000 mg, HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 4.250 mg, ALMIDON GLICOLATO SODICO 38.400 mg, DIOXIDO DE SILICIO COLIDAL 5.000 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL

Envase/s Primario/s: BLISTER AL / PVC- PCTFE

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

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

Período de vida Útil: 24 meses

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

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

DISPOSICIÓN N°: **4744**

Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

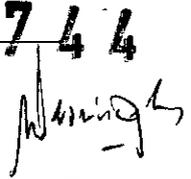


Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

ANEXO II

TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S
DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE

DISPOSICIÓN ANMAT N° ~~4744~~


Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

PROYECTO DE RÓTULO



4744

VORIFAS
PAZOPANIB 200 mg
Comprimidos recubiertos

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

CONTENIDO: Envases conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

FÓRMULA CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto de 200 mg, contiene:

Pazopanib (como Pazopanib Clorhidrato)	200,000	mg.
Lactosa	66,129	mg.
Almidón glicolato sódico	19,200	mg.
Povidona	16,000	mg.
Dióxido de silicio coloidal	2,500	mg.
Estearato de magnesio	3,200	mg.
Hidroxipropilmetilcelulosa	2,125	mg.
Talco	1,000	mg.
Polietilenglicol	2,000	mg.
Dióxido de titanio (CI: 77891)	1,125	mg.
Oxido férrico rojo (CI: 77491)	0,050	mg.

POSOLOGÍA:

Ver prospecto interno.

CONSERVACIÓN:

Almacenar a temperatura no mayor de 30° C.

VENCIMIENTO:

LOTE:

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ESTE MEDICAMENTO SOLO DEBE UTILIZARSE BAJO ESTRICTO CONTROL Y VIGILANCIA MEDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD

CERTIFICADO N°:

LABORATORIO: ASOFARMA S.A.I. y C.

DOMICILIO: Conesa N° 4261, Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

DIRECTORA TÉCNICA: Dra. María Cristina Nechuta, Farmacéutica.

ELABORADO EN: Conesa N° 4261, Ciudad Autónoma de Buenos Aires (ASOFARMA S.A.I. y C.)


ASOFARMA S.A.I.yC.
GABRIELA MIJAL AIZENSZTAD
APCORDERADA


ASOFARMA S.A.I. y C.
MARIA CRISTINA NECHUTA
FAR. #ACEUTICA
DIRECTORA TECNICA
MAT. PROF. 8538



4744

PROYECTO DE RÓTULO

VORIFAS
PAZOPANIB 200 mg
Comprimidos recubiertos

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

CONTENIDO: Envases conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

FÓRMULA CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto de 200 mg, contiene:

Pazopanib (como Pazopanib Glorhidrato)	200,000	mg.
Lactosa	66,129	mg.
Almidón glicolato sódico	19,200	mg.
Povidona	16,000	mg.
Dióxido de silicio coloidal	2,500	mg.
Estearato de magnesio	3,200	mg.
Hidroxipropilmetilcelulosa	2,125	mg.
Talco	1,000	mg.
Polietilenglicol	2,000	mg.
Dióxido de titanio (CI: 77891)	1,125	mg.
Oxido férrico rojo (CI: 77491)	0,050	mg.

POSOLOGÍA:

Ver prospecto interno.

CONSERVACIÓN:

Almacenar a temperatura no mayor de 30° C.

VENCIMIENTO:

LOTE:

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ESTE MEDICAMENTO SOLO DEBE UTILIZARSE BAJO ESTRICTO CONTROL Y VIGILANCIA MEDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD

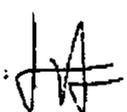
CERTIFICADO N°:

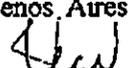
LABORATORIO: ASOFARMA S.A.I. y C.

DOMICILIO: Conesa N° 4261, Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

DIRECTORA TÉCNICA: Dra. María Cristina Nechuta, Farmacéutica.

ELABORADO EN: Conesa N° 4261, Ciudad Autónoma de Buenos Aires (ASOFARMA S.A.I. y C.)


ASOFARMA S.A.I. y C.
GABRIELA MIJAL AIZENSZTAD
APODERADA


ASOFARMA S.A.I. y C.
MARIA CRISTINA NECHUTA
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA
MAT. PROF. 8°38



4744

PROYECTO DE RÓTULO

VORIFAS
PAZOPANIB 200 mg
Comprimidos recubiertos

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

CONTENIDO: Envases conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

FÓRMULA CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto de 200 mg, contiene:

Pazopanib (como Pazopanib Clorhidrato)	200,000	mg.
Lactosa	66,129	mg.
Almidón glicolato sódico	19,200	mg.
Povidona	16,000	mg.
Dióxido de silicio coloidal	2,500	mg.
Estearato de magnesio	3,200	mg.
Hidroxipropilmetilcelulosa	2,125	mg.
Talco	1,000	mg.
Polietilenglicol	2,000	mg.
Dióxido de titanio (CI: 77891)	1,125	mg.
Oxido férrico rojo (CI: 77491)	0,050	mg.

POSOLOGÍA:

Ver prospecto interno.

CONSERVACIÓN:

Almacenar a temperatura no mayor de 30° C.

VENCIMIENTO:

LOTE:

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ESTE MEDICAMENTO SOLO DEBE UTILIZARSE BAJO ESTRICTO CONTROL Y VIGILANCIA MEDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD

CERTIFICADO N°:

LABORATORIO: ASOFARMA S.A.I. y C.

DOMICILIO: Conesa N° 4261, Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

DIRECTORA TÉCNICA: Dra. María Cristina Nechuta, Farmacéutica.

ELABORADO EN: Conesa N° 4261, Ciudad Autónoma de Buenos Aires (ASOFARMA S.A.I. y C.)


ASOFARMA S.A.I. y C.
ARIEL MIJAL AIZENSZTAD
APUDERADA


ASOFARMA S.A.I. y C.
MARIA CRISTINA NECHUTA
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA
CAT. PROF. 6538

4744



PROYECTO DE RÓTULO

**VORIFAS
PAZOPANIB 400 mg
Comprimidos recubiertos**

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

CONTENIDO: Envases conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

FÓRMULA CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto de 400 mg, contiene:

Pazopanib (como Pazopanib Clorhidrato)	400,000	mg.
Lactosa	132,360	mg.
Almidón glicolato sódico	38,400	mg.
Povidona	32,000	mg.
Dióxido de silicio coloidal	5,000	mg.
Estearato de magnesio	6,400	mg.
Hidroxipropilmetilcelulosa	4,250	mg.
Talco	2,000	mg.
Polietilenglicol	4,000	mg.
Dióxido de titanio (CI: 77891)	2,250	mg.

POSOLOGÍA:

Ver prospecto interno.

CONSERVACIÓN:

Almacenar a temperatura no mayor de 30° C.

VENCIMIENTO:

LOTE:

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ESTE MEDICAMENTO SOLO DEBE UTILIZARSE BAJO ESTRICTO CONTROL Y VIGILANCIA MEDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD

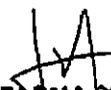
CERTIFICADO N°:

LABORATORIO: ASOFARMA S.A.I. y C.

DOMICILIO: Conesa N° 4261, Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

DIRECTORA TÉCNICA: Dra. María Cristina Nechuta, Farmacéutica.

ELABORADO EN: Conesa N° 4261, Ciudad Autónoma de Buenos Aires (ASOFARMA S.A.I. y C.)


ASOFARMA S.A.I. y C.
GABRIELA MIJAL AIZENSZTAD
APODERADA


ASOFARMA S.A.I. y C.
MARIA CRISTINA NECHUTA
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA
MAT. PROF. 8538



4744

PROYECTO DE RÓTULO

**VORIFAS
PAZOPANIB 400 mg
Comprimidos recubiertos**

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

CONTENIDO: Envases conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

FÓRMULA CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto de 400 mg, contiene:

Pazopanib (como Pazopanib Clorhidrato)	400,000	mg.
Lactosa	132,360	mg.
Almidón glicolato sódico	38,400	mg.
Povidona	32,000	mg.
Dióxido de silicio coloidal	5,000	mg.
Estearato de magnesio	6,400	mg.
Hidroxipropilmetilcelulosa	4,250	mg.
Talco	2,000	mg.
Polietilenglicol	4,000	mg.
Dióxido de titanio (CI: 77891)	2,250	mg.

POSOLOGÍA:

Ver prospecto interno.

CONSERVACIÓN:

Almacenar a temperatura no mayor de 30° C.

VENCIMIENTO:

LOTE:

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ESTE MEDICAMENTO SOLO DEBE UTILIZARSE BAJO ESTRICTO CONTROL Y VIGILANCIA MEDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD

CERTIFICADO N°:

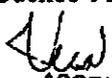
LABORATORIO: ASOFARMA S.A.I. y C.

DOMICILIO: Conesa N° 4261, Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

DIRECTORA TÉCNICA: Dra. María Cristina Nechutá, Farmacéutica.

ELABORADO EN: Conesa N° 4261, Ciudad Autónoma de Buenos Aires (ASOFARMA S.A.I. y C.)


ASOFARMA S.A.I. y C.
GABRIELA MIJAL AIZENSTAD
APODERADA


ASOFARMA S.A.I. y C.
MARIA CRISTINA NECHUT
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA
MAT. PROF. 8538

4744



PROYECTO DE RÓTULO

**VORIFAS
PAZOPANIB 400 mg
Comprimidos recubiertos**

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

CONTENIDO: Envases conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

FÓRMULA CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto de 400 mg, contiene:

Pazopanib (como Pazopanib Clorhidrato)	400,000	mg.
Lactosa	132,360	mg.
Almidón glicolato sódico	38,400	mg.
Povidona	32,000	mg.
Dióxido de silicio coloidal	5,000	mg.
Estearato de magnesio	6,400	mg.
Hidroxipropilmetilcelulosa	4,250	mg.
Talco	2,000	mg.
Polietilenglicol	4,000	mg.
Dióxido de titanio (CI: 77891)	2,250	mg.

POSOLOGÍA:

Ver prospecto interno.

CONSERVACIÓN:

Almacenar a temperatura no mayor de 30° C.

VENCIMIENTO:

LOTE:

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ESTE MEDICAMENTO SOLO DEBE UTILIZARSE BAJO ESTRICTO CONTROL Y VIGILANCIA MEDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD

CERTIFICADO N°:

LABORATORIO: ASOFARMA S.A.I. y C.

DOMICILIO: Conesa N° 4261, Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

DIRECTORA TÉCNICA: Dra. María Cristina Nechuta, Farmacéutica.

ELABORADO EN: Conesa N° 4261, Ciudad Autónoma de Buenos Aires (ASOFARMA S.A.I. y C.)

ASOFARMA S.A.I. y C.
GABRIELA MIJAL AIZENSZTAD
APODERADA

ASOFARMA S.A.I. y C.
MARIA CRISTINA NECHUTA
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. P.H.C. 8538



4744

PROYECTO DE PROSPECTO

VORIFAS
PAZOPANIB 200 mg y 400 mg
Comprimidos recubiertos

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

FORMULA CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto de 200 mg, contiene:

Pazopanib (como Pazopanib Clorhidrato)	200,000	mg.
Lactosa	66,129	mg.
Almidón glicolato sódico	19,200	mg.
Povidona	16,000	mg.
Dióxido de silicio coloidal	2,500	mg.
Estearato de magnesio	3,200	mg.
Hidroxipropilmetilcelulosa	2,125	mg.
Talco	1,000	mg.
Polietilenglicol	2,000	mg.
Dióxido de titanio (CI: 77891)	1,125	mg.
Oxido férrico rojo (CI: 77491)	0,050	mg.

Cada comprimido recubierto de 400 mg, contiene:

Pazopanib (como Pazopanib Clorhidrato)	400,000	mg.
Lactosa	132,360	mg.
Almidón glicolato sódico	38,400	mg.
Povidona	32,000	mg.
Dióxido de silicio coloidal	5,000	mg.
Estearato de magnesio	6,400	mg.
Hidroxipropilmetilcelulosa	4,250	mg.
Talco	2,000	mg.
Polietilenglicol	4,000	mg.
Dióxido de titanio (CI: 77891)	2,250	mg.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Agente antineoplásico, otros agentes antineoplásicos, inhibidores de protein kinasa.

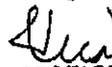
Clasificación ATC: L01XE11

INDICACIONES

Carcinoma de Células Renales (CCR)

Pazopanib 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.


ASOFARMA S.A.I.yC.
GABRIELA MJAL AIZENSZTAD
APODERADA


ASOFARMA S.A.I. y C.
MARIA CRISTINA NECHUT/
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA
MAT. PROF. 8538



4744

Sarcoma de Tejidos Blandos (STB)

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

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

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES

Acción farmacológica

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

Farmacocinética

Absorción

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

La exposición sistémica a pazopanib se ve aumentada cuando se administra con alimentos.

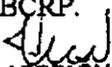
La administración de pazopanib con alimentos con alto o bajo contenido en grasas produjo un incremento en el AUC y la C_{max} de aproximadamente dos veces. Por lo tanto, se debe administrar pazopanib como mínimo dos horas después de las comidas o una hora antes de las comidas.

La administración de un comprimido machacado de 400 mg de pazopanib aumentó el $AUC_{(0-7)}$ en un 46 % y la C_{max} aproximadamente 2 veces y disminuyó la t_{max} aproximadamente 2 horas en comparación con la administración de un comprimido entero. Estos resultados indican que la biodisponibilidad y la velocidad de absorción oral de pazopanib aumentan tras la administración de comprimidos machacados en relación con la administración de comprimidos enteros.

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 $\mu\text{g/ml}$. Los estudios *in vitro* sugieren que pazopanib es sustrato de P-gp y BCRP.


ASOFARMA S.A.I.y.C.
GABRIELA MIJAL AIZENSZTAD
APODERADA


ASOFARMA S.A.I. y C.
MARIA CRISTINA NECHUTA
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA
MAT. PROF. 8538



4744

Biotransformación

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

Eliminación

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

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal:

Los resultados indican que menos del 4 % de la dosis de pazopanib administrada oralmente se excreta en la orina como pazopanib y metabolitos. Los resultados de un modelo farmacocinético poblacional (datos de individuos con valores del aclaramiento de creatinina entre 30,8 ml/min y 150 ml/min) indicaron que es improbable que la insuficiencia renal tenga un efecto clínicamente relevante en la farmacocinética de pazopanib. No se requieren ajustes de la dosis en pacientes con aclaramiento de creatinina superior a 30 ml/min. Se recomienda tener precaución en los pacientes con aclaramiento de creatinina inferior a 30 ml/min debido a que no hay experiencia del uso de pazopanib en esta población de pacientes.

Insuficiencia hepática:

Leve:

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

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 $AUC_{(0-24h)}$ 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.

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


ASOFARMA S.A.I.yC.
GABRIELA MIJAL AIZENSZTAD
APODERADA


ASOFARMA S.A.I. y C.
MARIA CRISTINA NECHUTA
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA
C. PROF. 8538



4744

moderada.

Grave:

Los valores de la mediana de C_{max} y $AUC_{(0-24)}$ en estado estacionario tras la administración de 200 mg de pazopanib una vez al día en pacientes con insuficiencia hepática grave, fueron aproximadamente el 18 % y el 15 % respectivamente de los valores de las medianas tras la administración de 800 mg una vez al día en pacientes con función hepática normal. En base a la disminución de la exposición y la reserva hepática limitada, pazopanib no está recomendado en pacientes con insuficiencia hepática grave (definida como bilirrubina total $> 3 \times$ LSN independientemente de los niveles de ALT).

POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN

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

Posología

Adultos

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

Modificaciones de la dosis

Las modificaciones de la dosis se deben hacer de forma escalonada en incrementos de 200 mg según la tolerabilidad individual, con el fin de manejar las reacciones adversas. La dosis de pazopanib no debe exceder de 800 mg.

Población pediátrica

Pazopanib no se debe utilizar en niños menores de 2 años debido a motivos de seguridad relacionados con el desarrollo y maduración de órganos. No se ha establecido la eficacia y seguridad de pazopanib en niños entre los 2 y los 18 años. 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. 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


ASOFARMA S.A.I.yC.
GABRIELA MILNIK AIZENSZTAD
AFICERADA


ASOFARMA S.A.I.yC.
MARIA CRISTINA NECHUTA
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA
C.P. PROF. 8538



4744

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

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

Forma de administración

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

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes

ADVERTENCIAS

Efectos hepáticos

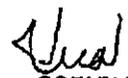
Se han notificado casos de insuficiencia hepática (incluyendo víctimas mortales) durante el uso de pazopanib. La administración de pazopanib a pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada debe realizarse con precaución y bajo una estrecha vigilancia. La dosis recomendada es de 800 mg de pazopanib 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 $1,5 \times$ LSN independientemente de los niveles de ALT). Se recomienda una dosis reducida de 200 mg de pazopanib una vez al día en pacientes con insuficiencia hepática moderada (elevaciones de bilirrubina $> 1,5$ a 3 veces el LSN independientemente de los valores de ALT).

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

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

Se deben monitorizar 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 periodo deben continuar con una monitorización periódica.


ASOFARMA S.A.I.yC.
GABRIELA MIJAL AZENŠTAD
APODERADA


PROFARMA S.A.I. y C.
DRA. CRISTINA NECHUTA
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA
1995 1998



4744

- Los pacientes con elevaciones aisladas de transaminasas $\leq 8 \times$ 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 $> 8 \times$ 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. Si después de reiniciar el tratamiento con pazopanib se repiten las elevaciones de transaminasas $> 3 \times$ LSN, se debe interrumpir el tratamiento con pazopanib.
- Si se producen simultáneamente elevaciones de las transaminasas $> 3 \times$ LSN con elevaciones de bilirrubina $> 2 \times$ 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 y se debe realizar con precaución y estrecha vigilancia.

Hipertensión:

En estudios clínicos con pazopanib, se han producido casos de hipertensión incluyendo episodios sintomáticos de presión arterial elevada recientemente diagnosticados (crisis hipertensiva). La presión sanguínea debe estar bien controlada antes de iniciar el tratamiento con pazopanib. Se debe monitorizar la hipertensión de los pacientes y controlar frecuentemente su presión arterial al poco tiempo de iniciar el tratamiento con pazopanib (no más de una semana después).

Niveles elevados de presión arterial (presión arterial sistólica ≥ 150 o presión arterial diastólica ≥ 100 mm Hg) se produjeron al principio del curso del tratamiento con pazopanib (aproximadamente el 40 % de los casos se produjeron antes del Día 9 y aproximadamente el 90 % de los casos sucedieron en las primeras 18 semanas). Se debe monitorizar la presión arterial y tratarla inmediatamente utilizando una combinación de terapia antihipertensiva y modificaciones de la dosis de pazopanib (interrupción y reinicio con dosis reducida siguiendo el criterio clínico). Se debe interrumpir el tratamiento con pazopanib si existen evidencias de que persisten los valores elevados de presión arterial (140/90 mm Hg) 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 Ventrículo 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.


ASOFARMA S.A.I.y.C.
GABRIELA MIHAL AZENSZTAD
APOJERADA


ASOFARMA S.A.I. y C.
MARÍA CRISTINA NECHUTA
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA
IAT. PROF. 8538



4744

Se notificó fallo cardiaco congestivo en 2 de los 382 sujetos (0,5 %) de 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: trece 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 cardiaca en pacientes con riesgos a través de un incremento de la poscarga cardiaca. El 99 % de los pacientes (243/246) reclutados en el estudio de fase III en STB, incluyendo los 15 sujetos con hipertensión, recibieron antraciclina. El tratamiento previo con antraciclina puede ser un factor de riesgo de disfunción cardiaca.

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

Manejo: el tratamiento de la hipertensión (si está presente, consultar la sección anterior acerca de las precauciones en caso de hipertensión) se debe combinar con interrupciones y/o reducciones de la dosis de pazopanib en pacientes con disminuciones significantes de la FEVI, como indica la práctica clínica.

Se debe monitorizar cuidadosamente a los pacientes para detectar signos clínicos o síntomas de fallo cardiaco congestivo. Se recomienda realizar una evaluación inicial y periódica de la FEVI en pacientes con riesgo de disfunción cardiaca.

Prolongación del intervalo QT y Torsade de Pointes

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

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

Acontecimientos trombóticos arteriales

En ensayos clínicos con pazopanib se observaron casos de infarto de miocardio, accidente cerebrovascular isquémico y accidente isquémico transitorio. 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.

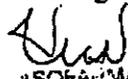
Acontecimientos tromboembólicos venosos

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

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


ASOFARMA S.A.I.yC.
GABRIELA MIJAL AIZENSZTAD
APODERADA


ASOFARMA S.A.I. y C.
MARÍA CRISTINA NECHUT
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA
7 DE FEBRERO DE 2015



4744

Perforaciones gastrointestinales y fistula

En ensayos clínicos con pazopanib se han producido casos de perforación gastrointestinal o fistula. Pazopanib se debe utilizar con precaución en pacientes con riesgo de perforaciones gastrointestinales o fistula.

Síndrome de Leucoencefalopatía Posterior Reversible

Se ha reportado el desarrollo del Síndrome de Leucoencefalopatía Posterior Reversible (SLPR) en pacientes que recibían pazopanib que podría ser fatal.

El SLPR es un trastorno neurológico que puede presentarse con cefalea, convulsiones, letargo, confusión, ceguera y otros trastornos visuales o neurológicos. Puede presentarse también hipertensión severa a moderada. El diagnóstico del SLPR es optimamente confirmado mediante una resonancia magnética nuclear. Se debe discontinuar el uso de pazopanib en pacientes que desarrollen el SLPR.

Cicatrización de heridas

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

Hipotiroidismo

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

Proteinuria

En ensayos clínicos con pazopanib se han notificado casos de 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.

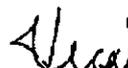
Neumotórax

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

Infecciones

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


ASOFARMA S.A.I.yC.
GABRIELA MIJAL AIZENSTAD
APODERADA


ASOFARMA S.A.I.yC.
MARIA CRISTINA NECHUTA
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA
MAT. PROF. 6538



4744

Combinación con otros tratamientos anti cancerígenos sistémicos

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

Interacciones:

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

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

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

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

PRECAUCIONES

Población pediátrica

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

Embarazo

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

Pazopanib no se debe utilizar durante el embarazo a menos que el estado clínico de las mujeres requiera el tratamiento con pazopanib.

Si se usa pazopanib durante el embarazo, o si la paciente quedara embarazada durante el tratamiento con pazopanib, se debe explicar a la paciente el riesgo potencial para el feto.

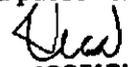
Se debe aconsejar a las mujeres en edad fértil que utilicen un método anticonceptivo adecuado para evitar quedarse embarazadas durante el tratamiento con pazopanib.

Lactancia

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

Fertilidad

Estudios en animales indican que la fertilidad masculina y femenina puede verse



ASOFARMA S.A.I.Y.C.
GABRIELA MIJAL AIZENSZTAD APODERADA
ASOFARMA S.A.I.Y.C.
MARIA CRISTINA NECHUTA
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA
C/ PROF. 2538



4744

afectada por el tratamiento con pazopanib.

Interacciones

Efectos de otros medicamentos sobre pazopanib

Los estudios *in vitro* sugieren que el metabolismo oxidativo de pazopanib en los microsomas hepáticos humanos es mediado principalmente por 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, glicoproteína-P (P-gp), y de la proteína resistente al cáncer de mama (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 $AUC_{(0-24)}$ y de la C_{max} 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_{max} (rango de medias de 27,5 a 58,1 $\mu\text{g/ml}$) y $AUC_{(0-24)}$ (rango de medias 48,7 a 1040 $\mu\text{g}^*\text{h/ml}$) 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_{max} 59,2 $\mu\text{g/ml}$, media de $AUC_{(0-24)}$ 1300 $\mu\text{g}^*\text{h/ml}$) 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.

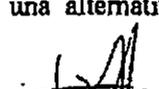
La administración concomitante de pazopanib con otros inhibidores potentes de la familia CYP3A4 (e.j., itraconazol, claritromicina, atazanavir, indinavir, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina, voriconazol) puede aumentar las concentraciones de pazopanib.

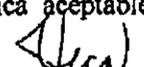
El jugo de pomelo contiene un inhibidor de CYP3A4 y puede también aumentar las concentraciones plasmáticas de pazopanib.

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

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

Se debe evitar la administración concomitante de pazopanib con un inhibidor potente de CYP3A4. Si no se dispone de una alternativa médica aceptable


ASOFARMA S.A.U.y.C.
GABRIELA MIJAL AIZENSZTAD
APODERADA


ASOFARMA S.A.I. y C.
MARÍA CRISTINA NECHUTA
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. PROF. P.339



4744

diferente de un inhibidor potente de CYP3A4, se debe reducir la dosis de pazopanib a 400 mg al día durante la administración concomitante. En estos casos se debe prestar especial atención a las reacciones adversas relacionadas con el fármaco, y pueden plantearse reducciones de dosis adicionales si se observan posibles reacciones adversas relacionadas con el fármaco.

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

Inductores de CYP3A4, P-gp, BCRP:

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

Efectos de pazopanib sobre otros medicamentos

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

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

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

Pazopanib es un inhibidor *in vitro* de la enzima uridina difosfoglucuronosil-transferasa 1A1 (UGT1A1). El metabolito activo de irinotecan, SN-38, es un sustrato de OATP1B1 y UGT1A1. La coadministración de 400 mg de pazopanib una vez al día con 250 mg/m² de cetuximab y 150 mg/m² de irinotecan, produjo un incremento de la exposición sistémica a SN-38 de aproximadamente el 20%. Pazopanib puede tener un mayor impacto sobre la disposición a SN-38 en


ASOFARMA S.A.I y C.
GABRIELA MIJAL AIZENSZTAD
APODERADA


ASOFARMA S.A.I y C.
MARIA CRISTINA NECHUTA
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA
PROF. 8L22



4744

sujetos con polimorfismo familiar en UGT1A1*28 que en sujetos con el alelo normal. Sin embargo, el genotipo UGT1A1 no fue siempre predictivo del efecto de pazopanib sobre la disposición a SN-38. Se debe tener precaución cuando se coadministre pazopanib con sustratos de UGT1A1.

Efecto del uso concomitante de pazopanib y simvastatina

El uso concomitante de pazopanib y simvastatina incrementa la incidencia de elevaciones de ALT. Los resultados procedentes de un meta análisis donde utilizaron datos agrupados de los estudios clínicos con pazopanib mostraron que elevaciones de ALT > 3 x LSN fueron notificadas en 126/895 (14 %) de los pacientes que no tomaron estatinas en comparación con 11/41 (27 %) de los pacientes que tomaron simvastatina simultáneamente ($p = 0,038$). Si un paciente que recibe simultáneamente simvastatina desarrolla elevaciones de ALT, siga las instrucciones posológicas de pazopanib y suspenda el tratamiento con simvastatina. Además, el uso concomitante de pazopanib y otras estatinas se debe realizar con precaución ya que actualmente los datos disponibles son insuficientes para evaluar su impacto en los niveles de ALT. No se puede descartar que pazopanib afecte a la farmacocinética de otras estatinas (por ej.: atorvastatina, fluvastatina, pravastatina, rosuvastatina).

Efecto de los alimentos sobre pazopanib

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

Medicamentos que aumentan el pH gástrico

La administración concomitante de pazopanib con esomeprazol disminuye la biodisponibilidad de pazopanib aproximadamente en un 40 % (AUC y C_{max}), y se debe evitar la administración conjunta de pazopanib con medicamentos que aumentan el pH gástrico. Si el médico considera necesario emplear de forma concomitante un inhibidor de la bomba de protones (IBP), se recomienda tomar la dosis pazopanib en ausencia de alimentos, una vez al día por la noche junto con el IBP. Si el médico considera necesario emplear de forma concomitante un antagonista de los receptores H_2 , pazopanib se debe tomar en ausencia de alimentos al menos 2 horas antes o 10 horas después de tomar un antagonista de los receptores H_2 . Pazopanib debe ser administrado al menos 1 hora antes o 2 horas después de la administración de antiácidos de acción rápida. Las recomendaciones sobre cómo administrar pazopanib junto con IBP y con antagonistas de los receptores H_2 se basan en consideraciones fisiológicas.

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


ASOFARMA S.A.I y C.
GABRIELA MIJAL AJZENSZTAD
APODERADA


ASOFARMA S.A.I y C.
MARIA CRISTINA NECHUTA
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA
MAT. PROF. B533



4744

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 cardiaca, perforación gastrointestinal y fistula, 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, náusea, dolor de cabeza, fatiga, anorexia, vómitos, disgeusia, estomatitis, disminución de peso, dolor, elevaciones de alanina aminotransferasa y aspartato aminotransferasa.

Las reacciones adversas relacionadas con el tratamiento, en todos los grados, que fueron notificadas en sujetos con CCR y STB o durante el periodo postcomercialización, se enumeran a continuación por la clasificación de órganos del sistema MedDRA, por frecuencia y por el nivel de gravedad. Se ha empleado el siguiente criterio para la clasificación de la frecuencia: Muy frecuentes $\geq 1/10$; Frecuentes $\geq 1/100$ a $< 1/10$; Poco frecuentes $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$; Raras $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$; Muy raras $< 1/10.000$; No conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Las categorías han sido asignadas en base a las frecuencias absolutas procedentes de los datos de estudios clínicos. Los datos sobre la seguridad y tolerabilidad postcomercialización también han sido evaluados en todos los ensayos clínicos de pazopanib y en las notificaciones espontáneas. Dentro de cada clasificación de órganos por sistema, las reacciones adversas con la misma frecuencia se enumeran en orden decreciente de gravedad.

Tabla 1: Reacciones adversas relacionadas con el tratamiento notificadas en los estudios en CCR (n = 586) o durante el periodo 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 endocrinos	Frecuentes	Hipotiroidismo	23 (4%)	0	0

ASOFARMA S.A.I.yC.
GABRIELA MIJAL AIZENSZTAD
APODERADA

ASOFARMA S.A.I.yC.
MARIA CRISTINA NECHUTA
FARMACÉUTICA
DIRECCIÓN TÉCNICA
7.8.09



4744

Trastornos del metabolismo y la nutrición	Muy frecuentes	Disminución del apetito ^c	122 (21 %)	6 (1 %)	0
	Poco frecuentes	Hipofosfalemia	4 (<1 %)	2 (<1 %)	0
	Poco frecuentes	Hipomagneseemia	3 (<1 %)	0	0
Trastornos del Sistema Nervioso	Muy frecuentes	Disgeusia ^c	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
	Poco frecuentes	Accidente cerebrovascular	1 (<1 %)	0	1 (<1 %)
	Poco frecuentes	Ictus isquémico	1 (<1 %)	0	0
Trastornos oculares	Poco frecuentes	Alteración del color de las pestañas	3 (<1 %)	0	0
Trastornos cardíacos	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
Trastornos vasculares	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 %)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	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	Hemoptisis pulmonar	1 (<1 %)	0	0
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Diarrea	286 (49 %)	19 (3 %)	2 (<1 %)
	Muy frecuentes	Náusea	161 (27 %)	3 (<1 %)	0
	Muy frecuentes	Vómitos	89 (15 %)	7 (1 %)	1 (<1 %)
	Muy	Dolor abdominal ^d	60	8 (1 %)	0

ASOFARMA S.A.I.Y.C.
GABRIELA MIJAL AIZENZTAD
APODERADA

ASOFARMA S.A.I.Y.C.
MARIA CRISTINA NECHUTA
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA
MAT. PROF. 8538



4744

	frecuentes		(10%)		
	Frecuentes	Dispepsia	24 (4%)	2 (<1%)	0
	Frecuentes	Estomatitis	24 (4%)	0	0
	Frecuentes	Flatulencia	20 (3%)	0	0
	Frecuentes	Distensión abdominal	15 (3%)	0	0
	Poco frecuentes	Ulceración de la boca	4 (<1%)	1 (<1%)	0
	Poco frecuentes	Movimientos intestinales frecuentes	3 (<1%)	0	0
	Poco frecuentes	Hemorragia gastrointestinal	3 (<1%)	1 (<1%)	0
	Poco frecuentes	Hemorragia rectal	3 (<1%)	1 (<1%)	0
	Poco frecuentes	Perforación del intestino grueso	2 (<1%)	1 (<1%)	0
	Poco frecuentes	Hemorragia bucal	2 (<1%)	0	0
	Poco frecuentes	Fistula enterocutánea	1 (<1%)	0	0
	Poco frecuentes	Hematemesis	1 (<1%)	0	0
	Poco frecuentes	Hematoquecia	1 (<1%)	0	0
	Poco frecuentes	Hemorragia hemorroidal	1 (<1%)	0	0
	Poco frecuentes	Perforación de ileon	1 (<1%)	0	1 (<1%)
	Poco frecuentes	Melenas	1 (<1%)	0	0
	Poco frecuentes	Hemorragia esofágica	1 (<1%)	0	1 (<1%)
	Poco frecuentes	Pancreatitis	1 (<1%)	0	0
	Poco frecuentes	Peritonitis	1 (<1%)	0	0
	Poco frecuentes	Hemorragia retroperitoneal	1 (<1%)	0	0
	Poco frecuentes	Hemorragia gastrointestinal alta	1 (<1%)	0	0
Trastornos hepatobiliares	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
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	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	43 (7%)	7 (1%)	0

ASOFARMA S.A.I.y.C.
GABRIELA MIJAL AIZENSZTAD
APODERADA

ASOFARMA S.A.I. y C.
MARIA CRISTINA NECHUTA
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA
MAT. PROF. 8538



4744

		eritrodisestesia palmoplantar			
	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
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuentes	Mialgia	15 (3%)	2 (<1%)	0
	Frecuentes	Espasmos musculares	12 (2%)	0	0
Trastornos renales y urinarios	Frecuentes	Proteinuria	40 (7%)	5 (<1%)	0
	Poco frecuentes	Hemorragia en tracto urinario	1 (<1%)	0	0
Trastornos del aparato reproductor y la mama	Poco frecuentes	Menorragia	1 (<1%)	0	0
	Poco frecuentes	Metrorragia	1 (<1%)	0	0
	Poco frecuentes	Hemorragia vaginal	1 (<1%)	0	0
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Fatiga	139 (24%)	16 (3%)	0
	Frecuentes	Astenia	41 (7%)	8 (1%)	0
	Frecuentes	Inflamación de mucosa	27 (5%)	2 (<1%)	0
	Frecuentes	Edema	19 (3%)	0	0
	Frecuentes	Dolor torácico	14 (2%)	2 (<1%)	0
	Poco frecuentes	Trastorno de las membranas mucosas	1 (<1%)	0	0
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%)

ASOFARMA S.A.I. y C.
GABRIELA MIJAL AIZENSZTAD
APODERADA

ASOFARMA S.A.I. y C.
MARIA CRISTINA NECHUTA
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA
MAT. PROF. 6536

Frecuentes	Disminución de peso	38 (6%)	2 (<1%)	0
Frecuentes	Creatinina elevada en sangre	13 (2%)	2 (<1%)	0
Frecuentes	Bilirrubina elevada en sangre	11 (2%)	1 (<1%)	1 (<1%)
Frecuentes	Descenso del recuento de leucocitos en sangre ^d	10 (2%)	1 (<1%)	0
Frecuentes	Lipasa elevada	9 (2%)	4 (<1%)	1 (<1%)
Frecuentes	Aumento de la presión arterial	6 (1%)	0	0
Frecuentes	Elevación de la hormona estimulante de tiroides en sangre	6 (1%)	0	0
Frecuentes	Gamma-glutamyltransferasa 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	Aamilasa elevada en sangre	4 (<1%)	0	0
Poco frecuentes	Glucosa disminuida en sangre	4 (<1%)	0	0
Poco frecuentes	Alanina aminotransferasa	3 (<1%)	2 (<1%)	0
Poco frecuentes	Elevación de las transaminasas	3 (<1%)	1 (<1%)	0
Poco frecuentes	Presión arterial diastólica elevada	2 (<1%)	0	0
Poco frecuentes	Prueba de función tiroidea anormal	2 (<1%)	0	0
Poco frecuentes	Presión arterial sistólica aumentada	1 (<1%)	0	0
Poco frecuentes	Prueba anormal de función hepática	1 (<1%)	0	0

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

Los siguientes términos se han combinado:

^a Dolor abdominal, dolor en la parte superior e inferior del abdomen

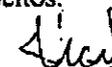
^b Edema, edema periférico, edema del ojo, edema localizado y edema de cara

^c Disgeusia, ageusia e hipogeusia

^d Descenso en el recuento de glóbulos blancos, neutrófilos y leucocitos.

^e Disminución del apetito y anorexia


ASOFARMA S.A.I.Y.C.
 GABRIELA MIJAL AIZENSZTAD
 APODERADA


ASOFARMA S.A.I.Y.C.
 MARIA CRISTINA NECHUTA
 FARMACÉUTICA
 DIRECTORA TÉCNICA
 M.A. 1338



4744

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	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 ^e	108 (28 %)	12 (3 %)	0
	Muy frecuentes	Hiperalbuminemia ^f	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 ^g	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
	Poco frecuentes	Infarto cerebral	1 (< 1 %)	0	1 (< 1 %)
Trastornos oculares	Frecuentes	Visión borrosa	15 (4 %)	0	0
Trastornos cardíacos	Frecuentes	Disfunción cardíaca ^h	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
Trastornos vasculares	Muy frecuentes	Hipertensión	152 (40 %)	26 (7 %)	0
	Frecuentes	Acontecimientos tromboembólicos venosos ^d	13 (3 %)	4 (1 %)	5 (1 %)
	Frecuentes	Sofoco	12 (3 %)	0	0
	Frecuentes	Rubefacción	4 (1 %)	0	0
	Poco	Hemorragia	2 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0

A.SOFARMA S.A.I. y C.
GABRIELA MIJAL AIZENSTAD
APODERADA

A.SOFARMA S.A.I. y C.
MARIA CRISTINA NECHUTA
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA
"AT. PROF. 8538



	frecuentes		%)	%)		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes	Epistaxis	22 (6 %)	0	0	
	Frecuentes	Disfonia	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	Náusea	167 (44 %)	8 (2 %)	0
Muy frecuentes		Vómitos	96 (25 %)	7 (2 %)	0	
Muy frecuentes		Dolor abdominal ^a	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		Melenas	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	
Poco frecuentes		Hemorragia gastrointestinal superior	1 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0	
Poco frecuentes		Perforación del úleon	1 (< 1 %)	0	1 (< 1 %)	
Trastornos hepatobiliares	Poco frecuentes	Función hepática anormal	2 (< 1 %)	0	1 (< 1 %)	
Trastornos de la piel y del tejido	Muy frecuentes	Cambios de color del pelo	93 (24 %)	0	0	

ASOFARMA S.A.I. y C.
GABRIELA MICAL ADENSZTAD
APODERADA

ASOFARMA S.A.I. y C.
MARIA CRISTINA NECHUTA
F.F. F.F. F.F. F.F.
DIR. F.F. F.F. F.F.
19



4744

subcutáneo	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 ^f	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 eritrodisestesia palmoplantar ^f	2 (< 1 %)	0	0
Trastornos músculoesqueléticos y del tejido conectivo	Frecuentes	Dolor músculoesquelético	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	Ménorragia	1 (< 1 %)	0	0
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Fatiga	178 (47 %)	34 (9 %)	1 (< 1 %)
	Frecuentes	Edema ^b	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 ^f	1 (< 1 %)	0	0
	Poco frecuentes	Astenia	1 (< 1 %)	0	0
	Muy frecuentes	Pérdida de peso	86 (23 %)	5 (1 %)	0
Exploraciones complementarias ^b	Frecuentes	Examen anormal de oídos, nariz y garganta ^f	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 %)

ASOFARMA S.A.I. y C.
GABRIELA MIJAL AIZENSZTAD
APODERADA

ASOFARMA S.A.I. y C.
MARIA CRISTINA NECHUTA
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA
MAT. PROF. 3538



4744

	Frecuentes	Elevación de gamma glutamil transferasa	4 (1 %)	0	3 (< 1 %)
	Poco frecuentes	Incremento de bilirrubina 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:

^a Dolor abdominal, dolor abdominal superior y dolor gastrointestinal

^b Edema, edema periférico y edema palpebral

^c La mayoría de los casos fueron síndrome de eritrodisestesia palmoplantar

^d Acontecimientos tromboembólicos venosos - incluye trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar y términos de trombosis

^e La mayoría de estos casos se describieron como mucositis

^f La frecuencia está basada en las tablas de valores del laboratorio procedentes de un estudio con 240 pacientes. Estos fueron notificados por los investigadores como acontecimientos adversos menos frecuentes que los indicados en las tablas de valores del laboratorio.

^g Acontecimientos de disfunción cardíaca - incluye disfunción del ventrículo izquierdo, fallo cardíaco y cardiomiopatía restrictiva

^h La frecuencia está basada en los acontecimientos adversos notificados por los investigadores en el estudio clínico. Las anomalías del laboratorio fueron notificadas por los investigadores como acontecimientos adversos menos frecuentes que los indicados en las tablas de valores del laboratorio.

SOBREDOSIFICACIÓN

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, CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGÍA:

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIERREZ

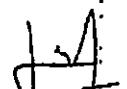
TELÉFONO: (011) 4962-6666/2247

HOSPITAL A. POSADAS

TELÉFONO: (011) 4654-6648/4658-7777

CENTRO DE ASISTENCIA TOXICOLÓGICA DE LA PLATA

TELÉFONO: (0221) 451-5555


ASOFARMA S.A.I.Y.C.
GABRIELA NIJAL AIZENSZTAD
APODERADA


ASOFARMA S.A.I.Y.C.
MARIA CRISTINA NECHUTA
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA
MAT. PROF. 6538



4744

PRESENTACIÓN:

Envases conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

CONSERVACIÓN:

Almacenar a temperatura no mayor de 30° C.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ESTE MEDICAMENTO SOLO DEBE UTILIZARSE BAJO ESTRICTO CONTROL Y VIGILANCIA MEDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.

CERTIFICADO N°:

LABORATORIO: ASOFARMA S.A.I. y C.

DOMICILIO: Conesa N° 4261, Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

DIRECTORA TÉCNICA: Dra. María Cristina Nechuta, Farmacéutica.

ELABORADO EN: Conesa N° 4261, Ciudad Autónoma de Buenos Aires (ASOFARMA S.A.I. y C.)

Fecha de última revisión:


ASOFARMA S.A.I. y C.
GABRIELA HUJAL AIZENSZTAD
APDOERADA


ASOFARMA S.A.I. y C.
MARIA CRISTINA NECHUTA
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA
MAT. PROF. 8538



PROYECTO DE PROSPECTO

VORIFAS
PAZOPANIB 200 mg y 400 mg
Comprimidos recubiertos

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

FORMULA CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto de 200 mg, contiene:

Pazopanib (como Pazopanib Clorhidrato)	200,000	mg.
Lactosa	66,129	mg.
Almidón glicolato sódico	19,200	mg.
Povidona	16,000	mg.
Dióxido de silicio coloidal	2,500	mg.
Estearato de magnesio	3,200	mg.
Hidroxipropilmetilcelulosa	2,125	mg.
Talco	1,000	mg.
Polietilenglicol	2,000	mg.
Dióxido de titanio (CI: 77891)	1,125	mg.
Oxido férrico rojo (CI: 77491)	0,050	mg.

Cada comprimido recubierto de 400 mg, contiene:

Pazopanib (como Pazopanib Clorhidrato)	400,000	mg.
Lactosa	132,360	mg.
Almidón glicolato sódico	38,400	mg.
Povidona	32,000	mg.
Dióxido de silicio coloidal	5,000	mg.
Estearato de magnesio	6,400	mg.
Hidroxipropilmetilcelulosa	4,250	mg.
Talco	2,000	mg.
Polietilenglicol	4,000	mg.
Dióxido de titanio (CI: 77891)	2,250	mg.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Agente antineoplásico, otros agentes antineoplásicos, inhibidores de protein kinasa.

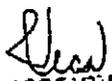
Clasificación ATC: L01XE11

INDICACIONES

Carcinoma de Células Renales (CCR)

Pazopanib 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.


ASOFARMA S.A.I. y C.
GABRIELA MIJAL AIZENSZTAD
APODERADA


ASOFARMA S.A.I. y C.
MARIA CRISTINA NECHUTA
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. PROF. 6803



4744

Sarcoma de Tejidos Blandos (STB)

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

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

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES

Acción farmacológica

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

Farmacocinética

Absorción

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

La exposición sistémica a pazopanib se ve aumentada cuando se administra con alimentos.

La administración de pazopanib con alimentos con alto o bajo contenido en grasas produjo un incremento en el AUC y la C_{max} de aproximadamente dos veces. Por lo tanto, se debe administrar pazopanib como mínimo dos horas después de las comidas o una hora antes de las comidas.

La administración de un comprimido machacado de 400 mg de pazopanib aumentó el $AUC_{(0-72)}$ en un 46 % y la C_{max} aproximadamente 2 veces y disminuyó la t_{max} aproximadamente 2 horas en comparación con la administración de un comprimido entero. Estos resultados indican que la biodisponibilidad y la velocidad de absorción oral de pazopanib aumentan tras la administración de comprimidos machacados en relación con la administración de comprimidos enteros.

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 $\mu\text{g/ml}$. Los estudios *in vitro* sugieren que pazopanib es sustrato de P-gp y BCRP.

ASOFARMA S.A.I.Y.C.
GABRIELA NIVAL AIZENSTAD
APCERADA

ASOFARMA S.A.I.Y.C.
MARIA C. P. CHUTA
FARMACIA
DIRECTORA
CA



4744

Biotransformación

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

Eliminación

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

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal:

Los resultados indican que menos del 4 % de la dosis de pazopanib administrada oralmente se excreta en la orina como pazopanib y metabolitos. Los resultados de un modelo farmacocinético poblacional (datos de individuos con valores del aclaramiento de creatinina entre 30,8 ml/min y 150 ml/min) indicaron que es improbable que la insuficiencia renal tenga un efecto clínicamente relevante en la farmacocinética de pazopanib. No se requieren ajustes de la dosis en pacientes con aclaramiento de creatinina superior a 30 ml/min. Se recomienda tener precaución en los pacientes con aclaramiento de creatinina inferior a 30 ml/min debido a que no hay experiencia del uso de pazopanib en esta población de pacientes.

Insuficiencia hepática:

Leve:

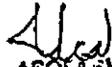
La mediana de la C_{max} y el $AUC_{(0-24h)}$ de pazopanib en estado estacionario en los pacientes con alteraciones leves de los parámetros hepáticos (definidas como valores normales de bilirrubina y cualquier grado de elevación de ALT o elevación de los valores de bilirrubina de hasta 1,5 veces el LSN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

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 $AUC_{(0-24h)}$ 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.

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


ASOFARMA S.A.I.Y.C.
GABRIELA MIJAL AIZENSTAD
APODERADA


ASOFARMA S.A.I.Y.C.
MARIA CRISTINA NECHUTA
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA
MAT. PROF. 8536



4744

moderada.

Grave:

Los valores de la mediana de C_{max} y $AUC_{(0-24)}$ en estado estacionario tras la administración de 200 mg de pazopanib una vez al día en pacientes con insuficiencia hepática grave, fueron aproximadamente el 18 % y el 15 % respectivamente de los valores de las medianas tras la administración de 800 mg una vez al día en pacientes con función hepática normal. En base a la disminución de la exposición y la reserva hepática limitada, pazopanib no está recomendado en pacientes con insuficiencia hepática grave (definida como bilirrubina total $> 3 \times$ LSN independientemente de los niveles de ALT).

POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN

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

Posología

Adultos

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

Modificaciones de la dosis

Las modificaciones de la dosis se deben hacer de forma escalonada en incrementos de 200 mg según la tolerabilidad individual, con el fin de manejar las reacciones adversas. La dosis de pazopanib no debe exceder de 800 mg.

Población pediátrica

Pazopanib no se debe utilizar en niños menores de 2 años debido a motivos de seguridad relacionados con el desarrollo y maduración de órganos. No se ha establecido la eficacia y seguridad de pazopanib en niños entre los 2 y los 18 años. 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. 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


ASOFARMA S.A.I. y C.
GABRIELA MIJAL AIZENSZTAD
APODERADA

ASOFARMA S.A.I. y C.
MARIA CRISTINA NECHUTA
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA
IAT. PROF. 8538



4744

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

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

Forma de administración

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

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes

ADVERTENCIAS

Efectos hepáticos

Se han notificado casos de insuficiencia hepática (incluyendo víctimas mortales) durante el uso de pazopanib. La administración de pazopanib a pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada debe realizarse con precaución y bajo una estrecha vigilancia. La dosis recomendada es de 800 mg de pazopanib una vez al día en pacientes con alteraciones leves de las pruebas hepáticas en suero (tanto bilirrubina normal con cualquier grado de elevación de ALT, como bilirrubina elevada hasta 1,5 x LSN independientemente de los niveles de ALT). Se recomienda una dosis reducida de 200 mg de pazopanib una vez al día en pacientes con insuficiencia hepática moderada (elevaciones de bilirrubina > 1,5 a 3 veces el LSN independientemente de los valores de ALT).

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

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

Se deben monitorizar 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.


ASOFARMA S.A.I.Y.C.
GABRIELA MIJAL AIZENSTAD
APODERADA


ASOFARMA S.A.I.Y.C.
MARÍA CRISTINA NECHUTA
FARMACIA
DIRECCIÓN
M.C.



4744

- Los pacientes con elevaciones aisladas de transaminasas $\leq 8 \times$ 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 $> 8 \times$ 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. Si después de reiniciar el tratamiento con pazopanib se repiten las elevaciones de transaminasas $> 3 \times$ LSN, se debe interrumpir el tratamiento con pazopanib.
- Si se producen simultáneamente elevaciones de las transaminasas $> 3 \times$ LSN con elevaciones de bilirrubina $> 2 \times$ 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 y se debe realizar con precaución y estrecha vigilancia.

Hipertensión:

En estudios clínicos con pazopanib, se han producido casos de hipertensión incluyendo episodios sintomáticos de presión arterial elevada recientemente diagnosticados (crisis hipertensiva). La presión sanguínea debe estar bien controlada antes de iniciar el tratamiento con pazopanib. Se debe monitorizar la hipertensión de los pacientes y controlar frecuentemente su presión arterial al poco tiempo de iniciar el tratamiento con pazopanib (no más de una semana después).

Niveles elevados de presión arterial (presión arterial sistólica ≥ 150 o presión arterial diastólica ≥ 100 mm Hg) se produjeron al principio del curso del tratamiento con pazopanib (aproximadamente el 40 % de los casos se produjeron antes del Día 9 y aproximadamente el 90 % de los casos sucedieron en las primeras 18 semanas). Se debe monitorizar la presión arterial y tratarla inmediatamente utilizando una combinación de terapia antihipertensiva y modificaciones de la dosis de pazopanib (interrupción y reinicio con dosis reducida siguiendo el criterio clínico). Se debe interrumpir el tratamiento con pazopanib si existen evidencias de que persisten los valores elevados de presión arterial (140/90 mm Hg) o si la hipertensión arterial es grave y persiste a pesar de la terapia antihipertensiva y la reducción de dosis de pazopanib.

Disfunción cardiaca/Fallo cardiaco

Se deben tener en cuenta los riesgos y beneficios de pazopanib antes de iniciar el tratamiento en pacientes con disfunción cardiaca preexistente. No se ha estudiado la seguridad y la farmacocinética de pazopanib en pacientes con fallo cardiaco de moderado a grave o en aquellos con una Fracción de Eyección del Ventrículo Izquierdo (FEVI) por debajo de lo normal.

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

ASOFARMA S.A.I.y.C.
GABRIELA MIJAL KIZENSZTAD
APODERADA

ASOFARMA S.A.I.y.C.
MARIA CRISTINA NECHUTA
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA
MAT. PROF. 8338



Se notificó fallo cardiaco congestivo en 2 de los 382 sujetos (0,5 %) de 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: trece 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 cardiaca en pacientes con riesgos a través de un incremento de la poscarga cardiaca. 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 cardiaca.

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

Manejo: el tratamiento de la hipertensión (si está presente, consultar la sección anterior acerca de las precauciones en caso de hipertensión) se debe combinar con interrupciones y/o reducciones de la dosis de pazopanib en pacientes con disminuciones significantes de la FEVI, como indica la práctica clínica.

Se debe monitorizar cuidadosamente a los pacientes para detectar signos clínicos o síntomas de fallo cardiaco congestivo. Se recomienda realizar una evaluación inicial y periódica de la FEVI en pacientes con riesgo de disfunción cardiaca.

Prolongación del intervalo QT y Torsade de Pointes

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

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

Acontecimientos trombóticos arteriales

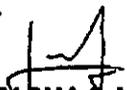
En ensayos clínicos con pazopanib se observaron casos de infarto de miocardio, accidente cerebrovascular isquémico y accidente isquémico transitorio. Pazopanib se debe usar con precaución en pacientes que presenten un mayor riesgo de padecer cualquiera de estos acontecimientos. Se debe tomar una decisión en cuanto al tratamiento en base a la evaluación individual del beneficio/riesgo de los pacientes.

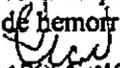
Acontecimientos tromboembólicos venosos

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

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


ASOFARMA S.A.I.y.C.
GABRIELA MIJAL AIZENSZTAD
APODERADA


ASOFARMA S.A.I. y C.
MARIA CRISTINA NECHUTA
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA
MAT. PROF. 8538



4744

Perforaciones gastrointestinales y fistula

En ensayos clínicos con pazopanib se han producido casos de perforación gastrointestinal o fistula. Pazopanib se debe utilizar con precaución en pacientes con riesgo de perforaciones gastrointestinales o fistula.

Síndrome de Leucoencefalopatía Posterior Reversible

Se ha reportado el desarrollo del Síndrome de Leucoencefalopatía Posterior Reversible (SLPR) en pacientes que recibían pazopanib que podría ser fatal.

El SLPR es un trastorno neurológico que puede presentarse con cefalea, convulsiones, letargo, confusión, ceguera y otros trastornos visuales o neurológicos. Puede presentarse también hipertensión severa a moderada. El diagnóstico del SLPR es optimamente confirmado mediante una resonancia magnética nuclear. Se debe discontinuar el uso de pazopanib en pacientes que desarrollen el SLPR.

Cicatrización de heridas

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

Hipotiroidismo

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

Proteinuria

En ensayos clínicos con pazopanib se han notificado casos de 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. Se debe vigilar muy de cerca a los pacientes que estén siendo tratados con pazopanib para detectar signos y síntomas de neumotórax.

Infecciones

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


ASOFARMA S.A.I.Y.C.
GABRIELA NIJAL AIZENSZTAD
APODERADA


ASOFARMA S.A.I.Y.C.
MARIA CRISTINA NECHUYA
FARMACIA
DIRECCIÓN
MAT.

4744



Combinación con otros tratamientos anti cancerígenos sistémicos

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

Interacciones:

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

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

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

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

PRECAUCIONES

Población pediátrica

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

Embarazo

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

Pazopanib no se debe utilizar durante el embarazo a menos que el estado clínico de las mujeres requiera el tratamiento con pazopanib.

Si se usa pazopanib durante el embarazo, o si la paciente quedara embarazada durante el tratamiento con pazopanib, se debe explicar a la paciente el riesgo potencial para el feto.

Se debe aconsejar a las mujeres en edad fértil que utilicen un método anticonceptivo adecuado para evitar quedarse embarazadas durante el tratamiento con pazopanib.

Lactancia

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

Fertilidad

Estudios en animales indican que la fertilidad masculina y femenina puede verse


ASOFARMA S.A.I.Y.C.
GABRIELA MIJAL AIZENSZTAD
APODERADA


ASOFARMA S.A.I.Y.C.
MARIA CRISTINA NICCHUTA
FARMACÉUTICA
DIRECCIÓN TÉCNICA
M...



4744

afectada por el tratamiento con pazopanib.

Interacciones

Efectos de otros medicamentos sobre pazopanib

Los estudios *in vitro* sugieren que el metabolismo oxidativo de pazopanib en los microsomas hepáticos humanos es mediado principalmente por 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, glicoproteína-P (P-gp), y de la proteína resistente al cáncer de mama (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 $AUC_{(0-24)}$ y de la C_{max} 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_{max} (rango de medias de 27,5 a 58,1 $\mu\text{g/ml}$) y $AUC_{(0-24)}$ (rango de medias 48,7 a 1040 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$) 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_{max} 59,2 $\mu\text{g/ml}$, media de $AUC_{(0-24)}$ 1300 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$) 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.

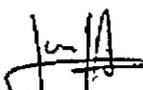
La administración concomitante de pazopanib con otros inhibidores potentes de la familia CYP3A4 (e.j., itraconazol, claritromicina, atazanavir, indinavir, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina, voriconazol) puede aumentar las concentraciones de pazopanib.

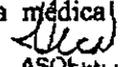
El jugo de pomelo contiene un inhibidor de CYP3A4 y puede también aumentar las concentraciones plasmáticas de pazopanib.

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

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

Se debe evitar la administración concomitante de pazopanib con un inhibidor potente de CYP3A4. Si no se dispone de una alternativa médica aceptable


ASOFARMA S.A.I.y.C.
GABRIELA KJAL AIZENSTAD
APODEADA


ASOFARMA S.A.I. y C.
MARIA CRISTINA NECHUTA
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. PROF. 8533



diferente de un inhibidor potente de CYP3A4, se debe reducir la dosis de pazopanib a 400 mg al día durante la administración concomitante. En estos casos se debe prestar especial atención a las reacciones adversas relacionadas con el fármaco, y pueden plantearse reducciones de dosis adicionales si se observan posibles reacciones adversas relacionadas con el fármaco.

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

Inductores de CYP3A4, P-gp, BCRP:

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

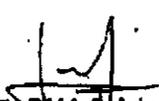
Efectos de pazopanib sobre otros medicamentos

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

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

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

Pazopanib es un inhibidor *in vitro* de la enzima uridina difosfoglucuronosil-transferasa 1A1 (UGT1A1). El metabolito activo de irinotecan, SN-38, es un sustrato de OATP1B1 y UGT1A1. La coadministración de 400 mg de pazopanib una vez al día con 250 mg/m² de cetuximab y 150 mg/m² de irinotecan, produjo un incremento de la exposición sistémica a SN-38 de aproximadamente el 20%. Pazopanib puede tener un mayor impacto sobre la disposición a SN-38 en


ASOFARMA S.A. S. y C.
GABRIELA MIJAL AIZENSZTAD
APODERADA.

ASOFARMA S.A. S. y C.
MARIA CRISTINA NECHUTA
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. PROF. G. T.



4744

sujetos con polimorfismo familiar en UGT1A1*28 que en sujetos con el alelo normal. Sin embargo, el genotipo UGT1A1 no fue siempre predictivo del efecto de pazopanib sobre la disposición a SN-38. Se debe tener precaución cuando se coadministre pazopanib con sustratos de UGT1A1.

Efecto del uso concomitante de pazopanib y simvastatina

El uso concomitante de pazopanib y simvastatina incrementa la incidencia de elevaciones de ALT. Los resultados procedentes de un meta análisis donde utilizaron datos agrupados de los estudios clínicos con pazopanib mostraron que elevaciones de ALT > 3 x LSN fueron notificadas en 126/895 (14 %) de los pacientes que no tomaron estatinas en comparación con 11/41 (27 %) de los pacientes que tomaron simvastatina simultáneamente (p = 0,038). Si un paciente que recibe simultáneamente simvastatina desarrolla elevaciones de ALT, siga las instrucciones posológicas de pazopanib y suspenda el tratamiento con simvastatina. Además, el uso concomitante de pazopanib y otras estatinas se debe realizar con precaución ya que actualmente los datos disponibles son insuficientes para evaluar su impacto en los niveles de ALT. No se puede descartar que pazopanib afecte a la farmacocinética de otras estatinas (por ej.: atorvastatina, fluvastatina, pravastatina, rosuvastatina).

Efecto de los alimentos sobre pazopanib

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

Medicamentos que aumentan el pH gástrico

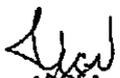
La administración concomitante de pazopanib con esomeprazol disminuye la biodisponibilidad de pazopanib aproximadamente en un 40 % (AUC y C_{max}), y se debe evitar la administración conjunta de pazopanib con medicamentos que aumentan el pH gástrico. Si el médico considera necesario emplear de forma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

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


ASOFARMA S.A.I. y C.
GABRIELA MUJAL AIZENSZTAD
APODERADA


ASOFARMA S.A.I. y C.
MARIA CRISTINA NECHUTA
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA
INT. PROC. 8325



4747

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 cardiaca, perforación gastrointestinal y fistula, 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, náusea, dolor de cabeza, fatiga, anorexia, vómitos, disgeusia, estomatitis, disminución de peso, dolor, elevaciones de alanina aminotransferasa y aspartato aminotransferasa.

Las reacciones adversas relacionadas con el tratamiento, en todos los grados, que fueron notificadas en sujetos con CCR y STB o durante el periodo postcomercialización, se enumeran a continuación por la clasificación de órganos del sistema MedDRA, por frecuencia y por el nivel de gravedad. Se ha empleado el siguiente criterio para la clasificación de la frecuencia: Muy frecuentes $\geq 1/10$; Frecuentes $\geq 1/100$ a $< 1/10$; Poco frecuentes $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$; Raras $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$; Muy raras $< 1/10.000$; No conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Las categorías han sido asignadas en base a las frecuencias absolutas procedentes de los datos de estudios clínicos. Los datos sobre la seguridad y tolerabilidad postcomercialización también han sido evaluados en todos los ensayos clínicos de pazopanib y en las notificaciones espontáneas. Dentro de cada clasificación de órganos por sistema, las reacciones adversas con la misma frecuencia se enumeran en orden decreciente de gravedad.

Tabla 1: Reacciones adversas relacionadas con el tratamiento notificadas en los estudios en CCR (n = 586) o durante el periodo 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 endocrinos	Frecuentes	Hipotiroidismo	23 (4%)	0	0

ASOFARMA S.A.I.Y.C.
GABRIEL 1^{er} 81 ENSZTAD
AQUILANA

ASOFARMA S.A.I.Y.C.
MARIA TERESA NECHUTA
DIF. NICA



4744

Trastornos del metabolismo y la nutrición	Muy frecuentes	Disminución del apetito ^f	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 ^f	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
	Poco frecuentes	Accidente cerebrovascular	1 (<1 %)	0	1 (<1 %)
	Poco frecuentes	Ictus isquémico	1 (<1 %)	0	0
Trastornos oculares	Poco frecuentes	Alteración del color de las pestañas	3 (<1 %)	0	0
Trastornos cardiacos	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
Trastornos vasculares	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 %)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	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
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Diarrea	286 (49 %)	19 (3 %)	2 (<1 %)
	Muy frecuentes	Náusea	161 (27 %)	3 (<1 %)	0
	Muy frecuentes	Vómitos	89 (15 %)	7 (1 %)	1 (<1 %)
	Muy	Dolor abdominal ^f	60 (10 %)	8 (1 %)	0

ASOFARMA S.A.I.y.C.
GABRIELA MIJALAZENSZTAD
APODERADA

ASOFARMA S.A.I.y.C.
MARIA CRISTINA NECHUTA
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA
MAT. PROF. 8538



6744

	frecuentes		(10%)		
	Frecuentes	Dispepsia	24 (4%)	2 (<1%)	0
	Frecuentes	Estomatitis	24 (4%)	0	0
	Frecuentes	Flatulencia	20 (3%)	0	0
	Frecuentes	Distensión abdominal	15 (3%)	0	0
	Poco frecuentes	Ulceración de la boca	4 (<1%)	1 (<1%)	0
	Poco frecuentes	Movimientos intestinales frecuentes	3 (<1%)	0	0
	Poco frecuentes	Hemorragia gastrointestinal	3 (<1%)	1 (<1%)	0
	Poco frecuentes	Hemorragia rectal	3 (<1%)	1 (<1%)	0
	Poco frecuentes	Perforación del intestino grueso	2 (<1%)	1 (<1%)	0
	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 ileon	1 (<1%)	0	1 (<1%)
	Poco frecuentes	Melcnas	1 (<1%)	0	0
	Poco frecuentes	Hemorragia esofágica	1 (<1%)	0	1 (<1%)
	Poco frecuentes	Pancreatitis	1 (<1%)	0	0
	Poco frecuentes	Peritonitis	1 (<1%)	0	0
	Poco frecuentes	Hemorragia retroperitoneal	1 (<1%)	0	0
	Poco frecuentes	Hemorragia gastrointestinal alta	1 (<1%)	0	0
Trastornos hepatobiliares	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
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	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	43 (7%)	7 (1%)	0

ASOFARMA S.A.I.Y.C.
GABRIELA MIJAL AIZENSZTAD
APODERADA

ASOFARMA S.A.I.Y.C.
MARIA CRISTINA NECHUTA
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA
MAT. PROF. 8538



4744

		eritrodisestesia palmoplantar			
	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
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuentes	Mialgia	15 (3%)	2 (<1%)	0
	Frecuentes	Espasmos musculares	12 (2%)	0	0
Trastornos renales y urinarios	Frecuentes	Proteinuria	40 (7%)	5 (<1%)	0
	Poco frecuentes	Hemorragia en tracto urinario	1 (<1%)	0	0
Trastornos del aparato reproductor y la mama	Poco frecuentes	Menorragia	1 (<1%)	0	0
	Poco frecuentes	Metrorragia	1 (<1%)	0	0
	Poco frecuentes	Hemorragia vaginal	1 (<1%)	0	0
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Fatiga	139 (24%)	16 (3%)	0
	Frecuentes	Astenia	41 (7%)	8 (1%)	0
	Frecuentes	Inflamación de mucosa	27 (5%)	2 (<1%)	0
	Frecuentes	Edema	19 (3%)	0	0
	Frecuentes	Dolor torácico	14 (2%)	2 (<1%)	0
	Poco frecuentes	Trastorno de las membranas mucosas	1 (<1%)	0	0
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%)

ASOFARMA S.A.I. Y C.
GABRIELA HUAL AIZENSZTAD
APODERADA

ASOFARMA S.A.I. Y C.
MARIA CRISTINA NECHUTA
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA
MAT. PROF. 2538



Frecuentes	Disminución de peso	38 (6 %)	2 (< 1 %)	0
Frecuentes	Creatinina elevada en sangre	13 (2 %)	2 (< 1 %)	0
Frecuentes	Bilirrubina elevada en sangre	11 (2 %)	1 (< 1 %)	1 (< 1 %)
Frecuentes	Descenso del recuento de leucocitos en sangre ^d	10 (2 %)	1 (< 1 %)	0
Frecuentes	Lipasa elevada	9 (2 %)	4 (< 1 %)	1 (< 1 %)
Frecuentes	Aumento de la presión arterial	6 (1 %)	0	0
Frecuentes	Elevación de la hormona estimulante de tiroides en sangre	6 (1 %)	0	0
Frecuentes	Gamma-glutamilttransferas a elevada	6 (1 %)	1 (< 1 %)	1 (< 1 %)
Frecuentes	Elevación de las enzimas hepáticas	6 (1 %)	2 (< 1 %)	0
Poco frecuentes	Aspartato aminotransferasa	5 (< 1 %)	2 (< 1 %)	0
Poco frecuentes	Urea elevada en sangre	5 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
Poco frecuentes	Prolongación del intervalo QT del electrocardiograma	5 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
Poco frecuentes	Amilasa elevada en sangre	4 (< 1 %)	0	0
Poco frecuentes	Glucosa disminuida en sangre	4 (< 1 %)	0	0
Poco frecuentes	Alanina aminotransferasa	3 (< 1 %)	2 (< 1 %)	0
Poco frecuentes	Elevación de las transaminasas	3 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
Poco frecuentes	Presión arterial diastólica elevada	2 (< 1 %)	0	0
Poco frecuentes	Prueba de función tiroidea anormal	2 (< 1 %)	0	0
Poco frecuentes	Presión arterial sistólica aumentada	1 (< 1 %)	0	0
Poco frecuentes	Prueba anormal de función hepática	1 (< 1 %)	0	0

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

Los siguientes términos se han combinado:

- ^a Dolor abdominal, dolor en la parte superior e inferior del abdomen
- ^b Edema, edema periférico, edema del ojo, edema localizado y edema de cara
- ^c Disgeusia, ageusia e hipogeusia
- ^d Descenso en el recuento de glóbulos blancos, neutrófilos y leucocitos.
- ^e Disminución del apetito y anorexia

ASOFARMA S.A. S.R.L. y C.
GABRIELA MUJAL AIZENSTAD
APODERADA

ASOFARMA S.A. S.R.L. y C.
MARIA CRISTINA NECHUTA
FARMACIA CA
DIRECCIÓN TÉCNICA
6533



4744

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 ^f	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 ^e	108 (28 %)	12 (3 %)	0
	Muy frecuentes	Hiperalbuminemia ^g	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 ^c	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
	Poco frecuentes	Infarto cerebral	1 (< 1 %)	0	1 (< 1 %)
Trastornos oculares	Frecuentes	Visión borrosa	15 (4 %)	0	0
Trastornos cardiacos	Frecuentes	Disfunción cardíaca ^b	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
Trastornos vasculares	Muy frecuentes	Hipertensión	152 (40 %)	26 (7 %)	0
	Frecuentes	Acontecimientos tromboembólicos venosos ^d	13 (3 %)	4 (1 %)	5 (1 %)
	Frecuentes	Sofoco	12 (3 %)	0	0
	Frecuentes	Rubefacción	4 (1 %)	0	0
	Poco	Hemorragia	2 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0

ASOFARMA S.A.I.Y.C.
GABRIELA MIJANGÜENZTAD
AGROPECUARIA

ASOFARMA S.A.I.Y.C.
MARIA CRISTINA NECHUTA
FARMACEUTICA
DIR. TECNICA



7744

	Frecuentes		%	%	%	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes	Epistaxis	22 (6 %)	0	0	
	Frecuentes	Disfonia	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	Náusea	167 (44 %)	8 (2 %)	0
Muy frecuentes		Vómitos	96 (25 %)	7 (2 %)	0	
Muy frecuentes		Dolor abdominal ^a	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		Melenas	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	
Poco frecuentes		Hemorragia gastrointestinal superior	1 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0	
Poco frecuentes		Perforación del íleon	1 (< 1 %)	0	1 (< 1 %)	
Trastornos hepatobiliares	Poco frecuentes	Función hepática anormal	2 (< 1 %)	0	1 (< 1 %)	
Trastornos de la piel y del tejido	Muy frecuentes	Cambios de color del pelo	93 (24 %)	0	0	

ASOFARMA S.A.I.yC.
GABRIELA MIJAL AIZENSTAD
APODERADA

ASOFARMA S.A.I.yC.
MARIA CRISTINA NECHUTA
FARMACÉUTICA
DIF. T. S. S. S. S.
1955



6744

subcutáneo	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 ^c	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 eritrodisestesia palmoplantar ^c	2 (< 1 %)	0	0
Trastornos músculoesqueléticos 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	Ménorragia	1 (< 1 %)	0	0
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Fatiga	178 (47 %)	34 (9 %)	1 (< 1 %)
	Frecuentes	Edema ^b	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 ^e	1 (< 1 %)	0	0
	Poco frecuentes	Astenia	1 (< 1 %)	0	0
	Muy frecuentes	Pérdida de peso	86 (23 %)	5 (1 %)	0
Exploraciones complementarias ^h	Frecuentes	Examen anormal de oídos, nariz y garganta ^e	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 ^h	5 (1 %)	2 (< 1 %)	2 (< 1 %)

ASOFARMA S.A.I. y C.
GABRIELA MIJAL AIZENSZTAD
APODERADA

ASOFARMA S.A.I. y C.
MARIA CRISTINA NECHUTA
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA
MAT. PROF. 6553



6744

	Frecuentes	Elevación de gamma glutamil transferasa	4 (1 %)	0	3 (< 1 %)
	Poco frecuentes	Incremento de bilirrubina 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:

^a Dolor abdominal, dolor abdominal superior y dolor gastrointestinal

^b Edema, edema periférico y edema palpebral

^c La mayoría de los casos fueron síndrome de eritrodisestesia palmoplantar

^d Acontecimientos tromboembólicos venosos – incluye trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar y términos de trombosis

^e La mayoría de estos casos se describieron como mucositis

^f La frecuencia está basada en las tablas de valores del laboratorio procedentes de un estudio con 240 pacientes. Estos fueron notificados por los investigadores como acontecimientos adversos menos frecuentes que los indicados en las tablas de valores del laboratorio.

^g Acontecimientos de disfunción cardíaca – incluye disfunción del ventrículo izquierdo, fallo cardíaco y cardiomiopatía restrictiva

^h La frecuencia está basada en los acontecimientos adversos notificados por los investigadores en el estudio clínico. Las anomalías del laboratorio fueron notificadas por los investigadores como acontecimientos adversos menos frecuentes que los indicados en las tablas de valores del laboratorio.

SOBREDOSIFICACIÓN

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, CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGÍA:

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIERREZ

TELÉFONO: (011) 4962-6666/2247

HOSPITAL A. POSADAS

TELÉFONO: (011) 4654-6648/4658-7777

CENTRO DE ASISTENCIA TOXICOLÓGICA DE LA PLATA

TELÉFONO: (0221) 451-5555


ASOFARMA S.A.I.yC.
GABRIELA MIJAL AIZENSZTAD
APODERADA


ASOFARMA S.A.I.yC.
MARIA CRISTINA NECHUTA
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA
MAT. PROF. 8538



4746

PRESENTACIÓN:

Envases conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

CONSERVACIÓN:

Almacenar a temperatura no mayor de 30° C.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ESTE MEDICAMENTO SOLO DEBE UTILIZARSE BAJO ESTRICTO CONTROL Y VIGILANCIA MEDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.

CERTIFICADO N°:

LABORATORIO: ASOFARMA S.A.I. y C.

DOMICILIO: Conesa N° 4261, Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

DIRECTORA TÉCNICA: Dra. María Cristina Nechuta, Farmacéutica.

ELABORADO EN: Conesa N° 4261, Ciudad Autónoma de Buenos Aires (ASOFARMA S.A.I. y C.)

Fecha de última revisión:

ASOFARMA S.A.I. y C.
GABRIELA MIJAL AIZENSTAD
APODERADA

M. Nechuta
ASOFARMA S.A.I. y C.
MARIA CRISTINA NECHUTA
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. PROF. 8538



6743

PROYECTO DE PROSPECTO

VORIFAS PAZOPANIB 200 mg y 400 mg Comprimidos recubiertos

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

FORMULA CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto de 200 mg, contiene:

Pazopanib (como Pazopanib Clorhidrato)	200,000	mg.
Lactosa	66,129	mg.
Almidón glicolato sódico	19,200	mg.
Povidona	16,000	mg.
Dióxido de silicio coloidal	2,500	mg.
Estearato de magnesio	3,200	mg.
Hidroxiopropilmetilcelulosa	2,125	mg.
Talco	1,000	mg.
Polietilenglicol	2,000	mg.
Dióxido de titanio (CI: 77891)	1,125	mg.
Oxido férrico rojo (CI: 77491)	0,050	mg.

Cada comprimido recubierto de 400 mg, contiene:

Pazopanib (como Pazopanib Clorhidrato)	400,000	mg.
Lactosa	132,360	mg.
Almidón glicolato sódico	38,400	mg.
Povidona	32,000	mg.
Dióxido de silicio coloidal	5,000	mg.
Estearato de magnesio	6,400	mg.
Hidroxiopropilmetilcelulosa	4,250	mg.
Talco	2,000	mg.
Polietilenglicol	4,000	mg.
Dióxido de titanio (CI: 77891)	2,250	mg.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Agente antineoplásico, otros agentes antineoplásicos, inhibidores de protein kinasa.

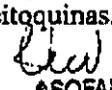
Clasificación ATC: L01XE11

INDICACIONES

Carcinoma de Células Renales (CCR)

Pazopanib 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.


ASOFARMA S.A.I.yC.
GABRIELA MIJAL AIZENSZTAD
APODERADA


ASOFARMA S.A.I. y C.
MARÍA CRISTINA NECHUTA
FARMACEÚTICA
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. PROF. 4338



6744

Sarcoma de Tejidos Blandos (STB)

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

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

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES

Acción farmacológica

Pazopanib administrado por vía oral, es un potente inhibidor de tirosin kinasa (TK) que inhibe múltiples Receptores del Factor de Crecimiento Endotelial Vascular (VEGFR)-1, -2 y -3, inhibe los receptores del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR)- α y - β , e inhibe el receptor del factor de células madre (c-KIT), con valores 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- β en las células. *In vivo*, pazopanib inhibió la fosforilación de VEGFR-2 inducida por VEGF en los pulmones de ratón, la angiogénesis en varios modelos animales y el crecimiento de múltiples xenotransplantes de tumores humanos en ratones.

Farmacocinética

Absorción

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

La exposición sistémica a pazopanib se ve aumentada cuando se administra con alimentos.

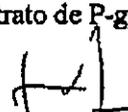
La administración de pazopanib con alimentos con alto o bajo contenido en grasas produjo un incremento en el AUC y la C_{max} de aproximadamente dos veces. Por lo tanto, se debe administrar pazopanib como mínimo dos horas después de las comidas o una hora antes de las comidas.

La administración de un comprimido machacado de 400 mg de pazopanib aumentó el $AUC_{(0-72)}$ en un 46 % y la C_{max} aproximadamente 2 veces y disminuyó la t_{max} aproximadamente 2 horas en comparación con la administración de un comprimido entero. Estos resultados indican que la biodisponibilidad y la velocidad de absorción oral de pazopanib aumentan tras la administración de comprimidos machacados en relación con la administración de comprimidos enteros.

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 $\mu\text{g/ml}$.

Los estudios *in vitro* sugieren que pazopanib es sustrato de P-gp y BCRP.


ASOFARMA S.A.I.y.C.
GABRIELA MIJAL AIZENSZTAD
APODERADA


ASOFARMA S.A.I.y.C.
MARÍA CRISTINA NECHUTA
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. PROF. 8538



1744

Biotransformación

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

Eliminación

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

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal:

Los resultados indican que menos del 4 % de la dosis de pazopanib administrada oralmente se excreta en la orina como pazopanib y metabolitos. Los resultados de un modelo farmacocinético poblacional (datos de individuos con valores del aclaramiento de creatinina entre 30,8 ml/min y 150 ml/min) indicaron que es improbable que la insuficiencia renal tenga un efecto clínicamente relevante en la farmacocinética de pazopanib. No se requieren ajustes de la dosis en pacientes con aclaramiento de creatinina superior a 30 ml/min. Se recomienda tener precaución en los pacientes con aclaramiento de creatinina inferior a 30 ml/min debido a que no hay experiencia del uso de pazopanib en esta población de pacientes.

Insuficiencia hepática:

Leve:

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

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 $AUC_{(0-24h)}$ 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.

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


ASOFARMA S.A.I.Y.C.
GABRIELA MUJAL AIZENSZTAD
APODERADA


ASOFARMA S.A.I.Y.C.
MARIA CRISTINA NECHUTA
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. PROF. 8539



4744

moderada.

Grave:

Los valores de la mediana de C_{max} y $AUC_{(0-24)}$ en estado estacionario tras la administración de 200 mg de pazopanib una vez al día en pacientes con insuficiencia hepática grave, fueron aproximadamente el 18 % y el 15 % respectivamente de los valores de las medianas tras la administración de 800 mg una vez al día en pacientes con función hepática normal. En base a la disminución de la exposición y la reserva hepática limitada, pazopanib no está recomendado en pacientes con insuficiencia hepática grave (definida como bilirrubina total $> 3 \times$ LSN independientemente de los niveles de ALT).

POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN

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

Posología

Adultos

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

Modificaciones de la dosis

Las modificaciones de la dosis se deben hacer de forma escalonada en incrementos de 200 mg según la tolerabilidad individual, con el fin de manejar las reacciones adversas. La dosis de pazopanib no debe exceder de 800 mg.

Población pediátrica

Pazopanib no se debe utilizar en niños menores de 2 años debido a motivos de seguridad relacionados con el desarrollo y maduración de órganos. No se ha establecido la eficacia y seguridad de pazopanib en niños entre los 2 y los 18 años. 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. 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


ASOFARMA S.A.I.Y.C.
GABRIELA MUJAL RIZENSTAD
APODERADA


ASOFARMA S.A.I.Y.C.
MARIA CRISTINA NECHUTA
FARMACÓLOGA
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. PROF. 6538



4744

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

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

Forma de administración

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

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes

ADVERTENCIAS

Efectos hepáticos

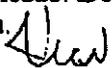
Se han notificado casos de insuficiencia hepática (incluyendo víctimas mortales) durante el uso de pazopanib. La administración de pazopanib a pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada debe realizarse con precaución y bajo una estrecha vigilancia. La dosis recomendada es de 800 mg de pazopanib una vez al día en pacientes con alteraciones leves de las pruebas hepáticas en suero (tanto bilirrubina normal con cualquier grado de elevación de ALT, como bilirrubina elevada hasta 1,5 x LSN independientemente de los niveles de ALT). Se recomienda una dosis reducida de 200 mg de pazopanib una vez al día en pacientes con insuficiencia hepática moderada (elevaciones de bilirrubina > 1,5 a 3 veces el LSN independientemente de los valores de ALT).

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

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

Se deben monitorizar 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.


ASOFARMA S.A.I. y C.
GABRIELA M. AJZENSZTAD
APODERADA


ASOFARMA S.A.I. y C.
MARIA CRISTINA RECHUTA
FARMACIA
DIR. TECNICA
8338



4744

- Los pacientes con elevaciones aisladas de transaminasas $\leq 8 \times$ 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 $> 8 \times$ 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. Si después de reiniciar el tratamiento con pazopanib se repiten las elevaciones de transaminasas $> 3 \times$ LSN, se debe interrumpir el tratamiento con pazopanib.
- Si se producen simultáneamente elevaciones de las transaminasas $> 3 \times$ LSN con elevaciones de bilirrubina $> 2 \times$ 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 y se debe realizar con precaución y estrecha vigilancia.

Hipertensión:

En estudios clínicos con pazopanib, se han producido casos de hipertensión incluyendo episodios sintomáticos de presión arterial elevada recientemente diagnosticados (crisis hipertensiva). La presión sanguínea debe estar bien controlada antes de iniciar el tratamiento con pazopanib. Se debe monitorizar la hipertensión de los pacientes y controlar frecuentemente su presión arterial al poco tiempo de iniciar el tratamiento con pazopanib (no más de una semana después).

Niveles elevados de presión arterial (presión arterial sistólica ≥ 150 o presión arterial diastólica ≥ 100 mm Hg) se produjeron al principio del curso del tratamiento con pazopanib (aproximadamente el 40 % de los casos se produjeron antes del Día 9 y aproximadamente el 90 % de los casos sucedieron en las primeras 18 semanas). Se debe monitorizar la presión arterial y tratarla inmediatamente utilizando una combinación de terapia antihipertensiva y modificaciones de la dosis de pazopanib (interrupción y reinicio con dosis reducida siguiendo el criterio clínico). Se debe interrumpir el tratamiento con pazopanib si existen evidencias de que persisten los valores elevados de presión arterial (140/90 mm Hg) o si la hipertensión arterial es grave y persiste a pesar de la terapia antihipertensiva y la reducción de dosis de pazopanib.

Disfunción cardiaca/Fallo cardiaco

Se deben tener en cuenta los riesgos y beneficios de pazopanib antes de iniciar el tratamiento en pacientes con disfunción cardiaca preexistente. No se ha estudiado la seguridad y la farmacocinética de pazopanib en pacientes con fallo cardiaco 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 cardiaca como fallo cardiaco congestivo y disminución de la FEVI.

ASOFARMA S.A.I. y C.
GABRIELA MJAL AIZENSZTAD
APODERADA

ASOFARMA S.A.I. y C.
MARIA CRISTINA NECHUTA
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA
MAT. PRCF 9538



4744

Se notificó fallo cardíaco congestivo en 2 de los 382 sujetos (0,5 %) de 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: trece de los 15 sujetos en el brazo de pazopanib del estudio de fase III en STB presentaron hipertensión simultáneamente, la cual pudo exacerbar la disfunción cardíaca en pacientes con riesgos a través de un incremento de la poscarga cardíaca. El 99 % de los pacientes (243/246) reclutados en el estudio de fase III en STB, incluyendo los 15 sujetos con hipertensión, recibieron antraciclinas. El tratamiento previo con antraciclinas puede ser un factor de riesgo de disfunción cardíaca.

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

Manejo: el tratamiento de la hipertensión (si está presente, consultar la sección anterior acerca de las precauciones en caso de hipertensión) se debe combinar con interrupciones y/o reducciones de la dosis de pazopanib en pacientes con disminuciones significantes de la FEVI, como indica la práctica clínica.

Se debe monitorizar cuidadosamente a los pacientes para detectar signos clínicos o síntomas de fallo cardíaco congestivo. Se recomienda realizar una evaluación inicial y periódica de la FEVI en pacientes con riesgo de disfunción cardíaca.

Prolongación del intervalo QT y Torsade de Pointes

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

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

Acontecimientos trombóticos arteriales

En ensayos clínicos con pazopanib se observaron casos de infarto de miocardio, accidente cerebrovascular isquémico y accidente isquémico transitorio. 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

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

ASOFARMA S.A.I. y C.
GABRIELA WJAL AZENSZTAD
APODERADA

ASOFARMA S.A.I. y C.
MARIA CRISTINA NECHUTA
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. 1999. 1533



4744

Perforaciones gastrointestinales y fistula

En ensayos clínicos con pazopanib se han producido casos de perforación gastrointestinal o fistula. Pazopanib se debe utilizar con precaución en pacientes con riesgo de perforaciones gastrointestinales o fistula.

Síndrome de Leucoencefalopatía Posterior Reversible

Se ha reportado el desarrollo del Síndrome de Leucoencefalopatía Posterior Reversible (SLPR) en pacientes que recibían pazopanib que podría ser fatal. El SLPR es un trastorno neurológico que puede presentarse con cefalea, convulsiones, letargo, confusión, ceguera y otros trastornos visuales o neurológicos. Puede presentarse también hipertensión severa a moderada. El diagnóstico del SLPR es optimamente confirmado mediante una resonancia magnética nuclear. Se debe discontinuar el uso de pazopanib en pacientes que desarrollen el SLPR.

Cicatrización de heridas

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

Hipotiroidismo

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

Proteinuria

En ensayos clínicos con pazopanib se han notificado casos de 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. Se debe vigilar muy de cerca a los pacientes que estén siendo tratados con pazopanib para detectar signos y síntomas de neumotórax.

Infecciones

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

ASOFARMA S.A.I.Y.C.
GABRIELA MIJAL AIZENSTAD
APODERADA

Neer
ASOFARMA S.A.I.Y.C.
MARIA CRISTINA NECHUTA
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA
MAT. PROF. SCUB



4744

Combinación con otros tratamientos anti cancerígenos sistémicos

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

Interacciones:

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

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

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

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

PRECAUCIONES

Población pediátrica

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

Embarazo

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

Pazopanib no se debe utilizar durante el embarazo a menos que el estado clínico de las mujeres requiera el tratamiento con pazopanib.

Si se usa pazopanib durante el embarazo, o si la paciente quedara embarazada durante el tratamiento con pazopanib, se debe explicar a la paciente el riesgo potencial para el feto.

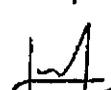
Se debe aconsejar a las mujeres en edad fértil que utilicen un método anticonceptivo adecuado para evitar quedarse embarazadas durante el tratamiento con pazopanib.

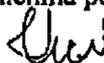
Lactancia

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

Fertilidad

Estudios en animales indican que la fertilidad masculina y femenina puede verse


ASOFARMA S.A. I.Y.C.
GABRIELA MIJAL AIZENSZTAD
APODERADA


ASOFARMA S.A. I.Y.C.
MARIA SILVIA NETCHUTA
DIRECTORA GENERAL
N.º 8



4744

afectada por el tratamiento con pazopanib.

Interacciones

Efectos de otros medicamentos sobre pazopanib

Los estudios *in vitro* sugieren que el metabolismo oxidativo de pazopanib en los microsomas hepáticos humanos es mediado principalmente por 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, glicoproteína-P (P-gp), y de la proteína resistente al cáncer de mama (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 $AUC_{(0-24)}$ y de la C_{max} 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_{max} (rango de medias de 27,5 a 58,1 $\mu\text{g/ml}$) y $AUC_{(0-24)}$ (rango de medias 48,7 a 1040 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$) 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_{max} 59,2 $\mu\text{g/ml}$, media de $AUC_{(0-24)}$ 1300 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$) 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) puede aumentar las concentraciones de pazopanib.

El jugo de pomelo contiene un inhibidor de CYP3A4 y puede también aumentar las concentraciones plasmáticas de pazopanib.

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

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

Se debe evitar la administración concomitante de pazopanib con un inhibidor potente de CYP3A4. Si no se dispone de una alternativa médica aceptable


ASOFARMA S.A.I. y C.
GABRIELA MIJAL AIZENSZTAD
APODERADA


ASOFARMA S.A.I. y C.
MARIA CRISTINA N'ECHUTA
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA
MAT. PROF. 8538



4744

diferente de un inhibidor potente de CYP3A4, se debe reducir la dosis de pazopanib a 400 mg al día durante la administración concomitante. En estos casos se debe prestar especial atención a las reacciones adversas relacionadas con el fármaco, y pueden plantearse reducciones de dosis adicionales si se observan posibles reacciones adversas relacionadas con el fármaco.

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

Inductores de CYP3A4, P-gp, BCRP:

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

Efectos de pazopanib sobre otros medicamentos

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

En base a los valores *in vitro* de C150 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 polipeptido transportador de aniones orgánicos humanos (OATP1B1). No se puede excluir que pazopanib afecte a la farmacocinética de los sustratos de OATP1B1 (por e.j.: estatinas,).

Pazopanib es un inhibidor *in vitro* de la enzima uridina difosfoglucuronosil-transferasa 1A1 (UGT1A1). El metabolito activo de irinotecan, SN-38, es un sustrato de OATP1B1 y UGT1A1. La coadministración de 400 mg de pazopanib una vez al día con 250 mg/m² de cetuximab y 150 mg/m² de irinotecan, produjo un incremento de la exposición sistémica a SN-38 de aproximadamente el 20%. Pazopanib puede tener un mayor impacto sobre la disposición a SN-38 en

ASOFARMA S.A.I.Y.C.
GABRIELA N. J. A. HIZENSTAD
APODERADA

ASOFARMA S.A.I.Y.C.
MARIA CRISTINA NICOLUTA
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. PROF. 2538



4744

sujetos con polimorfismo familiar en UGT1A1*28 que en sujetos con el alelo normal. Sin embargo, el genotipo UGT1A1 no fue siempre predictivo del efecto de pazopanib sobre la disposición a SN-38. Se debe tener precaución cuando se coadministre pazopanib con sustratos de UGT1A1.

Efecto del uso concomitante de pazopanib y simvastatina

El uso concomitante de pazopanib y simvastatina incrementa la incidencia de elevaciones de ALT. Los resultados procedentes de un meta análisis donde utilizaron datos agrupados de los estudios clínicos con pazopanib mostraron que elevaciones de ALT > 3 x LSN fueron notificadas en 126/895 (14 %) de los pacientes que no tomaron estatinas en comparación con 11/41 (27 %) de los pacientes que tomaron simvastatina simultáneamente ($p = 0,038$). Si un paciente que recibe simultáneamente simvastatina desarrolla elevaciones de ALT, siga las instrucciones posológicas de pazopanib y suspenda el tratamiento con simvastatina. Además, el uso concomitante de pazopanib y otras estatinas se debe realizar con precaución ya que actualmente los datos disponibles son insuficientes para evaluar su impacto en los niveles de ALT. No se puede descartar que pazopanib afecte a la farmacocinética de otras estatinas (por ej.: atorvastatina, fluvastatina, pravastatina, rosuvastatina).

Efecto de los alimentos sobre pazopanib

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

Medicamentos que aumentan el pH gástrico

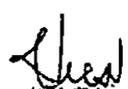
La administración concomitante de pazopanib con esomeprazol disminuye la biodisponibilidad de pazopanib aproximadamente en un 40 % (AUC y C_{max}), y se debe evitar la administración conjunta de pazopanib con medicamentos que aumentan el pH gástrico. Si el médico considera necesario emplear de forma concomitante un inhibidor de la bomba de protones (IBP), se recomienda tomar la dosis pazopanib en ausencia de alimentos, una vez al día por la noche junto con el IBP. Si el médico considera necesario emplear de forma concomitante un antagonista de los receptores H_2 , pazopanib se debe tomar en ausencia de alimentos al menos 2 horas antes o 10 horas después de tomar un antagonista de los receptores H_2 . Pazopanib debe ser administrado al menos 1 hora antes o 2 horas después de la administración de antiácidos de acción rápida. Las recomendaciones sobre cómo administrar pazopanib junto con IBP y con antagonistas de los receptores H_2 se basan en consideraciones fisiológicas.

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


ASOFARMA S.A.I.Y.C.
GABRIELA MIJAL AZENSZTAD
APODERADA


M.C. NECHUTA S.A.I.Y.C.
MARÍA CRISTINA NECHUTA
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA
T. PROF. 8538

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 cardiaca, perforación gastrointestinal y fistula, 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, náusea, dolor de cabeza, fatiga, anorexia, vómitos, disgeusia, estomatitis, disminución de peso, dolor, elevaciones de alanina aminotransferasa y aspartato aminotransferasa.

Las reacciones adversas relacionadas con el tratamiento, en todos los grados, que fueron notificadas en sujetos con CCR y STB o durante el periodo postcomercialización, se enumeran a continuación por la clasificación de órganos del sistema MedDRA, por frecuencia y por el nivel de gravedad. Se ha empleado el siguiente criterio para la clasificación de la frecuencia: Muy frecuentes $\geq 1/10$; Frecuentes $\geq 1/100$ a $< 1/10$; Poco frecuentes $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$; Raras $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$; Muy raras $< 1/10.000$; No conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Las categorías han sido asignadas en base a las frecuencias absolutas procedentes de los datos de estudios clínicos. Los datos sobre la seguridad y tolerabilidad postcomercialización también han sido evaluados en todos los ensayos clínicos de pazopanib y en las notificaciones espontáneas. Dentro de cada clasificación de órganos por sistema, las reacciones adversas con la misma frecuencia se enumeran en orden decreciente de gravedad.

Tabla 1: Reacciones adversas relacionadas con el tratamiento notificadas en los estudios en CCR (n = 586) o durante el periodo 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 endocrinos	Frecuentes	Hipotiroidismo	23 (4%)	0	0



4744

Trastornos del metabolismo y la nutrición	Muy frecuentes	Disminución del apetito ^f	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 ^t	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
	Poco frecuentes	Accidente cerebrovascular	1 (<1 %)	0	1 (<1 %)
	Poco frecuentes	Ictus isquémico	1 (<1 %)	0	0
Trastornos oculares	Poco frecuentes	Alteración del color de las pestañas	3 (<1 %)	0	0
Trastornos cardíacos	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
Trastornos vasculares	Muy frecuentes	Hipertensión	225 (38 %)	34 (6 %)	0
	Frecuentes	Sofoeos	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 %)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes	Epistaxis	16 (3 %)	0	0
	Frecuentes	Disfonia	15 (3 %)	0	0
	Poco frecuentes	Embolia pulmonar	4 (<1 %)	1 (<1 %)	3 (<1 %)
	Poco frecuentes	Hemoptisis	3 (<1 %)	0	0
	Poco frecuentes	Hemorragia pulmonar	1 (<1 %)	0	0
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Diarrea	286 (49 %)	19 (3 %)	2 (<1 %)
	Muy frecuentes	Náusea	161 (27 %)	3 (<1 %)	0
	Muy frecuentes	Vómitos	89 (15 %)	7 (1 %)	1 (<1 %)
	Muy frecuentes	Dolor abdominal ^g	60	8 (1 %)	0

ASOFARMA S.A.I.Y.C.
GABRIELA MUJAL AIZENSZTAD
APODERADA

ASOFARMA S.A.I. y C.
MARIA CRISTINA NECHUTA
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA
MAT. PROF. 8538



4744

	frecuentes		(10 %)		
	Frecuentes	Dispepsia	24 (4 %)	2 (< 1 %)	0
	Frecuentes	Estomatitis	24 (4 %)	0	0
	Frecuentes	Flatulencia	20 (3 %)	0	0
	Frecuentes	Distensión abdominal	15 (3 %)	0	0
	Poco frecuentes	Ulceración de la boca	4 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
	Poco frecuentes	Movimientos intestinales frecuentes	3 (< 1 %)	0	0
	Poco frecuentes	Hemorragia gastrointestinal	3 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
	Poco frecuentes	Hemorragia rectal	3 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
	Poco frecuentes	Perforación del intestino grueso	2 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
	Poco frecuentes	Hemorragia bucal	2 (< 1 %)	0	0
	Poco frecuentes	Fistula enterocutánea	1 (< 1 %)	0	0
	Poco frecuentes	Hematemesis	1 (< 1 %)	0	0
	Poco frecuentes	Hematoquecia	1 (< 1 %)	0	0
	Poco frecuentes	Hemorragia hemorroidal	1 (< 1 %)	0	0
	Poco frecuentes	Perforación de ficon	1 (< 1 %)	0	1 (< 1 %)
	Poco frecuentes	Melenas	1 (< 1 %)	0	0
	Poco frecuentes	Hemorragia esofágica	1 (< 1 %)	0	1 (< 1 %)
	Poco frecuentes	Pancreatitis	1 (< 1 %)	0	0
	Poco frecuentes	Peritonitis	1 (< 1 %)	0	0
	Poco frecuentes	Hemorragia retroperitoneal	1 (< 1 %)	0	0
	Poco frecuentes	Hemorragia gastrointestinal alta	1 (< 1 %)	0	0
Trastornos hepatobiliares	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
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	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	43 (7 %)	7 (1 %)	0

ASOFARMA S.A. y C.
GABRIELA M. JAL. ADIENSZTAD
APODERADA

ASOFARMA S.A.I. y C.
MARIA CRISTINA NECHUTA
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA
LIT. PROF. 8538



4744

		eritrodisestesia palmoplantar			
	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 eritematosa	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
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuentes	Mialgia	15 (3%)	2 (< 1%)	0
	Frecuentes	Espasmos musculares	12 (2%)	0	0
Trastornos renales y urinarios	Frecuentes	Protéinuria	40 (7%)	5 (< 1%)	0
	Poco frecuentes	Hemorragia en tracto urinario	1 (< 1%)	0	0
Trastornos del aparato reproductor y la mama	Poco frecuentes	Menorragia	1 (< 1%)	0	0
	Poco frecuentes	Metrorragia	1 (< 1%)	0	0
	Poco frecuentes	Hemorragia vaginal	1 (< 1%)	0	0
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Fatiga	139 (24%)	16 (3%)	0
	Frecuentes	Astenia	41 (7%)	8 (1%)	0
	Frecuentes	Inflamación de mucosa	27 (5%)	2 (< 1%)	0
	Frecuentes	Edema ^p	19 (3%)	0	0
	Frecuentes	Dolor torácico	14 (2%)	2 (< 1%)	0
	Poco frecuentes	Trastorno de las membranas mucosas	1 (< 1%)	0	0
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%)

ASOFARMA S.A.I.Y.C.
 AJRIELA MIJAL AIZENSZTAD
 APODERADA

ASOFARMA S.A.I.Y.C.
 MARIA CRISTINA NECHUTA
 FARMACEUTICA
 DIRECTORA TECNICA
 MAT. PROF. 8538



4744

Frecuentes	Disminución de peso	38 (6%)	2 (<1%)	0
Frecuentes	Creatinina elevada en sangre	13 (2%)	2 (<1%)	0
Frecuentes	Bilirrubina elevada en sangre	11 (2%)	1 (<1%)	1 (<1%)
Frecuentes	Descenso del recuento de leucocitos en sangre ^d	10 (2%)	1 (<1%)	0
Frecuentes	Lipasa elevada	9 (2%)	4 (<1%)	1 (<1%)
Frecuentes	Aumento de la presión arterial	6 (1%)	0	0
Frecuentes	Elevación de la hormona estimulante de tiroides en sangre	6 (1%)	0	0
Frecuentes	Gamma-glutamyltransferasa elevada	6 (1%)	1 (<1%)	1 (<1%)
Frecuentes	Elevación de las enzimas hepáticas	6 (1%)	2 (<1%)	0
Poco frecuentes	Aspartato aminotransferasa	5 (<1%)	2 (<1%)	0
Poco frecuentes	Urea elevada en sangre	5 (<1%)	1 (<1%)	0
Poco frecuentes	Prolongación del intervalo QT del electrocardiograma	5 (<1%)	1 (<1%)	0
Poco frecuentes	Amilasa elevada en sangre	4 (<1%)	0	0
Poco frecuentes	Glucosa disminuida en sangre	4 (<1%)	0	0
Poco frecuentes	Alanina aminotransferasa	3 (<1%)	2 (<1%)	0
Poco frecuentes	Elevación de las transaminasas	3 (<1%)	1 (<1%)	0
Poco frecuentes	Presión arterial diastólica elevada	2 (<1%)	0	0
Poco frecuentes	Prueba de función tiroidea anormal	2 (<1%)	0	0
Poco frecuentes	Presión arterial sistólica aumentada	1 (<1%)	0	0
Poco frecuentes	Prueba anormal de función hepática	1 (<1%)	0	0

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

Los siguientes términos se han combinado:

^a Dolor abdominal, dolor en la parte superior e inferior del abdomen

^b Edema, edema periférico, edema del ojo, edema localizado y edema de cara

^c Disgeusia, ageusia e hipogeusia

^d Descenso en el recuento de glóbulos blancos, neutrófilos y leucocitos.

^e Disminución del apetito y anorexia

ASOFARMA S.A.I. y C.
C. RELA. MIJAL AIZENSZTAD
APODERADA

ASOFARMA S.A.I. y C.
MARIA CRISTINA NECHUTA
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA
MAT. PROF. 6538

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 ^f	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 ^g	108 (28 %)	12 (3 %)	0
	Muy frecuentes	Hipérbalbuminemia ^h	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 ⁱ	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
	Poco frecuentes	Infarto cerebral	1 (< 1 %)	0	1 (< 1 %)
Trastornos oculares	Frecuentes	Visión borrosa	15 (4 %)	0	0
Trastornos cardiacos	Frecuentes	Disfunción cardíaca ^j	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
Trastornos vasculares	Muy frecuentes	Hipertensión	152 (40 %)	26 (7 %)	0
	Frecuentes	Acontecimientos tromboembólicos venosos ^d	13 (3 %)	4 (1 %)	5 (1 %)
	Frecuentes	Sofoco	12 (3 %)	0	0
	Frecuentes	Rubefacción	4 (1 %)	0	0
	Poco	Hemorragia	2 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0



4744

	frecuentes		%	%		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes	Epistaxis	22 (6 %)	0	0	
	Frecuentes	Disfonia	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		Náusea	167 (44 %)	8 (2 %)	0	
Muy frecuentes		Vómitos	96 (25 %)	7 (2 %)	0	
Muy frecuentes		Dolor abdominal ¹	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		Melenas	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	
Poco frecuentes		Hemorragia gastrointestinal superior	1 (<1 %)	1 (<1 %)	0	
Poco frecuentes		Perforación del íleon	1 (<1 %)	0	1 (<1 %)	
Trastornos hepatobiliares		Poco frecuentes	Función hepática anormal	2 (<1 %)	0	1 (<1 %)
Trastornos de la piel y del tejido		Muy frecuentes	Cambios de color del pelo	93 (24 %)	0	0

ASOFARMA S.A.I. y C.
 COMERCIALIZADORA DE FARMACOS
 AV. BOLIVAR 1000 QUITO

ASOFARMA S.A.I. y C.
 MARIA CRISTINA NECHUTA
 FARMACEUTICA
 DIRECTORA TECNICA
 MAT. PROF. 8538



4744

subcutáneo	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 ^c	26 (7 %)	4 (1 %)	0
	Frecuentes	Piel secal	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 ^c	2 (< 1 %)	0	0
Trastornos músculoesqueléticos 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
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Fatiga	178 (47 %)	34 (9 %)	1 (< 1 %)
	Frecuentes	Edema ^b	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 ^c	1 (< 1 %)	0	0
	Poco frecuentes	Astenia	1 (< 1 %)	0	0
	Muy frecuentes	Pérdida de peso	86 (23 %)	5 (1 %)	0
Exploraciones complementarias ^b	Frecuentes	Examen anormal de oídos, nariz y garganta ^c	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 %)

ASOFARMA S.A.I.Y.C.
GABRIELA MJAL AIZENSZTAD
APODERADA

ASOFARMA S.A.I.Y.C.
MARIA CRISTINA NECHUTA
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA
N.º PROF. 8538



4744

	Frecuentes	Elevación de gamma glutamil transferasa	4 (1 %)	0	3 (< 1 %)
	Poco frecuentes	Incremento de bilirrubina 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:

^a Dolor abdominal, dolor abdominal superior y dolor gastrointestinal

^b Edema, edema periférico y edema palpebral

^c La mayoría de los casos fueron síndrome de eritrodisestesia palmoplantar

^d Acontecimientos tromboembólicos venosos – incluye trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar y términos de trombosis

^e La mayoría de estos casos se describieron como mucositis

^f La frecuencia está basada en las tablas de valores del laboratorio procedentes de un estudio con 240 pacientes. Estos fueron notificados por los investigadores como acontecimientos adversos menos frecuentes que los indicados en las tablas de valores del laboratorio.

^g Acontecimientos de disfunción cardíaca – incluye disfunción del ventrículo izquierdo, fallo cardíaco y cardiomiopatía restrictiva

^h La frecuencia está basada en los acontecimientos adversos notificados por los investigadores en el estudio clínico. Las anomalías del laboratorio fueron notificadas por los investigadores como acontecimientos adversos menos frecuentes que los indicados en las tablas de valores del laboratorio.

SOBREDOSIFICACIÓN

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, CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGÍA:

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIERREZ

TELÉFONO: (011) 4962-6666/2247

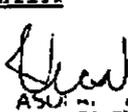
HOSPITAL A. POSADAS

TELÉFONO: (011) 4654-6648/4658-7777

CENTRO DE ASISTENCIA TOXICOLÓGICA DE LA PLATA

TELÉFONO: (0221) 451-5555


ASOFARMA S.A.I.Y.C.
GABRIELA MIJAL AIZENSTAD
APODERADA


ASOFARMA S.A.I.Y.C.
MARÍA C. STINA NECHUTA
FARMACÉUTICA
DIRECCIÓN TÉCNICA
C.P. 8538



4744

PRESENTACIÓN:

Envases conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

CONSERVACIÓN:

Almacenar a temperatura no mayor de 30° C.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ESTE MEDICAMENTO SOLO DEBE UTILIZARSE BAJO ESTRICTO CONTROL Y VIGILANCIA MEDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.

CERTIFICADO N°:

LABORATORIO: ASOFARMA S.A.I y C.

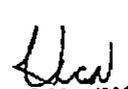
DOMICILIO: Conesa N° 4261, Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

DIRECTORA TÉCNICA: Dra. María Cristina Nechuta, Farmacéutica.

ELABORADO EN: Conesa N° 4261, Ciudad Autónoma de Buenos Aires (ASOFARMA S.A.I y C.)

Fecha de última revisión:


ASOFARMA S.A.I y C.
GABRIELA KUJAL AFENSZTAD
APODERADA


ASOFARMA S.A.I y C.
MARIA CRISTINA NECHUTA
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. PROF. 8538



4744

INFORMACIÓN PARA PACIENTE

VORIFAS PAZOPANIB 200 mg y 400 mg Comprimidos recubiertos

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar el medicamento.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.
- Si considera que alguno de los eventos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier evento adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico.

Contenido del prospecto:

1. ¿Qué es Vorifas y para qué se utiliza?
2. Antes de usar Vorifas
3. ¿Cómo utilizar Vorifas?
4. Posibles eventos adversos
5. Conservación de Vorifas
6. Información adicional

1. ¿Qué es Vorifas y para qué se utiliza?

Vorifas es un medicamento que contiene el principio activo pazopanib y se presenta en forma de comprimidos recubiertos (200 mg; 400 mg).

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

Vorifas se utiliza en adultos para el tratamiento de:

- cáncer de riñón avanzado o expandido a otros órganos
- algunos tipos de sarcoma de tejidos blandos, que es un tipo de cáncer que afecta los tejidos blandos de soporte del cuerpo. Puede aparecer en músculos, vasos sanguíneos, tejido adiposo o en otros tejidos que conectan, rodean y protegen los órganos.

Este medicamento solo se podrá dispensar con receta médica archivada.

2. Antes de usar Vorifas

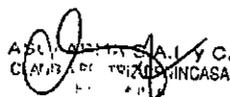
- **No tome Vorifas:**
 - Si es alérgico a pazopanib o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento. **Consulte con su médico** si cree que esto puede sucederle.
- **Tenga especial cuidado con Vorifas. Antes de tomar Vorifas, su médico necesita saber:**
 - Si tiene una **enfermedad del corazón**
 - Si tiene una **enfermedad del hígado**
 - Si ha tenido un **fallo cardíaco o un ataque al corazón**
 - Si ha tenido un **colapso pulmonar** previo

ASOFARMA S.A.I. y C.
FARMACIA TRIZ BENINCASA
Farmacéutica
Directora Técnica
C. A. 11. 12302

ASOFARMA S.A.I. y C.
Ma. Del Carmen Mastandrea
APODERADA



- Si ha tenido problemas de **sangrado, coagulación sanguínea o estrechamiento de las arterias**
 - Si ha tenido **problemas de estómago o de intestino** como *perforación* (agujero) o *fistula* (pasajes anormales que se forman entre algunas partes del intestino).
 - Si presenta **patología tiroidea**.
- **Consulte con su médico** si cree que puede tener cualquiera de estos problemas. Su médico decidirá si Vorifas es adecuado para usted. Puede que necesite **pruebas adicionales** para comprobar que su corazón y su hígado están funcionando adecuadamente.
 - **Presión arterial elevada y Vorifas**
Vorifas puede elevar su presión arterial. Su médico comprobará su presión arterial antes de tomar Vorifas 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 Vorifas 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**
Vorifas puede hacer que otras afecciones empeoren o causar eventos adversos graves, como enfermedades cardíacas, sangrado y problemas de tiroides. Debe estar atento a ciertos síntomas mientras esté tomando Vorifas, para reducir el riesgo de cualquier problema.
 - **Niños y adolescentes**
Todavía no se conoce cómo funciona en este grupo de edad. Además, no se debe utilizar en niños menores de 2 años de edad debido a problemas de seguridad.
 - **Otros medicamentos y Vorifas**
Informe a su médico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento. Entre estos se incluyen las plantas medicinales y los medicamentos adquiridos sin receta. Algunos medicamentos pueden afectar al funcionamiento de Vorifas o aumentar la probabilidad de que sufra eventos adversos. Vorifas también puede afectar al funcionamiento de otros medicamentos. Entre estos se incluyen:
 - claritromicina, ketoconazol, itraconazol, rifampicina, telitromicina, voriconazol (utilizados para **tratar infecciones**)
 - atazanavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir (utilizados para **tratar el VIH**)
 - nefazodona (utilizado para **tratar la depresión**)
 - simvastatina y posiblemente otras estatinas (utilizadas para el **tratamiento de los niveles altos de colesterol**)


 A.S.O.FARMA S.A.I. y C.
 CLASIFICACIÓN DE FARMACOS INCASA
 C.U. - Dirección Técnica
 Mat. Prof. 12302


 ASOFARMA S.A.I. y C.
 Ma. Del Carmen Mastandrea
 APODERADA



4744

- medicamentos que reducen la acidez del estómago. El tipo de medicamento que esté tomando para reducir la acidez de estómago (por ejemplo, un inhibidor de la bomba de protones, antagonistas de los receptores H2 o antiácidos) puede afectar a cómo ha de tomar Vorifas. Consulte con su médico o con su enfermero para obtener más información.

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

- **Toma de Vorifas con alimentos y bebidas**

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

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

- **Embarazo, lactancia y fertilidad**

Vorifas no está recomendado si está embarazada. No se conoce el efecto de Vorifas durante el embarazo. Informe a su médico si está embarazada o está planeando quedarse embarazada.

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

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

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

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

- **Conducción y uso de máquinas**

Vorifas puede producir eventos adversos que pueden afectar su capacidad para conducir o utilizar máquinas.

3. ¿Cómo tomar Vorifas?

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

- **¿Cuánto tomar?**

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

- **¿Cuándo tomarlo?**

No tome Vorifas con alimentos. Tómelo al menos dos horas después de la comida o una hora antes de la comida. Tome Vorifas a la misma hora del día.

Trague los comprimidos enteros con agua, y uno detrás de otro.

- **Si toma más Vorifas del que debe**

ASOFARMA S.A.
CLAUDIA ESTEBAN
Farmacéutica
Co-Directora Técnica
Mat. Prof. 12217

ASOFARMA S.A.I. y C.
Ma. Del Carmen Mastandrea
AFODERADA



4743

- Si toma más comprimidos de lo que debiera, **pida consejo a su médico**. Si es posible muéstreles el envase o este prospecto.
- **Si olvida tomar Vorifas** no tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas. Sólo tome su siguiente dosis a la hora habitual.
- **No interrumpa el tratamiento con Vorifas**
- Tome Vorifas durante el tiempo que le haya recomendado su médico. No interrumpa el tratamiento a menos que su médico se lo aconseje

4. Posibles eventos adversos

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

Afecciones que requieren su atención

- **Enfermedades de corazón**
Vorifas puede afectar al ritmo cardíaco (*prolongación del intervalo QT*) que en algunas personas puede desencadenar una enfermedad del corazón potencialmente grave, conocida como *Torsada de Puntas*. 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 Vorifas.
-Informe a su médico si nota cualquier cambio inusual en el latido del corazón, como latidos demasiado rápidos o demasiado lentos.
- **Sangrado**
Vorifas puede causar hemorragias graves en el aparato digestivo (en el estómago, garganta, recto o intestino), o en los pulmones, riñones, boca, vagina y cerebro, aunque esto es poco frecuente. Entre los síntomas se incluyen:
 - sangre en las heces o heces negras
 - sangre en la orina
 - dolor de estómago
 - tos/vomitarse sangre
Informe a su médico tan pronto como le sea posible si sufre alguno de estos síntomas.
- **Problemas de tiroides**
Vorifas puede disminuir la cantidad de hormona tiroidea producida en su cuerpo. Se le controlará esto mientras esté tomando Vorifas.

Eventos adversos muy frecuentes

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

- presión arterial elevada
- diarrea
- sentirse o estar mareado (náuseas o vómitos)
- dolor de estómago
- dolor general
- pérdida de apetito
- pérdida de peso
- Alteraciones del gusto o pérdida del gusto

ASOFARMA S.A.I. y C.
CLAUDIA REATRIZ BERNI CASA
Farmacéutica
Co-Directora Técnica
Mat. Prof. 12302

ASOFARMA S.A.I. y C.
Ma. Del Carmen Mastandrea
APODERADA



4744

- irritación en la boca
- dolor de cabeza
- falta de energía, sensación de debilidad o cansancio
- cambios en el color del pelo
- pérdida de pigmentación de la piel
- erupción escamosa de color rojizo en la piel

Eventos adversos muy frecuentes que pueden aparecer en sus análisis de sangre:

- aumento de las enzimas hepáticas

Eventos adversos frecuentes

Pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas:

- indigestión, 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 coagulación sanguínea en el organismo (tromboembolismo). Si el coágulo se libera, puede viajar hacia los pulmones y puede llegar a ser una amenaza para la salud o incluso provocar la muerte.
- ataque al corazón
- sangrado por la boca, recto o pulmones
- mareo
- visión borrosa
- sofocos
- hinchazón causada por retención de líquidos en la cara, manos, tobillos, pies o párpados
- hormigueo o adormecimiento de las manos, brazos, piernas o pies
- erupción cutánea, enrojecimiento, picor, piel seca
- quemazón, picor, picazón o sensación de hormigueo en la piel
- sensación de frialdad, con escalofríos, enrojecimiento e hinchazón en las palmas de las manos o plantas de los pies, problemas en las uñas, sudoración excesiva
- deshidratación
- dolor de músculos, articulaciones, tendones o dolor en el pecho, espasmos musculares
- inusual pérdida de pelo o fragilidad
- ronquera
- tos
- hipo


ASOFARMA S.A.I. y C.
GLADIA CENTRIZ PINCASA
Farmacéutica
Co-Directora Técnica
Mat. Prof. 12302


ASOFARMA S.A.I. y C.
Ma. Del Carmen Mastandrea
APODERADA



4744

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

Eventos adversos frecuentes que pueden aparecer en sus análisis de sangre:

- Hipotiroidismo
- alteración de la función hepática
- proteínas en la orina
- descenso del número de plaquetas (células de la sangre que ayudan a la coagulación sanguínea)
- descenso del número de glóbulos blancos
- aumento de la *bilirrubina* (sustancia producida por el hígado)
- aumento de las *lipasas* (enzima implicada en la digestión)
- aumento de la *creatinina* (sustancia producida en los músculos)
- cambios en los niveles de otras sustancias químicas/enzimas de la sangre..

Eventos 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 por todo el cuerpo (*insuficiencia cardiaca*)
- 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 cardiaco (*prolongación del intervalo QT*)
- latido cardiaco lento
- agujero (*perforación*) en el estómago o intestino
- conductos anormales que se forman entre partes del intestino (*fistula*)
- períodos menstruales 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
- mucosidad
- toser sangre
- heces negras

ASOFARMA S.A.I. y C.
CLAUDIA BEATRIZ BERNINCESA
Farmacóloga
Directora Técnica
Atal. Prof. 15/02

ASOFARMA S.A.I. y C.
Ma. Del Carmen Mastandrea
APODERADA



4744

- 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
- infecciones, con o sin cambios en los glóbulos blancos (células que combaten las infecciones)

Eventos 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.

Si sufre algún efecto adverso,

Si considera que alguno de los eventos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier evento adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico.

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

ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN, CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGÍA:

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIERREZ

TELÉFONO: (011) 4962-6666/2247

HOSPITAL A. POSADAS

TELÉFONO: (011) 4654-6648/4658-7777

4. Conservación

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.
No utilice Vorifas después de la fecha de vencimiento que aparece en el frasco
Este medicamento no requiere ninguna condición especial de conservación

En su envase original, a temperatura ambiente no mayor de 30° C.

6. Información adicional

Composición de Vorifas / Pazopanib 200 mg y 400 mg comprimidos recubiertos

El principio activo es pazopanib

Los demás componentes son: lactosa, almidón glicolato sódico, povidona, dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio, hidroxipropilmetilcelulosa, talco, polietilenglicol, dióxido de titanio (CI 77891) y óxido férrico rojo (CI 77491).

ASOFARMA S.A.I. y C.
CLAUDIA PATRIZ BENCASA
Farmacéutica
Co-Directora Técnica
tel. Pref. 12302

ASOFARMA S.A.I. y C.
Ma. Del Carmen Mastandrea
APODERADA



4744

PRESENTACIÓN

Envases conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ESTE MEDICAMENTO SOLO DEBE UTILIZARSE BAJO ESTRICTO CONTROL Y VIGILANCIA MEDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD

CERTIFICADO N°

LABORATORIO: ASOFARMA S.A.I. y C.

DOMICILIO: Conesa N° 4261, Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

DIRECTORA TÉCNICA: Dra. María Cristina Nechuta, Farmacéutica.

ELABORADO EN: Conesa N° 4261, Ciudad Autónoma de Buenos Aires (ASOFARMA S.A.I. y C.)

Fecha de última revisión:

A.
GLA.
C.
SA
Dra. María Cristina Nechuta
Aut. Prof. 12302

ASOFARMA S.A.I. y C.
Ma. Del Carmen Mastandrea
APODERADA



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

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente N°: 1-0047-0000-003481-13-9

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición N° 4744, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite N° 1.2.1., por ASOFARMA S.A.I.C., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: VORIFAS

Nombre/s genérico/s: PAZOPANIB

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: Conesa 4261, Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

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

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: VORIFAS.

Clasificación ATC: L01XE11.



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

Indicación/es autorizada/s: CARCINOMA DE CELULAS RENALES (CCR): PAZOPANIB ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE PRIMERA LINEA DEL CARCINOMA DE CELULAS RENALES AVANZADO (CCR) EN ADULTOS Y PARA LOS PACIENTES CON ENFERMEDAD AVANZADA QUE HAN RECIBIDO TRATAMIENTO PREVIO CON CITOQUINAS. SARCOMA DE TEJIDOS BLANDOS (STB): PAZOPANIB ESTA 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 METASTASICA 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 HISTOLOGICOS DE TUMORES DE STB.

Concentración/es: 200.000 mg de PAZOPANIB (COMO CLORHIDRATO).

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: PAZOPANIB (COMO CLORHIDRATO) 200.000 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 3.200 mg, LACTOSA 66.129 mg, POVIDONA 16.000 mg, TALCO 1.000 mg, DIOXIDO DE TITANIO (CI 77891) 1.125 mg, POLIETILENGLICOL 2.000 mg, HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 2.125 mg, ALMIDON GLICOLATO SODICO 19.200 mg, DIOXIDO DE SILICIO COLIDAL 2.500 mg, OXIDO FERRICO ROJO (CI 77491) 0.050 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.



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

Vía/s de administración: ORAL

Envase/s Primario/s: BLISTER AL / PVC- PCTFE

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

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

Período de vida Útil: 24 meses

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

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: VORIFAS.

Clasificación ATC: L01XE11.

Indicación/es autorizada/s: CARCINOMA DE CELULAS RENALES (CCR): PAZOPANIB ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE PRIMERA LINEA DEL CARCINOMA DE CELULAS RENALES AVANZADO (CCR) EN ADULTOS Y PARA LOS PACIENTES CON ENFERMEDAD AVANZADA QUE HAN RECIBIDO TRATAMIENTO PREVIO CON CITOQUINAS. SARCOMA DE TEJIDOS BLANDOS (STB): PAZOPANIB ESTA 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 METASTASICA O EN AQUELLOS PACIENTES ADULTOS CUYA ENFERMEDAD HA PROGRESADO EN LOS 12 MESES



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

SIGUIENTES TRAS RECIBIR TRATAMIENTO NEO- ADYUVANTE Y/O ADYUVANTE.
LA EFICACIA Y SEGURIDAD SOLAMENTE SE HA ESTABLECIDO PARA CIERTOS
SUBTIPOS HISTOLOGICOS DE TUMORES DE STB.

Concentración/es: 400.000 MG de PAZOPANIB (COMO CLORHIDRATO).

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: PAZOPANIB (COMO CLORHIDRATO) 400.000 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 6.400 mg, LACTOSA 132.360 mg,
POVIDONA 32.000 mg, TALCO 2.000 MG, DIOXIDO DE TITANIO (CI 77891)
2.250 mg, POLIETILENGLICOL 4.000 mg, HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 4.250
mg, ALMIDON GLICOLATO SODICO 38.400 mg, DIOXIDO DE SILICIO COLIDAL
5.000 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL

Envase/s Primario/s: BLISTER AL / PVC- PCTFE

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

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

Período de vida Útil: 24 meses

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

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.



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

Se extiende a ASOFARMA S.A.I.C. el Certificado N° **57219**, en la Ciudad de Buenos Aires, a los _____ días del mes de 23 JUL 2013 de _____, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°: **4744**

Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.