



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.*

DISPOSICIÓN N° **1722**

BUENOS AIRES, 21 MAR 2013


VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-023364-12-7 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada VOTRIENT / PAZOPANIB, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, PAZOPANIB 200 mg - 400 mg, aprobada por Certificado N° 55.896.

5. Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.





"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

DISPOSICIÓN N.º **1722**

Que a fojas 192 y 193 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada VOTRIENT / PAZOPANIB, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, PAZOPANIB 200 mg - 400 mg, aprobada por Certificado N° 55.896 y Disposición N° 7120/10, propiedad de la firma GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A., cuyos textos constan de fojas 3 a 74.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 7120/10 los prospectos autorizados por las fojas 3 a 26, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

DISPOSICIÓN N° 1722

disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 55.896 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos y Anexos, gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-023364-12-7

DISPOSICIÓN N° **1722**


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

js

9



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°..... **1722** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 55.896 y de acuerdo a lo solicitado por la firma GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: VOTRIENT / PAZOPANIB, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, PAZOPANIB 200 mg - 400 mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 7120/10.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-007443-10-8.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 7722/11.-	Prospectos de fs. 3 a 74, corresponde desglosar de fs. 3 a 26.-

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización antes mencionado.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A., Titular del Certificado de



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

Autorización N° 55.896 en la Ciudad de Buenos Aires, a los
días..... 21 MAR 2013....., del mes de.....

Expediente N° 1-0047-0000-023364-12-7

DISPOSICIÓN N° 1722

js

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

1722



VOTRIENT®
PAZOPANIB 200 mg - 400 mg
Comprimidos Recubiertos

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

Industria Inglesa/Española

COMPOSICIÓN CUALI-CUANTITATIVA:

Cada comprimido de **VOTRIENT®** 200 mg contiene:
Clorhidrato de pazopanib 216,7 mg (equivalente a 200 mg de la base libre de pazopanib); Celulosa microcristalina 64,1 mg; Glicolato sódico de almidón 21,2 mg; Povidona K30 16,0 mg; Estearato de magnesio 2,1 mg; Opadry rosa YS-1-14762-A 9,6 mg.

Cada comprimido de **VOTRIENT®** 400 mg contiene:
Clorhidrato de pazopanib 433,4 mg (equivalente a 400 mg de la base libre de pazopanib); Celulosa microcristalina 128,1 mg; Glicolato sódico de almidón 42,4 mg; Povidona K30 32,0 mg; Estearato de magnesio 4,2 mg; Opadry blanco YS-1-7706-G 19,2 mg.

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

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

INDICACIONES:

Carcinoma de Células Renales (CCR)

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

Sarcoma de Tejidos Blandos (STB)

VOTRIENT® está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con determinados subtipos de Sarcoma de Tejidos Blandos (STB) avanzado que han recibido previamente tratamiento con quimioterapia para tratar su enfermedad metastásica o en aquellos pacientes cuya enfermedad ha progresado en los 12 meses posteriores al tratamiento neo-adyuvante y/o adyuvante. La eficacia y seguridad solamente se ha establecido para ciertos subtipos histológicos de tumores de STB (ver **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS- Estudios Clínicos**).

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS:

Propiedades Farmacodinámicas:

Pazopanib administrado por vía oral, es un potente inhibidor de tirosin kinasa (ITK) que inhibe múltiples Receptores del Factor de Crecimiento Endotelial Vascular (VEGFR)-1, -2 y -3, inhibe los Receptores del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR)- 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 de la autofosforilación dependiente de la dosis, 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.

Propiedades Farmacocinéticas:

Absorción: Tras la administración oral de una dosis única de 800 mg de pazopanib a pacientes con tumores sólidos, se obtuvo la concentración plasmática máxima ($C_{m\acute{a}x}$) 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 $ABC_{0-\infty}$ 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 ABC_{0-T} .

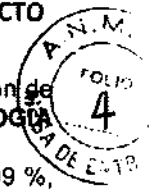
No hubo un aumento constante en el ABC_{0-T} o en la $C_{m\acute{a}x}$ a dosis de pazopanib mayores de 800 mg. La exposición sistémica a pazopanib se ve aumentada cuando se administra con alimentos.

La administración de pazopanib con alimentos con alto o bajo contenido en grasas produjo un incremento en el ABC_{0-T} y la $C_{m\acute{a}x}$ de aproximadamente dos veces. Por lo tanto, se debe administrar pazopanib como mínimo dos horas después de las comidas o una hora antes de las comidas (ver **POSOLÓGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**).

La administración de un comprimido triturado de 400 mg de pazopanib aumentó el $ABC_{(0-72)}$ en un 46 % y la $C_{m\acute{a}x}$ aproximadamente 2 veces y disminuyó la $t_{m\acute{a}x}$ aproximadamente 2 horas en comparación con la administración de un comprimido entero. Estos resultados indican que la

Handwritten mark resembling a stylized 'A' or 'B'.

Handwritten signature and stamp of GlaxoSmithKline Argentina S.A. with text: "Eduardo D. Camino, Director Técnico, Apoderado".



biodisponibilidad y la velocidad de absorción oral de pazopanib aumentan tras la administración de comprimidos triturados en relación con la administración de comprimidos enteros (ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**).

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

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

Eliminación: Pazopanib se elimina lentamente, con una vida media 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 clearance de creatinina superior a 30 ml/min. Se recomienda tener precaución en los pacientes con clearance de creatinina inferior a 30 ml/min debido a que no hay experiencia del uso de pazopanib en esta población de pacientes (ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**).

Insuficiencia hepática:

Leve: La mediana de la $C_{m\acute{a}x}$ y el $ABC_{(0-24\ h)}$ de pazopanib en estado estacionario en los pacientes con alteraciones leves de los parámetros hepáticos (definidas como valores normales de bilirrubina y cualquier grado de elevación de ALT o elevación de los valores de bilirrubina de hasta 1,5 veces el LSN independientemente de los valores de ALT) después de la administración de 800 mg una vez al día es similar a la mediana en los pacientes con función hepática normal (ver **Tabla 2**). En pacientes con alteraciones leves de las pruebas hepáticas en suero, la dosis recomendada es de 800 mg de pazopanib una vez al día (ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**).

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 $C_{m\acute{a}x}$ y $ABC_{(0-24\ h)}$ en estado estacionario tras la administración de 200 mg de pazopanib una vez al día en pacientes con insuficiencia hepática moderada, fueron aproximadamente el 44 % y el 39 % respectivamente de los valores de las medianas correspondientes tras la administración de 800 mg una vez al día en pacientes con función hepática normal (ver **Tabla 2**).

En base a los datos de seguridad y tolerabilidad, la dosis de pazopanib se debe reducir a 200 mg una vez al día en individuos con insuficiencia hepática moderada (ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**).

Grave: Los valores de la mediana de $C_{m\acute{a}x}$ y $ABC_{(0-24\ h)}$ 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 >3xLSN independientemente de los niveles de ALT) (ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**).

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

9

Maxo SmithKline Argentina S.A.
Eduardo D. Camino
Director Técnico
Apoderado

Grupo	Dosis investigada	C _{máx} (µg/ml)	ABC _(0-24 h) (µg x hr/ml)	Dosis recomendada
Función hepática normal	800 mg una vez al día	52,0 (17,1-85,7)	888,2 (345,5-1482)	800 mg una vez al día
Insuficiencia hepática leve	800 mg una vez al día	33,5 (11,3-104,2)	774,2 (214,7-2034,4)	800 mg una vez al día
Insuficiencia hepática moderada	200 mg una vez al día	22,2 (4,2-32,9)	256,8 (65,7-487,7)	200 mg una vez al día
Insuficiencia hepática grave	200 mg una vez al día	9,4 (2,4-24,3)	130,6 (46,9-473,2)	No está recomendado

Estudios clínicos

Carcinoma de Células Renales (CCR)

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

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

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

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

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

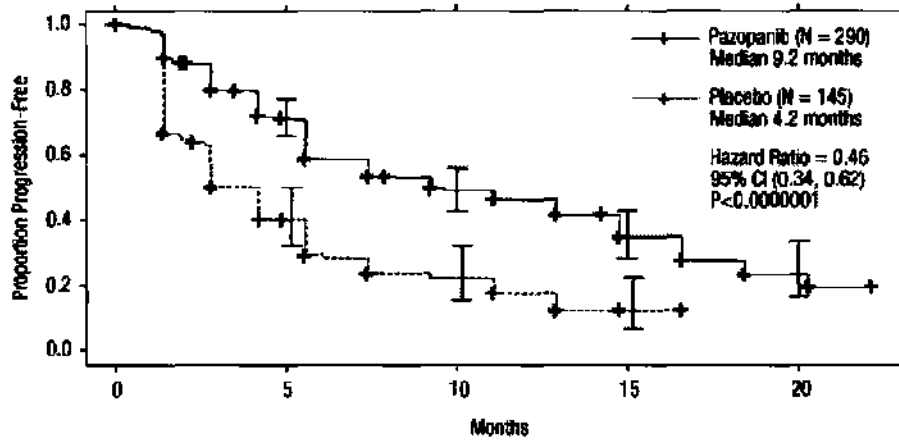
Tabla 2: Resultados de eficacia global en CCR por una evaluación independiente (VEG105192)

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

HR = Hazard ratio; ITT = intención de tratar; SLP = sobrevida libre de progresión. * - Poblaciones que no han recibido tratamiento previo y pretratadas con citoquinas.

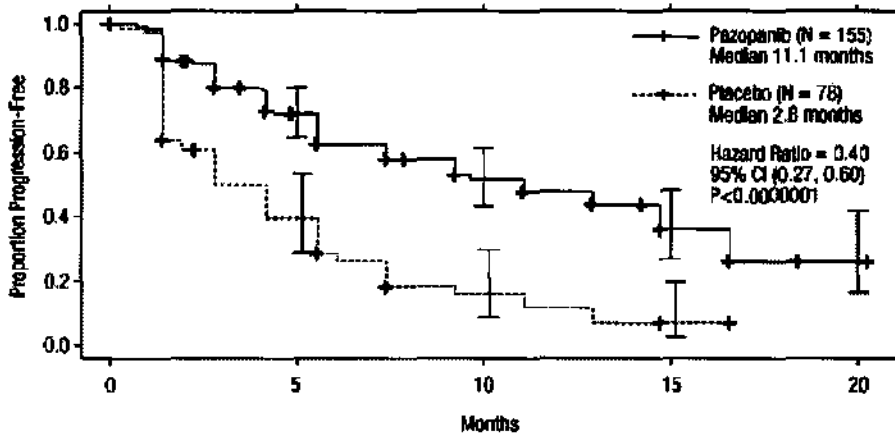
[Firma]
 GlaxoSmithKline Argentina S.A.
 Eduardo D. Camino
 Director Técnico Apoderado

Figura 1. Curva de Kaplan-Meier para la sobrevida libre de progresión según una evaluación independiente para la población global (Poblaciones que no han recibido tratamiento previo y poblaciones pretratadas con citoquinas) (VEG 105192).



Eje horizontal: Meses; Eje vertical: Sobrevida Libre de Progresión. Pazopanib (N=290) Mediana de 9,2 meses; Placebo (N=145) Mediana de 4,2 meses; Hazard ratio = 0,46; 95% IC (0,34; 0,62), P<0,000001

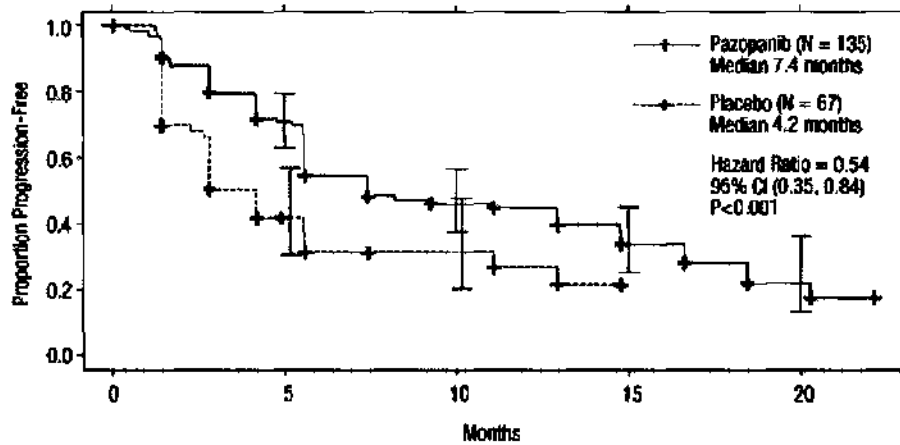
Figura 2. Curva de Kaplan-Meier para la sobrevida libre de progresión según una evaluación independiente para la población que no ha recibido tratamiento previo (VEG 105192).



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

Figura 3. Curva de Kaplan-Meier para la sobrevida libre de progresión según una evaluación independiente para la población pretratada con citoquinas (VEG 105192).

[Signature]
 GlaxoSmithKline Argentina S.A.
 Eduardo D. Sábina
 Director Técnico
 Apoderado



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

Para los pacientes que respondieron al tratamiento, la mediana del tiempo hasta la respuesta fue de 11,9 semanas y la mediana de la duración de la respuesta fue de 58,7 semanas según la revisión independiente (VEG 105192).

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

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

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

Sarcoma de Tejidos Blandos (STB)

La eficacia y seguridad de pazopanib en STB fue evaluada en un estudio pivotal de fase III, multicéntrico, randomizado, doble ciego, controlado con placebo (VEG110727). Un total de 369 pacientes con STB avanzado fueron randomizados para recibir 800 mg de pazopanib una vez al día o placebo.

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

Los siguientes tipos de tumores fueron excluidos:

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

Hay que tener en cuenta que los pacientes con sarcoma adipocítico fueron excluidos del estudio pivotal de fase III, debido a que en el estudio preliminar de fase II (VEG20002) la actividad observada con pazopanib en sarcomas adipocíticos (SLP a la semana 12) no alcanzó la tasa de respuesta preestablecida que permitía la realización de posteriores análisis clínicos.

Los otros principales criterios de inclusión del estudio VEG110727 fueron: evidencias histológicas de STB maligno de grado alto o intermedio y enfermedad progresiva durante los 6 meses de tratamiento para la enfermedad metastásica, o recurrente durante 12 meses de tratamiento (neo)-/adyuvante.

[Handwritten Signature]
 GlaxoSmithKline Argentina S.A.
 Eduardo D. Camino
 Director Técnico
 Autorizado



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

Los pacientes fueron estratificados por factores de la escala de evaluación del estado funcional de la OMS (WHO PS) (0 o 1) al inicio del estudio y por el número de líneas de tratamiento sistémico previo que recibieron para enfermedad avanzada (0 o 1 vs 2 o más). En cada grupo de tratamiento hubo un porcentaje ligeramente superior de sujetos que recibieron más de 2 líneas de tratamiento sistémico previo para enfermedad avanzada (58 % y 55 % para los brazos de placebo y pazopanib respectivamente) comparado con aquellos que recibieron 0 o 1 línea de tratamiento sistémico previo (42 % y 45 % para los brazos de placebo y pazopanib respectivamente). La mediana de la duración del seguimiento de sujetos (definida desde la fecha de randomización a la fecha de la última visita o la muerte) fue similar en ambos grupos de tratamiento (9,36 meses para placebo [rango de 0,69 a 23,0 meses] y 10,04 meses para pazopanib [rango de 0,2 a 24,3 meses]).

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

Tabla 3: Resultados de eficacia global en STB por una evaluación independiente (VEG110727)

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

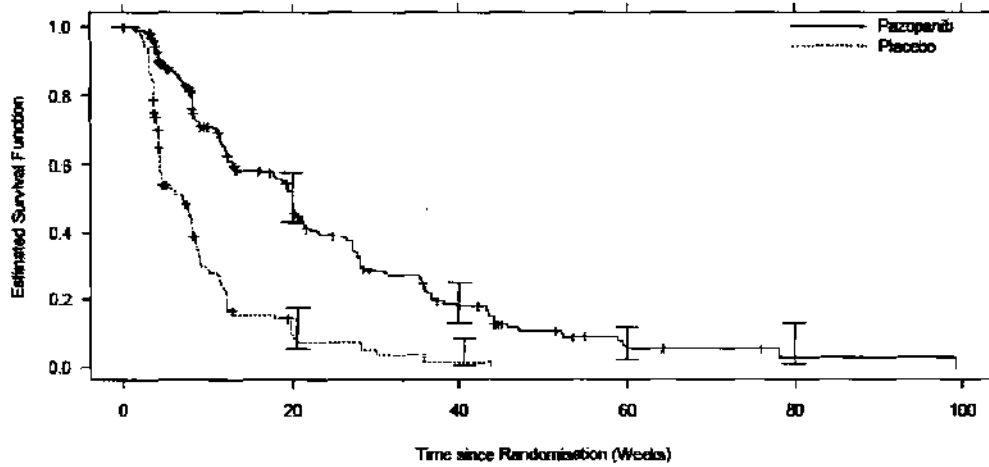
HR = Hazard ratio; ITT = Población por intención de tratar; SLP = Sobrevida libre de progresión; RC = Respuesta completa; RP = Respuesta parcial. SG = Sobrevida global

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

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
 Eduardo L. Camino
 Director Técnico
 Apoderado

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

Figura 4: Curva de Kaplan-Meier para la sobrevida libre de progresión en STB según una evaluación independiente para la población global total (VEG110727)



Note: 95% confidence interval bands are shown for each treatment

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

Población pediátrica

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

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

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN:

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

Posologia

Adultos

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

Modificaciones de la dosis

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

Población pediátrica

Pazopanib no se debe utilizar en niños menores de 2 años debido a motivos de seguridad relacionados con el desarrollo y maduración de órganos (ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES** y **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS- Propiedades Farmacocinéticas**).

No se ha establecido la eficacia y seguridad de pazopanib en niños entre los 2 y los 18 años (ver **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS- Población pediátrica**). No se dispone de datos

Pacientes de edad avanzada

Handwritten mark

[Signature]
Biax Smith Line Argentina S.A.
Eduardo D. Gemino
Director Técnico
Aboderado



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

Insuficiencia renal

Es poco probable que la insuficiencia renal tenga un efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de pazopanib debido a la baja excreción renal de pazopanib y sus metabolitos (ver **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS- Propiedades Farmacocinéticas**).

Por lo tanto, no se requiere ajustar la dosis en pacientes con un clearance de creatinina por encima de 30 ml/min. Se recomienda tener precaución en pacientes con un clearance de creatinina por debajo de 30 ml/min, al no tener experiencia con pazopanib en esta población de pacientes.

Insuficiencia hepática

Las recomendaciones posológicas en pacientes con insuficiencia hepática están basadas en los estudios farmacocinéticos de pazopanib en pacientes con diferentes grados de disfunción hepática (ver **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS- Propiedades Farmacocinéticas**). 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 normal (LSN), independientemente de los valores de ALT). Se recomienda una dosis reducida de pazopanib de 200 mg una vez al día en pacientes con insuficiencia hepática moderada (definida como elevación de los valores de bilirrubina de > 1,5 a 3 veces el LSN independientemente de los valores de ALT) (ver **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS- Propiedades Farmacocinéticas**).

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 (ver **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS- Propiedades Farmacocinéticas**). **VOTRIENT** comprimidos recubiertos se deben tomar enteros con agua y no se deben romper o triturar (ver **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS- Propiedades Farmacocinéticas**).

CONTRAINDICACIONES:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES:

Efectos hepáticos

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

Pazopanib no se recomienda en pacientes con insuficiencia hepática grave (bilirrubina total > 3 x LSN independientemente de los niveles de ALT) (ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN- Insuficiencia hepática y PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS- Propiedades Farmacocinéticas**). 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 estudios clínicos con pazopanib, se observó un incremento de las transaminasas séricas (ALT, AST) y de la bilirrubina (ver **REACCIONES ADVERSAS**). Se han notificado incrementos aislados de ALT y AST, que en la mayoría de los casos, no presentaron elevaciones concomitantes de fosfatasa alcalina o bilirrubina.

2

[Handwritten Signature]
GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Eduardo D. Camino
Director Técnico
Apoderado



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

- Los pacientes con elevaciones aisladas de transaminasas $\leq 8 \times$ LSN pueden continuar el tratamiento con pazopanib con un monitoreo 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. (ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**). 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 (ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES- INTERACCIONES**) y se debe realizar con precaución y bajo estrecha vigilancia.

Hipertensión

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

Niveles elevados de presión arterial (presión arterial sistólica ≥ 150 o presión arterial diastólica ≥ 100 mmHg) se produjeron al principio del curso del tratamiento con pazopanib (aproximadamente el 40 % de los casos se produjeron antes del Día 9 y aproximadamente el 90 % de los casos sucedieron en las primeras 18 semanas). Se debe monitorear la 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) (ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN Y REACCIONES ADVERSAS**). 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 estudios clínicos con pazopanib, se han producido eventos de disfunción cardíaca como fallo cardíaco congestivo y disminución de la FEVI (ver **REACCIONES ADVERSAS**). Se notificó fallo cardíaco congestivo en 2 de los 382 sujetos (0,5 %) de la población con STB. En sujetos a los que les realizaron mediciones tras iniciar el estudio clínico, se detectaron disminuciones de la FEVI de un 11 % (15/140) en la rama de pazopanib comparado con el 3 % (1/39) en el brazo del placebo.

Factores de riesgo: 13 de los 15 sujetos en la rama 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 antraciclina. El tratamiento previo con antraciclina puede ser un factor de riesgo de disfunción cardíaca.

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

[Firma]
 Novartis Argentina S.A.
 Eduardo D. Camino
 Director Técnico
 Apoderado



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

Prolongación del intervalo QT y Torsade de Pointes

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

Eventos Eventos tromboticos arteriales

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

Acetecimientos Eventos tromboembólicos venosos

En los estudios clínicos con pazopanib se han producido eventos 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 %).

Acetecimientos Eventos hemorrágicos

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

Perforaciones gastrointestinales y fistula

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

Cicatrización de heridas

No se han realizado estudios formales sobre el efecto de pazopanib en la cicatrización de heridas. Debido a que los inhibidores del Factor de Crecimiento 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 estudios clínicos con pazopanib se han producido casos de hipotiroidismo (ver **REACCIONES ADVERSAS**). Se recomienda analizar en el laboratorio los valores de referencia de la función tiroidea y los pacientes con hipotiroidismo deben ser tratados según la práctica médica estándar antes de iniciar el tratamiento con pazopanib. Se debe vigilar estrechamente a todos los pacientes para detectar signos y síntomas de disfunción tiroidea durante el tratamiento con pazopanib. Se debe realizar un seguimiento periódico de la función tiroidea y tratarla como una práctica médica estándar.

Proteinuria

En estudios clínicos con pazopanib se han notificado casos de 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 eventos de neumotórax (ver **REACCIONES ADVERSAS**). Se debe vigilar muy de cerca a los pacientes que estén siendo tratados con pazopanib para detectar signos y síntomas de neumotórax.

Población pediátrica



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

Infecciones

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

Combinación con otros tratamientos anti cancerígenos sistémicos

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

Embarazo

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

Interacciones

Se debe evitar el tratamiento concomitante con inhibidores potentes de CYP3A4, glicoproteína-P (P-gp) o de la proteína resistente al cáncer de mama (BCRP) debido al riesgo de una mayor exposición a pazopanib (ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES- INTERACCIONES**). 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 **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES- INTERACCIONES**).

Se han observado casos de hiperglucemia durante el tratamiento concomitante con ketoconazol.

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

Se debe evitar tomar jugo de pomelo durante el tratamiento con pazopanib (ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES- INTERACCIONES**).

INTERACCIONES

Efectos de otros medicamentos sobre pazopanib

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

Inhibidores de CYP3A4, P-gp, BCRP: Pazopanib es un sustrato para CYP3A4, P-gp y BCRP.

La administración concomitante de pazopanib (400 mg una vez al día) con un inhibidor potente de CYP3A4 y P-gp, ketoconazol (400 mg una vez al día) durante 5 días consecutivos, resultó en un incremento medio del ABC₍₀₋₂₄₎ y de la C_{máx} 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_{máx} (rango de medias de 27,5 a 58,1 µg/ml) y ABC₍₀₋₂₄₎ (rango de medias 48,7 a 1040 µg*h/ml) tras la administración de 800 mg de pazopanib solo y tras la administración de 400 mg de pazopanib junto con 400 mg de ketoconazol (media de C_{máx} 59,2 µg/ml, media de ABC₍₀₋₂₄₎ 1300 µg*h/ml) indicó 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 pazopanib solo 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%

10

[Handwritten Signature]
 Argentina S.A.
 Eduardo D. Camino
 Director Técnico
 2014/04/02



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 ABC y la $C_{máx}$. 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% (ABC y $C_{máx}$), 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 de 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.

Carcinogénesis, mutagénesis, alteración de la fertilidad

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

En estudios de toxicidad juvenil, cuando se administraron dosis de pazopanib a ratas recién nacidas desde el día 9 hasta el día 21 después del parto, pazopanib originó muertes y desarrollo/maduración anormal en el riñón, pulmón, hígado y corazón a dosis de aproximadamente 0,1 veces la exposición clínica según el ABC en humanos adultos. Cuando se administraron dosis de pazopanib a ratas recién nacidas desde el día 21 hasta el día 62 después del parto, los hallazgos toxicológicos fueron semejantes a los vistos en ratas adultas a exposiciones comparables. Los pacientes humanos pediátricos presentan mayor riesgo de padecer efectos en los huesos y los dientes al compararlos con pacientes adultos, dado que estos cambios, entre los que se incluyen inhibición del crecimiento (extremidades acortadas), fragilidad en los huesos y remodelación de los dientes, se presentaron en ratas juveniles a dosis ≥ 10 mg/Kg/día (aproximadamente igual a 0,1-0,2 veces la exposición clínica según el ABC en humanos adultos) (ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).

PRECAUCIONES)

Efectos reproductivos, en la fertilidad y teratogénicos

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

Genotoxicidad

Pazopanib no causó daño genético cuando se analizó en pruebas de genotoxicidad (test de Ames, test de aberración cromosómica de linfocitos periféricos humanos y micronúcleos de ratas *in vivo*). Un intermedio sintético utilizado en la fabricación de pazopanib, que también está presente en



pequeñas cantidades en el principio activo final, no fue mutagénico en el Test de Ames pero fue genotóxico en el test de linfoma en ratón y en el test de micronúcleos de ratón *in vivo*.

Carcinogenicidad

No se han realizado estudios de carcinogenicidad con pazopanib.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No existen datos adecuados del uso de pazopanib en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva (ver **Carcinogénesis, mutagénesis, alteración de la fertilidad**). El riesgo potencial en humanos es desconocido.

Pazopanib no se debe utilizar durante el embarazo a menos que el estado clínico de las mujeres requiera el tratamiento con pazopanib. Si se utiliza pazopanib durante el embarazo, o si la paciente se queda embarazada durante el tratamiento con pazopanib, se debe explicar a la paciente el posible riesgo que existe para el feto.

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

Lactancia

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

Fertilidad

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

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

REACCIONES ADVERSAS:

Resumen del perfil de seguridad

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

Los datos agrupados procedentes del estudio pivotal en STB (VEG110727, n = 369) y el estudio complementario Fase II (VEG20002, n = 142) fueron analizados en la evaluación global de seguridad y tolerabilidad de pazopanib (población total de seguridad n = 382) en pacientes con STB (ver **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS- Estudios Clínicos**).

Las reacciones adversas graves más importantes identificadas en los estudios de CCR y STB fueron: accidente isquémico transitorio, accidente cerebrovascular isquémico, isquemia de miocardio, infarto de miocardio e infarto cerebral, insuficiencia cardíaca, perforación gastrointestinal y 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, eventos 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 pacientes con CCR y STB o durante el periodo postcomercialización, se enumeran a

[Handwritten Signature]
 GlaxoSmithKline Argentina S.A.
 Esteban D. Gémino
 Director Técnico
 Apoderado

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:

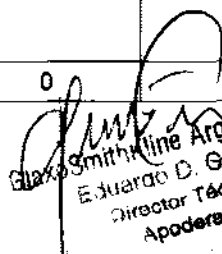
- Muy frecuentes $\geq 1/10$
- Frecuentes $\geq 1/100$ a $< 1/10$
- Poco frecuentes $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$
- Raras $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$
- Muy raras $< 1/10.000$
- No conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

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.

Listado de reacciones adversas en formato tabular

Tabla 4: 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) ¹	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
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Muy frecuentes	Disminución del apetito ^e	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 ^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	accidente cerebrovascular isquémico	1 (< 1 %)	0	0	
Trastornos oculares	Poco	Alteración del color de	3 (< 1 %)	0	0


 GlaxoSmithKline Argentina S.A.
 Eduardo D. Gámino
 Director Técnico
 Apoderado



Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia (todos los grados)	Reacciones Adversas	Todos los Grados n (%)	Grado 3 n (%)	Grado 4 n (%)
Trastornos cardiacos	frecuentes	las pestañas			
	Poco frecuentes	Bradicardia	3 (< 1 %)	0	0
	Poco frecuentes	Disfunción cardiaca	4 (< 1 %)	1 (< 1 %)	1 (< 1 %)
	Poco frecuentes	Infarto de miocardio	2 (< 1 %)	0	2 (< 1 %)
Trastornos vasculares	Poco frecuentes	Isquemia de miocardio	1 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
	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
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Poco frecuentes	Crisis hipertensiva	1 (< 1 %)	0	1 (< 1 %)
	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	Vomitos	89 (15 %)	7 (1 %)	1 (< 1 %)
	Muy frecuentes	Dolor abdominal ^a	60 (10 %)	8 (1 %)	0
	Frecuentes	Dispepsia	24 (4 %)	2 (< 1 %)	0
	Frecuentes	Estomatitis	24 (4 %)	0	0
	Frecuentes	Flatulencia	20 (3 %)	0	0
	Frecuentes	Distensión abdominal	15 (3 %)	0	0
	Poco frecuentes	Ulceración de la boca	4 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
	Poco frecuentes	Movimientos intestinales frecuentes	3 (< 1 %)	0	0
	Poco frecuentes	Hemorragia gastrointestinal	3 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
	Poco frecuentes	Hemorragia rectal	3 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0

[Signature]
 GlaxoSmithKline Argentina S.A.
 Eduardo D. Camino
 Director Técnico
 Apoderado



Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia (todos los grados)	Reacciones Adversas	Todos los Grados n (%)	Grado 3 n (%)	Grado n (%)
	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	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 cutánea	52 (9 %)	3 (< 1 %)	0
	Frecuentes	Alopecia	50 (9 %)	0	0
	Frecuentes	Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar	43 (7 %)	7 (1 %)	0
	Frecuentes	Hipopigmentación de la piel	25 (4 %)	0	0
	Frecuentes	Eritema	15 (3 %)	0	0

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Eduardo D. Gemino
Director Técnico
Aprobado

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Eduardo D. Gemino
Director Técnico
Aprobado

1722
 A.M.A.
 FOLIO 20
 M.E.M.
 N.º 20

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia (todos los grados)	Reacciones Adversas	Todos los Grados n (%)	Grado 3 n (%)	Grado 4 n (%)
	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	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 ^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	Muy	Elevación de alanina	83 (14 %)	28 (5 %)	4 (< 1 %)

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
 Eduardo D. Camino
 Director Técnico
 Apoderado



Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia (todos los grados)	Reacciones Adversas	Todos los Grados n (%)	Grado 3 n (%)	Grado n (%)
complementarias	frecuentes	aminotransferasa			
	Muy frecuentes	Elevación de aspartato aminotransferasa	72 (12 %)	17 (3 %)	3 (< 1 %)
	Frecuentes	Disminución de peso	38 (6 %)	2 (< 1 %)	0
	Frecuentes	Creatinina elevada en sangre	13 (2 %)	2 (< 1 %)	0
	Frecuentes	Bilirubina elevada en sangre	11 (2 %)	1 (< 1 %)	1 (< 1 %)
	Frecuentes	Descenso del recuento de leucocitos en sangre ^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-glutamilttransferasa 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 período postcomercialización (notificación espontánea de casos y reacciones adversas graves procedentes de todos los estudios clínicos con pazopanib).

Los siguientes términos se han combinado:

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

[Signature]
GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Eduardo D. Camino
Director Técnico
Anderado

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia (todos los grados)	Reacciones Adversas	Todos los Grados n (%)	Grado 3 n (%)	Grado 4 n (%)
b Edema, edema periférico, edema del ojo, edema localizado y edema de cara c Disgeusia, ageusia e hipogeusia d Descenso en el recuento de glóbulos blancos, neutrófilos y leucocitos. e Disminución del apetito y anorexia					

Tabla 5: 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 endócrinos	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 ^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	Mareos	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


 GlaxoSmithKline Argentina S.A.
 Eduardo D. Gernino
 Director Técnico
 Bonaerense



Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia (todos los grados)	Reacciones Adversas	Todos los Grados n (%)	Grado 3 n (%)	Grado n (%)
	Frecuentes	Disfunción cardíaca ^q	21 (5 %)	3 (< 1 %)	1 (< 1 %)
Trastornos cardíacos	Frecuentes	Disfunción del ventrículo izquierdo	13 (3 %)	3 (< 1 %)	0
	Frecuentes	Bradycardia	4 (1 %)	0	0
	Poco frecuentes	Infarto de miocardio	1 (< 1 %)	0	0
Trastornos vasculares	Muy frecuentes	Hipertensión	152 (40 %)	26 (7 %)	0
	Frecuentes	Eventos tromboembólicos venosos ^d	13 (3 %)	4 (1 %)	5 (1 %)
	Frecuentes	Sofoco	12 (3 %)	0	0
	Frecuentes	Rubefacción	4 (1 %)	0	0
	Poco frecuentes	Hemorragia	2 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes	Epistaxis	22 (6 %)	0	0
	Frecuentes	Disfonia	20 (5 %)	0	0
	Frecuentes	Díscnea	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 ^h	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

[Signature]
 GlaxoSmithKline Argentina S.A.
 Eduardo D. Camino
 Director Técnico
 Acreditado



Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia (todos los grados)	Reacciones Adversas	Todos los Grados n (%)	Grado 3 n (%)	Grado 4 n (%)
	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 ileón	1 (< 1 %)	0	1 (< 1 %)
Trastornos hepatobiliares	Poco frecuentes	Función hepática anormal	2 (< 1 %)	0	1 (< 1 %)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes	Cambios de color del pelo	93 (24 %)	0	0
	Muy frecuentes	Hipopigmentación de la piel	80 (21 %)	0	0
	Muy frecuentes	Erupción exfoliativa	52 (14 %)	2 (< 1 %)	0
	Frecuentes	Alopecia	30 (8 %)	0	0
	Frecuentes	Trastornos de la piel ^c	26 (7 %)	4 (1 %)	0
Trastornos cutáneos y subcutáneos	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	

[Handwritten Signature]
 GlaxoSmithKline Argentina S.A.
 Eduardo D. Camino
 Director Técnico
 Registrado



Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia (todos los grados)	Reacciones Adversas	Todos los Grados n (%)	Grado 3 n (%)	Grado 4 n (%)
	Poco frecuentes	Reacción de fotosensibilidad	1 (< 1 %)	0	0
	Poco frecuentes	Síndrome de eritodisestesia palmoplantar	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 ^p	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 ^g	1 (< 1 %)	0	0
	Poco frecuentes	Astenia	1 (< 1 %)	0	0
Exploraciones complementarias ^h	Muy frecuentes	Pérdida de peso	86 (23 %)	5 (1 %)	0
	Frecuentes	Examen anormal de oídos, nariz y garganta ^g	29 (8 %)	4 (1 %)	0
	Frecuentes	Elevación de alanina aminotransferasa	8 (2 %)	4 (1 %)	2 (< 1 %)
	Frecuentes	Colesterol en sangre anormal	6 (2 %)	0	0
	Frecuentes	Elevación de aspartato aminotransferasa	5 (1 %)	2 (< 1 %)	2 (< 1 %)
	Frecuentes	Elevación de gamma glutamyltransferasa	4 (1 %)	0	3 (< 1 %)
	Poco frecuentes	Incremento de bilirrubina en sangre	2 (< 1 %)	0	0
	Poco frecuentes	Elevación de aspartato aminotransferasa	2 (< 1 %)	0	2 (< 1 %)
	Poco frecuentes	Elevación de alanina aminotransferasa	1 (< 1 %)	0	1 (< 1 %)
	Poco frecuentes	Disminución del recuento de plaquetas	1 (< 1 %)	0	1 (< 1 %)

Glaxo Simoes Argentina S.A.
Eduardo D. Camino
Director Técnico
Apoderado



Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia (todos los grados)	Reacciones Adversas	Todos los Grados n (%)	Grado 3 n (%)	Grado 4 n (%)
	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 eritrodismestesia palmoplantar
 d Eventos 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 VEG110727 (N = 240). Estos fueron notificados por los investigadores como eventos adversos menos frecuentes que los indicados en las tablas de valores del laboratorio.
 g Eventos de disfunción cardíaca – incluye disfunción del ventrículo izquierdo, fallo cardíaco y cardiomiopatía restrictiva
 h La frecuencia está basada en los eventos adversos notificados por los investigadores. Las anomalías del laboratorio fueron notificadas por los investigadores como eventos 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 Gutiérrez (011) 4962-6666/2247 o al Hospital A. Posadas (011) 4654-6648/4658-7777. Optativamente a otros centros de Intoxicaciones.

PRESENTACIONES:

Comprimidos de 200 mg: Frascos de 30 comprimidos recubiertos.

Comprimidos de 400 mg: Frascos de 30 comprimidos recubiertos.

CONSERVACIÓN:

Almacenar por debajo de los 30°C.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 55.896.

Director Técnico: Eduardo D. Camino – Farmacéutico.

Elaborado por: Glaxo Operations UK Limited, Inglaterra.

Acondicionado por: Glaxo Wellcome S.A., España.

Importado por: **GlaxoSmithKline Argentina S.A.**, Carlos Casares 3690, (B1644BCD) Victoria, Buenos Aires, Argentina.

INFORMACIÓN ADICIONAL PODRÁ SOLICITARSE A DIRECCIÓN MÉDICA DE GlaxoSmithKline Argentina S.A. – (011) 4725-8900.

EMA PI- Nov.2012

Fecha de última actualización:

3

Eduardo D. Camino
 GlaxoSmithKline Argentina S.A.
 Director Técnico
 Aprobado