



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Disposición

Número: DI-2018-2223-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES

Jueves 8 de Marzo de 2018

Referencia: 1-0047-0000-015889-17-1

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-015889-17-1 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada MASICAN / PAZOPANIB (COMO CLORHIDRATO) Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, PAZOPANIB (COMO CLORHIDRATO) 200 mg – 400 mg; aprobada por Certificado N° 57.359.

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 y Circular N° 4/13.

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.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y Decreto N° 101 de fecha 16 de Diciembre de 2015.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada MASICAN / PAZOPANIB (COMO CLORHIDRATO) Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, PAZOPANIB (COMO CLORHIDRATO) 200 mg – 400 mg; el nuevo proyecto de rótulos obrante en los documento: IF-2018-717370-APN-DERM#ANMAT (ROTULO PRIMARIO 200 mg); IF-2018-717673-APN-DERM#ANMAT (ROTULO PRIMARIO 400 mg); IF-2018-718220-APN-DERM#ANMAT (ROTULO SECUNDARIO 200 mg); IF-2018-718724-APN-DERM#ANMAT (ROTULO SECUNDARIO 400 mg); el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2018-717461-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2018-00717547-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 57.359 cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y rótulos, prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-015889-17-1

Digitally signed by LEDE Roberto Luis
Date: 2018.03.08 09:51:58 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Roberto Luis Lede

SubAdministrador

Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología

Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.03.08 09:51:59 -0300

ORIGINAL



Proyecto de Prospecto de Información para el Paciente
SUTENT, Cápsulas

Página 1 de 6

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

SUTENT
L-MALATO DE SUNITINIB
Cápsulas

Venta bajo receta archivada

Industria Italiana

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

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

"Este medicamento ha sido prescrito sólo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas".

COMPOSICIÓN

Cada cápsula de SUTENT 12,5 mg contiene:

SUNITINIB (como sal L-malato)	12,5 mg
Manitol	80,000 mg
Croscarmelosa sódica	6,600 mg
Povidona K-25	5,600 mg
Estearato de magnesio	1,100 mg

Cada cápsula de SUTENT 25 mg contiene:

SUNITINIB (como sal L-malato)	25,0 mg
Manitol	39,663 mg
Croscarmelosa sódica	5,010 mg
Povidona K-25	4,175 mg
Estearato de magnesio	1,252 mg

Cada cápsula de SUTENT 50 mg contiene:

SUNITINIB (como sal L-malato)	50,0 mg
Manitol	79,326 mg
Croscarmelosa sódica	10,020 mg
Povidona K-25	8,350 mg
Estearato de magnesio	2,504 mg

¿Cual es la información más importante que debo conocer sobre SUTENT?

SUTENT puede causar efectos indeseables graves incluyendo :

- Problemas severos del hígado, que pueden provocar la muerte. Informe a su médico inmediatamente si usted desarrolla alguno de los siguientes signos o síntomas de problemas del hígado durante el tratamiento con SUTENT:
 - Picazón
 - Piel u ojos amarillos
 - Orina oscura
 - Dolor o molestia en la parte superior derecha del área del estómago

Su médico debe realizarle estudios de sangre, para controlar la función del hígado antes de empezar y durante el tratamiento con SUTENT. Su médico podría decirle de detener el

LL-PLD_Arg_USPI_17Nov2017.v1.0

IF-2018-04455993
MARI BERMEJAN MAT
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal
Pfizer S.R.L.

ORIGINAL



tratamiento temporalmente o permanentemente, si usted desarrolla problemas en el hígado

Ver "EFECTOS INDESEABLES", para mayor información sobre los efectos indeseables.

¿QUÉ ES SUTENT?

Sutent es un medicamento utilizado para el tratamiento de pacientes con:

- Un raro tipo de cáncer de estómago, intestino o esófago denominado GIST (por sus siglas en inglés) (tumores del estroma gastrointestinal) cuando:
 - El tratamiento con mesilato de imatinib no detuvo el crecimiento del cáncer, o
 - Usted no puede tomar mesilato de imatinib.
- Cáncer renal avanzado [carcinoma de células renales avanzado (sigla en inglés: RCC)].
- Adultos con cáncer de riñón, que no se haya diseminado (localizado), y que estén con riesgo de recurrencia de RCC, luego de la cirugía de riñón
- Un tipo de cáncer pancreático conocido como tumores neuroendocrinos pancreáticos (pNET, por sus siglas en inglés), que ha progresado y no puede ser tratado con cirugía.

Se desconoce si SUTENT es seguro y efectivo en niños.

ANTES DE USAR SUTENT

Antes de usar SUTENT debería informarle a su médico sobre sus condiciones médicas, incluyendo si usted:

- tiene problemas cardíacos
- tiene hipertensión arterial
- tiene problemas de tiroides
- tiene antecedentes de hipoglucemia o diabetes
- tiene problemas de la función renal (diferentes al cáncer)
- tiene problemas de hígado
- tiene problemas de sangrado
- tiene planes de cirugía o proceso dental
- sufre convulsiones
- tiene o ha tenido dolor en la boca, los dientes o la mandíbula, hinchazón o llagas dentro de la boca, insensibilidad o sensación de pesadez en la mandíbula o aflojamiento de un diente
- está embarazada, puede estar embarazada o planea estarlo. SUTENT puede perjudicar a su hijo no nacido.

Mujeres con posibilidad de embarazo

- Su médico debe hacerle un test de embarazo antes de empezar el tratamiento con SUTENT
- Usted debe utilizar un método anticonceptivo efectivo durante el tratamiento, y hasta por lo menos 4 semanas luego de la última dosis de SUTENT
- Informe a su médico inmediatamente si usted está embarazada o cree que poder estarlo durante el tratamiento con SUTENT.

Los hombres con parejas femeninas con potencial de quedar embarazadas, deben utilizar un método anticonceptivo efectivo durante y hasta 7 semanas luego de la última dosis de SUTENT. SUTENT puede causar problemas de fertilidad en hombres y mujeres. Consulte a su médico, si esto es una preocupación para usted.

- está amamantando o planea amamantar. No amamante durante el tratamiento con SUTENT y hasta por lo menos 4 semanas (1 mes), luego de la última dosis.

Informe a todos sus médicos y dentistas que está tomando SUTENT. Los mismos deberían contactar al médico que le prescribió SUTENT antes de cualquier cirugía, o procedimiento médico o dental.

Informe a su médico acerca de todos los medicamentos que toma, incluyendo medicamentos de venta bajo receta y de venta libre, vitaminas y suplementos herbarios. Utilizar SUTENT con ciertos medicamentos puede causar efectos adversos serios.

ORIGINAL



Puede tener un mayor riesgo de problemas óseos severos en la mandíbula (osteonecrosis) si toma SUTENT y un tipo de medicamento denominado bifosfonato. Informe especialmente a su médico, si usted esta tomando o tomó medicinas para la osteoporosis. Sepa qué medicamentos está recibiendo. Tenga una lista de los mismos para mostrarle a su médico y farmacéutico cuando usted reciba un nuevo medicamento.

CÓMO USAR SUTENT

- Tome SUTENT exactamente como se lo informó su médico.
- Tome SUTENT una vez por día con o sin alimentos.
- Si toma SUTENT por GIST o RCC, normalmente lo tomará por 4 semanas (28 días) y después descansará por 2 semanas (14 días). Esto es un ciclo de tratamiento. Usted deberá repetir este ciclo tantas veces como su médico lo indique.
- Si toma SUTENT para pNET, tómelo una vez por día hasta que su médico le indique lo contrario.
- No tome jugo de pomelo ni ingiera pomelo durante el tratamiento con SUTENT. Puede provocar que tenga demasiada concentración de SUTENT en su organismo.
- Su médico puede pedirle estudios de sangre antes de cada ciclo de tratamiento, para controlar presencia de efectos indeseables.
- Si se pierde una dosis antes de las 12 horas, tómela tan pronto lo recuerde. Si pierde una dosis luego de las 12 horas, sólo tome su próxima dosis en el horario regular. No tome la dosis perdida de SUTENT. Informe a su médico de cualquier dosis perdida.
- Llame a su médico inmediatamente si tomó demasiado SUTENT.

EFFECTOS INDESEABLES

SUTENT puede causar efectos indeseables graves incluyendo:

- Ver “¿Cual es la información más importante que debo conocer sobre SUTENT”
- **Problemas cardíacos:** Estos pueden incluir falla cardíaca, ataque cardíaco y problemas en el músculo cardíaco (cardiomiopatía) que pueden provocar la muerte. Informe a su médico si se siente cansado, con respiración entrecortada, o tiene los pies o tobillos hinchados. Su médico podría detener el tratamiento con SUTENT si usted presenta signos o síntomas de falla cardíaca.
- **Cambios anormales en el ritmo cardíaco.** Los cambios en la actividad eléctrica de su corazón llamados “prolongación QT”, pueden causar ritmos cardíacos irregulares que pueden amenazar su vida. Su médico puede requerir electrocardiogramas y pruebas de sangre (electrolitos) para buscar estos problemas durante su tratamiento con SUTENT. Informe a su médico si se siente mareado, débil, o tiene latidos anormales mientras toma SUTENT.
 - Se siente débil, o aturdido, o se desmaya
 - Siente que su ritmo cardíaco es irregular o esta acelerado
 - Mareos
- **Hipertensión arterial:** La hipertensión arterial alta es común con SUTENT y, a veces, puede ser grave. Siga las instrucciones de su médico, para controlar su presión arterial regularmente. Informe a su médico si presenta hipertensión, o si presenta los siguientes signos o síntomas de hipertensión:
 - Dolor de cabeza grave
 - Mareos
 - Cambios en la visión
 - AturdimientoSu médico puede prescribirle medicamento/s para tratar la hipertensión, si fuera necesario. Su médico podría detener temporalmente el tratamiento con SUTENT, hasta que la hipertensión sea controlada.
- **Problemas de sangrado:** Los problemas de sangrado son comunes con SUTENT, pero SUTENT puede causar problemas de sangrado que puede provocar la muerte. Informe a su médico de inmediato si tiene alguno de los siguientes síntomas o problemas serios de sangrado durante el tratamiento con SUTENT:
 - Dolor e hinchazón del estómago (abdomen)
 - Vómitos con sangre
 - Depositiones negras y pegajosas

ORIGINAL

240

- Orina con sangre
- Dolor de cabeza o cambios en el estado mental
- Tos con sangre

Su médico:

- Le informara de otros síntomas a los que debería estar atento.
- Puede requerir hacerle pruebas de sangre, para controlar el sangrado
- **Problemas estomacales e intestinales graves, que a veces pueden llevar a la muerte:** Algunas personas han tenido desgarros en el estómago o el intestino (perforación) o han desarrollado una abertura anormal entre el estómago y el intestino (fistula). Obtenga atención médica de inmediato si tiene dolor en la zona del estómago (abdominal) que no desaparece o es grave durante el tratamiento con SUTENT.
- **Síndrome de lisis tumoral (SLT):** El SLT esta causado por una ruptura rápida de las células cancerosas y puede provocar la muerte. El SLT puede provocar falla renal y necesidad de tratamiento con diálisis. Su médico puede indicarle análisis de sangre para buscar SLT.
- **Microangiopatía trombótica (MAT), incluyendo purpura trombocitopénica trombótica (PTT) y Síndrome urémico hemolítico (SUH).** MAT es una condición que incluye lesión de los vasos mas pequeños que resulta en coágulos de sangre que pueden ocurrir mientras se toma SUTENT. Es acompañada de una disminución de células rojas y las células involucradas en la coagulación. MAT puede ocasionar daño en órganos tales como cerebro y riñones y puede provocar a veces la muerte. Su médico puede indicarle que deje de tomar SUTENT si usted desarrolla MAT.
- **Proteínas en su orina:** Algunas personas que han tomado SUTENT han desarrollado proteínas en la orina y, en algunos casos, problemas renales que pueden causar la muerte. Su médico le hará exámenes por este problema. Si hay demasiada proteína en su orina, su médico puede indicarle que deje de tomar SUTENT.
- **Reacciones serias en piel y boca:** SUTENT puede causar reacciones serias en la piel que pueden causar la muerte incluyendo:
 - Erupción grave de la piel con ampollas o descamación
 - Ulceras o llagas dolorosas sobre la piel, labios o en el interior de la boca
 - Daño en el tejido (fascitis necrótica)Si usted desarrolla algún signo o síntoma de reacción seria en la piel, deje de tomar SUTENT y avise inmediatamente a su médico, u obtenga asistencia urgente.
- **Problemas de la glándula tiroides:** su médico puede realizarle pruebas para controlar la función de su tiroides durante el tratamiento con SUTENT. Informe a su médico si tiene alguno de los siguientes signos y síntomas durante el tratamiento con SUTENT:
 - Cansancio que empeora y no resuelve
 - Pérdida de apetito
 - Intolerancia al calor
 - Se siente nervioso o agitado, tiene temblores
 - Sudoración
 - Náuseas o vómitos
 - Diarrea
 - Aumento de la frecuencia cardíaca
 - Aumento o pérdida de peso
 - Depresión
 - Periodo menstrual irregular o interrupción del periodo menstrual
 - Cefalea
 - Caída del cabello
- **Niveles bajos de glucosa (hipoglucemia):** Bajos niveles de glucosa en sangre pueden ocurrir con SUTENT, y esto puede causarle pérdida de la conciencia, o que necesite ser hospitalizado. La hipoglucemia con SUTENT puede ser peor en pacientes con diabetes o que toman medicación antidiabética. Su médico debería controlar sus niveles de glucosa en sangre regularmente durante el tratamiento con SUTENT y puede necesitar ajustar la dosis de su medicación antidiabética. Los signos y síntomas de hipoglucemia son:
 - Cefalea
 - Somnolencia

ORIGINAL



- Debilidad
- Mareos
- Confusión
- Irritabilidad
- Sensación de hambre
- Aumento de la frecuencia cardiaca
- Sudoración
- Nerviosismo

Llame a su médico de inmediato si tiene signos o síntomas de niveles bajos de glucosa en la sangre durante su tratamiento con SUTENT.

- **Problemas en el hueso de la mandíbula (osteonecrosis):** Pueden aparecer problemas severos en la mandíbula cuando toma SUTENT. Ciertos factores de riesgo, como tomar un medicamento con bisfosfonato o tener una enfermedad dental pueden aumentar su riesgo de desarrollar osteonecrosis. Su médico puede indicarle que visite a su dentista antes de comenzar a tomar SUTENT. Su médico puede indicarle que evite procedimientos dentales, de ser posible, durante su tratamiento con SUTENT, especialmente si está recibiendo un medicamento con bisfosfonato por vía intravenosa.
- **Trastornos de la cicatrización de heridas:** Durante el tratamiento con SUTENT, las heridas pueden no cicatrizar apropiadamente. Informe a su médico si ha sido sometido o tiene planes de someterse a cualquier cirugía, antes de comenzar o durante el tratamiento con SUTENT.
 - Su médico podría informarle que deje de tomar temporariamente SUTENT, si usted planea someterse a ciertos tipos de cirugías
 - Su médico debe informarle, que usted debe iniciar el tratamiento con SUTENT luego de la cirugía

Los efectos indeseables comunes de SUTENT incluyen:

- Cansancio
- Debilidad
- Diarrea
- Dolor, inflamación o úlceraciones en la boca
- Náuseas
- Pérdida de apetito
- Indigestión
- Vómitos
- Dolor en el área del estómago (abdomen)
- Ampollas o erupciones en las palmas de las manos o plantas de los pies
- Hipertensión
- Cambio en el gusto
- Bajo recuento de plaquetas

El medicamento SUTENT es amarillo, y puede hacer que su piel parezca amarilla. El color de su piel y cabello puede aclararse. SUTENT puede ocasionar otros problemas de piel, incluyendo: sequedad, engrosamiento o formación de grietas en la piel. Estos no son todos los posibles efectos indeseables de SUTENT. Para mayor información, pregúntele a su médico o farmacéutico.

SOBREDOSIFICACIÓN

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

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

PRESENTACIONES

SUTENT 12,5 mg: envase con 28 cápsulas.

SUTENT 25 mg: envase con 28 cápsulas.

SUTENT 50 mg: envase con 28 cápsulas.

LL-PLD_Arg_USPI_17Nov2017_v1.0

IF-2018-04455993-APN-DEMA#ANMAT
María Cecilia Lezcano
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal
Pfizer S.R.L.

ORIGINAL



Proyecto de Prospecto de Información para el Paciente
SUTEN, Cápsulas

Página 6 de 6

CONSERVACIÓN

Conservar a 25° C; variación admitida entre 15 - 30° C.
Almacenar en su envase original.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.
No utilizar después de la fecha de vencimiento.

Especialidad Medicinal aprobada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 52.933

Elaborado por: Pfizer Italia S.r.l., Via Del Commercio, 63046 Marino del Tronto, Ascoli Piceno, Italia.
Importado por: Pfizer SRL, Carlos Berg 3669, Ciudad de Buenos Aires, Argentina.
Directora Técnica: Sandra B. Maza, Farmacéutica.

Fecha última revisión: .../.../...
LPD: 17/Nov/2017

Para mayor información respecto del producto comunicarse al teléfono (011) 4788-7000

“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”



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-04455993-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 25 de Enero de 2018

Referencia: 17055-17-2 info.paciente

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 6 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.01.25 16:42:30 -03'00'

Ana Alicia Alvarez
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.01.25 16:42:30 -03'00'



ORIGINAL

PAZOPATER®
PAZOPANIB 200 mg y 400 mg
Comprimidos recubiertos



PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO: ETIQUETA

PAZOPATER®
PAZOPANIB 400 mg
Comprimidos recubiertos

Envase conteniendo 30 comprimidos recubiertos

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto contiene: Pazopanib 400 mg (como clorhidrato).
Excipientes: c.s.

Conservar a temperaturas menores a 25°C.

CERTIFICADO N° 57.359

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., Av. Eva Perón 5824, CABA, Argentina.

DIRECCIÓN TÉCNICA: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

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

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.
ALBERTO P. BARRIOS
MODERADO

Jorgelina Ferrini
Co-Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A. - DERM#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-00717673-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 4 de Enero de 2018

Referencia: rotulo primario etiqueta 400 mg 15889-17-1 Certif 57359

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.01.04 10:55:41 -03'00'

Valeria Pallavicini
Jefe 1
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.01.04 10:55:41 -03'00'



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-00718220-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES

Jueves 4 de Enero de 2018

Referencia: rotulo secundario estuche 200 mg 15889-17-1 Certif 57359

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.01.04 10:57:02 -0300

Valeria Pallavicini
Jefe I
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.01.04 10:57:03 -0300

ORIGINAL



PAZOPATER®
PAZOPANIB 200 mg y 400 mg
Comprimidos recubiertos



PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO: ESTUCHE

PAZOPATER®
PAZOPANIB 400 mg
Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta archivada
Industria Argentina

Envase conteniendo 30 comprimidos recubiertos

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto de **PAZOPATER® 400 mg** contiene: Pazopanib 400 mg (como clorhidrato).

Excipientes: Lactosa monohidrato, Almidón glicolato de sodio, Povidona K30, Polisorbato 80, Dióxido de silicio coloidal, Estearato de magnesio, Opadry II Blanco

Dosis y administración

Ver prospecto adjunto.

Conservar a temperaturas menores a 25°C.

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

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD

CERTIFICADO N° 57.359

Lote N°:

Fecha de Vencimiento:

DIRECCIÓN TÉCNICA: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

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

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

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.
ALBERTO F. BARRIOS
MODERADO

Farm. Jorgelina Ferrini
Directora Técnica

IF-2018-00718-2-APN-15-151A
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A. #ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-00718724-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 4 de Enero de 2018

Referencia: rotulo secundario estuche 400 mg 15889-17-1 Certif 57359.

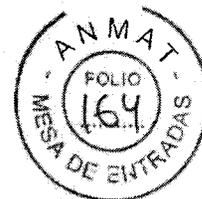
El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.01.04 10:58:18 -03'00'

Valeria Pallavicini
Jefe I
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.01.04 10:58:19 -03'00'

ORIGINAL



PAZOPATER®
PAZOPANIB 200 mg y 400 mg
Comprimidos recubiertos

PAZOPATER®
PAZOPANIB 200 mg y 400 mg
Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta archivada
Industria Argentina

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto de **PAZOPATER®** 200 mg contiene: Pazopanib (como clorhidrato) 200 mg.

Excipientes: lactosa monohidrato, almidón glicolato de sodio, povidona K30, polisorbato 80, dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio, opadry II Blanco (alcohol polivinílico, dióxido de titanio, polietilenglicol y talco).

Cada comprimido recubierto de **PAZOPATER®** 400 mg contiene: Pazopanib (como clorhidrato) 400 mg.

Excipientes: lactosa monohidrato, almidón glicolato de sodio, povidona K30, polisorbato 80, dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio, opadry II Blanco (alcohol polivinílico, dióxido de titanio, polietilenglicol y talco).

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Agente antineoplásico, inhibidor de proteínkinasa
Clasificación ATC: L01XE11

INDICACIONES

Carcinoma de Células Renales (CCR)

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

Sarcoma de Tejidos Blandos (STB)

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

La eficacia y seguridad solamente se ha establecido para ciertos subtipos histológicos de tumores de STB (ver **ACCIÓN FARMACOLÓGICA**).

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Mecanismo de acción

Pazopanib administrado por vía oral, es un potente inhibidor de la tirosínkinasa (ITK) que inhibe múltiples Receptores del Factor de Crecimiento Vascular Endotelial (VEGFR)1, 2 y3, 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 IC_{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

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

ALBERTO F. BARROS
APODERADO

IF-2018-0071746-PAPN-DEP-ANMAT
Co-Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

1

ORIGINAL



PAZOPATER®
PAZOPANIB 200 mg y 400 mg
Comprimidos recubiertos

VEGF en los pulmones de ratón, la angiogénesis en varios modelos animales y el crecimiento de múltiples xenotransplantes de tumores humanos en ratones.

Farmacogenómica

En un metaanálisis farmacogenético de datos procedentes de 31 ensayos clínicos de Pazopanib administrado en monoterapia o, en combinación con otros agentes, se observó un aumento de alanina aminotransferasa (ALT) > 5 veces el límite superior normal (x LSN) (Grado 3 NCI CTC) en un 19% de los portadores del alelo HLA-B*57:01 y en un 10% de los no portadores. En esta base de datos, 133/2235 (6%) de los pacientes eran portadores del alelo HLA-B*57:01 (ver **PRECAUCIONES**).

Estudios clínicos

Carcinoma de Células Renales (CCR)

Se evaluó la seguridad y la eficacia de Pazopanib en CCR en un estudio aleatorizado, doble ciego, multicéntrico, controlado con placebo. Los pacientes (N = 435) con CCR avanzado y/o metastásico fueron aleatorizados para recibir 800 mg de Pazopanib una vez al día o placebo. El objetivo primario del estudio fue determinar y comparar en los dos brazos de tratamiento, la supervivencia libre de progresión (SLP) siendo la variable secundaria principal la supervivencia global (SG). Los otros objetivos fueron evaluar la tasa de respuesta global y la duración de la respuesta. Del total de 435 pacientes en este ensayo, 233 pacientes no habían recibido tratamiento previo y 202 eran pacientes en segunda línea que recibieron un tratamiento previo con IL-2 o INFα. 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 SloanKetteringCancer Centre) / Motzer, favorables (39 %) o intermedios (54 %). Todos los pacientes presentaron histología de células claras o predominante histología de células claras. Aproximadamente la mitad de los pacientes tenían 3 o más órganos implicados en su enfermedad y la mayoría de los pacientes presentaban el pulmón (74 %), y/o los ganglios linfáticos (54%) como localización metastásica de la enfermedad en la situación inicial. Una proporción similar de pacientes en cada brazo no habían recibido tratamiento previo o habían sido pretratados con citoquinas (53% y 47% en el brazo de Pazopanib; 54% y 46% en el brazo de placebo). En el grupo pretratado con citoquinas, la mayoría (75%) habían recibido tratamiento basado en interferón. Proporciones similares de pacientes en cada brazo tuvieron nefrectomía previa (89% y 88% en los brazos de Pazopanib y placebo, respectivamente) y/o radioterapia previa (22% y 15% en los brazos de Pazopanib y placebo, respectivamente). El análisis primario de la variable principal SLP está basada en la evaluación de la enfermedad mediante una revisión radiológica independiente en toda la población de estudio (pacientes que no han recibido tratamiento previo y pretratados con citoquinas).

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

Variables/Población de estudio	Pazopanib	Placebo	HR (IC95%)	Valor de P (una cola)
SLP ITT global*	N=290	N=145		
Mediana (meses)	9,2	4,2	0,46(0,34;0,62)	<0,0000001
Tasa de respuesta % (IC95%)	N=290 30 (25,1;35,6)	N=145 3 (0,5;6,4)	-	< 0,001

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

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

ALBERTO P. BARRIOS
APODERADO

IF-2018-00717481-APN-DERM#ANMAT

Farm. Jorgelina Ferrini
Co-Directora Técnica 2
página 2 de TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

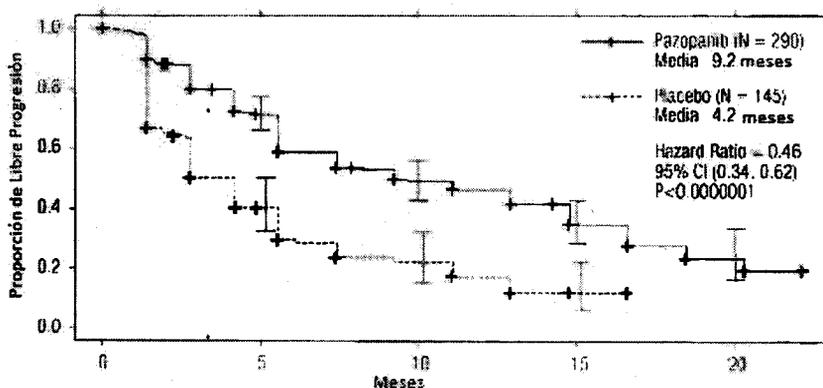
ORIGINAL



PAZOPATER®
PAZOPANIB 200 mg y 400 mg
Comprimidos recubiertos

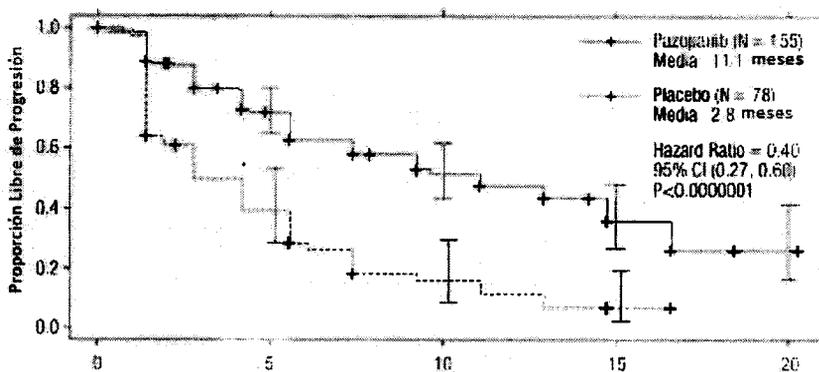
*- Poblaciones que no han recibido tratamiento previo y pretratadas con citoquinas.

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



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

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



Eje horizontal: Meses; Eje vertical: Porcentaje Libre de Progresión. Pazopanib (N= 155) Mediana de 11,1 meses; Placebo (N =78) Mediana de 2,8 meses; Harzard ratio =0,40; IC 95 % (0,27;0,60), P< 0,0000001

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

ALBERTO P. BARRIOS
APODERADO

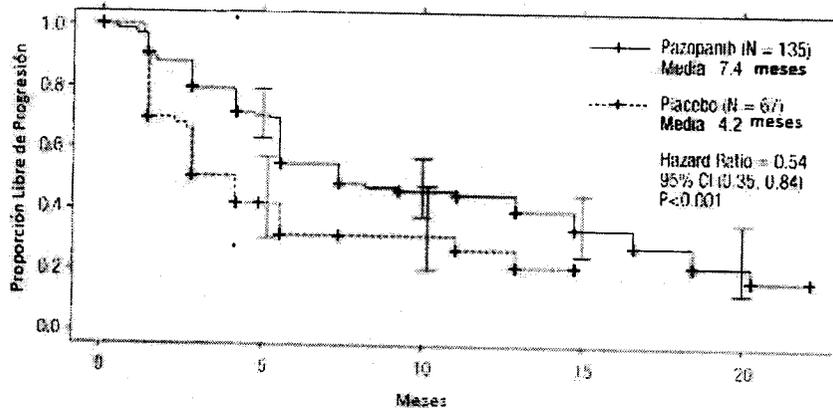
IF-2018-00717461-ABN
Farm. Jorge BERMEJO ANMAT
Co-Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A. 3

ORIGINAL



PAZOPATER®
PAZOPANIB 200 mg y 400 mg
Comprimidos recubiertos

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



Eje horizontal: Meses; Eje vertical: Porcentaje Libre de Progresión. Pazopanib (N= 135) Mediana de 7,4meses; Placebo (N =67) Mediana de 4,2 meses; Harzard ratio =0,54; IC95 %(0,35;0,84), P<0,001

Para los pacientes que respondieron al tratamiento, la mediana del tiempo hasta la respuesta fue de 11,9 semanas y la mediana de la duración de la respuesta fue de 58,7 semanas según la revisión independiente. Los datos de la mediana de la supervivencia global (SG) especificados en el protocolo como análisis final de supervivencia fueron 22,9 meses y 20,5 meses [HR = 0,91 (IC 95 %: 0,71 - 1,16; p = 0,224)] para los pacientes aleatorizados en el brazo de Pazopanib y placebo respectivamente. Los resultados de SG están sujetos a posibles sesgos ya que el 54% de los pacientes en el brazo placebo recibieron Pazopanib en la parte de extensión del estudio tras progresión de la enfermedad. El 66% de los pacientes en el brazo del placebo recibieron tratamiento al finalizar el estudio en comparación con el 30 % de los pacientes en el brazo de Pazopanib. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de tratamiento para la Calidad de Vida Global utilizando EORTC QLQ-C30 y EuroQoL EQ-5D. En un ensayo Fase 2 de 225 pacientes con Carcinoma de Células Renales localmente recurrente o metastásico, la tasa de respuesta objetiva fue del 35 % y la mediana de la duración de la respuesta fue de 68 semanas, según la revisión independiente. La mediana de la SLP fue de 11,9 meses. Se ha evaluado la seguridad, eficacia y calidad de vida de Pazopanib frente a Sunitinib en un estudio Fase III de no inferioridad, randomizado, abierto y con grupos paralelos. En el estudio, los pacientes (N=1.110) con CCR localmente avanzado y/o metastásico que no hubiesen recibido tratamiento sistémico previo, fueron randomizados para recibir 800 mg de Pazopanib una vez al día de forma continuada o 50 mg de Sunitinib una vez al día en ciclos de 6 semanas consistentes en 4 semanas de tratamiento, seguidas de 2 semanas sin tratamiento. El objetivo primario de este estudio fue evaluar y comparar la SLP en pacientes tratados con Pazopanib frente aquellos tratados con Sunitinib. Las características demográficas fueron similares entre los grupos. Las características de la enfermedad en el diagnóstico inicial y en las pruebas de control fueron similares entre los grupos de tratamiento, con una mayoría de pacientes con histología de células claras y enfermedad en estadio IV. El estudio alcanzó la variable primaria de SLP y demostró la no inferioridad de Pazopanib frente a Sunitinib, siendo el límite superior del IC al 95 % para el Riesgo Relativo (HR) menor que el margen de no

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

ALBERTO P. BARROS
SECRETARIO

IF-2018-0071746-DAPN-DERM#ANMAT

Farm. Jorgelina Ferrini
Co-Directora Técnica
página 4 de 34 TUTEUR S.A. S.I.F.I.A.

ORIGINAL



PAZOPATER®
PAZOPANIB 200 mg y 400 mg
Comprimidos recubiertos



inferioridad de 1,25 especificado en el protocolo. Los resultados globales de eficacia se resumen en la **Tabla 2**.

Tabla 2: Resultados globales de eficacia

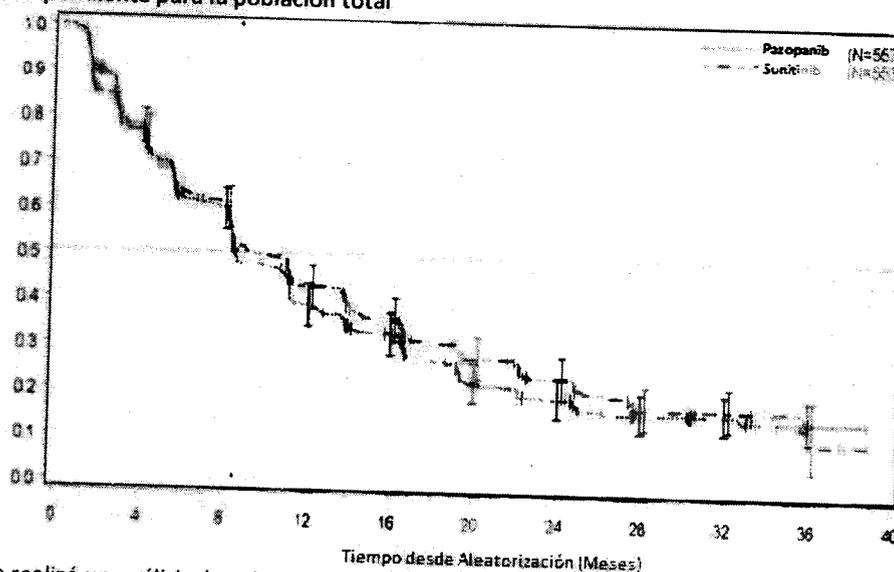
Variabes	Pazopanib n = 557	Sunitinib n = 553	HR (CI 95 %)
SLP ^a Resultados globales Mediana (meses) (IC 95 %)	8,4 (8,3- 10,9)	9,5 (8,3- 11,0)	1,047 (0,898- 1,220)
Supervivencia Global Mediana (meses) (IC 95 %)	28,3 (26,0- 35,5)	29,1 (25,4- 33,1)	0,915 ^a (0,786- 1,065)

HR = Hazard Ratio

SLP = Supervivencia libre de progresión^a

Valor de P = 0,245 (a los 2 lados)

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



Se realizó un análisis de subgrupos de la SLP incluyendo 20 factores pronósticos y demográficos. El 95 % de los intervalos de confianza para todos los subgrupos incluía un valor estimado de riesgo relativo de 1. De los 20 subgrupos, en los tres más pequeños, el valor estimado de riesgo relativo fue superior a 1,25, por ejemplo, en sujetos sin nefrectomía previa (n=186, HR=1,403 IC 95 % [0,955; 2,061]), LDH basal > 1,5 x LSN (n=68, HR=1,72 IC 95 % [0,943; 3,139], y MSKCC: riesgo bajo (n=119, HR=1,472 IC 95 % [0,937; 2,313]).

Sarcoma de Tejidos Blandos (STB)

La eficacia y seguridad de Pazopanib en STB fue evaluada en un estudio pivotal Fase III, multicéntrico, randomizado, doble ciego, controlado con placebo. Un total de 369 pacientes con STB avanzado fueron randomizados para recibir 800 mg de Pazopanib una vez al día o placebo. De forma general, solamente se permitió participar en el estudio a aquellos pacientes

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

IF-2018-00717461-APN-DERM#ANMAT

ALBERTO P. BARROS
AFODER40M

Farm. Jorgelina Ferrin
Co-Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.
página 5 de 34

ORIGINAL



PAZOPATER®
PAZOPANIB 200 mg y 400 mg
Comprimidos recubiertos



con determinados subtipos histológicos de STB. Por lo tanto, la eficacia y seguridad de Pazopanib sólo se puede considerar establecida para esos subtipos de STB y el tratamiento con Pazopanib se debe restringir a dichos subtipos de STB.

Los siguientes tipos de tumores fueron incluidos:

Fibroblástico (fibrosarcoma del adulto, mixofibrosarcoma, fibrosarcoma epiteliode esclerosante, tumores fibrosos solitarios malignos), los llamados fibrohistocíticos (histocitioma fibroso maligno pleomórfico [HFM], HFM de células gigantes, HFM inflamatorio), leiomiomas, tumores glomus malignos, músculo esquelético (rabdomyosarcoma pleomórfico y alveolar), vascular (hemangioendotelioma epiteliode, angiosarcoma), de diferenciación incierta (sinovial, epiteliode, de parte blanda alveolar, de células claras, desmoplásico de células pequeñas redondas, rabdoide extrarrenal, de mesenquioma maligno, PEComa, sarcoma intimal), tumor maligno de la vaina del nervio periférico, sarcomas de tejidos blandos indiferenciados no especificado (NOS) y otros tipos de sarcoma (no figuran como no elegibles).

Los siguientes tipos de tumores fueron excluidos:

Sarcoma adipocítico (todos los subtipos), todos los rabdomyosarcomas que eran no alveolares o pleomórficos, condrosarcoma, osteosarcoma, tumores Ewing/tumores neuroectodérmicos primitivos (PNET), tumor del estroma gastrointestinal (GIST), sarcoma dermatofibromatosis protuberans, sarcoma miofibroblástico inflamatorio, mesotelioma maligno y tumores mixtos del mesoderma del útero. Hay que tener en cuenta que los pacientes con sarcoma adipocítico fueron excluidos del estudio pivotal de fase III, debido a que en el estudio preliminar de fase II la actividad observada con Pazopanib en sarcomas adipocíticos (SLP a la semana 12) no alcanzó la tasa de respuesta preestablecida que permitía la realización de posteriores análisis clínicos. Los otros principales criterios de inclusión del estudio fueron: evidencias histológicas de STB maligno de grado alto o intermedio y enfermedad progresiva durante los 6 meses de tratamiento para la enfermedad metastásica, o recurrente durante 12 meses de tratamiento (neo)-adyuvante. El noventa y ocho por ciento (98 %) de los sujetos habían recibido doxorubicina 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.

TUMOR S.A. S.I.F.I.A.

ALBERTO P. BARRIOS
ALBERADO

Farm. Jorgelina Ferrini
Directora Técnica
TUMOR S.A. S.I.F.I.A.

IF-2018-00740-A-AN-DE-1-A
TUMOR S.A. S.I.F.I.A. ANMAT

ORIGINAL



PAZOPATER®
PAZOPANIB 200 mg y 400 mg
Comprimidos recubiertos

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

Variables primarias / población del estudio	Pazopanib	Placebo	HR (IC 95%)	Valor de P (dos colas)
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
Sarcomasinovialsubgrupos	N=25	N=13		
Mediana (semanas)	17,9	4,1		
"Otros subgrupos de STB"	N=112	N=61		
Mediana (semanas)	20,1	4,3	0,43(0,19;0,98)	0,005
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)				
Tasas de respuesta (RC+RP)				
%(IC95%)	4 (2,3;7,9)	0 (0,0;3,0)		
Duración de la respuesta				
Mediana(semanas) (IC95%)	38,9(16,7;40,0)			

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

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).

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

ALBERTO P. BARRUS
APODERADO

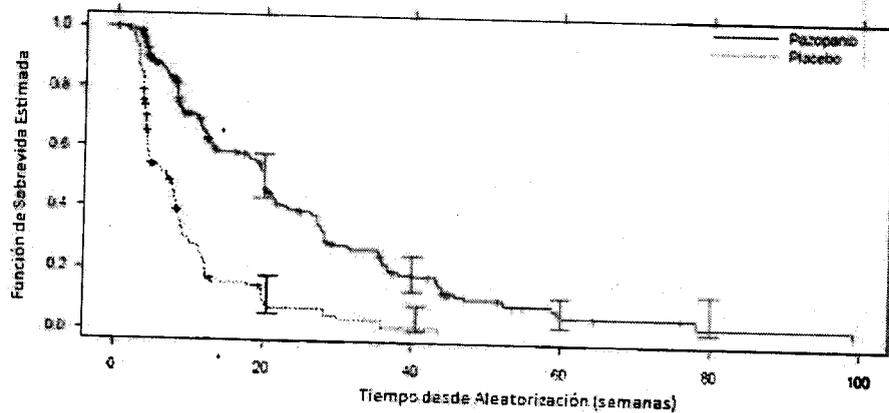
IF-2018-0071746
 Farm. Jorge Ferrini
 Co-Directora Técnica
 TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ORIGINAL



PAZOPATER®
PAZOPANIB 200 mg y 400 mg
Comprimidos recubiertos

Figura 5: Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia libre de progresión en STB según una evaluación independiente para la población global total



Sujetos en riesgo

Pazopanib	246	86	25	5	1
Placebo	123	8			

Nota: Se muestran bandas de intervalo de confianza de 95% para cada tratamiento

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

FARMACOCINÉTICA

Absorción

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

La administración de un comprimido triturado 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 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 $\mu\text{g/ml}$. Los estudios *in vitro* sugieren que Pazopanib es sustrato de P-gp y BCRP.

Metabolismo

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

ALBERTO P. BARROS
APODERADO

IF-2018-007460-PR-DERM#ANMAT
Farm. Jorgelina Ferrini

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

ORIGINAL



PAZOPATER®
PAZOPANIB 200 mg y 400 mg
Comprimidos recubiertos

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

Eliminación

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

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

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

Insuficiencia hepática

Leve

La mediana de la C_{max} y el $AUC(0-24 h)$ de Pazopanib en estado estacionario en los pacientes con alteraciones leves de los parámetros hepáticos (definidas como valores normales de bilirrubina y cualquier grado de elevación de ALT o elevación de los valores de bilirrubina de hasta 1,5 veces el LSN [límite superior normal] independientemente de los valores de ALT) después de la administración de 800 mg una vez al día es similar a la mediana en los pacientes con función hepática normal (ver Tabla 3). En pacientes con alteraciones leves de las pruebas hepáticas en suero, la dosis recomendada es de 800 mg de Pazopanib una vez al día (ver **POSOLOGÍA Y 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_{max} y $AUC(0-24)$ en estado estacionario tras la administración de 200 mg de Pazopanib una vez al día en pacientes con insuficiencia hepática moderada, fueron aproximadamente el 44 % y el 39 % respectivamente de los valores de las medianas correspondientes tras la administración de 800 mg una vez al día en pacientes con función hepática normal (ver Tabla 3).

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_{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

TUTEUR S.A. C.I.P.I.A.

ALBERTO P. BARROS
APODERADO

Farm. Jorgelina Ferrini
Directora Técnica

IP 90718-00707461-A APN-DERM#ANMAT
TUTEUR 90707461-A

ORIGINAL



PAZOPATER®
PAZOPANIB 200 mg y 400 mg
Comprimidos recubiertos

la disminución de la exposición y la reserva hepática limitada, Pazopanib no está recomendado en pacientes con insuficiencia hepática grave (definida como bilirrubina total > 3 x LSN independientemente de los niveles de ALT) (ver **POSOLÓGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**).

Tabla 4: Medianas farmacocinéticas de Pazopanib calculadas en estado estacionario, en sujetos con insuficiencia hepática.

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

Datos preclínicos sobre seguridad

El perfil de seguridad preclínica de Pazopanib fue evaluado en ratones, ratas, conejos y monos. En los estudios a dosis repetidas en roedores, los efectos en una variedad de tejidos (hueso, dientes, lecho de la uña, órganos reproductivos, tejidos hematológicos, riñón y páncreas) parecen estar relacionados con la farmacología de la inhibición de VEGFR y/o la interrupción de las vías de señalización de VEGF y con la mayoría de los efectos que ocurren a niveles de exposición plasmática inferiores a los observados en la clínica. Otros efectos observados incluyeron pérdida de peso corporal, diarrea y/o morbilidad que fueron, o bien secundarios a los efectos gastrointestinales locales causados por la elevada exposición del medicamento en la mucosa local (monos) o bien, efectos farmacológicos (roedores). Se observaron lesiones hepáticas proliferativas (focos de eosinófilos y adenoma) en hembras de ratón a exposiciones 2,5 veces la exposición en humanos basada en el AUC. En estudios de toxicidad juvenil, cuando se administraron dosis de Pazopanib a ratas recién nacidas desde el día 9 hasta el día 21 después del parto, Pazopanib originó muertes y desarrollo/maduración anormal en el riñón, pulmón, hígado y corazón a dosis de aproximadamente 0,1 veces la exposición clínica según el AUC en humanos adultos. Cuando se administraron dosis de Pazopanib a ratas recién nacidas desde el día 21 hasta el día 62 después del parto, los hallazgos toxicológicos fueron semejantes a los vistos en ratas adultas a exposiciones comparables. Los pacientes humanos pediátricos presentan mayor riesgo de padecer efectos en los huesos y los dientes al compararlos con pacientes adultos, dado que estos cambios, entre los que se incluyen inhibición del crecimiento (extremidades acortadas), fragilidad en los huesos y remodelación de los dientes, se presentaron en ratas juveniles a dosis ≥ 10 mg/Kg/día (aproximadamente igual a 0,1-0,2 veces la exposición clínica según el AUC en humanos adultos) (ver **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 AUC). Los efectos incluyeron fertilidad femenina reducida, pérdida pre y postimplantación aumentada, resorciones tempranas, mortalidad embrional, disminución del peso corporal fetal y malformación cardiovascular. En roedores también se observó disminución del cuerpo lúteo,

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

ALBERTO P. BARROS
APODERADO

IF-2018-0074705-APN-
Farm. JORGE A. BARRA
Co-Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.
página 10 de 34

10

ORIGINAL



PAZOPATER®
PAZOPANIB 200 mg y 400 mg
Comprimidos recubiertos

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 epididimo, con reducciones en las tasas de producción de espermatozoides, movilidad del espermatozoide y concentraciones de espermatozoides testicular, observados a exposiciones 0,3 veces la exposición en humanos en base al AUC.

Genotoxicidad

Pazopanib no causó daño genético cuando se analizó en pruebas de genotoxicidad (test de Ames, test de aberración cromosómica de linfocitos periféricos humanos y micronúcleos de ratas *in vivo*). Un intermedio sintético utilizado en la fabricación de Pazopanib, que también está presente en pequeñas cantidades en el principio activo final, no fue mutagénico en el Test de Ames pero fue genotóxico en el test de linfoma en ratón y en el test de micronúcleos de ratón *in vivo*.

Carcinogenicidad

En estudios de carcinogenicidad de dos años con Pazopanib, se observaron aumentos en el número de adenomas en el hígado detectados en ratones y de adenocarcinomas duodenales detectados en ratas. En base a la patogénesis específica de roedores y el mecanismo ligado a estos hallazgos, no se considera que representen un aumento del riesgo carcinogénico para los pacientes tratados con Pazopanib.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

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

POSOLOGÍA

La dosis recomendada de **PAZOPATER®** 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 **PAZOPATER®** no debe exceder de 800 mg.

Población pediátrica

PAZOPATER® no se debe utilizar en niños menores de 2 años debido a motivos de seguridad relacionados con el desarrollo y maduración de órganos (ver **PRECAUCIONES Y FARMACOCINÉTICA**).

No se ha establecido la eficacia y seguridad de **PAZOPATER®** en niños entre los 2 y los 18 años (ver **ACCIÓN FARMACOLÓGICA**).

Pacientes de edad avanzada

Los datos sobre el uso de **PAZOPATER®** en pacientes de 65 años y mayores son limitados. En los estudios de **PAZOPATER®** en CCR, no se observaron diferencias clínicamente significativas en la seguridad de **PAZOPATER®** 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 **PAZOPATER®** debido a la baja excreción renal de **PAZOPATER®** y sus metabolitos (ver **FARMACOCINÉTICA**). Por lo tanto, no se requiere ajustar la dosis en pacientes con un aclaramiento de creatinina por encima de 30 ml/min. Se recomienda tener precaución

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

ALBERTO P. BARRIOS
APODERADO

IF-2018-00717-APN-DERM#ANMAT

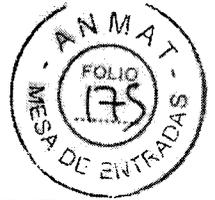
Farm. Jorgelina Ferrini
Co-Directora Técnica 11

TUTEUR S.A.C.I.F.A.
página 11 de 34

ORIGINAL



PAZOPATER®
PAZOPANIB 200 mg y 400 mg
Comprimidos recubiertos



en pacientes con un aclaramiento de creatinina por debajo de 30 ml/min, al no tener experiencia con **PAZOPATER®** en esta población de pacientes.

Insuficiencia hepática

Las recomendaciones posológicas en pacientes con insuficiencia hepática están basadas en los estudios farmacocinéticos de **PAZOPATER®** en pacientes con diferentes grados de disfunción hepática (ver **FARMACOCINÉTICA**). Antes de iniciar el tratamiento con **PAZOPATER®**, y durante el mismo, se deben realizar pruebas de función hepática a todos los pacientes para determinar si presentan insuficiencia hepática). La administración de **PAZOPATER®** 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 **PAZOPATER®** 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 alaninaaminotransferasa (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 **PAZOPATER®** de 200 mg una vez al día en pacientes con insuficiencia hepática moderada (definida como elevación de los valores de bilirrubina de > 1,5 a 3 veces el LSN independientemente de los valores de ALT) (ver **FARMACOCINÉTICA**).

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

Para más información sobre pacientes con hepatotoxicidad inducida por medicamentos (ver **ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES**).

MODO DE ADMINISTRACIÓN

PAZOPATER® se debe tomar sin alimentos, al menos una hora antes o dos horas después de las comidas. **PAZOPATER®** comprimidos recubiertos se deben tomar enteros con agua, sin romper ni triturar (ver **FARMACOCINÉTICA**).

CONTRAINDICACIONES

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

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

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

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

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

ALBERTO P. BARRIOS
FARMACIA

IF-2018-00717461-APN-DERM#ANMAT
Farm. Jorgelina Ferrini
Co-Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.
página 12 de 24



ORIGINAL



PAZOPATER®
PAZOPANIB 200 mg y 400 mg
Comprimidos recubiertos

concomitantes de fosfatasa alcalina o bilirrubina. Los pacientes mayores de 60 años pueden presentar mayor riesgo de incremento de la ALT de moderada ($> 3 \times \text{LSN}$) a grave ($> 8 \times \text{LSN}$). Los pacientes que son portadores del alelo HLA-B*57:01 también presentan mayor riesgo de incrementos de ALT asociados a Pazopanib. Se debe controlar la función hepática en todos los pacientes que reciben Pazopanib, independientemente del genotipo o la edad (*ver ACCIÓN FARMACOLÓGICA*).

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

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

Tabla 5: Modificaciones de la dosis cuando se produce hepatotoxicidad inducida por el fármaco.

Valores en las pruebas hepáticas	Modificaciones de la dosis
Elevación de transaminasas entre ≥ 3 y $8 \times \text{LSN}$	Continuar el tratamiento con Pazopanib con control semanal de la función hepática hasta que las transaminasas vuelvan al Grado 1 ($> \text{LSN} - 3 \times \text{LSN}$) o a la situación inicial.
Elevación de transaminasas $> 8 \times \text{LSN}$	Interrumpir el tratamiento con Pazopanib hasta que las transaminasas vuelvan al Grado 1 o a la situación inicial. Si el posible beneficio de reiniciar el tratamiento con Pazopanib se considera mayor que el riesgo de hepatotoxicidad, se puede reiniciar el tratamiento con Pazopanib a la dosis reducida de 400 mg al día y realizar pruebas hepáticas en suero semanalmente durante 8 semanas. Si tras reiniciar el tratamiento con Pazopanib, las elevaciones de transaminasas vuelven a ser $> 3 \times \text{LSN}$, se debe interrumpir permanentemente el tratamiento con Pazopanib
Elevación de transaminasas $\geq 3 \times \text{LSN}$ junto con elevaciones de bilirrubina $> 2 \times \text{LSN}$	Interrumpir permanentemente el tratamiento con Pazopanib. Se debe monitorizar a los pacientes hasta que los valores vuelvan al grado 1 o a la situación inicial. Pazopanib es un inhibidor de UGT1A1. En pacientes con Síndrome de Gilbert, puede aparecer hiperbilirrubinemia indirecta (no conjugada) leve. En los pacientes con hiperbilirrubinemia indirecta leve, conocida o posible Síndrome de Gilbert, las elevaciones de ALT $\geq 3 \times \text{LSN}$ deben ser manejadas siguiendo las recomendaciones indicadas en caso de elevaciones aisladas de ALT.

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

ALBERTO BARROS
APOC. GRADO

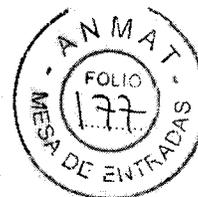
IF-2018-00717461-APN-DERM#ANMAT

Farm. Jorgelina Ferrer
Co-Directora Técnica 13
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ORIGINAL



PAZOPATER®
PAZOPANIB 200 mg y 400 mg
Comprimidos recubiertos



El uso concomitante de Pazopanib y simvastatina incrementa el riesgo de elevaciones en la ALT (ver **PRECAUCIONES**) y se debe realizar con precaución y estrecha vigilancia.

Hipertensión

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

Niveles elevados de presión arterial (tensión arterial sistólica ≥ 150 o tensión 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 monitorear la tensión arterial y tratarla inmediatamente utilizando una combinación de terapia antihipertensiva y modificaciones de la dosis de Pazopanib (interrupción y reinicio con dosis reducida siguiendo el criterio clínico) (ver **POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN** y **REACCIONES ADVERSAS**). Se debe interrumpir el tratamiento con Pazopanib si existen evidencias de crisis hipertensiva o si la hipertensión arterial es grave y persiste a pesar de la terapia antihipertensiva y la reducción de dosis de Pazopanib.

Síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES)/ Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (RPLS)

Se han notificado casos de PRES/ RPLS asociados al uso de Pazopanib. PRES/RPLS pueden presentarse en forma de cefalea, hipertensión arterial, convulsiones, letargia, confusión, ceguera y otras alteraciones visuales y neurológicas, pudiendo ser mortales. Los pacientes que desarrollen PRES/ RPLS deben interrumpir definitivamente el tratamiento con Pazopanib.

Enfermedad pulmonar intersticial (EPI)/Neumonitis

Se han notificado casos de EPI, que pueden llegar a ser mortales, asociados al uso de Pazopanib (ver **REACCIONES ADVERSAS**). Se debe monitorizar a los pacientes con síntomas pulmonares indicativos de EPI/ neumonitis, así como interrumpir el tratamiento con Pazopanib en pacientes que desarrollen EPI o neumonitis.

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 (ver **REACCIONES ADVERSAS**). En los pacientes que participaron en un ensayo randomizado comparativo de Pazopanib frente a sunitinib en CCR, se realizaron mediciones iniciales y de seguimiento del FEVI. La disfunción miocárdica se produjo en el 13% (47/362) de los pacientes en el brazo de Pazopanib comparado con el 11% (42/369) de los pacientes en el brazo de sunitinib. Se observó insuficiencia cardíaca congestiva en el 0,5% de los sujetos en cada brazo del tratamiento. Se notificó fallo cardíaco congestivo en 3 de los 240 sujetos (1 %) en la fase III del estudio en STB. En sujetos a los que les realizaron mediciones tras iniciar el ensayo clínico y de seguimiento del FEVI, se detectaron disminuciones del FEVI de un 11 % (15/140) en el brazo de Pazopanib comparado con el 3 % (1/39) en el brazo del placebo. Se notificó fallo cardíaco congestivo en 3 de los 240 sujetos (1 %) en la fase III del estudio en STB. En sujetos a los que les realizaron mediciones tras iniciar el ensayo clínico y de

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

ALBERTO V. BARRIOS
FARMACIA

IF-2018-00717467-APN-DERM#ANMAT

Farm. Jorgelina Ferrini
Co-Directora Técnica
página 14
TUTEUR S.A.C.I.F.A

ORIGINAL



PAZOPATER®
PAZOPANIB 200 mg y 400 mg
Comprimidos recubiertos

seguimiento del FEVI, 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 poscargacardiaca. 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 se debe combinar con interrupciones y/o reducciones de la dosis de Pazopanib en pacientes con disminuciones significantes de la FEVI, como indica la práctica clínica. Se debe monitorear cuidadosamente a los pacientes para detectar signos clínicos o síntomas de fallo cardíaco congestivo. Se recomienda realizar una evaluación inicial y periódica de la FEVI en pacientes con riesgo de disfunción cardíaca.

Prolongación del intervalo QT y Torsade de Pointes

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

Acontecimientos tromboticos arteriales

En ensayos clínicos con Pazopanib se observaron casos de infarto de miocardio; accidente cerebrovascular isquémico y accidente isquémico transitorio (*ver REACCIONES ADVERSAS*). Se han observado acontecimientos mortales. Pazopanib se debe usar con precaución en pacientes que presenten un mayor riesgo de padecer eventos tromboticos o que hayan tenido un historial clínico de episodios tromboticos. Pazopanib no se ha estudiado en pacientes que hayan presentado un evento de este tipo en los 6 meses previos al inicio del tratamiento con Pazopanib. Se debe tomar una decisión en cuanto al tratamiento en base a la evaluación individual del beneficio/ riesgo de los pacientes.

Acontecimientos tromboembolicos venosos

En los estudios clínicos con Pazopanib se han producido acontecimientos tromboembolicos 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 %).

Microangiopatía trombotica

Se han notificado casos de microangiopatía trombotica (MAT) en ensayos clínicos de Pazopanib en monoterapia, en combinación con bevacizumab, y en combinación con topotecan (*ver REACCIONES ADVERSAS*). Los pacientes que desarrollen MAT deben interrumpir definitivamente el tratamiento con Pazopanib. Tras la interrupción del tratamiento se ha observado que los efectos de la MAT revierten. Pazopanib no está indicado para su uso en combinación con otros medicamentos.

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

ALBERTO BARROS
FARMACÉUTICO

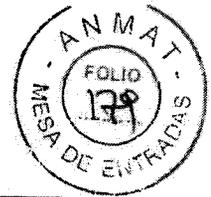
IF-2018-00717461-APN-DERM#ANMAT

Farm. Jorgelina Ferrini 15
Co-Directora Técnica
página 10 de 14 TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ORIGINAL



PAZOPATER®
PAZOPANIB 200 mg y 400 mg
Comprimidos recubiertos



Acontecimientos hemorrágicos

En ensayos clínicos con Pazopanib se han notificado acontecimientos hemorrágicos (ver **REACCIONES ADVERSAS**), algunos fatales. 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 fístula

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

Cicatrización de heridas

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

Hipotiroidismo

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

Proteinuria

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

Neumotórax

En los estudios clínicos con Pazopanib en sarcoma de tejidos blandos avanzado, se han producido casos 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 **FARMACOCINÉTICA**), 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 anticancerígenos sistémicos

Los ensayos clínicos de Pazopanib en combinación con pemetrexed (cáncer de pulmón no microcítico (CPNM)) y lapatinib (cáncer de cervix) se interrumpieron antes de lo previsto

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

ALBERTO C. BARRIOS
ABARRIOS

IF-2018-00717461-APN-DERM#ANMAT

Farm. Jorgelina Ferrini 16
Co-Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.
página 16 de 24



ORIGINAL

PAZOPATER®
PAZOPANIB 200 mg y 400 mg
Comprimidos recubiertos



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 **FARMACOCINÉTICA**). Si la paciente toma Pazopanib durante el embarazo, o queda embarazada durante el tratamiento con Pazopanib, se le debe explicar el riesgo potencial para el feto. Se debe indicar a las mujeres en edad fértil el uso de métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con Pazopanib.

Interacciones

Se debe evitar el tratamiento concomitante con inhibidores potentes de CYP3A4, glicoproteína-P (Pgp) o de la proteína resistente al cáncer de mama (BCRP) debido al riesgo de una mayor exposición a Pazopanib. Se recomienda hacer una selección alternativa de medicamentos concomitantes que no tengan potencial de inhibir o presenten un potencial mínimo de inhibir CYP3A4, P-gp o BCRP. Se debe evitar el tratamiento concomitante con inductores de CYP3A4 debido al riesgo de disminuir la exposición a Pazopanib. Se han observado casos de hiperglucemia durante el tratamiento concomitante con ketoconazol. Se debe tener precaución con la administración concomitante de Pazopanib con sustratos de uridín difosfato glucuronosil transferasa 1A1 (UGT1A1) (por ejemplo, irinotecan) debido a que Pazopanib es un inhibidor de UGT1A1 (ver **PRECAUCIONES**). Evitar tomar jugo de pomelo durante el tratamiento con Pazopanib (ver **PRECAUCIONES**).

PRECAUCIONES

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Efectos de otros medicamentos sobre Pazopanib

Los estudios *in vitro* sugieren que el metabolismo oxidativo de Pazopanib en los microsomas hepáticos humanos son 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

La administración concomitante de Pazopanib (400 mg una vez al día) con un inhibidor potente de CYP3A4 y P-gp, ketoconazole (400 mg una vez al día) durante 5 días consecutivos, produjo un incremento medio del AUC₍₀₋₂₄₎ y de la 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 µg/ml) y AUC₍₀₋₂₄₎ (rango de medias 48,7 a 1040 µg*h/ml) tras la administración de 800 mg de Pazopanib solo y tras la administración de 400 mg de Pazopanib junto con 400 mg de ketoconazol (media de C_{max} 59,2 µg/ml, 10 media de AUC₍₀₋₂₄₎ 1300 µg*h/ml) indica que en presencia de un inhibidor potente de CYP3A4 y Pgp, 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.

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

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

ALBERTO B. BARRIOS

IF-2018-00717461-APN-DERM#ANMAT

Farm. Jorgelina Ferrini 17
Co-Directora Técnica
página 10 de 14
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ORIGINAL



PAZOPATER® PAZOPANIB 200 mg y 400 mg Comprimidos recubiertos

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 (ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**). Si no se dispone de una alternativa médica aceptable diferente de un inhibidor potente de CYP3A4, se debe reducir la dosis de Pazopanib a 400 mg al día durante la administración concomitante. En estos casos se debe prestar especial atención a las reacciones adversas relacionadas con el fármaco, y pueden plantearse reducciones de dosis adicionales si se observan posibles reacciones adversas relacionadas con el fármaco. Por lo tanto, se debe evitar la combinación con inhibidores potentes de P-gp o BCRP, o se recomienda seleccionar una medicación alternativa concomitante que no tenga capacidad para inhibir o presente una mínima capacidad de inhibir P-gp o BCRP.

Inductores de CYP3A4, P-gp, BCRP

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

Efectos de Pazopanib sobre otros medicamentos

Los estudios *in vitro* con microsomas hepáticos humanos mostraron que Pazopanib inhibe las enzimas CYP 1A2, 3A4, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, y 2E1. La capacidad de inducción de CYP3A4 en humanos se demostró en un análisis *in vitro* de PXR humano. En estudios de farmacología clínica en pacientes con cáncer, en los que utilizaron 800 mg de Pazopanib una vez al día, se ha demostrado que Pazopanib no tiene un efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de la cafeína (CYP1A2 sonda de sustrato), warfarina (CYP2C9 sonda de sustrato), o el omeprazol (CYP2C19 sonda de sustrato). Pazopanib provoca un incremento de aproximadamente el 30% en la media del AUC y de la C_{max} de midazolam (CYP3A4 sonda de sustrato) e incrementos del 33% al 64% en el cociente de las concentraciones de dextrometorfano a dextrofano en orina después de la administración oral de dextrometorfano (CYP2D6 sonda de sustrato). La administración conjunta de 800 mg de Pazopanib una vez al día y paclitaxel 80 mg/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 ej.: estatinas, ver a continuación "Efecto del uso concomitante de Pazopanib y simvastatina"). Pazopanib es un inhibidor *in vitro* de la enzima uridina difosfoglucuronosil-transferasa 1A1 (UGT1A1). El metabolito activo de irinotecan, SN-38, es un sustrato de OATP1B1 y UGT1A1. La coadministración de 400 mg de Pazopanib una vez al día con 250

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

ALBERTO P. BARROS
COORDINADOR

IF-2018-00717461-APN-DERM#ANMAT

Farm. Jorgelina Ferrini
Co-Directora Técnica 18
página 18 de 34 S.A.C.I.F.A.



ORIGINAL

PAZOPATER®
PAZOPANIB 200 mg y 400 mg
Comprimidos recubiertos



mg/m² de cetuximab y 150 mg/m² de irinotecan, produjo un incremento de la exposición sistémica a SN-38 de aproximadamente el 20 %. Pazopanib puede tener un mayor impacto sobre la disposición a SN-38 en sujetos con polimorfismo familiar en UGT1A1*28 que en sujetos con el alelo normal. Sin embargo, el genotipo UGT1A1 no fue siempre predictivo del efecto de Pazopanib sobre la disposición a SN-38. Se debe tener precaución cuando se coadministre Pazopanib con sustratos de UGT1A1.

Efecto del uso concomitante de Pazopanib y simvastatina

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

Embarazo, lactancia y fertilidad

Embarazo

No existen datos adecuados del uso de Pazopanib en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva (ver **FARMACOCINÉTICA**). El riesgo potencial en humanos es desconocido. Pazopanib no se debe utilizar durante el embarazo a menos que el estado clínico de las mujeres requiera el tratamiento con Pazopanib. Si se utiliza Pazopanib durante el embarazo, o si la paciente se queda embarazada durante el tratamiento con Pazopanib, se debe explicar a la paciente el posible riesgo que existe para el feto. Se debe aconsejar a las mujeres en edad fértil que utilicen un método anticonceptivo adecuado para evitar quedar embarazadas durante el tratamiento con Pazopanib y al menos 2 semanas después de finalizar el mismo.

Los pacientes varones (incluso los que se han sometido a vasectomía) deben utilizar preservativos durante las relaciones sexuales mientras estén tomando Pazopanib y durante al

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

ALBERTO BARROS
APROBADO

IF-2018-00717451-APN-DERM#ANMAT

Farm. Jorgelina Ferrn19
página 10 de 14
TUTEUR S.A.C.I.F.L.A



ORIGINAL

PAZOPATER®
PAZOPANIB 200 mg y 400 mg
Comprimidos recubiertos



menos 2 semanas después de la última dosis, para evitar una posible exposición al medicamento a las parejas embarazadas o con posibilidad de quedar embarazadas.

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 **FARMACOCINÉTICA**).

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 eventos 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 mareos, cansancio o debilidad.

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

Los datos agrupados procedentes del estudio pivotal en CCR (n=290), el estudio de extensión (n=71), el estudio complementario Fase II (n=225) y el estudio Fase III randomizado, abierto, de grupos paralelos (n=557), fueron analizados en la evaluación global de seguridad y tolerabilidad de Pazopanib (total n=1149) en pacientes con CCR (ver **ACCIÓN FARMACOLÓGICA**).

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

Las reacciones adversas graves más importantes identificadas en los estudios de CCR y STB fueron: accidente isquémico transitorio, accidente cerebrovascular isquémico, isquemia de miocardio, infarto de miocardio e infarto cerebral, insuficiencia cardíaca, perforación gastrointestinal y 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, náuseas, 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 período postcomercialización, se enumeran a continuación por la clasificación de órganos del sistema MedDRA, por frecuencia y por el nivel de gravedad. Se ha empleado el siguiente criterio para la clasificación de la frecuencia:

TUTEBU S.A.C.I.F.I.A.

ALBERTO P. BARRIOS
AUTORIZADO

IF-2018-06717461-APN-DERM#ANMAT

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

20

página 20 de 34

ORIGINAL



PAZOPATER®
PAZOPANIB 200 mg y 400 mg
 Comprimidos recubiertos

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 6: Reacciones adversas relacionadas con el tratamiento notificadas en los estudios en CCR (n = 1.149) o durante el periodo poscomercialización

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia (todos los grados)	Reacciones Adversas	Todos los Grados n(%)	Grado3 n(%)	Grado4 n(%)
Infecciones e Infestaciones	Poco frecuentes	Infecciones (con o sin neutropenia) ^a	Desconocido	Desconocido	Desconocido
	Poco frecuentes	Infección gingival	1 (< 1%)	0	0
	Poco frecuentes	Peritonitis infecciosa	1 (< 1%)	0	0
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos)	Poco frecuentes	Dolor tumoral	1 (< 1%)	1 (< 1%)	0
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Frecuentes	Trombocitopenia	80 (7%)	10 (< 1%)	5 (< 1%)
	Frecuentes	Neutropenia	79 (7%)	20 (2%)	4 (< 1%)
	Frecuentes	Leucopenia	63 (5%)	5 (< 1%)	0
	Poco frecuentes	Policitemia	6 (0,03%)	1	0
	Raras	Microangiopatía trombótica (incluyendo púrpura trombocitopénica trombótica y síndrome urémico hemolítico) ^a	Desconocida	Desconocida	Desconocida
Trastornos endócrinos	Frecuentes	Hipotiroidismo	83 (7%)	1 (< 1%)	0

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

ALBERTO P. BARROS
 APODERADO

IF-2018-0074461-APN-DEIRM#ANMAT
 Farm. Jorgelina Ferrer
 Co-Directora Técnica
 TUTEUR S.A.C.I.F.I.A. 21
 página 21 de 34

ORIGINAL

PAZOPATER®

PAZOPANIB 200 mg y 400 mg

Comprimidos recubiertos



Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia (todos los grados)	Reacciones Adversas	Todos los Grados n(%)	Grado3 n(%)	Grado4 n(%)
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Muy frecuentes	Disminución del apetito ^e	317 (28 %)	14 (1 %)	0
	Frecuentes	Hipofosfatemia	21 (2 %)	7 (< 1 %)	0
	Frecuentes	Deshidratación	16 (1 %)	5 (< 1 %)	0
	Poco frecuentes	Hipomagnesemia	10 (< 1 %)	0	0
Trastornos psiquiátricos	Frecuentes	Insomnio	30 (3%)	0	0
Trastornos del Sistema Nervioso	Muy frecuentes	Disgeusia ^d	254 (22 %)	1 (< 1 %)	0
	Muy Frecuentes	Cefalea	122 (11 %)	11 (< 1 %)	0
	Frecuentes	Mareos	55 (5 %)	3 (< 1 %)	1(<1 %)
	Frecuentes	Letargia	30 (3 %)	3 (< 1 %)	0
	Frecuentes	Parestesia	20 (2 %)	2(<1 %)	0
	Frecuentes	Neuropatía Sensorial periférica	17 (1 %)	0	0
	Poco frecuentes	Hipoestesia	8 (< 1 %)	0	0
	Poco frecuentes	Accidente isquémico transitorio	7 (< 1 %)	4 (< 1 %)	0
	Poco frecuentes	Somnolencia	3 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
	Poco frecuentes	Accidente cerebrovascular	2 (< 1 %)	1 (< 1 %)	1 (<1 %)
	Poco frecuentes	Ictus isquémico	2 (< 1 %)	0	1 (<1 %)
	Raras	Encefalopatía posterior reversible/ síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible	Desconocida	Desconocida	Desconocida
Trastornos oculares	Frecuentes	Visión borrosa	19 (2 %)	1 (< 1 %)	0

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

ALBERTO P. BARRIOS
SECRETARIO

IF-2018-00717464-Exp-Int
Farm. Jorgelina Espin
Co-Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A. 22
página 22 de 34

ORIGINAL



PAZOPATER®
PAZOPANIB 200 mg y 400 mg
Comprimidos recubiertos



Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia (todos los grados)	Reacciones Adversas	Todos los Grados n(%)	Grado3 n(%)	Grado4 n(%)
	Poco frecuentes	Desprendimiento de retina ^a	1 (< 1%)	1 (< 1%)	0
	Poco frecuentes	Desgarro retiniano ^a	1 (< 1%)	1 (< 1%)	0
	Poco frecuentes	Alteración del color de las pestañas	4 (< 1%)	0	0
Trastornos cardíacos	Poco frecuentes	Bradicardia	6 (< 1%)	0	0
	Poco frecuentes	Disfunción cardíaca ^f	4 (< 1%)	1 (< 1%)	0
	Poco frecuentes	Infarto de miocardio	5 (< 1%)	1 (< 1%)	4 (< 1%)
	Poco frecuentes	Isquemia de miocardio	3 (< 1%)	1 (< 1%)	0
Trastornos vasculares	Muy frecuentes	Hipertensión	473 (41%)	115 (10%)	1 (< 1%)
	Frecuentes	Sofoco	16 (1%)	0	0
	Frecuentes	Eventos tromboembólicos venosos ^h	13 (1%)	6 (< 1%)	7 (< 1%)
	Frecuentes	Rubefacción	12 (1%)	0	0
	Poco frecuentes	Hemorragia	1 (< 1%)	0	0
	Poco frecuentes	Crisis hipertensiva	6 (< 1%)	0	2 (< 1%)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes	Epistaxis	50 (4%)	1 (< 1%)	0
	Frecuentes	Disfonía	48 (4%)	0	0
	Frecuentes	Disnea	14 (%)	3 (< 1%)	0
	Frecuentes	Hemoptisis	15 (1%)	1 (< 1%)	0
	Poco frecuentes	Rinorrea	8 (< 1%)	0	0

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

ALBERTO BARROS
APODERADO

IF-20180009774
Firma: *[Firma]* Ferrn
Co-Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A. PN-DERM#ANMAT
23

ORIGINAL



PAZOPATER®
PAZOPANIB 200 mg y 400 mg
Comprimidos recubiertos

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia (todos los grados)	Reacciones Adversas	Todos los Grados n(%)	Grado3 n(%)	Grado4 n(%)
	Poco frecuentes	Hemorragia pulmonar	2 (< 1%)	0	0
	Poco frecuentes	Neumotórax	1 (< 1%)	0	0
	Raras	Enfermedad pulmonar intersticial/ neumonitis ^a	Desconocida	Desconocida	Desconocida
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Diarrea	614 (53%)	65 (6%)	2(<1%)
	Muy frecuentes	Náuseas	386 (34%)	14 (1%)	0
	Muy frecuentes	Vómitos	225 (20%)	18 (2%)	1 (< 1%)
	Muy frecuentes	Dolor abdominal ^b	139 (12%)	15 (1%)	0
	Frecuentes	Dispepsia	83 (7%)	2 (< 1%)	0
	Frecuentes	Estomatitis	96 (8%)	4 (< 1%)	0
	Frecuentes	Flatulencia	43 (4%)	0	0
	Frecuentes	Distensión abdominal	36 (3%)	2 (< 1%)	0
	Frecuentes	Ulceración de la boca	28 (2%)	3 (< 1%)	0
	Frecuentes	Sequedad bucal	27 (2%)	0	0
	Poco frecuentes	Movimientos intestinales frecuentes	3 (< 1%)	0	0
	Poco frecuentes	Hemorragia anal	2 (< 1%)	0	0
	Poco frecuentes	Hemorragia gastrointestinal	4 (< 1%)	2 (< 1%)	0
Poco frecuentes	Hemorragia rectal	8 (< 1%)	2 (< 1%)	0	
Poco frecuentes	Perforación del Intestino grueso	2 (< 1%)	1 (< 1%)	0	

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

ALBERTO P. BARROS
APODERADO

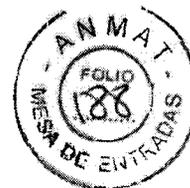
Farm. J. J. Ferrini
Co-Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A. 24

IF-2018-00717461-APN-DERM#ANMAT

ORIGINAL



PAZOPATER®
PAZOPANIB 200 mg y 400 mg
Comprimidos recubiertos



Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia (todos los grados)	Reacciones Adversas	Todos los Grados n(%)	Grado3 n(%)	Grado4 n(%)
	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	6 (<1%)	0	0
	Poco frecuentes	Hemorragia hemorroidal	1 (<1%)	0	0
	Poco frecuentes	Perforación de íleon	1 (<1%)	0	1 (<1%)
	Poco frecuentes	Melena	4 (<1%)	1 (<1%)	0
	Poco frecuentes	Hemorragia esofágica	1 (<1%)	0	0
	Poco frecuentes	Pancreatitis	8 (<1%)	4 (<1%)	0
	Poco frecuentes	Peritonitis	1 (<1%)	0	0
	Poco frecuentes	Hemorragia retroperitoneal	1 (<1%)	0	0
	Poco frecuentes	Hemorragia Gastrointestinal alta	2 (<1%)	1 (<1%)	0
Trastornos hepatobiliares	Frecuentes	Función Hepática anormal	29 (3%)	13 (1%)	2 (<1%)
	Frecuentes	Hiperbilirrubinemia	38 (3%)	2 (<1%)	1 (<1%)
	Frecuentes	Hepatotoxicidad	18 (2%)	11 (<1%)	2 (<1%)
	Poco frecuentes	Ictericia	3 (<1%)	1 (<1%)	0
	Poco frecuentes	Insuficiencia hepática	1 (<1%)	0	1 (<1%)
	Poco frecuentes	Hepatitis	1 (<1%)	1 (<1%)	0
	Poco frecuentes	Daño hepático inducido por fármacos	2 (<1%)	2 (<1%)	0
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes	Cambios de color del pelo	404 (35%)	1 (<1%)	0
	Muy frecuentes	Erupción	129 (11%)	7 (<1%)	0
	Muy frecuentes	Alopecia	130 (11%)	0	0
	Muy frecuentes	Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar	206 (18%)	39 (3%)	0
	Frecuentes	Hipopigmentación de la piel	52 (5%)	0	0

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

ALBERTO P. BARROS
APROPIADO

Farm. Jorgelina Ferrini
Co-Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A. 25
IF-2018-00397461-APN-DERM#ANMAT

ORIGINAL



PAZOPATER®
PAZOPANIB 200 mg y 400 mg
 Comprimidos recubiertos



Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia (todos los grados)	Reacciones Adversas	Todos los Grados n(%)	Grado3 n(%)	Grado4 n(%)
	Frecuentes	Eritema	25 (2 %)	0	0
	Frecuentes	Prurito	29 (3 %)	0	0
	Frecuentes	Despigmentación de la piel	20 (2 %)	0	0
	Frecuentes	Piel seca	50(4%)	0	0
	Frecuentes	Hiperhidrosis	17 (1 %)	0	0
	Poco frecuentes	Trastornos en las uñas	11 (< 1 %)	0	0
	Poco frecuentes	Reacción de fotosensibilidad	7 (1 %)	0	0
	Poco frecuentes	Exfoliación de la piel	10 (< 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	6 (<1 %)	0	0
	Poco frecuentes	Erupción generalizada	2 (<1 %)	0	0
	Poco frecuentes	Trastornos de la piel	5 (< 1 %)	0	0
	Poco frecuentes	Erupción macular	4 (<1 %)	0	0
	Poco frecuentes	Erupción prurítica	3 (<1%)	0	0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuentes	Artralgia	48 (4 %)	8 (< 1 %)	0
	Frecuentes	Mialgia	35 (3 %)	2 (< 1 %)	0
	Frecuentes	Espasmos musculares	25 (2 %)	0	0
	Poco frecuentes	Dolor musculoesquelético	9 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
Trastornos renales y urinarios	Muy frecuentes	Proteinuria	135 (12 %)	32 (3 %)	0
	Poco frecuentes	Hemorragia en el tracto urinario	1 (<1 %)	0	0
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Poco frecuentes	Menorragia	3 (<1%)	0	0
	Poco frecuentes	Metrorragia	1(<1%)	0	0
	Poco frecuentes	Hemorragia vaginal	3 (<1%)	0	0
Trastornos	Muy frecuentes	Fatiga	415 (36 %)	65 (6 %)	1 (< 1 %)

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

ALBERTO P. BARROS
 APODERADO

IF-2018-005
 Familia Ferrini
 Co-Directora Técnica
 TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

26

ORIGINAL



PAZOPATER®
PAZOPANIB 200 mg y 400 mg
Comprimidos recubiertos



Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia (todos los grados)	Reacciones Adversas	Todos los Grados n(%)	Grado3 n(%)	Grado4 n(%)
generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes	Astenia	82 (7 %)	20 (2 %)	1 (< 1 %)
	Frecuentes	Inflamación de mucosa	86 (7 %)	5 (< 1 %)	0
	Frecuentes	Edema ^a	72 (6 %)	1 (< 1 %)	0
	Frecuentes	Dolor torácico	18 (2 %)	2 (< 1 %)	0
	Poco frecuentes	Escalofríos	4 (< 1 %)	0	0
	Poco frecuentes	Trastorno de las membranas mucosas	1 (< 1 %)	0	0
Exploraciones complementarias	Muy frecuentes	Elevación de alanina aminotransferasa	246 (21 %)	84 (7 %)	14 (1 %)
	Muy frecuentes	Elevación de aspartato aminotransferasa	211 (18 %)	51 (4 %)	10 (< 1 %)
	Frecuentes	Disminución de peso	96 (8 %)	7 (< 1 %)	0
	Frecuentes	Creatinina elevada en sangre	55 (5 %)	3 (< 1 %)	0
	Frecuentes	Bilirrubina elevada en sangre	61 (5 %)	6 (< 1 %)	1 (< 1 %)
	Frecuentes	Descenso del recuento de leucocitos en sangre ^e	51 (4 %)	3 (< 1 %)	0
	Frecuentes	Lipasa elevada	51 (4 %)	21 (2 %)	7 (< 1 %)
	Frecuentes	Aumento de la tensión arterial	15 (1 %)	2 (< 1 %)	0
	Frecuentes	Elevación de la hormona estimulante de tiroides en sangre	36 (3 %)	0	0
	Frecuentes	Gamma glutamiltransferasa elevada	31 (3 %)	9 (< 1 %)	4 (< 1 %)
	Poco frecuentes	Elevación de las enzimas hepáticas	11 (< 1 %)	4 (< 1 %)	3 (< 1 %)
	Muy frecuentes	Incremento de aspartato aminotransferasa	211 (18 %)	51 (4 %)	10 (< 1 %)

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

ALBERTO BARROS
APODERADO

IF-2018-0017461-1-APROBADO
Farm. *Jorgelina Ferrerini*
Co-Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.
página 27 de 34

27

ORIGINAL



PAZOPATER®
PAZOPANIB 200 mg y 400 mg
Comprimidos recubiertos



Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia (todos los grados)	Reacciones Adversas	Todos los Grados n(%)	Grado3 n(%)	Grado4 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
	Poco frecuentes	Microangiopatía trombótica (incluyendo púrpura trombocitopénica trombótica y síndrome hemolítico urémico)	1 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
Trastornos endocrinos	Frecuentes	Hipotiroidismo	18(5 %)	0	0
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Muy frecuentes	Disminución del apetito ^f	108(28%)	12(3 %)	0
	Muy frecuentes	Hipoalbuminemia ^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	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

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

ALBERTO F. BARRIOS
APODERADO

IF-2018-00177
Farm. *Urb. Ferrini*
Co-Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ORIGINAL



PAZOPATER®
PAZOPANIB 200 mg y 400 mg
 Comprimidos recubiertos

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia (todos los grados)	Reacciones Adversas	Todos los Grados n(%)	Grado3 n(%)	Grado4 n(%)
Trastornos cardiacos	Frecuentes	Disfunción cardíaca ⁿ	21(5%)	3 (<1 %)	1 (<1 %)
	Frecuentes	Disfunción del ventriculo 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 ^e	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	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
	Raras	Enfermedad pulmonar intersticial/ neumonitis ^a	Desconocida	Desconocida	Desconocida
	Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Diarrea	174(46%)	17(4%)
Muy frecuentes		Náuseas	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		Melena	2(<1 %)	0	0

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

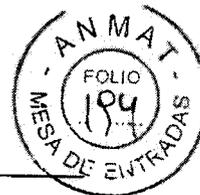
ALBERTO J. BARROS
 APODERADO

IF-2018-00017461-APN/DERM#ANMAT
 Farm. Jorgelina Barros
 Co-Directora Técnica
 TUTEUR S.A.C.I.F.I.A. 30
 página 30 de 34

ORIGINAL



PAZOPATER®
PAZOPANIB 200 mg y 400 mg
Comprimidos recubiertos



Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia (todos los grados)	Reacciones Adversas	Todos los Grados n(%)	Grado3 n(%)	Grado4 n(%)
	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 ileon	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
	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	2 (<1%)	0	0
Trastornos musculoesqueléticos 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

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

ALBERTO M. BARROS
APODERADO

IF-2018-007461-APN-DERM#ANMAT

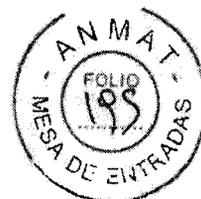
Farm. Jorgelina Ferrini
Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

31



ORIGINAL

PAZOPATER®
PAZOPANIB 200 mg y 400 mg
Comprimidos recubiertos



Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia (todos los grados)	Reacciones Adversas	Todos los Grados n(%)	Grado3 n(%)	Grado4 n(%)
Trastornos del aparato reproductor y de 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 ^c	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
Exploraciones complementarias ^h	Muy frecuentes	Pérdida de peso	86(23%)	5(1%)	0
	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 %)
	Frecuentes	Elevación de gamma glutamiltransferasa	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

a Reacciones adversas relacionadas con el tratamiento y notificadas durante el periodo poscomercialización (notificación espontánea de casos y reacciones adversas graves procedentes de todos los ensayos clínicos con pazopanib). Los siguientes términos han sido combinados:

b Dolor abdominal, dolor abdominal superior y dolor gastrointestinal

c Edema, edema periférico y edema palpebral

d La mayoría de los casos fueron síndrome de eritrodisestesia palmoplantar

e Acontecimientos tromboembólicos venosos incluye trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar y términos de trombosis

f La mayoría de estos casos se describieron como mucositis

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

ALBERTO J. BARRIOS
APODERADO

IF-2018-00717461-APN-DE-~~DERM~~ANMAT

Farm. ~~Jorge~~ ~~Jaime~~ Ferrer
Co-Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A. 32
página 30 de 34

ORIGINAL



PAZOPATER®
PAZOPANIB 200 mg y 400 mg
Comprimidos recubiertos



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

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

ALBERTO N. BARROS
APODERADO

IF-2018-00717474-2
Co-Directora Técnica
TUTEUR S.A.
01-APN-DERM#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-00717461-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 4 de Enero de 2018

Referencia: prospectos 15889-17-1 Certif 57359

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 34 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.01.04 10:55:09 -03'00'

Valeria Pallavicini
Jefe I
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.01.04 10:55:10 -03'00'



ORIGINAL

PAZOPATER®
PAZOPANIB 200 mg y 400 mg
Comprimidos recubiertos



PAZOPATER®
PAZOPANIB 200 mg y 400 mg
Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta archivada
Industria Argentina

Lea esta guía de **PAZOPATER®** detenidamente antes de empezar a utilizar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

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

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

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

PAZOPATER® se utiliza en adultos para el tratamiento de:

- Cáncer de riñón avanzado o extendido a otros órganos.
- Algunos tipos de sarcoma de tejidos blandos, que es un tipo de cáncer que afecta al tejido conjuntivo del organismo. Puede aparecer en músculos, vasos sanguíneos, tejido adiposo o en otros tejidos que conectan, rodean y protegen los órganos.

Si tiene alguna pregunta sobre cómo funciona **PAZOPATER®** o por qué le recetaron este medicamento, por favor consulte a su médico.

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

No tome **PAZOPATER®**

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

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico antes de tomar **PAZOPATER®**

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

- Si tiene una *enfermedad del corazón*
- Si tiene una *enfermedad del hígado*
- Si ha tenido una *falla cardíaca o un ataque al corazón*
- Si ha tenido un *colapso pulmonar* previo
- Si ha tenido problemas de *sangrado, coagulación sanguínea o estrechamiento de las arterias*
- Si ha tenido *problemas de estómago o de intestino* como perforación o fistula (pasajes anormales que se forman entre algunas partes del intestino)

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

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

ALBERTO P. BARROS
RODRIGUEZ

IF-2018-00717547-APN-DERM#ANMAT

Farm. **Vergelina Perrini**
Directora Técnica
página 2 de 8
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.



PAZOPATER® ORIGINAL
PAZOPANIB 200 mg y 400 mg
Comprimidos recubiertos



Presión arterial elevada y PAZOPATER®

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

PAZOPATER® puede hacer que otras afecciones empeoren o causar efectos adversos graves, como enfermedades cardíacas, sangrado y problemas de tiroides. Debe estar atento a ciertos síntomas mientras esté tomando **PAZOPATER®**, para reducir el riesgo de cualquier problema. Vea "Afecciones que requieren su atención" en el ítem 4.

Niños y adolescentes

PAZOPATER® no está recomendado en personas menores de 18 años. Todavía no se conoce cómo funciona en este grupo de edad. Además, no se debe utilizar en niños menores de 2 años de edad debido a problemas de seguridad.

Otros medicamentos y PAZOPATER®

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 el funcionamiento de **PAZOPATER®** o aumentar la probabilidad de que sufra efectos adversos. **PAZOPATER®** 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)
- 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 cómo ha de tomar **PAZOPATER®**.

Consulte a su médico para obtener más información.

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

Toma de PAZOPATER® con alimentos y bebidas

No tome **PAZOPATER®** 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 **PAZOPATER®**, ya que esto puede aumentar la probabilidad de aparición de efectos adversos.

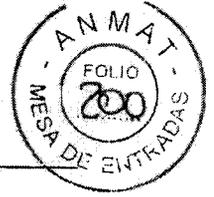
ALBERTO P. BARROS
APODERADO

IF-2018-00717547-APN-DERM#ANMAT
Pavón, Susana Potvin
Co-Directora Técnica
TUTEUR S.A. C.I.F.I.A.
página 2 de 8



ORIGINAL

PAZOPATER®
PAZOPANIB 200 mg y 400 mg
Comprimidos recubiertos



Embarazo, lactancia y fertilidad

PAZOPATER® no está recomendado si está embarazada. No se conoce el efecto de **PAZOPATER®** durante el embarazo.

- Informe a su médico si está embarazada o está planeando quedar embarazada.
- Utilice un método anticonceptivo confiable mientras esté tomando **PAZOPATER®** y al menos dos semanas después, para prevenir el embarazo.
- Si queda embarazada durante el tratamiento con **PAZOPATER®**, infórmele a su médico.

No amamante mientras esté tomando **PAZOPATER®**. No se conoce si los componentes de **PAZOPATER®** pasan a la leche materna. Informe a su médico de esto.

Los pacientes varones (incluso los que se han sometido a vasectomía) que tienen parejas que estén embarazadas o puedan quedar embarazadas (incluyendo a las que utilizan otros métodos anticonceptivos) deben utilizar preservativos durante las relaciones sexuales, mientras estén tomando **PAZOPATER®** y durante al menos 2 semanas después de la última dosis.

La fertilidad se puede ver afectada por el tratamiento con **PAZOPATER®**. Consulte a su médico sobre esto.

Conducción y uso de máquinas

PAZOPATER® puede producir efectos adversos que pueden afectar su capacidad para conducir o utilizar máquinas.

- Evite conducir o utilizar máquinas si se siente mareado, cansado o débil.

3. ¿Cómo tomar **PAZOPATER®**?

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

Quando tomarlo

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

Trague los comprimidos enteros con agua, y uno detrás del otro. No rompa o machaque los comprimidos ya que esto afecta a la manera en la que el medicamento se absorbe y puede aumentar la posibilidad de producir efectos adversos.

Si toma mayor cantidad de comprimidos de **PAZOPATER®** de la que debe

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

Si olvida tomar **PAZOPATER®**

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

No interrumpa el tratamiento con **PAZOPATER®**

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

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

Al igual que todos los medicamentos, **PAZOPATER®** puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

ALBERTO P. BARROS
APODERADO

IF-2018-00717547-APN-DERM#ANMAT

Fam. Jorgelina Ferrini
Co-Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.
página 9 de 8



ORIGINAL

PAZOPATER®
PAZOPANIB 200 mg y 400 mg
Comprimidos recubiertos



Afecciones que requieren su atención

Trastorno inflamatorio del cerebro (Síndrome de Leucoencefalopatía posterior reversible). En raras ocasiones, **PAZOPATER®** puede provocar inflamación del cerebro, que puede poner en riesgo su vida.

Entre los síntomas se incluyen:

- Pérdida del habla
- Cambios en la vista
- Convulsiones (ataques epilépticos)
- Confusión

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

Enfermedades del corazón

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

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

Inflamación del pulmón

PAZOPATER® puede causar, en raras ocasiones, inflamación del pulmón (neumonitis) que en algunas personas puede llegar a ser mortal. Los síntomas incluyen dificultad al respirar y/ o tos. Su médico le controlará cualquier problema respiratorio mientras esté tomando **PAZOPATER®**.

Sangrado

PAZOPATER® puede causar hemorragias graves en el aparato digestivo (en el estómago, garganta, recto o intestino), o en los pulmones, riñones, boca, vagina y cerebro, aunque esto es poco frecuente.

Entre los síntomas se incluyen:

- Sangre en las heces o heces negras
- Sangre en la orina
- Dolor de estómago
- Tos con sangre
- Vómito de sangre

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

Problemas de tiroides

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

Visión borrosa o alteración de la visión

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

- Infórmele a su médico si nota cualquier cambio en la visión

Efectos adversos muy frecuentes

Puede afectar a más de 1 de cada 10 personas:

- Presión arterial elevada
- Diarrea
- Mareos

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

ALBERTO J. BARROS
APROBADO

IF-2018-00717547-APN-DERM#ANMAT
Farm. ~~Argelina Ferrini~~
Co-Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A
página 4 de 8



ORIGINAL

PAZOPATER®
PAZOPANIB 200 mg y 400 mg
Comprimidos recubiertos



- Náuseas y vómitos
 - Dolor de estómago
 - Pérdida de apetito
 - Pérdida de peso
 - Alteraciones del gusto o pérdida del gusto
 - Irritación en la boca
 - Dolor de cabeza
 - Dolor tumoral
 - Sensación de debilidad o cansancio
 - Cambios en el color del pelo
 - Pérdida inusual del cabello o fragilidad
 - Pérdida de pigmentación de la piel
 - Erupción cutánea donde la piel puede descamarse
 - Enrojecimiento e inflamación en las palmas de las manos y en las plantas de los pies
- Infórmele a su médico si alguno de estos efectos adversos se vuelve problemático.

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

- Aumento de las enzimas hepáticas
- Descenso de la albúmina en sangre
- Proteínas en orina
- Descenso del número de plaquetas (células sanguíneas que intervienen en la coagulación de la sangre)
- Descenso del número de glóbulos blancos (células sanguíneas que protegen de las infecciones)

Efectos adversos frecuentes

Pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas:

- Indigestión, distensión abdominal, flatulencia
- Sangrado de nariz
- Boca seca o úlceras bucales
- Infecciones
- Adormecimiento anormal
- Dificultad para dormir
- Dolor en el pecho, dificultad para respirar, dolor en las piernas, inflamación de las piernas / pies. Estos pueden ser signos de coágulos sanguíneos en distintas venas del organismo (tromboembolismo). Si el coágulo se libera, puede viajar hacia los pulmones y puede llegar a ser una amenaza para la salud o incluso provocar la muerte.
- Menor eficacia del corazón para bombear la sangre al resto del cuerpo (falla cardíaca)
- Latidos lentos del corazón
- Sangrado por la boca, recto o pulmones
- Mareos
- Visión borrosa
- Sofocos
- Hinchazón causada por retención de líquidos en la cara, manos, tobillos, pies o párpados
- Hormigueo, debilidad o adormecimiento de las manos, brazos, piernas o pies
- Trastornos en la piel, enrojecimiento, picazón, piel seca, quemazón o sensación de hormigueo en la piel
- Trastornos en las uñas
- Sensación de frialdad, con escalofríos
- Sudoración excesiva
- Deshidratación
- Dolor de músculos, articulaciones, tendones o dolor en el pecho, espasmos musculares

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

ALBERTO P. BARROS
APODERADO

IF-2018-00717547-APN-DERM#ANMAT

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



ORIGINAL

PAZOPATER®
PAZOPANIB 200 mg y 400 mg
Comprimidos recubiertos



- Ronquera
- Dificultad para respirar
- Tos
- Tos con sangre
- Hipo
- Los pulmones pueden colapsar y el aire queda atrapado en el espacio que existe entre los pulmones y el pecho, causando a menudo dificultad para respirar (neumotórax).

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

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

- Baja actividad de la glándula tiroides
- Alteración de la función hepática
- Aumento de la bilirrubina (sustancia producida por el hígado)
- Aumento de las lipasas (enzima implicada en la digestión)
- Aumento de la creatinina (sustancia producida en los músculos)
- Cambio en los niveles de otras sustancias químicas / enzimas de la sangre. Su médico le informará de los resultados de los análisis de sangre.

Efectos adversos poco frecuentes

Pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas:

- Ictus
- Disminución temporal del suministro de sangre al cerebro (mini-ictus)
- Interrupción del suministro de sangre a una parte del corazón (infarto de miocardio)
- Formación de trombos acompañados por un descenso de glóbulos rojos y otras células involucradas en la coagulación sanguínea. Estos pueden causar daños en órganos como el cerebro y los riñones.
- Aumento en el número de glóbulos rojos
- Dificultad repentina para respirar, especialmente cuando se acompaña de dolor agudo de pecho y/o respiración rápida (embolismo pulmonar)
- Sangrado grave en el aparato digestivo (en el estómago, garganta o intestino), o en los riñones, la vagina y el cerebro
- Alteraciones del ritmo cardíaco (prolongación del intervalo QT)
- Perforación en el estómago o intestino
- Conductos anormales que se forman entre distintas partes del intestino (fistula)
- Periodos menstruales abundantes o irregulares
- Aumentos bruscos de la presión arterial
- Inflamación del páncreas (pancreatitis)
- Hígado inflamado, que no funciona bien o dañado
- Coloración amarillenta de la piel o del blanco de los ojos (ictericia)
- Inflamación del revestimiento de la cavidad abdominal (peritonitis)
- Secreción nasal
- Erucciones que pueden picar o inflamarse (manchas planas o abultadas, o ampollas)
- Movimientos intestinales frecuentes
- Aumento de la sensibilidad de la piel a la luz del sol
- Menor sensibilidad, especialmente en la piel

Efectos adversos raros

Pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas

- Inflamación del pulmón (neumonitis)

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

ALBERTO P. BARROS
APODERADO

IF-2018-00717547-APN-DERM#ANMAT

Farm. Jorgelina Ferrini
Co-Directora Técnica
página 8 de 8
A.C.I.F.I.A.



ORIGINAL

PAZOPATER®
PAZOPANIB 200 mg y 400 mg
Comprimidos recubiertos



Comunicación de efectos adversos

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

5. Sobredosificación con PAZOPATER®

En los estudios clínicos se ha evaluado el empleo de dosis superiores a 2000 mg de Pazopanib. Se ha observado fatiga de grado 3 (toxicidad limitante de dosis) e hipertensión de grado 3 en 1 de cada 3 pacientes que recibieron dosis de 2000 mg y 1000 mg de Pazopanib al día, respectivamente. No existe un antídoto específico para la sobredosis con Pazopanib y el tratamiento de la sobredosis debe consistir en medidas de soporte. En caso de sobredosis o ingesta accidental, concurra al Hospital más cercano o comuníquese con los Centros de Toxicología:

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

6. Conservación de PAZOPATER®

Conservar a temperaturas menores a 25°C.

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

7. Información adicional de PAZOPATER®

Contenido del envase de PAZOPATER®:

El principio activo es Pazopanib (como clorhidrato). Cada comprimido recubierto contiene 200 mg o 400 mg de Pazopanib. Los demás componentes son lactosa monohidrato, almidón glicolato de sodio, povidona K30, polisorbato 80, dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio, opadry II blanco (alcohol polivinílico, dióxido de titanio, polietilenglicol y talco).

PAZOPATER® / PAZOPANIB 200 mg: Envases conteniendo 30 ó 90 comprimidos recubiertos.

PAZOPATER® / PAZOPANIB 400 mg: Envases conteniendo 30 ó 60 comprimidos recubiertos.

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

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

o llamar a ANMAT responde: 0800-333-1234

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

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

TUTEUR Puentes: Servicio de asistencia al paciente

Estamos para ayudarlo en su tratamiento

TUTEUR Puentes es un Programa de Soporte a Pacientes desarrollado para usted, que se encuentra en tratamiento con medicamentos de nuestro laboratorio. Tiene por objetivo ayudarlo a obtener un rápido acceso a la medicación prescrita y asesorarlo en el caso de inconvenientes en la autorización de las recetas con el fin de asegurar el adecuado inicio y la continuidad de su tratamiento.

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

ALBERTO P. BARROS
APODERADO

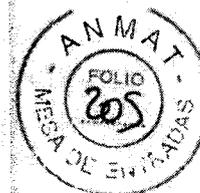
IF-2018-00717547-APN-DERM#ANMAT

Jorgelina Ferrini
Co-Directora Técnica
página 1 de 8 TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.



ORIGINAL

PAZOPATER®
PAZOPANIB 200 mg y 400 mg
Comprimidos recubiertos



Se encuentra a su disposición un equipo de profesionales capacitados para asesorarlo sobre los pasos a seguir, la documentación a presentar y los plazos que corresponden a su prestador.
Contáctese gratuitamente llamando al: 0800-333-3551
O ingresando a nuestra página web: www.tuteurpuentes.com

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.
CERTIFICADO N°: 57.359

Dirección Técnica: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.: Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

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

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

ALBERTO P. BARROS
APODERADO

IF-2018-00717547-AR-ANMAT

Farm. ~~Jorge Ferrer~~
Co-Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.
página 8 de 8



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018

**Hoja Adicional de Firmas
Anexo**

Número: IF-2018-00717547-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 4 de Enero de 2018

Referencia: inf pacientes 15889-17-1 Certif 57359.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 8 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.01.04 10:55:22 -03'00'

Valeria Pallavicini
Jefe I
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.01.04 10:55:22 -03'00'