



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

**Disposición**

**Número:** DI-2018-2638-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES

Lunes 19 de Marzo de 2018

**Referencia:** 1-0047-0000-012945-17-5

---

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-012945-17-5 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

**CONSIDERANDO:**

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

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 NOVARTIS ARGENTINA S.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada VOTRIENT / PAZOPANIB CLORHIDRATO, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, PAZOPANIB CLORHIDRATO 200 mg – 400 mg, el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2017-30227715-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2017-30227814-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 55.896, 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 prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-012945-17-5

Digitally signed by LEDE Roberto Luis  
Date: 2018.03.19 09:35:10 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: 2018.03.19 09:35:11 -0300'

**ORIGINAL**



**PROYECTO DE PROSPECTO POR TRIPLICADO**

Novartis

**VOTRIENT®  
PAZOPANIB**

Comprimidos recubiertos  
Venta bajo receta archivada

Industria Inglesa

**FÓRMULA**

Cada comprimido recubierto de Votrient® 200 mg contiene:

Clorhidrato de pazopanib (como 200 mg de base libre de pazopanib).....216,7 mg  
Excipientes: celulosa microcristalina 64,1 mg; glicolato sódico de almidón 21,2 mg;  
povidona K30 16,0 mg; estearato de magnesio 2,1 mg; opadry rosa YS-1-14762-A  
9,6 mg.

Cada comprimido recubierto de Votrient® 400 mg contiene:

Clorhidrato de pazopanib (como 400 mg de base libre de pazopanib).....433,4 mg  
Excipientes: celulosa microcristalina 128,1 mg; glicolato sódico de almidón 42,4 mg;  
povidona K30 32,0 mg; estearato de magnesio 4,2 mg; opadry blanco YS-1-7706-G  
19,2 mg.

**ACCIÓN TERAPÉUTICA**

Agente antineoplásico, otros agentes antineoplásicos, inhibidor de la protein quinasa.  
Código ATC L01XE11.

**INDICACIONES**

**Carcinoma de Células Renales (CCR)**

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

**Sarcoma de Tejidos Blandos (STB)**

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

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

**CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES**

**Propiedades Farmacodinámicas**

*Mecanismo de acción*

Novartis Argentina S.A.  
P.O. Box 1000, Mar del Plata  
C.P. 7600, Argentina  
IF-2017-30227715-ARN-DERM#ANMAT  
Apropiado



Pazopanib es un potente inhibidor de varias tirosinaquinasas, que se administra por vía oral e inhibe los receptores 1, 2 y 3 del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGFR), los receptores  $\alpha$  y  $\beta$  del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR- $\alpha$  y PDGFR- $\beta$ ) y el receptor del factor de crecimiento de células madre (c-KIT) con valores de CI50 de 10, 30, 47, 71, 84 y 74 nM, respectivamente. En los experimentos preclínicos el pazopanib inhibió de forma dependiente de la dosis la autofosforilación de los receptores VEGFR-2, c-KIT y PDGFR- $\beta$  inducida por los respectivos ligandos en las células. El pazopanib inhibió in vivo la fosforilación del VEGFR-2 inducida por el VEGF en pulmones de ratones, la angiogénesis en diversos modelos animales y el crecimiento de diferentes xenoinjertos tumorales humanos en ratones.

### Farmacogenómica

En un metaanálisis farmacogenético de los datos de 31 estudios clínicos con el Votrient® administrado tanto en monoterapia como en combinación con otros medicamentos, el 19% de los sujetos portadores del alelo HLA-B\*57:01 y el 10% de los sujetos que no eran portadores de este alelo presentaron concentraciones de ALAT superiores al quintuple del LSN (según los CTCAE del NCI). En este conjunto de datos, 133 de 2235 (6%) pacientes eran portadores del alelo HLA-B\*57:01 (ver "ADVERTENCIAS" y "PRECAUCIONES").

### Propiedades Farmacocinéticas

#### Absorción

El pazopanib se absorbe por vía oral y la mediana de tiempo hasta alcanzar las concentraciones máximas es de 2,0 a 4,0 horas después de la dosis. La administración diaria produce aumentos de 1,23 a 4 veces el AUC. No se observó un aumento coherente del AUC y la C<sub>máx</sub> cuando se aumentó la dosis de Votrient® por encima de los 800 mg al día.

La exposición sistémica al pazopanib se incrementa cuando se administra con alimentos. La administración de Votrient® con alimentos de alto o bajo tenor graso deriva en un aumento de aproximadamente el doble del AUC y la C<sub>máx</sub>. Por lo tanto, Votrient® debe administrarse al menos una hora antes o dos horas después de las comidas (ver "POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN" e "Interacciones").

La administración de un comprimido triturado de 400 mg de Votrient® aumentó el AUC<sub>(0-72)</sub> en un 46% y la C<sub>máx</sub> aproximadamente al doble y redujo el t<sub>máx</sub> en unas 1,5 horas en comparación con la administración del comprimido entero. Estos resultados indican que la biodisponibilidad y la velocidad de absorción oral del pazopanib aumentan tras la administración del comprimido triturado en comparación con la administración del comprimido entero. Por lo tanto, debido a la posibilidad de que aumente la exposición al fármaco, los comprimidos no deben

IF-2017-30227715-APN-DERM#ANMAT



triturrarse (ver "POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN - 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 a 100 µg/ml. Los estudios *in vitro* sugieren que pazopanib es sustrato de la glicoproteína P (P-gp) y de la proteína resistente al cáncer de mama (BCRP).

#### *Biotransformación/metabolismo*

Los resultados de estudios *in vivo* demostraron que el metabolismo de pazopanib está mediado principalmente por CYP3A4, con menor contribución de CYP1A2 y CYP2C8.

#### *Eliminación*

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

#### *Poblaciones especiales*

##### Disfunción renal

En un análisis farmacocinético poblacional en el que participaron 408 sujetos con diversos tipos de cáncer la depuración de creatinina (de 30 a 150 ml/min) no afectó la depuración del pazopanib. No se prevé que la disfunción renal altere la exposición al pazopanib, por lo que no es necesario ajustar la dosis de los pacientes con una depuración de creatinina  $\geq 30$  ml/min (ver "POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN").

##### Insuficiencia hepática

Las medianas de la  $C_{m\acute{a}x}$  y el  $AUC_{(0-24)}$  del pazopanib en el estado estacionario en los pacientes con disfunción hepática leve (definida bien como una bilirrubinemia normal y cualquier grado de aumento de la ALAT o bien como un aumento de la bilirrubinemia de hasta 1,5 veces el LSN independientemente del valor de la ALAT) tras una dosis diaria de 800 mg al día (30,9 µg/ml, intervalo de entre 12,5 y 47,3 y 841,8 µg·h/ml, intervalo de entre 600,4 y 1078) son similares a las medianas de los pacientes sin disfunción hepática (49,4 µg/ml, intervalo de entre 17,1 y 85,7 y 888,2 µg·h/ml, intervalo de entre 345,5 y 1482 (ver "POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN").



La dosis máxima tolerada de Votrient® (DMT) en los pacientes con disfunción hepática moderada (definida como un aumento de la bilirrubinemia superior a entre 1,5 y 3 veces el LSN independientemente de los valores de la ALAT) fue de 200 mg una vez al día. Las medianas de los valores de la  $C_{m\acute{a}x}$  (22,4 mg/ml, intervalo entre 6,4 y 32,9) y del  $AUC_{(0-24)}$  (350,0  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ , intervalo entre 131,8 y 487,7) en el estado estacionario tras la administración de 200 mg de Votrient® una vez al día en sujetos con disfunción hepática moderada fueron aproximadamente el 45% y el 39% de los correspondientes valores de medianos tras la administración de 800 mg una vez al día a sujetos con la función hepática normal (ver "POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN").

Se dispone de datos insuficientes en pacientes con disfunción hepática severa (bilirrubina total > 3 veces el LSN independientemente de la concentración de ALAT); por lo tanto, no se recomienda el uso de Votrient® en estos pacientes.

### Estudios clínicos

#### *Carcinoma de Células Renales (CCR)*

Se ha estudiado la seguridad y la eficacia de Votrient® contra el carcinoma de células renales (CCR) en un estudio multicéntrico aleatorizado, con doble enmascaramiento y comparativo con placebo. Se aleatorizó a los pacientes (N = 435) con CCR localmente avanzado o metastásico para que recibiesen 800 mg de Votrient® una vez al día o un placebo. El objetivo principal del ensayo consistió en evaluar y comparar los dos grupos de tratamiento con respecto a la supervivencia sin progresión (SSP) y el criterio de valoración secundario principal fue la supervivencia global (SG). Los demás objetivos fueron estudiar la tasa de respuesta global y la duración de la respuesta.

Delos 435 pacientes que participaron en este estudio, 233 no habían recibido ningún tratamiento previo y 202 pacientes «de segunda línea» que habían recibido antes un tratamiento con IL-2 o IFN- $\alpha$ . El estado funcional (ECOG) fue similar en el grupo de Votrient® y en el grupo del placebo (ECOG: 0: 42% frente al 41%, ECOG 1: el 58% frente al 59%). Todos los pacientes tenían una histología de células claras o una histología predominante de células claras. Aproximadamente la mitad de los pacientes tenían tres o más órganos afectados por el cáncer y la mayoría de ellos presentaban metástasis en los pulmones (el 74%) o los ganglios linfáticos (el 54%) al inicio.

Una proporción similar de pacientes de cada grupo no habían recibido ningún tratamiento previo fueron pretratados con citocinas (el 53% y el 47% de los pacientes del grupo de Votrient® y el 54% y el 46% de los pacientes del grupo del placebo). En el subgrupo con tratamiento previo con citocinas, la mayoría (el 75%) habían recibido un tratamiento con interferón.

Una proporción similar de pacientes de cada grupo habían sido sometidos antes a una nefrectomía (el 89% del grupo de Votrient® y el 88% del grupo del placebo) o una radioterapia previa (el 22% del grupo de Votrient® y el 15% del grupo del placebo).

El análisis principal del criterio de valoración principal, la SSP, se basa en la valoración del cáncer mediante una evaluación radiológica independiente de toda la población del estudio (de primera y de segunda línea).

Novartis Argentina S.A.  
Carm. Sergio I. ...  
Cof. de Asuntos Regulatorios  
Aprobado  
IF-2017-30227715-APN-DERM#ANMAT



Tabla 1: Resultados de eficacia global en CCR por una evaluación independiente (VEG105192)

Criterios de valoración/población del estudio	Votrient®	Placebo	HR (IC del 95%)	Valor de p (unilateral)
SSP Global	Mediana (meses)			
	N = 290 9,2	N = 145 4,2	0,46, (0,34; 0,62)	<0,0000001
Sin tratamiento previo	N = 155 11,1	N = 78 2,8	0,40, (0,27; 0,60)	<0,0000001
Con tratamiento previo con citocinas	N = 135 7,4	N = 67 4,2	0,54, (0,35; 0,84)	<0,001
Tasa de respuesta	% (IC del 95%)			
Global	N = 290 30 (25,1 ; 35,6)	N = 145 3 (0,5; 6,4)	-	<0,001

IC: intervalo de confianza; HR: cociente de riesgos instantáneos; IDT: intención de tratar, SSP: supervivencia sin progresión.

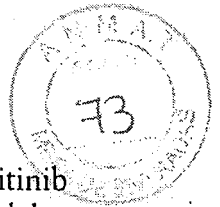
Para los pacientes que respondieron al tratamiento, la mediana de la duración de la respuesta fue de 58,7 semanas según la revisión independiente (VEG 105192).

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

En el estudio fundamental, las evaluaciones de la calidad de vida se basaron en las puntuaciones globales notificadas de forma enmascarada por los propios pacientes mediante dos cuestionarios especificados en el protocolo, el EORTC QLQ-C30 y el EuroQol EQ-5D. El análisis se basó en los pacientes que siguieron en tratamiento en ambos grupos antes de la progresión del cáncer. En las evaluaciones no se detectó ninguna diferencia entre el tratamiento con **Votrient®** y el tratamiento con el placebo ( $p > 0,05$ ), lo que indica que **Votrient®** no ejerce ningún efecto negativo en la calidad de vida global.

En un estudio Fase 2 de 225 pacientes con la variante de células claras del carcinoma de células renales recidivante, local 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.

Novartis Argentina S.A.  
Farm. Sergio Jimenez  
IF-2017-30227715-APN-DERM#ANMAT  
Apoderado



Se ha evaluado la seguridad, eficacia y calidad de vida de Votrient® frente a sunitinib en un estudio Fase III de no inferioridad, aleatorizado, abierto y con grupos paralelos (VEG108844).

En el estudio VEG108844, los pacientes (N=1.110) con CCR localmente avanzado y/o metastásico que no hubiesen recibido tratamiento sistémico previo, fueron aleatorizados para recibir 800 mg de Votrient® una vez al día de forma continua ó 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 Votrient® frente aquellos tratados con sunitinib. Las características demográficas fueron similares entre los grupos de tratamiento. 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 VEG108844 alcanzó la variable primaria de SLP y demostró la no inferioridad de Votrient® frente a sunitinib, siendo el límite superior del IC al 95 % para el Riesgo Relativo (Hazard Ratio) menor que el margen de no 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 (VEG108844)

Variables	Votrient® N = 557	Sunitinib N = 553	HR (95 % IC)
<b>SLP</b>			
<b>Resultados globales</b>			
Mediana (meses) (IC 95 %)	8,4 (8,3; 10,9)	9,5 (8,3; 11,0)	1,047 (0,898; 1,220)
<b>Mediana de la Sobrevida</b>			
Global (meses) (IC 95 %)	28,3 (26,0; 35,5)	29,1 (25,4; 33,1)	0,915 <sup>a</sup> (0,786; 1,065)

HR = Hazard Ratio; SLP = Sobrevida libre de progresión<sup>a</sup>  
Valor de P = 0,245 (a los 2 lados)

*Sarcoma de Tejidos Blandos (STB)*

Se ha estudiado la seguridad y la eficacia de Votrient® contra el SPB en un estudio multicéntrico aleatorizado, con doble enmascaramiento y comparativo con placebo. Los pacientes (N = 369) con SPB avanzado que habían recibido un tratamiento quimioterápico previo, como por ejemplo un tratamiento con antraciclinas, o que no eran aptos para dicho tratamiento fueron aleatorizados para recibir 800 mg de Votrient® una vez al día o un placebo.

Antes de la aleatorización se estratificó a los sujetos aptos para el estudio en función de los factores del estado funcional de la OMS (WHO PS; 0 o 1) al inicio y del número de líneas de tratamiento sistémico previas para el cáncer avanzado (0 o 1 frente a 2 o más). En cada grupo de tratamiento se observó un porcentaje ligeramente superior de sujetos que habían recibido dos o más líneas de tratamiento sistémico

IF-2017-30227/15-APN-DERM#ANMAT

Dir. de Asuntos Regulatorios  
Codirector Técnico - M.N. 11321  
Asesorado





previo contra el cáncer avanzado (del 58% y del 55%, respectivamente, en los grupos de tratamiento del placebo y de Votrient®) que de sujetos que habían recibido 0 o 1 línea de tratamiento sistémico previo (del 42% y del 45%, respectivamente, en los grupos de tratamiento del placebo y de Votrient®). El número de sujetos con un WHO PS de 1 al inicio fue ligeramente superior. La mediana de duración del seguimiento de los sujetos (definido como el período transcurrido entre la fecha de aleatorización y la fecha del último contacto o la muerte) fue similar en ambos grupos de tratamiento (9,36 meses en el caso de placebo [intervalo entre 0,69 y 23,0 meses] y 10,04 meses en el de Votrient® [intervalo entre 0,2 y 24,3 meses]).

El objetivo principal del estudio fue evaluar y comparar la sobrevida libre de progresión (SLP) de los dos grupos de tratamiento basándose en la población por IDT y el principal criterio secundario fue la sobrevida global (SG).

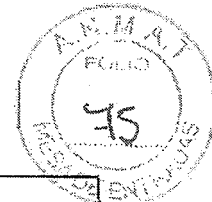
El análisis inicial del criterio principal de valoración, la SSP, se basó en la evaluación de la enfermedad efectuada por un comité de evaluación radiológica independiente en toda la población por IDT del estudio.

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

Criterios de valoración/población del estudio	Votrient®	Placebo	HR (IC del 95%)	Valor de p (unilateral)
---	-----------	---------	-----------------	-------------------------

*[Handwritten Signature]*  
Novartis Argentina S.A.  
Ergio Imiriz  
Gte. de Asuntos Regulatorios  
Codirector Técnico - M.N. 11521  
Apoderado

IF-2017-30227715-APN-DERM#ANMAT



SSP				
IDT global*	N = 246	N = 123		
Mediana (semanas)	20,0	7,0	0,35, (0,26; 0,48)	<0,001
Tasa de respuesta (RC + RP)				
% (IC del 95%)	4 (2,3, 7,9)	0 (0,0; 3,0)	-	-
Duración de la respuesta				
Mediana (semanas; IC del 95%)	38,9, (16,7; 40,0)	-	-	-
SSP				
Leiomioma	N = 109	N = 49		
Mediana (semanas)	20,1	8,1	0,37, (0,23; 0,60)	<0,001
Sarcoma sinovial	N = 25	N = 13		
Mediana (semanas)	17,9	4,1	0,43, (0,19; 0,98)	0,005
«Otros» SPB	N = 112	N = 61		
Mediana (semanas)	20,1	4,3	0,39, (0,25; 0,60)	<0,001

HR: cociente de riesgos instantáneos; IDT: intención de tratar, SSP: supervivencia sin progresión, RC: respuesta completa, RP: respuesta parcial.

De modo similar a lo acontecido con las evaluaciones del comité de evaluación radiológica independiente, se detectó una mejora clínicamente importante y estadísticamente significativa en la SSP basada en las evaluaciones del investigador en el grupo de Votrient® en comparación con el grupo del placebo (HR: 0,39; IC del 95%, entre 0,30 y 0,52,  $p < 0,001$ ).

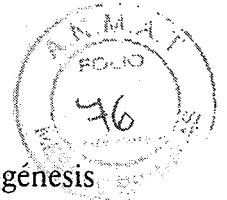
En el análisis intermedio pre-especificado de la supervivencia global el cociente de riesgos instantáneos (HR) favorable a Votrient® no fue estadísticamente significativo; la mediana de la supervivencia global del grupo del placebo fue de 10,4 meses (IC del 95% entre 8,7 y 12,7) y de 11,9 meses (IC del 95% entre 10,7 y 15,1) en el grupo de Votrient®; HR = 0,82 (IC del 97,87%: entre 0,59 y 1,14,  $p = 0,156$ ).

### Datos sobre toxicidad preclínica

#### *Carcinogénesis y mutagénesis*

En los estudios de carcinogenicidad de dos años de duración realizados con el pazopanib, se observó un mayor número de adenomas hepáticos en ratones y de adenocarcinomas duodenales en ratas. No obstante, como la patogenia y los mecanismos característicos de estas manifestaciones son específicos de los roedores,

IF-2017-30227715-APN-DERM#ANMAT



no se considera que estos hallazgos representen un mayor riesgo de carcinogénesis para los pacientes que toman Votrient®.

El pazopanib no provocó ninguna alteración genética cuando se analizó en ensayos de genotoxicidad (prueba de Ames, ensayo de aberraciones cromosómicas en linfocitos periféricos humanos y ensayo in vivo de los micronúcleos en ratas).

#### *Fertilidad*

En las ratas hembra, se registró una menor fecundidad, (incluyendo un aumento de pérdidas preimplantacionales y post-implantacionales y reabsorciones tempranas) con la dosis  $\geq 10$  mg/kg al día (aproximadamente 0,2 veces el AUC con la dosis máxima recomendada en humanos de 800 mg/día). Se observó una reducción de los cuerpos lúteos en las monas que recibieron 500 mg/kg al día durante un máximo de 34 semanas y en las ratonas que recibieron  $\geq 100$  mg/kg al día durante 13 semanas, así como atrofia ovárica en las ratas que recibieron 300 mg/kg al día durante 26 semanas (aproximadamente igual a 0,6, 1,4 y 0,9 veces el AUC con la dosis máxima recomendada en humanos de 800 mg/día, respectivamente).

Pazopanib no afectó el apareamiento ni la fecundidad de las ratas macho. Sin embargo, hubo reducciones en la tasa de producción de espermatozoides, en la movilidad de los espermatozoides y en las concentraciones de espermatozoides epididimarias y testiculares con las dosis  $\geq 100$  mg/kg al día (de aproximadamente 0,5 veces el AUC con la dosis máxima recomendada en humanos de 800 mg/día) tras 15 semanas de administración. Tras 26 semanas de administración, se detectó una reducción del peso de los testículos y el epidídimo, atrofia y degeneración de los testículos con aspermia o hipoespermia y alteraciones cribiformes en el epidídimo de las ratas macho que recibieron dosis  $\geq 30$  mg/kg al día (aproximadamente 0,4 veces el AUC con la dosis máxima recomendada en humanos de 800 mg/día).

#### *Toxicidad reproductiva*

Para mayor información acerca de la toxicidad reproductiva, ver "Embarazo, lactancia, mujeres y hombres en edad reproductiva".

#### *Farmacología y toxicidad a dosis repetidas*

En los estudios de toxicología en ratas se detectaron efectos en diversos tejidos (huesos, dientes, médula ósea, lechos ungueales, órganos reproductivos, sangre y tejido hematopoyético, riñones, glándulas suprarrenales, ganglios linfáticos, hipófisis y páncreas) coherentes con la inhibición del VEGFR o de interrupción de las vías de señalización del VEGF, y algunos de estos efectos se produjeron con dosis de 3 mg/kg al día (aproximadamente 0,1 veces el AUC con la dosis máxima recomendada en humanos de 800 mg/día).

Novartis Argentina S.A.  
Firma: Sergio Mirtzi  
IF-2017-30227715-APN-DERM#ANMAT  
Codirector Técnico - M.N. 11521  
Apoderado



Entre los efectos hepáticos se observaron aumentos leves de las aminotransferasas hepáticas en roedores y aumentos de la bilirrubina en monos sin ninguna histopatología asociada con dosis que ocasionaron exposiciones sistémicas de aproximadamente 0,1 y 0,6 veces la exposición clínica humana, respectivamente.

#### *Estudios de toxicidad en crías*

En los estudios de toxicidad con crías, en los que el medicamento se administró a ratas en período de pre-destete desde el día 9 del posparto hasta el día 14 del posparto, el pazopanib provocó muertes y anomalías en el crecimiento o la maduración orgánica en los riñones, los pulmones, el hígado y el corazón cuando se administró en una dosis de aproximadamente 0,1 veces el AUC de la dosis humana máxima recomendada de 800 mg/día. Cuando se administró a ratas después del destete desde el día 21 del período posparto hasta el día 62 del posparto, los signos toxicológicos fueron similares a los observados en ratas adultas con exposiciones comparables, con alteraciones en los huesos, la tráquea, los dientes, las glándulas suprarrenales, el páncreas, el estómago, el duodeno, los ganglios linfáticos, las glándulas mamarias de los machos y los órganos reproductivos. En las ratas el destete se produce el día 21 del posparto, que equivale aproximadamente a la edad pediátrica humana de dos años. Los niños corren un mayor riesgo de padecer efectos óseos y dentales que los adultos, ya que estas alteraciones, como por ejemplo el acortamiento de las extremidades, tuvieron lugar en crías de rata con dosis de  $\geq 10$  mg/kg al día, que equivalen a aproximadamente 0,1 a 0,2 veces el ABC de la dosis humana máxima recomendada de 800 mg/día (ver "ADVERTENCIAS" y "PRECAUCIONES").

## POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

### Posología

#### *Población general*


La dosis recomendada de Votrient® es de 800 mg por vía oral una vez al día.

#### *Modificaciones de la dosis*

Las modificaciones de la dosis, ya sea un aumento o una reducción, se deben hacer de forma escalonada de 200 mg según la tolerabilidad individual, con el fin de manejar las reacciones adversas. La dosis diaria de Votrient® no debe exceder de 800 mg.

### Poblaciones especiales

#### *Población pediátrica (menores de 18 años)*

  
Novartis Argentina S.A.  
Farm. Sergio Imitiaz  
Gte. de Asuntos Regulatorios  
Código 17-30227715-APN-DERM#ANMAT  
M.N. 11521  
Apoderado



No se ha comprobado ni la seguridad ni la eficacia de Votrient® en niños (ver “ADVERTENCIAS”, “PRECAUCIONES” y “CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES”).

#### *Pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años)*

No es necesario ajustar la dosis, la frecuencia de administración ni la vía de administración de los pacientes mayores de 65 años.

#### *Insuficiencia renal*

No se prevé que la disfunción renal tenga un efecto clínicamente importante sobre la farmacocinética de Votrient®, dada la escasa eliminación renal de la sustancia activa y de sus metabolitos (ver “Propiedades farmacocinéticas - Eliminación”). Tampoco se prevé que la disfunción renal altere la exposición al pazopanib, por lo que no es necesario ajustar la dosis de los pacientes con una depuración de la creatinina  $\geq 30$  ml/min. No se han llevado a cabo estudios de Votrient® en pacientes con disfunción renal severa o en pacientes que se estuvieran sometiendo a una hemodiálisis o a una diálisis peritoneal, por lo que no se recomienda utilizar Votrient® en estos pacientes.

#### *Insuficiencia hepática*

No se ha comprobado por completo ni la seguridad ni la farmacocinética de Votrient® en pacientes con disfunción hepática preexistente (ver “ADVERTENCIAS” y “PRECAUCIONES”).

No es preciso ajustar la dosis de los pacientes con disfunción hepática leve definida en función de las cifras de alanina aminotransferasa (ALAT) y bilirrubina (ver “CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES”).

Debe reducirse la dosis de Votrient® a 200 mg al día en los pacientes con disfunción hepática moderada.

No se dispone de suficientes datos en pacientes con disfunción hepática severa (bilirrubina total  $> 3$  veces el límite superior de la normalidad [ $\times$  LSN]) independientemente de la concentración de ALAT), por lo que no se recomienda usar Votrient® con estos pacientes.

#### **Modo de administración**

Votrient® debe administrarse sin alimentos (al menos una hora antes o dos horas después de una comida) (ver “CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES” e “Interacciones”).

El comprimido de Votrient® debe tomarse entero con agua y no debe partirse ni masticarse (ver “Propiedades Farmacocinéticas”).

Si se salta una dosis, no se debe tomar si quedan menos de 12 horas para tomar la siguiente.

Novartis Argentina S.A.  
Pan. Sergio Imitzian  
Cte. de Asuntos Regulatorios  
IF-2017-30227715-APN-DERM#ANMAT  
Apoderado

ORIGINAL



## CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

## ADVERTENCIAS

### Efectos hepáticos

Se han referido casos de insuficiencia hepática (algunos de ellos mortales) durante la utilización de Votrient®. En los ensayos clínicos con Votrient® se ha observado un aumento de las aminotransferasas séricas (ALAT, alanina-aminotransferasa, ASAT, aspartato-aminotransferasa) y de la bilirrubina (ver "REACCIONES ADVERSAS"). En la mayoría de los casos se han notificado aumentos aislados de la ALAT y la ASAT sin ningún aumento simultáneo de la fosfatasa alcalina ni de la bilirrubina. Los pacientes de más de 60 años pueden un correr mayor riesgo de aumento de la ALAT superior al triple del LSN. Los pacientes portadores del alelo HLA-B\*57:01 también corren un mayor riesgo de aumento de la ALAT asociado a la administración de Votrient®. Debe vigilarse la función hepática de todos los sujetos tratados con Votrient®, independientemente de su genotipo o su edad (ver "CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES"). La gran mayoría (más del 90%) de todos los aumentos de las aminotransferasas de cualquier grado tuvieron lugar durante las primeras 18 semanas. Los grados se basan en la versión 3 de los criterios terminológicos comunes para los eventos adversos del *National Cancer Institute* estadounidense (CTCAE del NCI).

Es preciso vigilar la serología hepática antes de comenzar el tratamiento con Votrient® y en las semanas 3, 5, 7 y 9. A partir de entonces, se hará el seguimiento en el mes 3 y el mes 4 junto con pruebas adicionales según lo clínicamente indicado. Debe hacerse un seguimiento periódico y luego continuar después del mes 4.

Se indican las siguientes directrices para los pacientes con valores iniciales de la bilirrubina total  $\leq 1,5$  veces el LSN y de la ASAT y la ALAT  $\leq 2$  veces el LSN.

- Los pacientes con aumentos aislados de la ALAT de entre 3 veces y 8 veces el LSN pueden seguir recibiendo Votrient® con un seguimiento semanal de la función hepática hasta que la ALAT vuelva al grado 1 (según los CTCAE del NCI) o a los valores iniciales.
- Debe interrumpirse el tratamiento con Votrient® de los pacientes con concentraciones de ALAT de más de 8 veces el LSN hasta que los valores vuelvan al grado 1 (según los CTCAE del NCI) o a la situación inicial. Si se considera que los posibles beneficios de reanudar el tratamiento con Votrient® justifican el riesgo de hepatotoxicidad, podrá reanudarse la administración del medicamento con una dosis reducida de 400 mg una vez al día y deberán efectuarse pruebas de serología hepática cada semana durante 8 semanas (ver "POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN Y MODO DE ADMINISTRACIÓN"). Si tras reanudar el tratamiento con Votrient®



vuelven a producirse aumentos de la ALAT superiores al triple del LSN, es necesario suspender el tratamiento de forma permanente.

- Si se producen aumentos de la ALAT superiores al triple del LSN de forma concurrente con aumentos de la bilirrubina superiores al doble del LSN es necesario suspender definitivamente la administración de Votrient®. Debe hacerse un seguimiento de los pacientes hasta que los valores vuelvan al grado 1 (según los CTCAE del NCI) o a la situación inicial. Votrient® es inhibidor de la UGT1A1. Podría sobrevenir una hiperbilirrubinemia indirecta leve en los pacientes con síndrome de Gilbert. Los pacientes que solo padecen una hiperbilirrubinemia indirecta leve, un síndrome de Gilbert presunto o confirmado y un aumento superior al triple del LSN deben tratarse siguiendo las recomendaciones descritas para los casos de aumentos aislados de la ALAT.


El uso simultáneo de Votrient® y la simvastatina aumenta el riesgo de elevación de la ALAT (ver "PRECAUCIONES" "Interacciones") y debe hacerse con precaución y con un seguimiento estrecho.

Más allá de recomendar que los pacientes con disfunción hepática leve reciban un tratamiento con 800 mg de Votrient® una vez al día y de reducir la dosis inicial de los pacientes con disfunción hepática moderado a 200 mg al día no se ha formulado ninguna otra directriz específica de modificación de la dosis en función de los resultados de las pruebas de serología hepática durante el tratamiento de los pacientes con disfunción hepática preexistente.

### Hipertensión

En los ensayos clínicos con Votrient® se han producido casos de hipertensión, entre ellos crisis hipertensivas. Es preciso controlar adecuadamente la presión arterial antes de empezar el tratamiento con Votrient®. Debe vigilarse la hipertensión del paciente poco después de empezar el tratamiento (a más tardar una semana después de que comience a recibir Votrient®) y luego con regularidad para garantizar el control de la presión arterial, y se deberá administrar un tratamiento antihipertensor convencional combinado con una reducción de la dosis de Votrient® o la suspensión de la administración en caso de que esté clínicamente justificado (ver "POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN Y MODO DE ADMINISTRACIÓN" y "REACCIONES ADVERSAS"). La hipertensión (presión arterial sistólica  $\geq 150$  mm Hg o presión arterial diastólica  $\geq 100$  mm Hg) aparece en las primeras fases del tratamiento con Votrient® (aproximadamente el 40% de los casos se presentaron el día 9 y en torno al 90% tuvieron lugar durante las primeras 18 semanas). Debe suspenderse el tratamiento con Votrient® si existen indicios de crisis hipertensiva o si la hipertensión es severa y persiste a pesar de administrar un tratamiento antihipertensivo y de reducir la dosis de Votrient®.

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

  
Noyan Argentina S.A.  
Farm. Gen. y Químicas  
IF-2017-30227715-APN-DERM#ANMAT  
Codirector Técnico - M.N. 11521  
Agoderado



Se han notificado casos de PRES/RPLS asociados al uso de Votrient®. El PRES/RPLS puede presentarse en forma de cefalea, hipertensión, 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 Votrient®.

#### Neumopatía intersticial/neumonitis

Se ha notificado la aparición de neumopatía intersticial, que puede ser mortal, asociada al uso de Votrient® (ver "REACCIONES ADVERSAS"). Debe hacerse un seguimiento de los pacientes para detectar posibles síntomas pulmonares indicativos de neumopatía intersticial/neumonitis y suspenderse el tratamiento con Votrient® en aquellos que manifiesten estos trastornos.

#### Disfunción cardíaca

En los ensayos clínicos con Votrient® se han presentado casos de disfunción cardíaca como insuficiencia cardíaca congestiva y una reducción de la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI). En un ensayo aleatorizado en el que se comparó Votrient® con el sunitinib en sujetos con CCR que disponían de mediciones iniciales y de seguimiento de la FEVI se observó disfunción miocárdica en el 13% (47 de 362) de los sujetos del grupo de Votrient® frente al 11% (42 de 369) de los sujetos del grupo del sunitinib. Se detectó una insuficiencia cardíaca congestiva en el 0,5% de los sujetos de cada grupo de tratamiento. En el ensayo clínico de fase III sobre el SPB se informó de la aparición de insuficiencia cardíaca congestiva en 3 de los 240 sujetos (el 1%). En este ensayo se observaron reducciones de la FEVI en sujetos que disponían de una medición posterior a la inicial en el 11% (16 de 142) de los sujetos del grupo de Votrient® en comparación con el 5% (2 de 40) del grupo del placebo. Catorce de los 16 sujetos del grupo de Votrient® sufrieron una hipertensión concurrente que pudo haber exacerbado la disfunción cardíaca de los pacientes susceptibles (p. ej. los que habían recibido un tratamiento previo con antraciclina) al aumentar la poscarga. Es necesario vigilar y tratar de inmediato la presión arterial mediante un tratamiento antihipertensivo combinado con la modificación de la dosis de Votrient® (en este último caso hay que interrumpir la dosis y reanudar la administración con una dosis menor basándose en el razonamiento clínico). Es preciso supervisar atentamente a los pacientes para detectar posibles síntomas y signos de insuficiencia cardíaca congestiva. Se recomienda determinar al inicio y luego a intervalos periódicos la FEVI de los pacientes susceptibles de sufrir una disfunción cardíaca.

#### Prolongación del intervalo QT y Torsade de Pointes

En estudios clínicos con Votrient® han aparecido casos de prolongación del intervalo QT y Torsade de Pointes (ver "REACCIONES ADVERSAS"). Votrient® 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 pacientes con una importante enfermedad cardíaca preexistente. Mientras se esté utilizando Votrient® se recomienda el

IF-2017-30227715-APN-DERM#ANMAT  
Ste. de Asuntos Regulatorios  
Codirector Técnico - M.N. 11521  
Apoderado



**ORIGINAL**



monitoreo basal y periódico de los electrocardiogramas y el mantenimiento de los niveles de electrolitos (e.j. calcio, magnesio, potasio) dentro de los rangos normales.

#### **Eventos trombóticos arteriales**

En estudios clínicos con Votrient® se observaron casos de infarto de miocardio, anginas, ictus isquémico y accidente isquémico transitorio (ver "REACCIONES ADVERSAS"). Se han observado eventos mortales. Votrient® se debe usar con precaución en pacientes que presenten un mayor riesgo de padecer eventos trombóticos o que hayan tenido un historial clínico de eventos trombóticos. Votrient® 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.

#### **Eventos tromboembólicos venosos**

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

#### **Microangiopatía trombótica (MAT)**

Se han notificado casos de microangiopatía trombótica (MAT) en estudios clínicos de Votrient® 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 Votrient®. Tras la interrupción del tratamiento se ha observado la remisión de los efectos de la MAT. Votrient® no está indicado para su uso en combinación con otros medicamentos.

#### **Eventos hemorrágicos**

En estudios clínicos con Votrient® se han notificado eventos hemorrágicos (ver "REACCIONES ADVERSAS"). Se han producido eventos hemorrágicos, alguno de ellos mortales. No se ha estudiado el uso de Votrient® en pacientes que hayan tenido antecedentes de hemoptisis, hemorragia cerebral o hemorragia gastrointestinal clínicamente significativa en los últimos 6 meses. Votrient® se debe utilizar con precaución en pacientes con riesgo importante de hemorragia.

#### **Perforaciones y fístulas gastrointestinales**

En estudios clínicos con Votrient® se han producido casos de perforación gastrointestinal o fístula (ver "REACCIONES ADVERSAS"). Se han producido perforaciones gastrointestinales mortales. Votrient® se debe utilizar con precaución en pacientes con riesgo de perforaciones gastrointestinales o fístula.

#### **Cicatrización de las heridas**

No se han realizado estudios formales sobre el efecto de Votrient® en la cicatrización de las heridas. Debido a que los inhibidores del Factor de Crecimiento del Endotelio

IF-2017-30227715-APN/DERM#ANMAT  
Codirector Técnico - M.N. 11721  
Apoderado

Vascular (VEGF) pueden dificultar la cicatrización de heridas, el tratamiento con Votrient® debe interrumpirse durante al menos 7 días antes de una intervención quirúrgica programada. La decisión de reanudar el tratamiento con Votrient® después de la cirugía debe basarse en el juicio clínico de cicatrización adecuada. Se debe interrumpir el tratamiento con Votrient® en pacientes con dehiscencia de la herida.

### Hipotiroidismo

En estudios clínicos con Votrient® se han producido casos de hipotiroidismo (ver "REACCIONES ADVERSAS"). Se recomienda efectuar un seguimiento proactivo de la función tiroidea.

### Proteinuria

En estudios clínicos con Votrient® 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 Votrient® en aquellos pacientes que desarrollen síndrome nefrótico.

### Infecciones

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

### Combinación con otros tratamientos anti cancerígenos sistémicos

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

### Población pediátrica

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

### Embarazo

En estudios preclínicos en animales se ha observado toxicidad reproductiva (ver "PRECAUCIONES - Embarazo").

En base a estudios de la reproducción realizados en animales y a su mecanismo de acción, Votrient® puede causar daño fetal cuando es administrado a una mujer embarazada. Se le debe explicar a la paciente el potencial riesgo que existe para el feto. Se debe aconsejar a las mujeres en edad fértil evitar quedar embarazadas durante



el tratamiento con Votrient® (ver “PRECAUCIONES - Embarazo” y “Mujeres y hombres en edad reproductiva”).

### Interacciones

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

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

### PRECAUCIONES

#### Interacciones

##### *Farmaco que inhiben o inducen las enzimas 3A4 del citocromo P450*

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

##### *Inhibidores de CYP3A4, P-gp, BCRP*

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

La administración simultánea de Votrient® (400 mg una vez al día) con ketoconazol (400 mg una vez al día), un inhibidor potente de la CYP3A4 y la GPP, durante cinco días consecutivos derivó en un aumento del 66% del AUC(0-24) media y del 45% de la C<sub>máx</sub> media del pazopanib en comparación con la administración de Votrient® en monoterapia (400 mg al día durante siete días). La C<sub>máx</sub> y el AUC del pazopanib aumentan de forma menos proporcional a la dosis en la gama de 50 mg a 2000 mg. Por lo tanto, una reducción de la dosis a 400 mg de Votrient® una vez al día en presencia de inhibidores potentes de la CYP3A4 resultará, en la mayoría de los casos, en una exposición sistémica similar a la observada después de la administración de 800 mg de Votrient® una vez al día. Sin embargo, algunos pacientes pueden presentar una exposición sistémica a Votrient® superior a la observada tras la administración de 800 mg de Votrient® solo.

La administración conjunta de Votrient® con otros inhibidores potentes de la familia de las CYP3A4 (p. ej. el itraconazol, la claritromicina, el atazanavir, el indinavir, la nefazodona, el nelfinavir, el ritonavir, el saquinavir, la telitromicina y el voriconazol) pueden aumentar las concentraciones de pazopanib. El jugo de pomelo también puede aumentar las concentraciones plasmáticas de pazopanib.

Novartis Argentina S.A.  
Paseo Saenz 1012, 11  
Cte. de Asuntos Regulatorios  
IF-2017-30227715-APN-DERM#ANMAT  
Aprobado

ORIGINAL



La administración de 1500 mg de lapatinib, un sustrato y un inhibidor leve de la CYP3A4, la GPP y la BCRP, con 800 mg de Votrient® provocó un aumento de aproximadamente el 50% al 60% del AUC<sub>(0-24)</sub> media y la C<sub>máx</sub> media de pazopanib en comparación con la administración de 800 mg de Votrient® en monoterapia. La administración conjunta de Votrient® con un inhibidor de la CYP3A4, la GPP y la BCRP como el lapatinib causará un aumento de las concentraciones plasmáticas de pazopanib.

Es necesario evitar la administración simultánea de pazopanib con un inhibidor potente de la CYP3A4. Si no hay ninguna alternativa médica aceptable a la administración de un inhibidor potente de la CYP3A4, la dosis de pazopanib debe reducirse a 400 mg al día durante su administración conjunta (ver "ADVERTENCIAS"). Puede contemplarse reducir nuevamente la dosis si se manifiestan eventos farmacológicos adversos.

Debe evitarse la combinación de pazopanib con inhibidores potentes de la GPP o la BCRP; de lo contrario, se recomienda escoger otro medicamento concomitante que inhiba mínimamente o que no inhiba en absoluto la GPP y la BCRP.

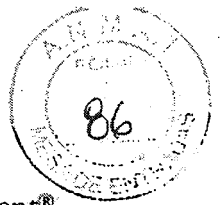
#### *Inductores de la CYP3A4*

Los inductores de la CYP3A4 como la rifampicina pueden reducir las concentraciones plasmáticas de pazopanib. Se recomienda escoger otro medicamento concomitante con un efecto inductor enzimático mínimo o nulo.

#### *Efectos de Votrient® en los sustratos del CYP*

Novartis Argentina S.A.  
Farm. Servicio Inicial  
Gte. de Asesoría Regulación  
Codirector Técnico - M.N. 11321  
Apoderado

IF-2017-30227715-APN-DERM#ANMAT



Estudios *in vitro* con microsomas hepáticos humanos han revelado que Votrient® inhibe las enzimas CYP1A2, la CYP3A4, la CYP2B6, la CYP2C8, la CYP2C9, la CYP2C19 y la CYP2E1. La posibilidad de inducción de la CYP3A4 humana se demostró en un ensayo *in vitro* con el receptor X del pregnano (PXR) humano. En los estudios de farmacología clínica, donde se administraron 800 mg de Votrient® una vez al día, se demostró que Votrient® no ejerce ningún efecto clínicamente importante en la farmacocinética de la cafeína (sustrato de sondeo de la CYP1A2), la warfarina (sustrato de sondeo de la CYP2C9) ni del omeprazol (sustrato de sondeo de la CYP2C19) en los pacientes con cáncer. Votrient® derivó en un aumento de aproximadamente el 30% del AUC y la  $C_{m\acute{a}x}$  del midazolam (sustrato sonda de la CYP3A4) y en un incremento del 33% y del 64% en el cociente entre las concentraciones de dextrometorfano y de dextrorfano en la orina tras la administración oral de dextrometorfano (sustrato sonda de la CYP2D6). La administración conjunta de 800 mg de Votrient® una vez al día y de 80 mg/m<sup>2</sup> de paclitaxel (sustrato de la CYP3A4 y la CYP2C8) una vez al día provocó un aumento medio del 26% del AUC y del 31% de la  $C_{m\acute{a}x}$  del paclitaxel.

#### *Efectos de Votrient® en otras enzimas y transportadores*

En los estudios *in vitro* también se observó que Votrient® es un inhibidor potente de la UGT1A1 y la OATP1B1 con una  $CI_{50}$  de 1,2 y 0,79  $\mu$ M, respectivamente. Votrient® puede aumentar las concentraciones de los medicamentos que se eliminan principalmente a través de la UGT1A1 y la OATP1B1.

#### *Efecto del uso simultáneo de Votrient® y la simvastatina*

El uso simultáneo de Votrient® con simvastatina aumenta la incidencia de cifras elevadas de ALAT. En los diversos estudios con Votrient® en monoterapia, se notificó una ALAT de más del triple del LSN en 126 de 895 pacientes (el 14%) que no recibieron estatinas en comparación con los 11 de 41 pacientes (el 27%) que recibieron también simvastatina ( $p = 0,038$ ). Si un paciente que recibe simvastatina de forma simultánea manifiesta un aumento de la ALAT, deben seguirse las directrices para la posología de Votrient® y suspenderse la administración de simvastatina (ver "ADVERTENCIAS" y "PRECAUCIONES"). No se dispone de datos suficientes para poder determinar el riesgo de la administración concomitante de otras estatinas con Votrient®.

#### *Interacciones con alimentos y bebidas*

La administración de Votrient® con alimentos de alto o bajo tenor graso deriva en un aumento de aproximadamente el doble del AUC y la  $C_{m\acute{a}x}$ . Por lo tanto, Votrient® debe administrarse al menos una hora antes o dos horas después de las comidas (ver "POSOLÓGIA/DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN")

#### *Medicamentos que aumentan el pH gástrico*

Novartis Argentina S.A.  
Departamento Inscripción  
Comisión Nacional de Alimentos Regulatorios  
Secretaría de Salud  
IF-2017-30227715-APN-DERM#ANMAT



La administración concomitante de Votrient® con esomeprazol disminuye la biodisponibilidad de Votrient® aproximadamente en un 40% (ABC y  $C_{m\acute{a}x}$ ), y se debe evitar la administración conjunta de pazopanib con medicamentos que aumentan el pH gástrico.

## Embarazo, lactancia, mujeres y hombres en edad reproductiva

### *Embarazo*

#### *Resumen del riesgo*

Basados en los estudios de reproducción realizados en animales y a su mecanismo de acción, Votrient® puede causar daño fetal cuando es administrado a una mujer embarazada (ver "CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES"). No existen datos adecuados del uso de Votrient® en mujeres embarazadas. En estudios sobre desarrollo de toxicidad en animales, la administración oral de pazopanib a ratas y conejas embarazadas durante toda la organogénesis resultaron en teratogenicidad y abortos frente a exposiciones sistémicas más bajas que las observadas frente a la máxima dosis humana recomendada de 800mg (basado en el AUC).

Votrient® no se debe utilizar durante el embarazo a menos que el estado clínico de las mujeres requiera el tratamiento con Votrient®. Las mujeres embarazadas o en edad reproductiva deben ser advertidas acerca del posible riesgo que existe para el feto.

#### *Datos en animales*

En un estudio de fertilidad femenina y desarrollo embrionario temprano en ratas, pérdidas posteriores a la implantación, embrioletalidad y disminución en el peso corporal fetal fueron observados a dosis  $\geq 10$  mg/kg/día (aproximadamente 0,2 veces el AUC en la dosis humana máxima recomendada de 800 mg/día) y un incremento en la pérdida post implantación y resorción temprada fueron observados a dosis  $\geq 30$  mg/kg/día (aproximadamente 0,4 veces el AUC en la dosis humana máxima recomendada de 800 mg/día).

En estudios de toxicidad en el desarrollo embrio-fetal, pazopanib produjo efectos teratogénicos (incluyendo malformaciones cardiovasculares), retraso en la osificación, incremento en la pérdida post implantación, reducción del peso fetal y letalidad embrionaria en las ratas con una dosis  $\geq 3$  mg/kg al día (aproximadamente 0,1 veces el AUC en la dosis humana máxima recomendada de 800 mg/día). En los conejos se observó toxicidad materna (pérdida de peso corporal, reducción en el consumo de alimentos), el incremento en la pérdida post-implantación y aborto fueron observados a dosis  $\geq 30$  mg/kg/día (aproximadamente 0,007 veces el AUC en la dosis humana máxima recomendada de 800 mg/día), mientras que el peso corporal fetal se redujo a dosis  $\geq 3$  mg/kg/día (AUC no fue calculada).

Novartis Argentina S.A.  
Farm. Sandoz Imritzen  
Cto. de Asuntos Regulatorios  
Código: 154  
IF-2017-30227715-APN-  
DERM#ANMAT  
Apoderado



## Lactancia

### *Resumen del riesgo*

No hay disponible información acerca de la presencia de pazopanib o sus metabolitos en la leche materna, o sus efectos sobre la lactancia infantil, o la producción de leche. Debido a potenciales reacciones adversas severas de Votrient® durante la lactancia infantil, las mujeres deben ser aconsejadas de suspender la lactancia durante el tratamiento con Votrient®.

## Mujeres y hombres en edad reproductiva

### *Anticoncepción*

Se debe aconsejar a las mujeres en edad reproductiva utilizar un tratamiento anticonceptivo efectivo durante el tratamiento con Votrient® y por al menos dos semanas después de la última dosis.

Los pacientes de sexo masculino (incluyendo aquellos que hayan sido sometidos a una vasectomía) cuyas parejas se encuentren embarazadas, o pueden llegar a estarlo, o puedan quedar embarazadas, deben usar anticonceptivos durante el tratamiento con Votrient® y por al menos dos semanas después de la última dosis.

### *Infertilidad*

En base a los hallazgos en los estudios con animales, Votrient® puede afectar a la fecundidad de hombres y mujeres en edad reproductiva (ver "Datos sobre toxicidad preclínica").

### *Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos 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 toxicológico de pazopanib cuando se examina la habilidad del paciente para realizar tareas que requieran juicio, habilidades motoras o cognitivas.

## REACCIONES ADVERSAS

### Resumen del perfil de seguridad

Se ha estudiado la seguridad y la eficacia de Votrient® contra el carcinoma de células renales (CCR) en un estudio multicéntrico aleatorizado, con doble enmascaramiento y comparativo con placebo. Se aleatorizó a los pacientes con CCR localmente avanzado o metastásico para recibir 800 mg de Votrient® una vez al día (N = 290) o un placebo (N = 145). La mediana de duración del tratamiento fue de 7,4 meses en el grupo de Votrient® y de 3,8 meses en el grupo del placebo.

Wartis Argentina S.A.  
Firma: Sergio Imirtzian  
IF-2017-30227715-AR-APN/DERM#ANMAT  
Conector Técnico - M.N. 11521  
Apoderado



Se ha estudiado la seguridad y la eficacia de Votrient® contra el sarcoma de partes blandas (SPB) en un estudio multicéntrico aleatorizado, con doble enmascaramiento y comparativo con placebo. Los pacientes (N = 369) con SPB avanzado que habían recibido un tratamiento previo con antraciclinas o que no eran aptos para dicho tratamiento fueron aleatorizados para recibir 800 mg de Votrient® una vez al día (N = 246) o un placebo (N = 123). La mediana de duración del tratamiento fue de 4,5 meses en el grupo de Votrient® y de 1,9 meses en el grupo del placebo. Las reacciones adversas se listan a continuación según la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA.

**Resumen de las reacciones adversas encontradas a partir de los estudios clínicos**

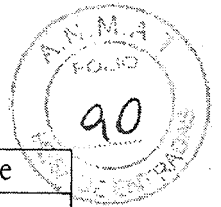
Las reacciones adversas encontradas a partir de los estudios clínicos (Tabla 4) se listan según la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA. Además, la correspondiente categoría de frecuencia para cada una de las reacciones adversas se encuentra basada en la convención (CIOMS III): muy frecuente (≥1/10); frecuente (≥1/100 a <1/10); poco frecuente (≥1/1000 a <1/100); rara (≥1/10000 a <1/1000); muy rara (<1/10000).

**Tabla 4 Reacciones adversas, por clase de órgano, aparato o sistema y frecuencia, notificadas en los estudios en pacientes con CCR (VEG105192) y SPB (VEG110727).**

Reacción adversa	Clasificación por frecuencia	
	CCR n = 290	SPB n = 240
Neoplasmas benignos, malignos e inespecíficos (incluye quistes y pólipos)		
Dolor tumoral	♦	Muy Frecuente
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		
Neutrocitopenia	Frecuente	♦
Trombocitopenia	Frecuente	♦
Trastornos endocrinos		
Hipotiroidismo*	Frecuente	Frecuente
Trastornos del metabolismo y nutricionales		
Anorexia	Muy frecuente	Muy frecuente
Disminución de peso	Frecuente	Muy frecuente
Trastornos del sistema nervioso		
Mareo	♦	Muy frecuente

Novartis  
 Farm. Sandoz Imritsan  
 IE-2017-30227715-APN-~~DERM~~#ANMAT  
 Autorizada





Disgeusia	Frecuente	Muy frecuente
Cefalea	Muy frecuente	Muy frecuente
Insomnio	♦	Frecuente
Ictus isquémico*	Poco Frecuente	Poco Frecuente
Accidente isquémico transitorio*	Frecuente	♦
<b>Trastornos cardíacos</b>		
Disfunción cardíaca (como una reducción de la fracción de eyección e insuficiencia cardíaca congestiva)*	Poco Frecuente	Frecuente
Bradicardia (asintomática)	Muy frecuente†	Muy frecuente†
Infarto de miocardio*	Poco Frecuente	Frecuente
Isquemia miocárdica*	Frecuente	♦
Prolongación del intervalo QT*	Frecuente	Frecuente
Taquicardia ventricular Torsade de Pointes	Poco Frecuente	♦
<b>Trastornos vasculares</b>		
Hemorragia cerebral*	Poco Frecuente	Poco Frecuente
Epistaxis	Frecuente	Frecuente
Hemorragia digestiva*	Frecuente	Frecuente
Hematuria	Frecuente	Poco Frecuente
Hipertensión*	Muy frecuente	Muy frecuente
Hemorragia pulmonar*	Poco Frecuente	Frecuente
Eventos tromboembólicos venosos*	Frecuente	Frecuente
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>		
Tos	♦	Muy frecuente
Distonia	Frecuente	Frecuente
Disnea	♦	Muy frecuente
Neumotórax	♦	Frecuente
<b>Trastornos gastrointestinales</b>		
Dolor abdominal	Muy frecuente	Muy frecuente
Diarrea	Muy frecuente	Muy frecuente
Dispepsia	Frecuente	Frecuente
Perforación gastrointestinal*	Poco Frecuente	♦
Fistula gastrointestinal*	Poco Frecuente	Poco Frecuente
Aumento de la lipasa	Frecuente‡	♦
Náuseas	Muy frecuente	Muy frecuente
Estomatitis	♦	Muy frecuente

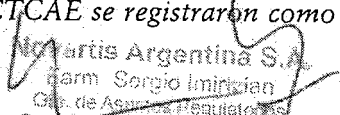


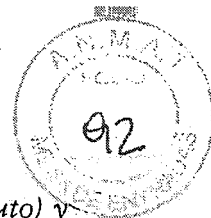
Vómitos	Muy frecuente	Muy frecuente
<b>Trastornos hepatobiliares</b>		
Aumento de la alanina-aminotransferasa*	Muy frecuente	Frecuente
Aumento de la aspartato-aminotransferasa*	Muy frecuente	Frecuente
Función hepática anómala*	Frecuente	♦
Hiperbilirrubinemia*	Frecuente	Poco Frecuente
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>		
Alopecia	Frecuente	Muy frecuente
Sequedad de piel	♦	Frecuente
Erupción exfoliativa	♦	Muy frecuente
Despigmentación del cabello	Muy frecuente	Muy frecuente
Trastornos en las uñas	♦	Frecuente
Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar	Frecuente	Muy frecuente
Erupción	Frecuente	Poco Frecuente
Despigmentación de la piel	Frecuente	Muy frecuente
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>		
Artromialgias	♦	Muy frecuente
Mialgia	♦	Muy frecuente
<b>Trastornos renales y urinarios</b>		
Proteinuria*	Frecuente	Poco Frecuente
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>		
Astenia	Muy frecuente	Poco Frecuente
Dolor torácico*	Frecuente	Muy frecuente
Escalofríos	♦	Frecuente
Fatiga	Muy frecuente	Muy frecuente
Edema periférico	♦	Muy frecuente
Visión borrosa	♦	Frecuente

\*Ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES.

♦No se consideró que el evento adverso tuviese una relación causal con Votrient® en el estudio clínico fundamental de esta indicación.

Nota: los datos analíticos que cumplían los criterios del CTCAE se registraron como eventos adversos a juicio del investigador

  
 Germa Argentina S.A.  
 Germán Sergio Imirzian  
 Cof. de Asesoría Reguladora  
 CIP-2017-30227/15-APN-DERM#ANMAT



†Frecuencia basada en la determinación de la frecuencia cardíaca (<60 latidos por minuto) y no en las notificaciones de eventos adversos. Una búsqueda en la base de datos de seguridad de Votrient® se ha revelado que los casos de bradicardia sintomática son raros.

‡En el CCR la categoría de frecuencia se basa en los datos del estudio complementario VEG102616 de un solo grupo.

La neutrocitopenia, la trombocitopenia y el síndrome de eritrodisestesia palmoplantar se observaron con más frecuencia en los pacientes de ascendencia asiática.

En la tabla 5 se presentan las anomalías analíticas que se produjeron en el 15% o más de los pacientes que recibieron Votrient® en el estudio fundamental en pacientes con CCR. Los grados se basan en los CTCAE del NCI.

Tabla 5 Anomalías analíticas que se produjeron en el 15% o más de los pacientes que recibieron Votrient® y con más frecuencia que en el grupo del placebo (VEG105192).

Parámetros	Votrient® (N = 290)			Placebo (N = 145)		
	Todos los grados %	Grado 3 %	Grado 4 %	Todos los grados %	Grado 3 %	Grado 4 %
<b>Hematológicas</b>						
Leucocitopenia	37	0	0	6	0	0
Neutrocitopenia	34	1	<1	6	0	0
Trombocitopenia	32	<1	<1	5	0	<1
Linfocitopenia	31	4	<1	24	1	0
<b>Bioquímica</b>						
Aumento de la ALAT	53	10	2	22	1	0
Aumento de la ASAT	53	7	<1	19	<1	0
Aumento de la glucemia	41	<1	0	33	1	0
Aumento de la bilirrubina total	36	3	<1	10	1	<1
Reducción del fósforo	34	4	0	11	0	0
Reducción del calcio	33	1	1	26	1	<1
Reducción del sodio	31	4	1	24	4	1
Aumento del potasio	27	4	<1	23	5	0
Aumento de la creatinina	26	0	<1	25	<1	0
Reducción del magnesio	26	<1	1	14	0	0
Reducción de la glucemia	17	0	<1	3	0	0

Novartis Argentina S.A.  
 Dr. Sergio Imirrelean  
 IF-2019/30227/15-APN/DERM#ANMAT  
 Codirector Técnico - M.N. Prof.  
 Apoderado



En la tabla 6 se presentan las anomalías analíticas que se produjeron en el 15% o más de los pacientes que recibieron pazopanib en el estudio fundamental en pacientes con SPB. Los grados se basan en los CTCAE del NCI.

Tabla 6 Anomalías analíticas que se produjeron en el 15% o más de los pacientes que recibieron Votrient® y con más frecuencia que en el grupo del placebo (VEG110727)

Parámetros	Votrient® (N = 240)			Placebo (N = 123)		
	Todos los grados %	Grado 3 %	Grado 4 %	Todos los grados %	Grado 3 %	Grado 4 %
<b>Hematológicas</b>						
Leucocitopenia	44	1	0	15	0	0
Neutrocitopenia	33	4	0	7	0	0
Trombocitopenia	36	3	<1	6	0	0
Linfocitopenia	43	10	0	36	9	2
Anemia	27	5	2	23	<1	<1
<b>Bioquímica</b>						
Aumento de la FAL	32	3	0	23	<1	0
Aumento de la ALAT	46	8	2	18	2	<1
Aumento de la ASAT	51	5	3	22	2	0
Reducción de la albumina	34	<1	0	21	0	0
Aumento de la glucemia	45	<1	0	35	2	0
Aumento de la bilirrubina total	29	1	0	7	2	0
Reducción del sodio	31	4	0	20	3	0
Aumento del potasio	16	1	0	11	0	0

Se han identificado las siguientes reacciones adversas con posterioridad a la concesión de la autorización de Votrient®, que incluyen desde eventos adversos procedentes de notificaciones espontáneas de casos hasta eventos adversos graves de estudios que están actualmente en curso, de estudios de farmacología clínica y de estudios exploratorios en indicaciones no autorizadas

#### Reacciones adversas identificadas durante el uso post-aprobación del producto

##### Infecciones e infestaciones

Novartis Argentina S.A.  
Farm. Sergio Inirtzián  
Gte. de Asesoría Reguladora  
Instituto Tecnológico - M.S. 11521

IF-2017-3022715-APN-DERM#ANMAT



*Frecuentes* Infecciones (con o sin neutrocitopenia; ver “ADVERTENCIAS” y “PRECAUCIONES”)

#### Trastornos de la sangre y del sistema linfático

*Infrecuentes* Policitemia

*Poco frecuentes* Microangiopatía trombótica (que abarca la púrpura trombocitopénica y el síndrome urémico hemolítico, ver “ADVERTENCIAS” y “PRECAUCIONES”)

#### Trastornos del sistema nervioso

*Raros* Síndrome de encefalopatía posterior reversible (ver “ADVERTENCIAS” y “PRECAUCIONES”).

#### Trastornos gastrointestinales

*Frecuentes* Flatulencia

*Poco frecuentes* Pancreatitis

#### Trastornos hepatobiliares

*Frecuentes* Aumento de la  $\gamma$ -glutamyl-transferasa

#### Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

*Muy frecuentes* Artralgia

*Frecuentes* Espasmos musculares

#### Trastornos oculares

*Poco frecuentes* Desprendimiento o desgarro de la retina

#### Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

*Raros* Neumopatía intersticial/neumonitis (ver “ADVERTENCIAS” y “PRECAUCIONES”)

#### Información para profesionales médicos

El producto Votrient® cuenta con un Plan de Gestión de Riesgos cuya finalidad es garantizar la seguridad y protección de los pacientes, promoviendo el uso del producto de acuerdo a las recomendaciones de Novartis.

#### SOBREDOSIFICACIÓN

Dosis diarias superiores a 2.000 mg de Votrient® han sido evaluadas en estudios clínicos. 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.

Novartis Argentina S.A.  
 Calle Comercio 1000  
 Ciudad de Buenos Aires  
 IF-2017-30227715-APN-DERM#ANMAT  
 Director Técnico - M.N. 11521  
 Apoderado

**ORIGINAL**



*Síntomas y signos*

No existe experiencia suficiente acerca de la sobredosificación con Votrient®.

*Tratamiento*

El tratamiento debe realizarse según lo clínicamente indicado o siguiendo las recomendaciones de los centros nacionales de toxicología, cuando se encuentren disponibles. No se espera que la hemodiálisis acelere la eliminación de pazopanib, porque el pazopanib no posee una excreción renal significativa y se encuentra en gran porcentaje unido a proteínas plasmáticas.

*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*

**CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO**

Conservar a menos de 30°C.

**Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños**

**PRESENTACIONES**

Envases conteniendo 30 y 60 comprimidos recubiertos.

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

®Marca Registrada

Elaborado en: Glaxo Operations UK Limited – Ware, Inglaterra.

Acondicionado en: Glaxo Wellcome S.A. – Burgos, España.

Novartis Argentina S.A.

Ramallo 1851 - C1429DUC - Buenos Aires, Argentina.

Director Técnico: Dr. Lucio Jeroncic - Químico, Farmacéutico.

Centro de Atención de Consultas Individuales (CACI): 0800-777-1111

[www.novartis.com.ar](http://www.novartis.com.ar)

Este medicamento es libre de Gluten.



CDS: 18/Ago/2017

Tracking number: 2017-PSB/GLC-0891-s

Novartis Argentina S.A.  
Farm. Sergio Imirtzian  
Gte. de Asuntos Regulatorios  
Codirector Técnico - M.N. 11027  
Aprobado

IF-2017-30227715-APN-DERM#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2017 - Año de las Energías Renovables

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:** IF-2017-30227715-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES  
Martes 28 de Noviembre de 2017

**Referencia:** prospectos 12945-17-5 certif 55896

---

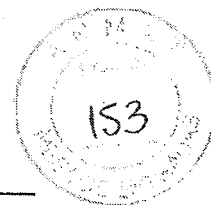
El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 28 pagina/s.

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: 2017.11.28 16:21:14 -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: 2017.11.28 16:21:15 -03'00'

ORIGINAL



Novartis

INFORMACION PARA EL PACIENTE

**VOTRIENT®  
PAZOPANIB**

Comprimidos recubiertos  
Venta bajo receta archivada

Industria Inglesa

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar 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.  
Este medicamento se le ha recetado solamente a usted. No lo utilice para otras enfermedades y no debe dárselo a otras personas. Puede perjudicarlos aunque tengan los mismos síntomas que usted.  
Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de reacciones adversas que no aparecen en este prospecto.

**FÓRMULA**

Cada comprimido recubierto de Votrient® 200 mg contiene:  
Clorhidrato de pazopanib (como 200 mg de base libre de pazopanib).....216,7 mg  
Excipientes: celulosa microcristalina 64,1 mg; glicolato sódico de almidón 21,2 mg; povidona K30 16,0 mg; estearato de magnesio 2,1 mg; opadry rosa YS-1-14762-A 9,6 mg.

Cada comprimido recubierto de Votrient® 400 mg contiene:  
Clorhidrato de pazopanib (como 400 mg de base libre de pazopanib).....433,4 mg  
Excipientes: celulosa microcristalina 128,1 mg; glicolato sódico de almidón 42,4 mg; povidona K30 32,0 mg; estearato de magnesio 4,2 mg; opadry blanco YS-1-7706-G 19,2 mg.

**En este prospecto**

- ¿Qué es Votrient® y para qué se utiliza?
- ¿Qué necesita saber antes y durante el tratamiento con Votrient®?
- ¿Cómo tomar Votrient®?
- Posibles efectos adversos
- ¿Cómo conservar Votrient®?
- Presentaciones
- ¿Qué es Votrient® y para qué se utiliza?

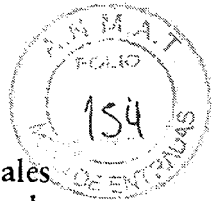
**¿Qué es Votrient®?**

Votrient® se presenta en comprimidos recubiertos de 200 mg y 400 mg que contienen la sustancia activa pazopanib, que pertenece al grupo de medicinas llamadas inhibidores de proteínas quinasas.

**¿Para qué se utiliza Votrient®?**

Novartis Argentina S.A.  
Firm: Sergio Imirtzian  
Gle de Asunios Consultorio  
CPL 2017-30227814-APN-DERM#ANMAT  
Aprobado





Votrient® se utiliza como tratamiento único para el carcinoma de células renales avanzado o metastásico (que se ha diseminado a otros órganos), que es una forma de cáncer de riñón que provoca alteraciones cancerosas en las células de los túbulos renales. Impide la actividad de un grupo especial de proteínas que participan en el crecimiento y la diseminación de las células cancerosas.

Votrient® se utiliza como tratamiento único para algunas formas avanzadas de sarcoma de partes blandas, que es un tipo de cáncer que afecta los tejidos conjuntivos del organismo. Puede aparecer en los músculos, los vasos sanguíneos, el tejido adiposo o en otros tejidos que sostienen, rodean y protegen los órganos.

¿Cómo funciona *Votrient*®?

*Votrient*® actúa previniendo la actividad de proteínas involucradas en el crecimiento y diseminación de células cancerosas.

¿Qué necesita saber antes y durante el tratamiento con *Votrient*®?

Siga cuidadosamente todas las instrucciones de su médico. Pueden ser diferentes de la información contenida en este prospecto.

No tome *Votrient*®

- Si es alérgico a pazopanib o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento

Consulte con su médico si cree que esto puede sucederle. No tome *Votrient*®.

#### *Advertencias y precauciones*

Si alguno de los siguientes casos le aplica, dígaselo a su médico antes de tomar *Votrient*®:

- Si tiene una enfermedad del corazón.
- Si tiene una enfermedad del hígado.
- Si ha tenido insuficiencia cardíaca o un infarto de miocardio.
- Si ha tenido un colapso pulmonar previo.
- Si ha tenido problemas de coágulos sanguíneos en una vena o en un pulmón.
- Si ha tenido problemas de estómago o de intestino como *perforación* (agujero) o *fístula* (pasajes anormales que se forman entre algunas partes del intestino).
- Si ha tenido problemas de tiroides.
- Si va a someterse o se ha sometido recientemente a una intervención quirúrgica o dental.

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

*Toma de otros medicamentos (interacciones con otros productos medicinales incluyendo vacunas o productos biológicos)*

Antes de tomar *Votrient*® informe a su médico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento. Entre estos se

IF-2017-30227814-APN-DERM#ANMAT  
 Oficina de Asuntos Regulatorios  
 Codirector Técnico - M.N. 11521  
 Apoderado



incluyen las plantas medicinales y los medicamentos adquiridos sin receta, ya que pueden interactuar con Votrient®.

Algunos medicamentos pueden afectar al funcionamiento de Votrient® o aumentar la probabilidad de que sufra efectos adversos. Votrient® también puede afectar al funcionamiento de otros medicamentos. Entre estos se incluyen:

- claritromicina, ketoconazol, itraconazol, 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.

Pregunte a su médico si no está seguro que el medicamento que esté tomando se encuentre en la lista anterior.

#### *Toma de Votrient® con alimentos y bebidas*

Votrient® es afectado por el consumo de alimentos. Es importante tomar Votrient® con el estómago vacío o dos horas después de la comida o una hora antes de la comida.

No beba zumo de pomelo mientras esté en tratamiento con Votrient®, ya que esto puede aumentar la probabilidad de aparición de efectos adversos.

#### *Monitoreo durante el tratamiento con Votrient®*

Mientras está recibiendo Votrient® su médico le extraerá muestras de sangre para detectar posibles problemas de hígado o de la tiroides. También puede recoger muestras de sangre y orina para comprobar si sufre algún problema de riñones. Además, le tomará la presión arterial y le hará electrocardiogramas (ECG) periódicamente para comprobar la conducción eléctrica del corazón.

Asimismo, le examinará las heridas de las intervenciones quirúrgicas o dentales para saber si cicatrizan correctamente.

#### *Embarazo y lactancia*

Si está embarazada o en período de lactancia, si cree que puede estar embarazada o planea estarlo, hable con su médico sobre los riesgos y beneficios de tomar Votrient®.

Su médico discutirá con usted los potenciales riesgos de tomar Votrient® mientras está embarazada o en período de lactancia.

No se recomienda la lactancia durante el tratamiento con Votrient®. Consulte a su médico para que le asesore.

#### *Mujeres en edad reproductiva y pacientes varones*

Novartis Argentina S.A.  
 Dr. Sergio Iribizian  
 Director de Regulación  
 IF-2017-30227814-APN-DERM#ANMAT

ORIGINAL



Utilice un método anticonceptivo fiable para evitar quedarse embarazada mientras toma Votrient® y durante las dos semanas siguientes a la suspensión del tratamiento con Votrient®.

Los pacientes varones (incluidos los que han tenido una vasectomía) con pareja sexual que está embarazada, con sospecha de embarazo o en edad fértil, deben usar preservativo durante las relaciones sexuales mientras estén usando Votrient® y durante al menos 2 semanas después de la última dosis del fármaco.

Si usted queda embarazada o piensa que puede estarlo, dígame a su médico de inmediato.

#### *Conducción y uso de máquinas*

Evite conducir o utilizar máquinas a menos que se encuentre bien.

#### **¿Cómo tomar Votrient®?**

**Siempre tome este medicamento siguiendo exactamente las instrucciones indicadas por su médico. Consulte a su médico si tiene dudas.**

#### *Cantidad de Votrient® que hay que tomar*

La dosis normal es de 800 mg de Votrient® tomados una vez al día. Su médico puede decidir darle dos comprimidos de 400 mg o bien cuatro de 200 mg para alcanzar la dosis de 800 mg.

#### *Cómo y cuándo tomar Votrient®*

Trague los comprimidos enteros con agua, uno tras otro, aproximadamente a la misma hora cada día.

No rompa ni triture los comprimidos, ya que afectaría la absorción del medicamento y puede aumentar la probabilidad de que se produzcan efectos adversos.

Es importante que tome Votrient® con el estómago vacío, o al menos una hora antes o dos horas después de una comida.

En función de su respuesta al tratamiento, su médico puede recomendar ajustarle la dosis del tratamiento o interrumpir su administración temporalmente.

#### *Si olvida tomar Votrient®*

No tome una dosis doble para compensar la dosis olvidada. Si olvida tomar una dosis, tome la siguiente dosis cuando corresponda.

#### *Si toma más Votrient® del que debe*

Si toma más Votrient® del que debe tiene más probabilidades de sufrir efectos adversos.

Consulte a su médico o farmacéutico para que le asesore. **Si es posible, muestreles el**

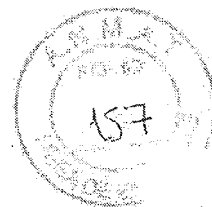
Novartis Argentina S.A.

Farm. Serravallo

Carretera Buenos Aires - Mendoza, 1152

IF-2017-30227814-APN-DERM#ANMAT

ORIGINAL



envase de Votrient®.

*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*

*Si deja de tomar Votrient®*

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

Si tiene alguna pregunta acerca del uso de este medicamento, consulte con su médico.

### Posibles efectos adversos

Al igual que con todos los medicamentos, los pacientes tratados con Votrient® pueden experimentar efectos adversos, aunque no todos los sufran.

*Algunos efectos adversos pueden ser serios*

Dígale a su médico inmediatamente si usted experimenta algunos de los efectos adversos listados debajo durante su tratamiento con Votrient® ya que pueden resultar en una amenaza para la vida e incluso fatales.

- **Signos de problemas hepáticos (función anormal del hígado, falla hepática),** los cuales pueden incluir: coloración amarilla de la piel o del blanco de los ojos (*ictericia*), coloración oscura de la orina, cansancio, náuseas y/o vómitos, pérdida de apetito, dolor en el lado derecho de la zona del estómago (abdomen), presencia de moretones.
- **Signos de repentino y severo aumento de la presión arterial (crisis hipertensiva)** los cuales puede incluir: dolor severo en el pecho, dolor de cabeza severo, visión borrosa, confusión, náuseas y/o vómitos, ansiedad severa, dificultades en la respiración, convulsiones, desmayos.
- **Signos de hinchazón cerebral (síndrome de encefalopatía posterior reversible, síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible)** los cuales pueden incluir: pérdida del habla, ceguera o cambios en la visión, convulsiones, confusión, dolor de cabeza, falta de energía, presión arterial elevada.
- **Signos de inflamación pulmonar (enfermedad pulmonar intersticial, neumonitis)** los cuales pueden incluir: tos que persiste, dificultades en la respiración.
- **Signos de problemas cardíacos tales como ritmo anormal del corazón (prolongación del intervalo QT, Torsade de Pointes), disfunción/falla cardíaca, ataque cardíaco,** los cuales pueden incluir: latido acelerado o irregular, aleteo rápido del corazón, desmayos, dolor o presión en el pecho, dolor en los brazos, espalda, cuello o mandíbula, dificultades en la respiración, hinchazón de las piernas.
- **Signos de derrame,** los cuales pueden incluir: entumecimiento o debilidad en un lado del cuerpo, problemas en el habla, dolor de cabeza, mareos.

Farm. Sergio Imizzen  
Regulador  
1F-2017-30227814-APN-DERM#ANMAT  
Aprobado



- Signos de coágulos sanguíneos en las venas, especialmente en las piernas (trombosis venosa profunda), el cual puede también trasladarse a los pulmones (embolismo pulmonar) los cuales pueden incluir: dolor agudo en el pecho, dificultades en la respiración, respiración agitada, dolor en las piernas, hinchazón de los brazos o las manos o de las piernas o los pies.
- Signos de coágulos sanguíneos en los pequeños vasos sanguíneos de los riñones y el cerebro, acompañados de una disminución de los glóbulos rojos y de las células involucradas en la coagulación (microangiopatía trombótica), los cuales pueden incluir: aparición de moretones con facilidad, presión sanguínea elevada, fiebre, confusión, somnolencia, convulsiones, disminución en la producción de orina.
- Signos de sangrado (hemorragias) los cuales pueden incluir: sangrado en las heces, heces oscuras, sangre en la orina, dolor de estómago, toser y/o vomitar sangre.
- Signos de desgarro en el estómago o la pared intestinal (perforación) o de desarrollo de una conexión anormal entre dos segmentos del tracto digestivo (fistula), los cuales pueden incluir: severo dolor estomacal, náuseas y/o vómitos, fiebre, supuración sanguinolenta o con mal olor (pus) de una abertura en el área del estómago (abdomen) o cercana al ano.
- Signos de infecciones (las cuales pueden ser serias) que pueden incluir: fiebre, síntomas similares a la gripe como tos, cansancio, dolores corporales que persisten, dificultad en la respiración y/o sibilancias, dolor al orinar, cortes, raspaduras o heridas que están coloradas, con temperatura elevada, inflamadas y dolorosas.

#### *Posibles efectos adversos*

Posibles efectos adversos están incluidos en siguiente lista. Si estos efectos adversos se tornan severos, consulte con su médico.

#### *Muy frecuentes*

Pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas:

- Pérdida de energía.
- Diarrea.
- Náuseas o vómitos.
- Pérdida de peso.
- Hipertensión.
- Pérdida de apetito.
- Cambios en el color del cabello.
- Disminución en la concentración de albúmina (una proteína que se encuentra en la sangre).
- Dolor tumoral.
- Dolor o malestar estomacal.
- Alteraciones del gusto.
- Dolor de cabeza.
- Dolor en los huesos, los músculos, los ligamentos, las articulaciones y los tendones.
- Dolor muscular.

Novartis Argentina S.A.  
Farm. Sandoz  
Instituto Argentino de Normalización y Certificación  
Regulatorio  
IF-2017-30227814-APN-DERM#ANMAT  
Al Gobierno



- Dificultades respiratorias.
- Incremento de algunas sustancias (enzimas) producidas por el hígado.
- Erupción cutánea, posiblemente con descamación de la piel
- Tos.
- Reducción de la fuerza muscular.
- Debilidad / falta de energía (astenia).
- Hinchazón de las manos, los tobillos y los pies.
- Reducción de la frecuencia cardíaca.
- Caída o fragilidad inusual del cabello.
- Decoloración de la piel.
- Mareos.
- Úlceras en la boca / inflamación de la mucosa bucal (*estomatitis*).
- Una reacción en la piel o dolor en las palmas de las manos o las plantas de los pies (por ejemplo, hormigueo, entumecimiento, dolor, inflamación o enrojecimiento).
- Dolor torácico.

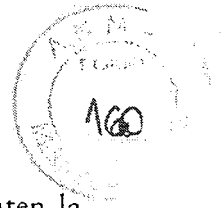
### Frecuentes

Pueden afectar hasta a 1 de cada 10 personas:

- Hipotiroidismo.
- Proteinuria (proteínas en la orina).
- Trastornos del sueño
- El corazón deja de bombear sangre suficiente (*disfunción cardíaca*).
- Disminución del número de células involucradas en la coagulación de la sangre (*trombocitopenia*).
- Hemorragias nasales.
- Ronquera.
- Dispepsia (empacho).
- Incremento de la bilirrubina (una sustancia producida por el hígado).
- Espasmos musculares.
- Sequedad de piel.
- Flatulencia.
- Escalofríos.
- Dolor torácico, dificultades respiratorias, dolor en las piernas e hinchazón de las piernas y los pies. Pueden ser signos de un coágulo sanguíneo en el organismo (*tromboembolismo, incluyendo trombosis venosa profunda*). Si el coágulo se rompe puede llegar a los pulmones (embolismo pulmonar) y provocarle la muerte.
- Aumento de la  $\gamma$ -glutamyl-transferasa (una enzima hepática).
- Función hepática anómala.
- Visión borrosa.
- Reducción del número de glóbulos blancos (neutropenia).
- Trastornos en las uñas.
- Sangre en la orina.
- Aumento de la lipasa (una enzima del páncreas).
- Sangrado severo (hemorragias) en el tracto digestivo (estómago e intestino).

IF-2017-30227814-APN-DERM#ANMAT

Apoderado



- Colapso repentino de un pulmón (neumotórax).
- Infecciones, con o sin cambios en los glóbulos blancos (células que combaten la infección).
- Alteraciones en la conducción eléctrica del corazón (prolongación del intervalo qt).
- Infarto de miocardio.
- Hemorragia grave en los pulmones.
- Reducción del riego sanguíneo del corazón (*angina de pecho*).
- Reducción temporal del riego sanguíneo del cerebro (*accidente isquémico transitorio*).

Efectos adversos frecuentes que pueden manifestarse en los análisis de sangre u orina:

#### *Poco frecuentes*

Pueden afectar hasta a 1 de cada 100 personas:

- Sangrado severo en el cerebro.
- Conexión anómala entre diferentes partes del tubo digestivo (*fístula*).
- Ictus.
- Inflamación del páncreas (*pancreatitis*).
- Un orificio en el tubo digestivo (*perforación*).
- Un aleteo rápido y peligroso del corazón (*taquicardias ventriculares en "torsade de pointes"*)
- Aumento anormal de la concentración de hemoglobina en la sangre.
- Desprendimiento o desgarro de la capa interna de la parte posterior del ojo (desprendimiento o desgarro de retina). Puede conllevar visión borrosa o deficiencia visual.
- Coágulos sanguíneos acompañados de una reducción de los glóbulos rojos y las células que participan en la coagulación. Los coágulos pueden dañar órganos como el cerebro y los riñones (*microangiopatía trombótica*).
- Insuficiencia hepática
- Un aumento repentino y severo de la presión arterial que puede ser mortal (*crisis hipertensiva*).

#### *Raros*

Pueden afectar hasta a 1 de cada 1000 personas:

- Inflamación del pulmón.
- Inflamación del cerebro que puede asociarse a hipertensión, dolores de cabeza, pérdida del habla o de la visión y convulsiones que puede provocar la muerte.

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es severo o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

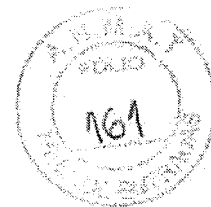
¿Cómo conservar Votrient®?

Conservar a menos de 30°C.

Mantener fuera del alcance y vista de los niños

Novartis Argentina S.A.  
 Calle 14 de Julio 1150  
 Ciudad de Buenos Aires, Argentina  
 IF-2017-30227814-APN-DERM#ANMAT

ORIGINAL



**Presentaciones**

Envases conteniendo 30 y 60 comprimidos recubiertos.

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

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud - Certificado N° 55.896  
©Marca Registrada

Elaborado en: Glaxo Operations UK Limited – Ware, Inglaterra.  
Acondicionado en: Glaxo Wellcome S.A. – Burgos, España.

Novartis Argentina S.A.

Ramallo 1851 - C1429DUC - Buenos Aires, Argentina.

Director Técnico: Dr. Lucio Jeroncic - Químico, Farmacéutico.

Centro de Atención de Consultas Individuales (CACI): 0800-777-1111  
[www.novartis.com.ar](http://www.novartis.com.ar)

Este medicamento es libre de Gluten.



BPL: 18/Ago/2017

Tracking number: 2017-PSB/GLC-0891-s

*[Handwritten Signature]*  
Novartis Argentina S.A.  
Farm. Glaxo Wellcome  
- Cte. de Asuntos Regulatorios  
Codirector Técnico - M.N. 11521  
Apoderado

IF-2017-30227814-APN-DERM#ANMAT





República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2017 - Año de las Energías Renovables

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:** IF-2017-30227814-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES  
Martes 28 de Noviembre de 2017

**Referencia:** inf pacientes 12945-17-5 certif 55896

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 9 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=CUIIT 30715117564  
Date: 2017.11.28 16:21:30 -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=CUIIT  
30715117564  
Date: 2017.11.28 16:21:30 -03'00'