



**República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional**  
2019 - Año de la Exportación

**Disposición**

**Número:** DI-2019-2511-APN-ANMAT#MSYDS

CIUDAD DE BUENOS AIRES  
Miércoles 20 de Marzo de 2019

**Referencia:** EX-2018-43376765-APN-DGA#ANMAT

---

VISTO el EX-2018-43376765-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

**CONSIDERANDO:**

Que por las presentes actuaciones la firma MICROSULES DE ARGENTINA S.A. DE S.C.I.I.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada MAVERICK 200 – 400 / PAZOPANIB, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, PAZOPANIB 200 mg – PAZOPANIB 400 mg; aprobada por Certificado N° 57.610.

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

Que por Disposición A.N.M.A.T. N° 680/13 se adoptó el SISTEMA DE GESTION ELECTRONICA CON FIRMA DIGITAL para el trámite de SOLICITUD DE INSCRIPCION EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM) encuadrada en el Artículo 3° del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993) para ingredientes activos (IFA'S) de origen sintético y semisintético, otorgándose certificados firmados digitalmente.

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 sus modificatorios.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma MICROSULES DE ARGENTINA S.A. DE S.C.I.I.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada MAVERICK 200 – 400 / PAZOPANIB, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, PAZOPANIB 200 mg – PAZOPANIB 400 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2019-04501739-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Extiéndase por la Dirección de Gestión de Información Técnica, el Certificado actualizado N° 57.610, consignando lo autorizado por el artículo precedente, cancelándose la versión anterior.

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

EX-2018-43376765-APN-DGA#ANMAT

Digitally signed by BELLOSO Waldo Horacio  
Date: 2019.03.20 14:11:30 ART  
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Waldo HORACIO BELLOSO  
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=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA,  
serialNumber=CUIT 20715117584  
Date: 2019.03.20 14:11:37 -03'00'

## PROYECTO DE PROSPECTO INTERNO

Industria Argentina

**PEREZE 200 - 400**

**PAZOPANIB 200 mg – 400 mg**

Comprimidos recubiertos

Venta Bajo Receta Archivada

### Composición

Cada comprimido recubierto de **PEREZE 200** contiene:

Pazopanib (como clorhidrato) 200 mg

Excipientes: Glicolato sódico de almidón, Povidona K 30, Estearato de magnesio,

Celulosa microcristalina, Alcohol polivinílico/dióxido de titanio/PEG 3000/talco

Amarillo ocaso, laca aluminica c.s.p. 1 comprimido recubierto

Cada comprimido recubierto de **PEREZE 400** contiene:

Pazopanib (como clorhidrato) 400 mg

Excipientes: Glicolato sódico de almidón, Povidona K 30, Estearato de magnesio,

Celulosa microcristalina, Alcohol polivinílico/dióxido de titanio/PEG 3000/talco

Amarillo ocaso, laca aluminica c.s.p. 1 comprimido recubierto

### ACCIÓN TERAPÉUTICA

Agente antineoplásico, Inhibidor de proteinkinasa. Código ATC: L01XE11.

### INDICACIONES

*Carcinoma de Células Renales (CCR)*

Está indicado para el tratamiento de primera línea de 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)*

Está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con determinados subtipos de Sarcoma de tejidos Blandos (STB) avanzado que han recibido previamente tratamiento con quimioterapia para tratar su enfermedad metastásica o en aquellos

pacientes cuya enfermedad ha progresado en los 12 meses posteriores al tratamiento neo-adyuvante y/o adyuvante.

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

#### **ACCION FARMACOLÓGICA**

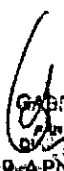
Pazopanib administrado por vía oral, es un potente inhibidor de tirosin kinasa (ITK) que inhibe múltiples Receptores del Factor de Crecimiento Endotelial Vascular (VEGFR)-1, -2 y -3, inhibe los receptores del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR)- $\alpha$  y - $\beta$ , e inhibe el receptor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

#### **Farmacocinética**

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

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

La administración de un comprimido triturado de 400 mg de pazopanib aumentó el  $ABC_{(0-72)}$  en un 46 % y la  $C_{max}$  aproximadamente 2 veces y disminuyó la  $t_{max}$  aproximadamente 2 horas en comparación con la administración de un comprimido

  
GABRIEL GAEZ  
FARMACÉUTICO  
DIPLOMADO

IF-2019-03509029-APN-DEARVIA/MT

entero. Estos resultados indican que la biodisponibilidad y la velocidad de absorción oral de pazopanib aumentan tras la administración de comprimidos triturado en relación con la administración de comprimidos enteros.

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

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

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

#### *Poblaciones especiales*

**Insuficiencia renal:** los resultados indican que menos del 4 % de la dosis de pazopanib administrada oralmente se excreta en la orina como pazopanib y metabolitos. No se requieren ajustes de la dosis en pacientes con clearance de creatinina superior a 30 ml/min. Se recomienda tener precaución en los pacientes con clearance de creatinina inferior a 30 ml/min debido a que no hay experiencia del uso de pazopanib en esta población de pacientes

#### **Insuficiencia hepática:**

La mediana de la  $C_{max}$  y el  $AUC_{(0-24 h)}$  de pazopanib en estado estacionario en los pacientes con alteraciones leves de los parámetros hepáticos (definidas como valores normales de bilirrubina y cualquier grado de elevación de ALT) o elevación de los valores de bilirrubina de hasta 1,5 veces el LSN independientemente de los

GABRIEL CAEZ  
SECRETARIO DE SALUD  
MINISTERIO DE SALUD

IF-2018-04399039-APN-DEMANI/MAT

valores de ALT después de la administración de 800 mg una vez al día es similar a la mediana en los pacientes con función hepática normal. En pacientes con alteraciones leves de las pruebas hepáticas en suero, la dosis recomendada es de 800 mg de pazopanib una vez al día.

En pacientes con insuficiencia hepática moderada (definida como una elevación de bilirrubina > 1,5 a 3 veces el LSN independientemente de los niveles de ALT) la dosis máxima tolerada (DMT) fue de 200 mg de pazopanib una vez al día. Los valores de la mediana de  $C_{max}$  y  $AUC_{(0-24)}$  en estado estacionario tras la administración de 200 mg de pazopanib una vez al día en pacientes con insuficiencia hepática moderada, fueron aproximadamente el 45 % y el 39 % respectivamente de los valores de las medianas correspondientes tras la administración de 800 mg una vez al día en pacientes con función hepática normal.

En base a los datos de seguridad y tolerabilidad, la dosis de pazopanib se debe reducir a 200 mg una vez al día en individuos con insuficiencia hepática moderada. No hay datos suficientes en pacientes con insuficiencia hepática severa (definida como bilirrubina total > 3 x LSN independientemente de los niveles de ALT) por lo que no está recomendado su uso en estos pacientes.

#### **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**

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

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

#### **Modificaciones de la dosis**

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

#### **Población pediátrica**

Pazopanib no se debe utilizar en niños menores de 2 años debido a motivos de seguridad relacionados con el desarrollo y maduración de órganos.

No se ha establecido la eficacia y seguridad de pazopanib en niños entre los 2 y los 18 años

  
MILICIA ARGENTINA  
S.A. de S.C.I.A.

IF-2019-03309039-APN-DEB/ANND/MT

#### Pacientes de edad avanzada

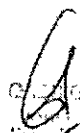
Los datos sobre el uso de pazopanib en pacientes de 65 años y mayores son limitados. En los estudios de pazopanib en CCR, no se observaron diferencias clínicamente significativas en la seguridad de pazopanib entre individuos de al menos 65 años e individuos más jóvenes. La experiencia clínica no ha identificado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

#### Insuficiencia renal

Es poco probable que la insuficiencia renal tenga un efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de pazopanib debido a la baja excreción renal de pazopanib y sus metabolitos. Por lo tanto, no se requiere ajustar la dosis en pacientes con un clearance de creatinina por encima de 30 ml/min. Se recomienda tener precaución en pacientes con un clearance de creatinina por debajo de 30 ml/min, al no tener experiencia con pazopanib en esta población de pacientes.

#### Insuficiencia hepática

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

  
GUSTAVO E. P.  
SECRETARIO DE ESTADO  
MINISTERIO DE SALUD  
GOBIERNO DE LA ARGENTINA  
SECRETARÍA DE REGULARIDAD

IF-2019-03399039-APN-DGAMV#ANMAT

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

#### Forma de administración

Pazopanib se debe tomar sin alimentos, al menos una hora antes o dos horas después de las comidas, se deben tomar enteros con agua y no se deben romper o triturarse. Si se pierde una dosis no debe ser tomada si faltan menos de 12 horas para la dosis siguiente.

#### **CONTRAINDICACIONES**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes

#### **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**


##### Efectos hepáticos

Se han notificado casos de insuficiencia hepática (incluyendo víctimas fatales) durante el uso de pazopanib. La administración de pazopanib a pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada debe realizarse con precaución y bajo una estrecha vigilancia. Se recomienda una dosis reducida de 200 mg de pazopanib una vez al día.

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

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

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

  
GABRIEL SAEZ  
FARMACIUM  
S.A. de S.O.U.S.A.  
MIRACU  
S.A. de S.O.U.S.A.

IF-2010-04309039-APN-DGRV#ANMAT



Los pacientes con elevaciones aisladas de transaminasas  $\leq 8$  X límite superior de la normalidad (LSN) pueden continuar el tratamiento con pazopanib con una monitorización semanal de la función hepática hasta que las transaminasas vuelvan al Grado 1 o a la situación inicial.

Los pacientes con las transaminasas  $> 8$  X LSN deben interrumpir el tratamiento con pazopanib hasta que vuelvan al Grado 1 o a la situación inicial. Si el beneficio potencial de reiniciar el tratamiento con pazopanib se considera mayor que el riesgo de hepatotoxicidad, se debe reiniciar el tratamiento con pazopanib con una dosis reducida y revisar los análisis del suero hepático semanalmente durante 8 semanas. Si después de reiniciar el tratamiento con pazopanib se repiten las elevaciones de transaminasas  $> 3$  X LSN, se debe interrumpir el tratamiento con pazopanib.

Si se producen simultáneamente elevaciones de las transaminasas  $> 3$  X LSN con elevaciones de bilirrubina  $> 2$  X LSN, se debe realizar un fraccionamiento de la bilirrubina. Si la bilirrubina directa (conjugada) es  $> 35$  % de la bilirrubina total, se debe interrumpir el tratamiento con pazopanib.

El uso concomitante de pazopanib y simvastatina incrementa el riesgo de elevaciones en la ALT y se debe realizar con precaución y estrecha vigilancia.

#### Hipertensión

En estudios clínicos con pazopanib, se han producido casos de hipertensión incluyendo crisis hipertensivas. La presión sanguínea debe estar bien controlada antes de iniciar y durante el tratamiento con pazopanib.

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

  
GABRIEL SAEZ  
Médico  
MICHORLI, ARGENTINA

IF-2018-02309039-APN-DEMANNUAT

valores elevados de presión arterial a pesar de la terapia antihipertensiva y la reducción de dosis de pazopanib.

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

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

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

#### Acontecimientos tromboembólicos arteriales

En los estudios clínicos con pazopanib se observaron casos de infarto de miocardio, accidente cerebrovascular isquémico y accidente isquémico transitorio. Se han observado eventos fatales. Se debe usar con precaución en pacientes que presenten un mayor riesgo de eventos trombóticos o quienes han tenido un evento dentro de los 6 meses previos.

#### Acontecimientos hemorrágicos

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

#### Perforaciones gastrointestinales y fístula

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

#### Cicatrización de heridas

No se han realizado estudios formales sobre el efecto de pazopanib en la cicatrización de heridas. Debido a que los inhibidores del Factor de Crecimiento del Endotelio Vascular (VEGF) pueden dificultar la cicatrización de heridas, el

GABRIEL CASER  
SECRETARÍA DE ESTADO  
MINISTERIO DE SALUD  
REPUBLICA ARGENTINA

IF-2019-04309039-APN-DESA/ANMAT

tratamiento con pazopanib debe interrumpirse durante al menos 7 días antes de una intervención quirúrgica programada. La decisión de reanudar el tratamiento con pazopanib después de la cirugía debe basarse en el juicio clínico de cicatrización adecuada. Se debe interrumpir el tratamiento con pazopanib en pacientes con dehiscencia de la herida.

#### Insuficiencia cardíaca

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

#### Hipotiroidismo

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

#### Proteinuria

En estudios clínicos con pazopanib se han notificado casos de de proteinuria. Se recomienda analizar los valores iniciales y realizar análisis de orina durante el tratamiento así como vigilar a los pacientes en caso de empeoramiento de la proteinuria. Se debe interrumpir el tratamiento con pazopanib en aquellos pacientes que desarrollen proteinuria de Grado 4 y/o síndrome nefrótico.

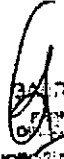
#### Infecciones

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

#### Interacciones

  
GABRIEL SÁEZ  
FARMACÓLOGO  
MÉDICO  
MICROSCOPISTA ARGENTINO  
S.A. DE S.O. 11

IF-2019-03309029-APN-DEB/WH/MIAT

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

Se debe evitar el tratamiento concomitante con inductores de CYP3A4 debido al riesgo de disminuir la exposición a pazopanib

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

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

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

#### **INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS**

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

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

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

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

La administración de 1.500 mg de lapatinib (sustrato e inhibidor débil de CYP3A4 y P-gp y potente inhibidor de BCRP) con 800 mg de pazopanib produjo un incremento de aproximadamente un 50% a un 60% en la media del ABC<sub>(0-24)</sub> y la C<sub>max</sub> de pazopanib, comparado con la administración de 800 mg de pazopanib solo. Es

RAFAEL RAEZ  
SECRETARIO  
DE  
MIGRACIONES  
ARGENTINA

IF-2019-04309039-APN-DGAM/ANMAT

probable que la inhibición de P-gp y/o BCRP por lapatinib contribuya a un aumento de la exposición de pazopanib.

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

Se debe evitar la administración concomitante de pazopanib con un inhibidor potente de CYP3A4. Si no se dispone de una alternativa médica aceptable diferente de un inhibidor potente de CYP3A4, se debe reducir la dosis de pazopanib a 400 mg al día durante la administración concomitante. En estos casos se debe prestar especial atención a las reacciones adversas relacionadas con el fármaco, y pueden plantearse reducciones de dosis adicionales si se observan posibles reacciones adversas relacionadas con el fármaco.

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

*Inductores de CYP3A4, P-gp, BCRP:*

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

Efectos de pazopanib sobre otros medicamentos

Los estudios *in vitro* con microsomas hepáticos humanos mostraron que pazopanib inhibe las enzimas CYP 1A2, 3A4, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, y 2E1. La capacidad de inducción de CYP3A4 en humanos se demostró en un análisis *in vitro* de PXR humano. En estudios de farmacología clínica en pacientes con cáncer, en los que utilizaron 800 mg de pazopanib una vez al día, se ha demostrado que pazopanib no

ALBERTO EL SAEZ  
MÉDICO  
MAGISTER EN CIENCIAS  
MÉDICO  
ARGENTINA  
MÉDICO

IF-2019-04389739-APN-DGSA/ANMAT



tiene un efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de la cafeína (CYP1A2 sonda de sustrato), warfarina (CYP2C9 sonda de sustrato), o el omeprazol (CYP2C19 sonda de sustrato). Pazopanib provoca un incremento de aproximadamente el 30% en la media del ABC y de la  $C_{max}$  de midazolam (CYP3A4 sonda de sustrato) e incrementos del 33% al 64% en el cociente de las concentraciones de dextrometorfano a dextrofano en orina después de la administración oral de dextrometorfano (CYP2D6 sonda de sustrato). La administración conjunta de 800 mg de pazopanib una vez al día y paclitaxel 80 mg/m<sup>2</sup> (CYP3A4 y CYP2C8 sustrato) una vez a la semana provocó un incremento medio del 25% y el 31% respectivamente en el ABC y la  $C_{max}$  de paclitaxel.

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

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

#### Efecto del uso concomitante de pazopanib y simvastatina

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

GABRIEL SUAREZ

IF-2019-043897039-APN-DGWA/ANMAT

**CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD:**

A pesar de que aún no se realizan estudios definitivos de carcinogenicidad con pazopanib, los ratones que recibieron 1,000 mg/kg/día (aproximadamente 1,5 veces el nivel de exposición clínica en humanos, basada en el ABC) durante 13 semanas, presentaron lesiones proliferativas en el hígado, incluyendo focos eosinofílicos en 2 hembras y un caso de adenoma en otra hembra.

El pazopanib no ocasionó deterioro genético cuando se analizó en ensayos de genotoxicidad (ensayo de Ames, ensayo de aberración cromosómica en linfocitos periféricos humanos y en ensayo *in vivo* en micronúcleo de rata).

En ratas hembras, se observó un deterioro en la fertilidad, incluyendo un incremento en la incidencia de pérdidas preimplante y posimplante, así como resorciones prematuras, a dosis = 10 mg/kg/día (aproximadamente 0,2 veces el nivel de exposición clínica en humanos, basada en el ABC). Se observó una disminución en el cuerpo lúteo en monos hembras que recibieron 500 mg/kg/día hasta por 34 semanas, en ratones que recibieron = 100 mg/kg/día por 13 semanas; se observó atrofia ovárica en ratas que recibieron 300 mg/kg/día por 26 semanas (aproximadamente igual a 0,6, 1,4 y 0,9 veces el nivel de exposición clínica en humanos, basada en el ABC, respectivamente).

El pazopanib no afectó el apareamiento ni la fertilidad en ratas macho. Sin embargo, hubo reducciones en los índices de producción, motilidad y concentraciones de esperma en los testículos y el epidídimo a = 100 mg/kg/día (aproximadamente 0.5 veces el nivel de exposición clínica en humanos, basada en el ABC) después de 15 semanas de dosificación.

Después de 26 semanas de dosificación, se observó una disminución en los pesos del epidídimo y los testículos, una atrofia y degeneración de los testículos con aspermia, hipospermia y cambio cribiforme en el epidídimo de ratas macho que recibieron dosis = 30 mg/kg/día (aproximadamente 0.4 veces el nivel de exposición clínica en humanos, basada en el ABC).

El pazopanib produjo efectos teratogénicos en el feto (incluyendo malformaciones cardiovasculares y retraso en la osificación), redujo el peso corporal del feto y

IF-2019-04399039-APN-DESA/ANMAT

produjo letalidad embrionaria en ratas que recibieron dosis = 3 mg/kg/día (aproximadamente 0,1 veces el nivel de exposición clínica en humanos, basada en el ABC). En conejos, se observó toxicidad materna (pérdida de peso corporal, reducción en el consumo de alimentos y aborto) a dosis = 30 mg/kg/día (aproximadamente 0,007 veces el nivel de exposición clínica en humanos, basada en el ABC), mientras que el peso corporal fetal experimentó una reducción a dosis = 3 mg/kg/día.

Toxicología y farmacología en animales: En estudios toxicológicos realizados en ratas, se observaron efectos en diversos tejidos (huesos, dientes, médula ósea, blancos de las uñas, órganos reproductivos, tejidos hematológicos, riñones, glándulas suprarrenales, nódulos linfáticos, pituitaria y páncreas), lo cual es consistente con la inhibición de los VEGFR y la disrupción de las vías de señalización de VEGF, de manera que algunos efectos se presentan a dosis de 3 mg/kg/día (aproximadamente 0.6 veces el nivel de exposición clínica en humanos, basada en el ABC).

Los efectos hepáticos incluyeron elevaciones leves en los niveles de transaminasas hepáticas en roedores, y elevaciones en los niveles de bilirrubina en monos, sin una histopatología asociada, a dosis que produjeron niveles de exposición sistémica de aproximadamente 0,1 y 1,0 veces el nivel de exposición clínica en humanos, respectivamente.

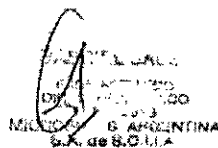
#### **Embarazo**

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

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

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

#### **Lactancia**



IF-2019-04309039-APN-DESA/ANMAT



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

#### **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

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

#### **REACCIONES ADVERSAS**

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

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

Entre las reacciones adversas más comunes (experimentadas por al menos el 10% de los pacientes) de cualquier grado se incluyeron: diarrea, cambios en el color del pelo, hipopigmentación de la piel, erupción cutánea exfoliativa, hipertensión, náusea, dolor de cabeza, fatiga, anorexia, vómitos, disgeusia, estomatitis, disminución de peso, dolor, elevaciones de alanina aminotransferasa y aspartato aminotransferasa.

Las reacciones adversas relacionadas con el tratamiento, en todos los grados, que fueron notificadas en pacientes con CCR, se enumeran a continuación por la clasificación de órganos del sistema MedDRA, por frecuencia y por el nivel de gravedad. Se ha empleado el siguiente criterio para la clasificación de la frecuencia:

GABRIEL GAEZ  
DIRECTOR GENERAL  
MERCADO DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS  
ARGENTINA

IF-2019-04309029-APN-DGMA/INMAT

Muy frecuentes  $\geq 1/10$

Frecuentes  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$

Poco frecuentes  $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$

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

Muy raras  $< 1/10.000$  No conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

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

- **Digestivas:** Muy frecuentes [DIARREA] (49%), [NAUSEAS] (27%) y [VOMITOS] (15%), [DOLOR ABDOMINAL] (10%); frecuentes [DISPEPSIA] (4%), [ESTOMATITIS] (4%), [FLATULENCIA] (3%), [DISTENSION ABDOMINAL] (3%); poco frecuentes [ULCERA BUCAL], [HEMORRAGIA DIGESTIVA], [PERFORACION INTESTINAL], [FISTULA], [HEMATEMESIS], [MELENA], [PANCREATITIS], [PERITONITIS].

- **Hepáticas:** Muy frecuentes [INCREMENTO DE LOS VALORES DE TRANSAMINASAS] (12-14%); frecuentes [HIPERBILIRRUBINEMIA] (3%); poco frecuentes [HEPATOTOXICIDAD], [ICTERICIA], [INSUFICIENCIA HEPATICA], [HEPATITIS].

- **Cardiovasculares:** Muy frecuentes [HIPERTENSION ARTERIAL] (38%); frecuentes [SOFOCOS] (2%); poco frecuentes [RUBORIZACION], [HEMORRAGIA], [BRADICARDIA], [INSUFICIENCIA CARDIACA], [CARDIOPATIA ISQUEMICA], [INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO], [ICTUS], [ICTUS], crisis hipertensivas, [ALTERACIONES DEL ELECTROCARDIOGRAMA] con prolongación del intervalo QT.

- **Neurológicas/psicológicas:** Muy frecuentes [TRASTORNOS DEL GUSTO] (16%); frecuentes [CEFALEA] (7%), [MAREO] (3%), [LETARGO] (2%), [PARESTESIA] (2%); poco frecuentes [NEUROPATIA PERIFERICA] sensorial, [HIPOESTESIA].

IF-2019-04307029-APN-DESA/ANMAT

Página 16 de 16

- **Respiratorias:** Frecuentes [EPISTAXIS] (3%), [DISFONIA] (3%); poco frecuentes [HEMOPTISIS], hemorragia pulmonar, [EMBOLIA PULMONAR].
- **Urinarias:** Frecuentes [PROTEINURIA] (7%); poco frecuentes hemorragia urinaria.
- **Endocrinas:** Frecuentes [HIPOTIROIDISMO] (4%).
- **Aparato reproductor y mama:** Poco frecuente [MENORRAGIA], [METRORRAGIA] o [HEMORRAGIA VAGINAL].
- **Dermatológicas:** Muy frecuentes alteraciones en la coloración del pelo; frecuentes [ERUPCIONES EXANTEMATICAS] (9%), [ALOPECIA] (9%), [SINDROME MANO-PIE] (7%), [TRASTORNOS DE LA PIGMENTACION] (4%), [ERITEMA] (3%), [PRURITO] (2%), [SEQUEDAD DE PIEL] (2%) o [EXCESO DE SUDORACION] (2%); poco frecuentes [REACCIONES DE FOTOSENSIBILIDAD], exfoliación de la piel, [URTICARIA], erupciones cutáneas (vesiculares, papulares, maculares o pruríticas), eritema plantar.
- **Osteomusculares:** Frecuentes [MIALGIA] (3%), [ESPASMO MUSCULAR] (2%).
- **Oftalmológicas:** Poco frecuentes cambios en el color de las pestañas.
- **Hematológicas:** Frecuentes [TROMBOPENIA] (4%), [NEUTROPENIA] (3%) o [LEUCOPENIA] (2%), que en < 1% de los casos fueron graves o muy graves.
- **Metabólicas:** Muy frecuentes [ANOREXIA] (21%); frecuentes [PERDIDA DE PESO] (6%), [INCREMENTO DE LOS VALORES DE CREATININA SERICA] (2%), [INCREMENTO DE LOS VALORES DE LIPASA] (2%); poco frecuentes [HIPOFOSFATEMIA], [HIPOMAGNESEMIA], [INCREMENTO DE LOS VALORES DE NITROGENO UREICO], [AMILASA, INCREMENTO DE LOS VALORES SERICOS], [HIPOGLUCEMIA]
- **Generales:** Muy frecuentes [ASTENIA] (24%); frecuentes [MUCOSITIS] (5%), [EDEMA] (3%), [DOLOR PRECORDIAL] (2%).

#### **SOBREDOSIS**

Síntomas: No se dispone de experiencia en sobredosis con pazopanib. En ensayos clínicos se han administrado dosis superiores a 2.000 mg.

Tratamiento: No existe antídoto específico. Se mantendrá vigilado al paciente, instaurando medidas de soporte y tratamiento sintomático.

  
 MICHELLE A. Z...  
 ARGENTINA

IF-2018-04309039-APN-DERIVACION

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

Hospital de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez" Tel.: (011) 4962-6666/2247.

Hospital de Niños "Dr. Pedro de Elizalde" Tel.: (011) 4300-2115/ 4362-6063.

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

Hospital de Pediatría "Sor María Ludovica" Tel.: (0221) 451-5555"

Optativamente otros Centros de Intoxicaciones.

**TODO MEDICAMENTO DEBE PERMANECER ALEJADO DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

**Este medicamento debe ser usado bajo prescripción médica  
y no puede repetirse sin nueva receta médica**

*Conservar a temperatura ambiente entre 15° y 30°C, en su envase original.*

**Presentación:**

**Para ambas concentraciones:** Envases con 30 y 60 comprimidos recubiertos

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

**Dirección Técnica:** Gabriel Saez. Farmacéutico.

**MICROSULES ARGENTINA S.A. de S.C.I.I.A.**

Ruta Panamericana Km 36,5

B1619IEA – Garín (Pdo. de Escobar) Pcia. de Buenos Aires

TE 03327 452629

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

Elaborado en:

Fecha de última revisión: .../.../...



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



**SAEZ Gabriel**  
**Director Técnico**  
**Microsules Argentina S.A. de S.C.I.I.A.**  
**30-51988733-5**

Página 16 de 16

IF-2019-04309039-APN-DERMINAMMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2019 - Año de la Exportación

**Hoja Adicional de Firmas**  
Anexo

**Número:** IF-2019-04501739-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES  
Miércoles 23 de Enero de 2019

**Referencia:** EX-2018-43376765- MICROSULES - Prospectos - Certificado N°57610

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 18 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: 2019.01.23 17:43:07 -03'00'

Claudia Sajdman  
Técnico Profesional  
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos  
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología  
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -  
GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,  
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE  
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT  
30715117564  
Date: 2019.01.23 17:43:09 -03'00'