



"2016 - Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

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

DISPOSICIÓN N°

5 2 7 7

BUENOS AIRES,

12 MAYO 2016

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-004723-16-7 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, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, CLORHIDRATO DE PAZOPANIB (COMO 200 mg de BASE LIBRE DE PAZOPANIB) 216,7 mg - (COMO 400 mg de BASE LIBRE DE PAZOPANIB) 433,4 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

7



"2016 - Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

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

DISPOSICIÓN N° 5277

N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

Que a fojas 247 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos.

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 el cambio de prospectos e información para el paciente presentado para la Especialidad Medicinal denominada VOTRIENT / PAZOPANIB, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, CLORHIDRATO DE PAZOPANIB (COMO 200 mg DE BASE LIBRE DE PAZOPANIB) 216,7 mg - (COMO 400 mg de BASE LIBRE DE PAZOPANIB) 433,4 mg, aprobada por Certificado N° 55.896 y Disposición N° 7120/10, propiedad de la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A., cuyos textos constan de fojas 66 a 146, para los prospectos y de fojas 148 a 168, para la información para el paciente.



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

5277

DISPOSICIÓN N°

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 7120/10 los prospectos autorizados por las fojas 66 a 92 y la información para el paciente autorizada por las fojas 148 a 154, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 55.896 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

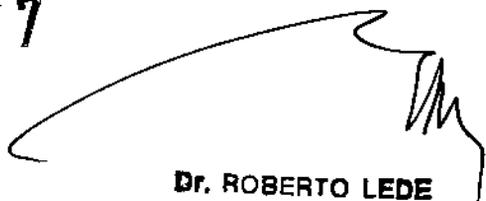
ARTICULO 4º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos e información para el paciente y Anexos, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-004723-16-7

DISPOSICIÓN N°

5277

Jfs


Dr. ROBERTO LEDE
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.



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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° 5277 a los efectos de su anexado en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 55.896 y de acuerdo a lo solicitado por la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: VOTRIENT / PAZOPANIB, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, CLORHIDRATO DE PAZOPANIB (COMO 200 mg DE BASE LIBRE DE PAZOPANIB) 216,7 mg - (COMO 400 mg de BASE LIBRE DE PAZOPANIB) 433,4 mg.-

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

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

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos de información para el paciente.	e Anexo de Disposición N° 5251/15.	Prospectos de fs. 66 a 146, corresponde desglosar de fs. 66 a 92. Información para el paciente de fs. 148 a 168, corresponde desglosar de fs. 148 a 154.-

1



"2016 – Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

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

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A., Titular del Certificado de Autorización N° 55.896 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días....., del mes de..... **12 MAYO 2016**

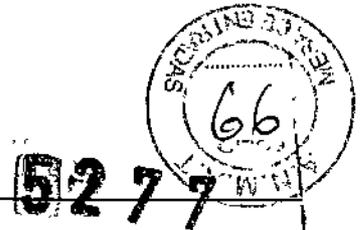
Expediente N° 1-0047-0000-004723-16-7

DISPOSICIÓN N°

5277

Jfs

Dr. ROBERTO LEIDE
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.

**VOTRIENT®****PAZOPANIB**

Comprimidos recubiertos
Venta bajo receta archivada

12 MAYO 2016

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 proteinkinasa.
Código ATC L01XE11.

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

Votrient® está indicado para el tratamiento de primera línea del Carcinoma de Células Renales avanzado (CCR) 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**

Pazopanib es un potente inhibidor de varias tirosina-cinasas, que se administra por vía oral e inhibe los receptores 1, 2 y 3 del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGFR), los receptores α y β del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR- α y PDGFR- β) 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

Novartis Argentina S.A.
Firm. Sergio Imirtzian
Gte. - Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado



la autofosforilación de los receptores VEGFR-2, c-KIT y PDGFR- α 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 pazopanib 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 quíntuple 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 $C_{m\acute{a}x}$ cuando se aumentó la dosis de pazopanib por encima de los 800 mg.

La exposición sistémica al pazopanib se incrementa cuando se administra con alimentos. La administración de pazopanib 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, el pazopanib debe administrarse al menos una hora antes o dos horas después de las comidas (ver "POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN").

La administración de un comprimido triturado de 400 mg de pazopanib aumentó el $AUC_{(0-72)}$ en un 46% y la $C_{m\acute{a}x}$ aproximadamente al doble y redujo el $t_{m\acute{a}x}$ 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 triturarse (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 10-100 $\mu\text{g/ml}$. 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).

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Director Técnico - M.N. 11521
Apoderado

ORIGINAL

5277



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 ≥ 30 ml/min.

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 $\mu\text{g/ml}$, intervalo de entre 12,5 y 47,3 y 841,8 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$, intervalo de entre 600,4 y 1078) son similares a las medianas de los pacientes sin disfunción hepática (49,4 $\mu\text{g/ml}$, intervalo de entre 17,1 y 85,7 y 888,2 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$, intervalo de entre 345,5 y 1482 (ver "POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN").

La dosis máxima tolerada del pazopanib (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 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$, intervalo entre 131,8 y 487,7) en el estado estacionario tras la administración de 200 mg de pazopanib una vez al día en sujetos con disfunción hepática moderada fueron aproximadamente el 45% y el 39% de los correspondientes valores de medianas 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 pazopanib en estos pacientes.

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Cte. de Asuntos Regulatorios
director Técnico - M.N. 11521
Apoderado

5277



Estudios clínicos

ORIGINAL

Carcinoma de Células Renales (CCR)

Se ha estudiado la seguridad y la eficacia del pazopanib 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 pazopanib 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- α . El estado funcional (ECOG) fue similar en el grupo del pazopanib 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 del pazopanib 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 del pazopanib y el 88% del grupo del placebo) o una radioterapia previa (el 22% del grupo del pazopanib 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.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

ORIGINAL



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

Criterios de valoración/población del estudio	Pazopanib	Placebo	HR (IC del 95%)	Valor de p (unilateral)
SSP	Mediana (meses)			
Global	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 pazopanib y placebo respectivamente. Los resultados de SG están sujetos a posibles sesgos ya que el 54 % de los pacientes en la rama placebo recibieron pazopanib en la parte de extensión del estudio tras progresión de la enfermedad. El 66% de los pacientes en la rama del placebo recibieron tratamiento al finalizar el estudio en comparación con el 30 % de los pacientes en la rama de pazopanib.

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 pazopanib y el tratamiento con el placebo ($p > 0,05$), lo que indica que el pazopanib 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

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

ORIGINAL

527781



objetiva fue del 35% y la mediana de la duración de la respuesta fue de 68 semanas, según la revisión independiente.

Se ha evaluado la seguridad, eficacia y calidad de vida de pazopanib frente a sunitinib en un estudio Fase III de no inferioridad, randomizado, abierto y con grupos paralelos (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 randomizados para recibir 800 mg de pazopanib 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 pazopanib 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 pazopanib 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)

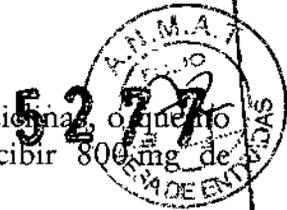
Variables	Pazopanib N = 557	Sunitinib N = 553	HR (95 % IC)
SLP Resultados globales Mediana (meses) (IC 95 %)	8,4 (8,3; 10,9)	9,5 (8,3; 11,0)	1,047 (0,898; 1,220)
Mediana de la Sobrevida Global (meses) (IC 95 %)	28,3 (26,0; 35,5)	29,1 (25,4; 33,1)	0,915 ^a (0,786; 1,065)

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

Sarcoma de Tejidos Blandos (STB)

Se ha estudiado la seguridad y la eficacia del pazopanib 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

ORIGINAL



quimioterápico previo, como por ejemplo un tratamiento con antracina, o si no eran aptos para dicho tratamiento fueron aleatorizados para recibir 800 mg de pazopanib 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 previo contra el cáncer avanzado (del 58% y del 55%, respectivamente, en los grupos de tratamiento del placebo y del pazopanib) 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 del pazopanib). 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 del pazopanib [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.

Novartis Argentina S.A.

Farin Sergio Imirtzian
Dir. de Asuntos Regulatorios
-dirección Técnica - M.N. 11521
Apoderado

ORIGINAL

5277



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

Criterios de valoración/población del estudio	Pazopanib	Placebo	HR (IC del 95%)	Valor de p (unilateral)
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)	4 (2,3, 7,9)	0 (0,0; 3,0)	-	-
% (IC del 95%)				
Duración de la respuesta	38,9, (16,7; 40,0)	-	-	-
Mediana (semanas; IC del 95%)				
SSP				
Leiomiomasarcoma	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 del pazopanib 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 preespecificado de la supervivencia global el cociente de riesgos instantáneos (HR) favorable al pazopanib no fue estadísticamente

ORIGINAL

5277

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 del pazopanib; HR = 0,82 (IC del 97,87%: entre 0,59 y 1,14, p = 0,156).

Datos sobre toxicidad preclínica

Carcinogénesis, mutagénesis, alteración de la fertilidad

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

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).

En las ratas hembra, se registró una menor fecundidad, por ejemplo, un aumento de pérdidas preimplantacionales y posimplantacionales y reabsorciones tempranas con la dosis ≥ 10 mg/kg al día (aproximadamente 0,2 veces la exposición sistémica humana basada en el AUC). 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 ≥ 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 la exposición clínica humana basada en el AUC, 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 ≥ 100 mg/kg al día (de aproximadamente 0,5 veces la exposición clínica humana basada en el AUC) 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 ≥ 30 mg/kg al día (aproximadamente 0,4 veces la exposición clínica humana basada en el AUC).

Pazopanib tuvo efectos teratógenos en el feto (entre ellos malformaciones cardiovasculares y retraso de la osificación), reducción del peso fetal y letalidad embrionaria en las ratas con una dosis ≥ 3 mg/kg al día (aproximadamente 0,1 veces la exposición clínica humana basada en el AUC). En los conejos se observó

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado



materna (disminución de peso, reducción del consumo de alimentos y aborto) con dosis ≥ 30 mg/kg al día (aproximadamente 0,007 veces la exposición clínica humana basada en el AUC) y el peso fetal disminuyó con dosis ≥ 3 mg/kg al día (Ver “Embarazo y lactancia”, “ADVERTENCIAS” y “PRECAUCIONES”).

Toxicología y farmacología en animales

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 la exposición clínica en humanos basada en el AUC).

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.

En los estudios de toxicidad con crías, en los que el medicamento se administró a ratas en período de predestete 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 la exposición clínica basada en el AUC de individuos adultos. 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 ≥ 10 mg/kg al día, que equivalen a aproximadamente 0,1 a 0,2 veces la exposición clínica basada en el AUC de los individuos adultos (ver “ADVERTENCIAS” y “PRECAUCIONES”).

POSOLOGÍA/DOSIFICACION Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

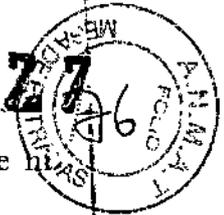
Posología

Adultos

La dosis recomendada de pazopanib es de 800 mg por vía oral una vez al día. El pazopanib debe administrarse sin alimentos (al menos una hora antes o dos horas después de una comida) (ver “Propiedades Farmacocinéticas”).

ORIGINAL

5277



El comprimido de pazopanib 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.

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 de pazopanib no debe exceder de 800 mg.

Poblaciones especiales

Población pediátrica

No se ha comprobado ni la seguridad ni la eficacia en niños (ver "ADVERTENCIAS", "PRECAUCIONES" y "CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS/PROPIEDADES").

Pacientes de edad avanzada

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 del pazopanib, dada la escasa eliminación renal de la sustancia activa y de sus metabolitos (ver "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 ≥ 30 ml/min. No se han llevado a cabo estudios del pazopanib 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 el pazopanib en estos pacientes

Insuficiencia hepática

No se ha comprobado por completo ni la seguridad ni la farmacocinética del pazopanib 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 "CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS/PROPIEDADES").

Debe reducirse la dosis de pazopanib 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 pazopanib con estos pacientes

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

**Efectos hepáticos**

Se han referido casos de insuficiencia hepática (algunos de ellos mortales) durante la utilización del pazopanib. En los ensayos clínicos con el pazopanib 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 del pazopanib. Debe vigilarse la función hepática de todos los sujetos tratados con pazopanib, 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 pazopanib 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 y siempre que esté 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 ≤ 2 veces el LSN.

- Los pacientes con aumentos aislados de la ALAT de entre 3 veces y 8 veces el LSN pueden seguir recibiendo el pazopanib 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 pazopanib 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 pazopanib 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 "POSOLÓGIA/DOSIFICACION Y MODO DE ADMINISTRACION"). Si tras reanudar el tratamiento con pazopanib 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 pazopanib. 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. El pazopanib 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 pazopanib y la sinvastatina aumenta el riesgo de elevación de la ALAT (ver "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 pazopanib 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 el pazopanib se han producido casos de hipertensión, entre ellos crisis hipertensivas. Es preciso controlar adecuadamente la presión arterial antes de empezar el tratamiento con pazopanib. Debe vigilarse la hipertensión del paciente poco después de empezar el tratamiento (a más tardar una semana después de que comience a recibir el pazopanib) 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 pazopanib o la suspensión de la administración de pazopanib en caso de que esté clínicamente justificado(ver "POSOLOGÍA/DOSIFICACION Y MODO DE ADMINISTRACIÓN" y "REACCIONES ADVERSAS"). La hipertensión (presión arterial sistólica ≥ 150 mm Hg o presión arterial diastólica ≥ 100 mm Hg) aparece en las primeras fases del tratamiento con pazopanib (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 pazopanib si existen indicios de crisis hipertensiva o si la hipertensión es severa y persiste a pesar de administrar un tratamiento antihipertensor y de reducir la dosis de pazopanib

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

Se han notificado casos de PRES/RPLS asociados al uso de pazopanib. El PRES/RPLS pueden 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 pazopanib.

5277

ORIGINAL



Neumopatía intersticial/neumonitis

Se ha notificado la aparición de neumopatía intersticial, que puede ser mortal, asociada al uso del pazopanib (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 pazopanib en aquellos que manifiesten estos trastornos.

Disfunción cardíaca

En los ensayos clínicos con el pazopanib 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 el pazopanib 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 del pazopanib 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 del pazopanib en comparación con el 5% (2 de 40) del grupo del placebo. Catorce de los 16 sujetos del grupo del pazopanib 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 antraciclinas) al aumentar la poscarga. Es necesario vigilar y tratar de inmediato la presión arterial mediante un tratamiento antihipertensor combinado con la modificación de la dosis de pazopanib (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 pazopanib han aparecido casos de prolongación del intervalo QT y Torsade de Pointes (ver "REACCIONES ADVERSAS"). Pazopanib se debe utilizar con precaución en pacientes con un historial de prolongación del intervalo QT, en pacientes que tomen antiarrítmicos u otros medicamentos que puedan prolongar el intervalo QT y en aquellos con una importante enfermedad cardíaca preexistente. Mientras se esté utilizando pazopanib se recomienda el monitoreo basal y periódico de los electrocardiogramas y el mantenimiento de los niveles de electrolitos (e.j. calcio, magnesio, potasio) dentro de los rangos normales.

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado



Eventos trombóticos arteriales

En estudios clínicos con pazopanib se observaron casos de infarto de miocardio, anginas, ictus isquémico y accidente isquémico transitorio (ver "REACCIONES ADVERSAS"). Se han observado eventos mortales. Pazopanib 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. Pazopanib no se ha estudiado en pacientes que hayan presentado un evento de este tipo en los 6 meses previos al inicio del tratamiento con pazopanib. Se debe tomar una decisión en cuanto al tratamiento en base a la evaluación individual del beneficio/riesgo de los pacientes.

Eventos tromboembólicos venosos

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

Microangiopatía trombótica

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

Eventos hemorrágicos

En estudios clínicos con pazopanib se han notificado eventos hemorrágicos (ver "REACCIONES ADVERSAS"). Se han producido eventos hemorrágicos, alguno de ellos mortales. No se ha estudiado el uso de 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 y fistulas gastrointestinales

En estudios clínicos con pazopanib se han producido casos de perforación gastrointestinal o fístula (ver "REACCIONES ADVERSAS"). Se han producido perforaciones gastrointestinales mortales. Pazopanib 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 pazopanib en la cicatrización de las heridas. Debido a que los inhibidores del Factor de Crecimiento del Endotelio Vascular (VEGF) pueden dificultar la cicatrización de heridas, el tratamiento con pazopanib debe interrumpirse durante al menos 7 días antes de una intervención quirúrgica programada. La decisión de reanudar el tratamiento con pazopanib después de la cirugía debe basarse en el juicio clínico de cicatrización adecuada. Se debe interrumpir el tratamiento con pazopanib en pacientes con dehiscencia de la herida.

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
G- de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

ORIGINAL

527



Hipotiroidismo

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

Proteinuria

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

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.

Población pediátrica

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

PRECAUCIONES

Embarazo

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

Interacciones

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

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

Novartis Argentina S.A.

Farm. Sergio Inirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado



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

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 simultánea de pazopanib (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_{máx} media del pazopanib en comparación con la administración de pazopanib en monoterapia (400 mg al día durante siete días). La C_{máx} 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 pazopanib 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 pazopanib una vez al día. Sin embargo, algunos pacientes pueden presentar una exposición sistémica al pazopanib superior a la observada tras la administración de 800 mg de pazopanib solo.

La administración conjunta del pazopanib 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.

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 pazopanib provocó un aumento de aproximadamente el 50% al 60% del AUC₍₀₋₂₄₎ media y la C_{máx} media de pazopanib en comparación con la administración de 800 mg de pazopanib en monoterapia. La administración conjunta de pazopanib 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" y "PRECAUCIONES"). 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.

Novartis Argentina S.A.
Firm. Sergio Imizian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

ORIGINAL

5277



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 del pazopanib en los sustratos del CYP

Estudios *in vitro* con microsomas hepáticos humanos han revelado que el pazopanib 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 pazopanib una vez al día, se demostró que el pazopanib 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. El pazopanib 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 pazopanib una vez al día y de 80 mg/m² 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.

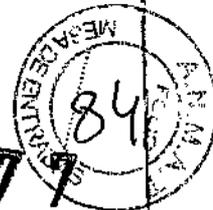
Efectos del pazopanib en otras enzimas y transportadores

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

Efecto del uso simultáneo del pazopanib y la sinvastatina

El uso simultáneo de pazopanib con sinvastatina aumenta la incidencia de cifras elevadas de ALAT. En los diversos estudios con pazopanib 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 sinvastatina ($p = 0,038$). Si un paciente que recibe sinvastatina de forma simultánea manifiesta un aumento de la ALAT, deben seguirse las directrices para la posología del pazopanib y suspenderse la administración de sinvastatina (ver "ADVERTENCIAS" y "PRECAUCIONES"). No se dispone de datos suficientes para poder determinar el riesgo de la administración concomitante de otras estatinas con pazopanib.

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado



La administración de pazopanib con alimentos de alto o bajo tenor graso deriva en un aumento de aproximadamente el doble del AUC y la $C_{máx}$. Por lo tanto, el pazopanib debe administrarse al menos una hora antes o dos horas después de las comidas (ver "POSOLOGIA/DOSIFICACION - MODO DE ADMINISTRACION")

Medicamentos que aumentan el pH gástrico

La administración concomitante de pazopanib con esomeprazol disminuye la biodisponibilidad de pazopanib aproximadamente en un 40% (AUC y $C_{máx}$), y se debe evitar la administración conjunta de pazopanib con medicamentos que aumentan el pH gástrico.

Embarazo y lactancia

Fertilidad

El pazopanib puede afectar a la fecundidad de hombres y mujeres. En los estudios de toxicidad reproductiva con ratas hembra se observó una reducción de la fecundidad de las hembras.

Embarazo

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

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

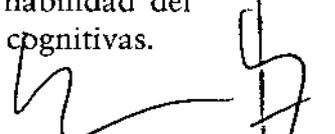
Se debe aconsejar a las mujeres en edad fértil que utilicen un método anticonceptivo adecuado para evitar quedar embarazadas durante el tratamiento con pazopanib y por espacio de dos meses después de suspender dicho tratamiento.

Lactancia

No se ha confirmado que el uso de pazopanib durante la lactancia sea inocuo. No se sabe si el pazopanib se excreta en la leche materna humana. Debe suspenderse la lactancia durante el tratamiento con pazopanib.

Capacidad para realizar tareas que requieren discernimiento o habilidades motoras y capacidades cognitivas.

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.


Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Ger. de Asuntos Regulatorios
J. Director Técnic. M.N. 11521
Apoderado

d

REACCIONES ADVERSAS

ORIGINAL

0277



Se ha estudiado la seguridad y la eficacia del pazopanib 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 pazopanib 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 del pazopanib y de 3,8 meses en el grupo del placebo.

Se ha estudiado la seguridad y la eficacia del pazopanib 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 pazopanib 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 del pazopanib 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.

Se ha seguido la siguiente convención para la clasificación de la frecuencia:

- Muy frecuentes ≥ 1 de cada 10 personas
- Frecuentes ≥ 1 de cada 100 personas y < 1 de cada 10
- Infrecuentes ≥ 1 de cada 1000 personas y < 1 de cada 100
- Raras ≥ 1 de cada 10 000 personas y < 1 de cada 1000

Las categorías se han asignado basándose en las frecuencias absolutas de los datos de los ensayos clínicos.

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).

	Clasificación por frecuencia	
	CCR n = 290	SPB n = 240
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		
Neutrocitopenia	Frecuente	♦
Trombocitopenia	Frecuente	♦
Trastornos endocrinos		
Hipotiroidismo*	Frecuente	Frecuente

Novartis Argentina S
 Farm. Sergio Imirtzian
 Cie. de As. Regulatorio
 Director Técnico M.N. 115
 Apoderado

ORIGINAL

0277

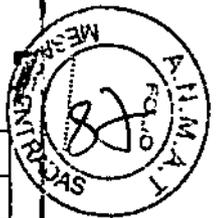


Trastornos metabólicos y nutricionales		
Anorexia	Muy frecuente	Muy frecuente
Disminución de peso	Frecuente	Muy frecuente
Trastornos del sistema nervioso		
Mareo	♦	Muy frecuente
Disgeusia	Frecuente	Muy frecuente
Cefalea	Muy frecuente	Muy frecuente
Ictus isquémico*	Infrecuente	Infrecuente
Accidente isquémico transitorio*	Frecuente	♦
Trastornos cardíacos		
Disfunción cardíaca (como una reducción de la fracción de eyección e insuficiencia cardíaca congestiva)*	Infrecuente	Frecuente
Bradicardia (asintomática)	Muy frecuente†	Muy frecuente†
Infarto de miocardio*	Infrecuente	Frecuente
Isquemia miocárdica*	Frecuente	♦
Prolongación del intervalo QT*	Frecuente	Frecuente
Taquicardia ventricular Torsade de Pointes	Infrecuente	♦
Trastornos vasculares		
Hemorragia cerebral*	Infrecuente	Infrecuente
Epistaxis	Frecuente	Frecuente
Hemorragia digestiva*	Infrecuente	Infrecuente
Hematuria	Frecuente	Infrecuente
Hipertensión*	Muy frecuente	Muy frecuente
Hemorragia pulmonar*	Infrecuente	Frecuente
Eventos tromboembólicos venosos*	Infrecuente	Frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Tos	♦	Muy frecuente
Disfonía	Frecuente	Frecuente
Disnea	♦	Muy frecuente
Neumotórax	♦	Frecuente
Trastornos gastrointestinales		
Dolor abdominal	Muy frecuente	Muy frecuente
Diarrea	Muy frecuente	Muy frecuente
Dispepsia	Frecuente	Frecuente

Novartis Argentina S.A.
 Farm. Sergio Imirtzian
 Gte. de Asuntos Regulatorios
 Codirector Técnico - M.N. 11521
 Apoderado

ORIGINAL

27



Perforación gastrointestinal*	Infrecuente	♦
Fístula gastrointestinal*	Infrecuente	Infrecuente
Aumento de la lipasa	Frecuentes [‡]	♦
Náuseas	Muy frecuente	Muy frecuente
Estomatitis	♦	Muy frecuente
Vómitos	Muy frecuente	Muy frecuente
Trastornos hepato biliares		
Aumento de la alanina-aminotransferasa*	Muy frecuente	Frecuente
Aumento de la aspartato-aminotransferasa*	Muy frecuente	Frecuente
Función hepática anómala*	Frecuente	♦
Hiperbilirrubinemia*	Frecuente	Infrecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
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	Infrecuente
Despigmentación de la piel	Frecuente	Muy frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
Artromialgias	♦	Muy frecuente
Mialgia	♦	Muy frecuente
Trastornos renales y urinarios		
Proteinuria*	Frecuente	Infrecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		
Astenia	Muy frecuente	Infrecuente
Dolor torácico*	Frecuente	Muy frecuente
Escalofríos	♦	Frecuente
Fatiga	Muy frecuente	Muy frecuente
Edema periférico	♦	Muy frecuente
Visión borrosa	♦	Frecuente

Novartis Argentina S.A.
 Farm. Sergio Imirtzian
 Gte. de Asuntos Regulatorios
 Codirector Técnico - M.N. 11521
 Apoderado



ORIGINAL

5277

*Ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES.

◆No se consideró que el evento adverso tuviese una relación causal con el pazopanib 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

†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 del pazopanib 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 pazopanib en el estudio fundamental en pacientes con CCR. Los grados se basan en los CTCAE del NCI.

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Cte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

ORIGINAL



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

Parámetros	Pazopanib (N = 290)			Placebo (N = 145)		
	Todos los grados %	Grado 3 %	Grado 4 %	Todos los grados %	Grado 3 %	Grado 4 %
Hematológicas						
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
Bioquímica						
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

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 CTC/AE del NCI.


Novartis Argentina S.A.
 Farm. Sergio Imirtzian
 Gte. de Asuntos Regulatorios
 Codirector Técnico - M.N. 11521
 Apoderado

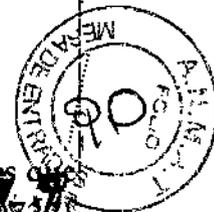


Tabla 6 Anomalías analíticas que se produjeron en el 15% o más de los pacientes que recibieron pazopanib y con más frecuencia que en el grupo del placebo

Parámetros	Pazopanib (N = 240)			Placebo (N = 123)		
	Todos los grados %	Grado 3 %	Grado 4 %	Todos los grados %	Grado 3 %	Grado 4 %
Hematológicas						
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
Bioquímica						
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 albúmina	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

Datos obtenidos desde la comercialización del producto

Se han identificado las siguientes reacciones adversas con posterioridad a la concesión de la autorización del pazopanib, 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

Infecciones e infestaciones

Infrecuentes

Infecciones (con o sin neutrocitopenia; ver "ADVERTENCIAS" y "PRECAUCIONES")

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

ORIGINAL



Trastornos de la sangre y del sistema linfático

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

Trastornos del sistema nervioso

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

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes Flatulencia

Infrecuentes Pancreatitis

Trastornos hepatobiliares

Frecuentes Aumento de la γ -glutamyl-transferasa

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Muy frecuentes Artralgia

Frecuentes Espasmos musculares

Trastornos oculares

Infrecuentes Desprendimiento o desgarro de la retina

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

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


Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado



ORIGINAL

5277

SOBREDOSIFICACIÓN

Se han evaluado dosis superiores a 2.000 mg de pazopanib 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.

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

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247

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

PRESENTACIONES

Envases conteniendo 30 y 60 comprimidos recubiertos.

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

Conservar a menos de 30°C.

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños

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

®Marca Registrada

Elaborado en: Glaxo Operations UK Limited, Inglaterra.

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

Novartis Argentina S.A.

Ramallo 1851 - C1429DUC - Buenos Aires, Argentina.

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

CDS: 08/09/2015

Tracking number: 2015-PSB/GLC-0772-s

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gle. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado



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, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarlos.
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

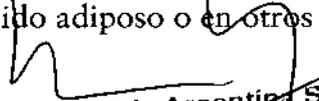
- ¿Qué es Votrient® y para qué se utiliza?
- ¿Qué necesita saber antes de empezar a tomar Votrient®?
- ¿Cómo tomar Votrient®?
- Posibles efectos adversos
- Condición de Conservación
- Presentaciones

¿Qué es Votrient® y para qué se utiliza?

Votrient® se utiliza como tratamiento único para el carcinoma de células renales, 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 de sarcoma de partes blandas, 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.

¿Qué necesita saber antes de empezar a tomar Votrient®?


Novartis Argentina S.A.
 Farm Sergio Imirtzian
 Gte. de Asuntos Regulatorios
 Codirector Técnico - M.N. 11521
 Apoderado

ORIGINAL
02 7



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

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

- 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.

*Otros medicamentos y **Votrient®***

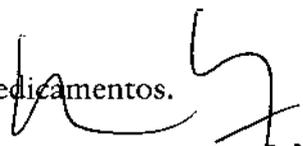
Informe a su médico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento. Entre estos se incluyen las plantas medicinales y los medicamentos adquiridos sin receta.

Algunos medicamentos pueden afectar al funcionamiento de **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. El tipo de medicamento que esté tomando para reducir la acidez de estómago (por ejemplo, un inhibidor de la bomba de protones, antagonistas de los receptores H2 o antiácidos) puede afectar a cómo ha de tomar **Votrient®**. Consulte con su médico para obtener más información.

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

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


Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado



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

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

Mientras está recibiendo Votrient®

Mientras está recibiendo Votrient® su médico le extraerá muestras de sangre para detectar posibles problemas de hígado. También puede recoger muestras de 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

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®.

Si está embarazada o cree que puede estar embarazada, hable con su médico sobre los riesgos y beneficios de tomar Votrient® para usted y su bebé. Su médico puede recomendarle que no tome Votrient® mientras está embarazada.

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

Conducción y uso de máquinas

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

¿Cómo tomar Votrient®?

Siga exactamente las instrucciones de administración de Votrient® 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 pazopanib 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.

Cuándo tomarlo

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® 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, muéstreles el envase de Votrient®.

Ante la eventualidad de una sobredosis, 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

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

Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Efectos adversos muy frecuentes

Pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas:

- diarrea
- náuseas o vómitos
- disminución del apetito
- dolor o malestar de estómago
- hipertensión
- dolor de cabeza
- reducción de la fuerza muscular
- falta de energía
- debilidad
- cambios en el color del cabello
- adelgazamiento


Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado



- alteraciones del gusto
- 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)
- mareos
- reducción de la frecuencia cardíaca
- tos
- dificultades respiratorias
- dolor torácico
- hinchazón de las manos, los tobillos y las piernas
- dolor muscular
- dolor en los huesos, los músculos, los ligamentos, las articulaciones y los tendones
- úlceras en la boca
- caída o fragilidad inusual del cabello
- decoloración de la piel

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

- aumento de algunas sustancias (*enzimas*) producidas por el hígado

Efectos adversos frecuentes

Pueden afectar hasta a 1 de cada 10 personas:

- reducción temporal del riego sanguíneo del cerebro (*accidente isquémico transitorio*)
- reducción del riego sanguíneo del corazón (*angina de pecho*)
- alteraciones en la conducción eléctrica del corazón (prolongación del intervalo QT)
- infarto de miocardio
- hemorragia grave en los pulmones
- función hepática anómala
- hipotiroidismo
- dispepsia (empacho)
- flatulencia
- hemorragias nasales
- sequedad de piel
- trastornos en las uñas
- erupción cutánea


Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado



- ronquera
- visión borrosa
- escalofríos
- sangre en la orina
- colapso repentino de un pulmón
- el corazón deja de bombear sangre suficiente (*disfunción cardíaca*)
- inflamación de la mucosa interna de la boca
- espasmos musculares
- 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 (*tromboembolia*). Si el coágulo se rompe puede llegar a los pulmones y provocarle la muerte.

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

- proteínas en la orina
- aumento de la bilirrubina (una sustancia producida por el hígado)
- aumento de la γ -glutamyl-transferasa (una enzima hepática)
- reducción de la albúmina (una proteína que se encuentra en la sangre)
- aumento de la lipasa (una enzima del páncreas)
- una reducción del número de células implicadas en la coagulación de la sangre (trombocitopenia)
- reducción del número de glóbulos blancos (neutrocitopenia)

Efectos adversos infrecuentes

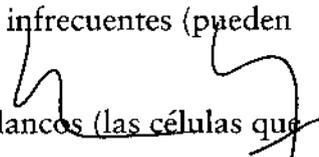
Pueden afectar hasta a 1 de cada 100 personas:

- ictus
- sangrado severo en el tubo digestivo (el estómago y los intestinos) y el cerebro
- un aleteo rápido y peligroso del corazón (*taquicardias ventriculares en "torsade de Pointes"*)
- un orificio en el tubo digestivo (*perforación*)
- conexión anómala entre diferentes partes del tubo digestivo (*fístula*)
- un aumento repentino y severo de la presión arterial que puede ser mortal
- insuficiencia hepática

Otros efectos adversos

Se han presentado otros efectos adversos clasificados como infrecuentes (pueden afectar hasta a 1 de cada 100 personas):

- infecciones, con o sin alteraciones de los glóbulos blancos (*las células que combaten las infecciones*)


Novartis Argentina S.A
 Farm. Sergio Imirtzian
 Gte. de Asuntos Regulatorios
 Codirector Técnico - M.N. 1152
 Apoderado

ORIGINAL 527



- inflamación del páncreas
- 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
- 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

Se han presentado otros efectos adversos clasificados como raros (pueden afectar hasta a 1 de cada 1000 personas):

- 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 pulmones.
- inflamación del pulmón

Si experimenta efectos adversos

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.

Condiciones de conservación

Conservar a menos de 30°C.

Mantener fuera del alcance y vista de los niños

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, Inglaterra.

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

Novartis Argentina S.A.

Ramallo 1851 - C1429DUC - Buenos Aires, Argentina.

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

BPL: 08/09/2015

Tracking number: 2015-PSB/GLC-0772-s

Novartis Argentina S.A.

Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado