



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

Disposición

Número:

Referencia: EX-2019-11426493-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2019-11426493-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIO LKM S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada VATRINIB / PAZOPANIB CLORHIDRATO Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, PAZOPANIB CLORHIDRATO 200 mg – 400 mg; aprobada por Certificado N° 57.264.

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 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 1°. – Autorízase a la firma LABORATORIO LKM S.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada VATRINIB / PAZOPANIB CLORHIDRATO Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, PAZOPANIB

CLORHIDRATO 200 mg – 400 mg; el nuevo proyecto de rótulos obrante en los documentos: Rótulo primario 200 mg: IF-2019-39678395-APN-DERM#ANMAT – Rótulo primario 400 mg: IF-2019-39678288-APN-DERM#ANMAT – Rótulo secundario 200 mg: IF-2019-39678101-APN-DERM#ANMAT – Rótulo secundario 400 mg: IF-2019-39674847-APN-DERM#ANMAT; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2019-39678660-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2019-39678824-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 57.264, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

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

EX-2019-11426493-APN-DGA#ANMAT

Digitally signed by BELLOSO Waldo Horacio
Date: 2019.05.27 09:22:53 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, cn=AR,
ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA,
serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.05.27 09:22:55 -0300'

Proyecto de rótulo de envase primario
VOTRYNIB®
PAZOPANIB 200 mg
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS - Vía oral
30 comprimidos recubiertos*

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

FORMULA CUALICUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto contiene: Pazopanib 200,0 mg (como clorhidrato 216,7 mg). Excipientes: Celulosa microcristalina PH 101, Glicolato sódico de almidón, Povidona (K30), Estearato de magnesio, Opadry blanco HP II 85F, Oxido de hierro rojo, en c.s.

POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION

Ver prospecto adjunto.

CONSERVACION

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

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS
ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MEDICO**

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°57.264


Elaborado en:
LABORATORIO LKM S.A.
Lynch 3461/63, CABA, Argentina
Dirección Técnica: Eduardo P. Bruzzone - Farmacéutico

Lote:

Vencimiento:

Fecha de última revisión: Enero 2019

*Nota: mismo texto para las presentaciones que contienen 60 comprimidos recubiertos.


Farm. Juan Pablo Cattalini
Co-Director Técnico
Laboratorio LKM S.A.

IF-2019-11680870-APN-DGA#ANMAT

Dra. Patricia Rutowicz

Apoderada
Laboratorio LKM S.A.



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-11426493- LKM - Rotulo primario 200 mg - Certificado N°57264

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

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR, ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.04.29 16:06:09 -03'00'

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR, ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.04.29 16:06:10 -03'00'

Proyecto de rótulo de envase primario
VOTRYNIB®
PAZOPANIB 400 mg
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS - Vía oral
30 comprimidos recubiertos*

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

FORMULA CUALICUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto contiene: Pazopanib 400,0 mg (como clorhidrato 433,4 mg), Celulosa microcristalina PH 101, Glicolato sódico de almidón, Povidona (K30), Estearato de magnesio, Opadry blanco HP II 85F, en c.s.

POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION

Ver prospecto adjunto.

CONSERVACION

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

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS
ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MEDICO**

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°57.264


Elaborado en:
LABORATORIO LKM S.A.
Lynch 3461/63, CABA, Argentina
Dirección Técnica: Eduardo P. Bruzzone - Farmacéutico

Lote:

Vencimiento:

Fecha de última revisión: Enero 2019

*Nota: mismo texto para las presentaciones que contienen 60 comprimidos recubiertos.


Farm. Juan Pablo Cattalini
Co-Director Técnico
Laboratorio LKM S.A.


IF-2019-11680870-APN-DGA#ANMAT

Dra. Patricia Rutowicz
Apoderada
Laboratorio LKM S.A.



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-11426493- LKM - Rotulo primario 400 mg - Certificado N°57264.

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

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR, ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.04.29 16:05:56 -03'00'

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR,
ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA,
serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.04.29 16:05:57 -03'00'

Proyecto de rótulo de envase secundario
VOTRYNIB®
PAZOPANIB 200 mg
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS - Vía oral

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

FORMULA CUALICUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto contiene: Pazopanib 200,0 mg (como clorhidrato 216,7 mg). Excipientes: Celulosa microcristalina PH 101, Glicolato sódico de almidón, Povidona (K30), Estearato de magnesio, Opadry blanco HP II 85F, Oxido de hierro rojo, en c.s.

POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION

Ver prospecto adjunto.

PRESENTACIÓN

*30 comprimidos recubiertos.

CONSERVACION

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

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

MEDICAMENTO: MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

"Este medicamento debe expendirse bajo receta médica y no puede repetirse sin mediar una nueva receta"

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 57.264

Elaborado en:

LABORATORIO LKM S.A.

Lynch 3461/63, CABA, Argentina

Dirección Técnica: Eduardo P. Bruzzone - Farmacéutico


ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MEDICO

Lote:

Vencimiento:

Fecha de última revisión: Enero 2019


*Nota: mismo texto para las presentaciones que contienen 60 comprimidos recubiertos.


Firma: Juan Pablo Cattalini
Co-Director Técnico
Laboratorio LKM S.A.

IF-2019-11680870-APN-DGA#ANMAT

Dra. Patricia Rutowicz

Apoderada


Laboratorio LKM S.A.



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-11426493- LKM - Rotulo secundario 200 mg - Certificado N°57264

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

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR, ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.04.29 16:05:34 -03'00'

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR,
ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA,
serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.04.29 16:05:35 -03'00'

Proyecto de rótulo de envase secundario
VOTRYNIB®
PAZOPANIB 400 mg
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS - Vía oral

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

FORMULA CUALICUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto contiene: Pazopanib 400,0 mg (como clorhidrato 433,4 mg), Celulosa microcristalina PH 101, Glicolato sódico de almidón, Povidona (K30), Estearato de magnesio, Opadry blanco HP II 85F, en c.s.

POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION

Ver prospecto adjunto.

PRESENTACIÓN

*30 comprimidos recubiertos.

CONSERVACION

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

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

MEDICAMENTO: MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

"Este medicamento debe expendirse bajo receta médica y no puede repetirse sin mediar una nueva receta"

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 57.264

Elaborado en:

LABORATORIO LKM S.A.

Lynch 3461/63, CABA, Argentina

Dirección Técnica: Eduardo P. Bruzzone - Farmacéutico


ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MEDICO

Lote:

Vencimiento:

Fecha de última revisión: Enero 2019

*Nota: mismo texto para las presentaciones que contienen 60 comprimidos recubiertos.


Farm. Juan Pablo Cattalini
Co-Director Técnico
Laboratorio LKM S.A.


IF-2019-11680870-APN-DGA#ANMAT

Dra. Patricia Rutowicz
Apoderada
Laboratorio LKM S.A.



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-11426493- LKM - Rotulo secundario 400 mg - Certificado N°57264.

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

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR, ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.04.29 15:59:46 -0300'

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR, ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.04.29 15:59:47 -0300'

Proyecto de prospecto
VOTRYNIB®
 PAZOPANIB 200 y 400 mg
 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS - Vía oral

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

FORMULA CUALICUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto contiene:

Pazopanib (como clorhidrato 433,4 mg)	400,0 mg
Celulosa microcristalina PH 101	128,0 mg
Glicolato sódico de almidón	42,4 mg
Povidona (K30)	32,0 mg
Estearato de magnesio	4,2 mg
Opadry blanco HP II 85F	19,2 mg

Cada comprimido recubierto contiene:

Pazopanib (como clorhidrato 216,7 mg)	200,0 mg
Celulosa microcristalina PH 101	64,0 mg
Glicolato sódico de almidón	21,2 mg
Povidona (K30)	16,0 mg
Estearato de magnesio	2,1 mg
Opadry blanco HP II 85F	9,6 mg
Oxido de hierro rojo	0,13 mg

ACCION TERAPÉUTICA:

Agentes antineoplásicos, otros agentes antineoplásicos, inhibidores de protein kinasa.

Código ATC: L01XE11

INDICACIONES Y USO:

Carcinoma de Células Renales (CCR)

Pazopanib 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)

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

Farm. Juan Pablo Cattalini
 M.N. 16556
 Co-Director Técnico
 Laboratorio LKM S.A.
 Farm. Juan Pablo Cattalini
 Co-Director Técnico

IF-2019-014680870-APN-DGA#ANMAT
 Apoderada
 Laboratorio LKM S.A.

Dra. Patricia Rutowicz
 Apoderada

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

Propiedades farmacodinámicas

Pazopanib administrado por vía oral, es un potente inhibidor de tirosin kinasa (ITK) que inhibe múltiples Receptores del Factor de Crecimiento Endotelial Vascular (VEGFR)-1, -2 y -3, inhibe los receptores del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR)- α y $-\beta$, 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- β en las células. *In vivo*, Pazopanib inhibió la fosforilación de VEGFR-2 inducida por VEGF en los pulmones de ratón, la angiogénesis en varios modelos animales y el crecimiento de múltiples xenotransplantes de tumores humanos en ratones.

Propiedades Farmacocinéticas:

Absorción: tras la administración oral de una dosis única de 800 mg de Pazopanib a pacientes con tumores sólidos, se obtuvo la concentración plasmática máxima (C_{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 AUC_{0- ∞} de aproximadamente $650 \pm 500 \mu\text{g.h/ml}$. La dosis diaria produjo un aumento de entre 1,23 a 4 veces el AUC_{0-T}.

No hubo un aumento constante en el AUC o en la C_{max} a dosis de Pazopanib mayores de 800 mg.

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

La administración de un comprimido machacado de 400 mg de Pazopanib aumentó el AUC₍₀₋₇₂₎ en un 46% y la C_{max} aproximadamente 2 veces y disminuyó la t_{max} aproximadamente 2 horas en comparación con la administración de un comprimido entero. Estos resultados indican que la biodisponibilidad y la velocidad de absorción oral de Pazopanib aumentan tras la administración de comprimidos machacados 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 $\mu\text{g/ml}$. Los estudios in vitro sugieren que Pazopanib es sustrato de P-gp y 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

Farm. Juan Pablo Cattalini
M.N. 16556
Co-Director Técnico
Laboratorio LKM S.A.

IF-2019-11680870-APN-DGA#ANMAT
DRA. PATRICIA E. RUTOWICZ
Apoderada
Laboratorio LKM S.A.

de los metabolitos son de 10 a 20 veces menos activos. Por tanto, la actividad de Pazopanib depende principalmente de la exposición a la molécula original.

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

Poblaciones especiales

-Insuficiencia renal: los resultados indican que menos del 4 % de la dosis de Pazopanib administrada oralmente se excreta en la orina como Pazopanib y metabolitos. Los resultados de un modelo farmacocinético poblacional (datos de individuos con valores del aclaramiento de creatinina entre 30,8 ml/min y 150 ml/min) indicaron que es improbable que la insuficiencia renal tenga un efecto clínicamente relevante en la farmacocinética de Pazopanib.

No se requieren ajustes de la dosis en pacientes con aclaramiento de creatinina superior a 30 ml/min.

Se recomienda tener precaución en los pacientes con aclaramiento de creatinina inferior a 30 ml/min debido a que no hay experiencia del uso de Pazopanib en esta población de pacientes.

Insuficiencia hepática

Leve:

La mediana de la C_{max} y el AUC(0-24 h) de Pazopanib en estado estacionario en los pacientes con alteraciones leves de los parámetros hepáticos (definidas como valores normales de bilirrubina y cualquier grado de elevación de ALT o elevación de los valores de bilirrubina de hasta 1,5 veces el LSN independientemente de los valores de ALT) después de la administración de 800 mg una vez al día es similar a la mediana en los pacientes con función hepática normal.

En pacientes con alteraciones leves de las pruebas hepáticas en suero, la dosis recomendada es de 800 mg de Pazopanib una vez al día

Moderada:

En pacientes con insuficiencia hepática moderada (definida como una elevación de bilirrubina > 1,5 a 3 veces el LSN independientemente de los niveles de ALT) la dosis máxima tolerada (DMT) fue de 200 mg de Pazopanib una vez al día. Los valores de la mediana de C_{max} y AUC(0-24) en estado estacionario tras la administración de 200 mg de Pazopanib una vez al día en pacientes con insuficiencia hepática moderada, fueron aproximadamente el 44% y el 39% respectivamente de los valores de las medianas correspondientes tras la administración de 800 mg una vez al día en pacientes con función hepática normal.

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 FR-2019-11680870-APPADCA#ANMAT

Farm. Juan Pablo Cattalini
M.N. 16556
Co-Director Técnico
Laboratorio LKM S.A.

Dra. Patricia Rutowicz
Apoderada
Laboratorio LKM S.A.

moderada.

Grave:

Los valores de la mediana de C_{max} y AUC(0-24) en estado estacionario tras la administración de 200 mg de Pazopanib una vez al día en pacientes con insuficiencia hepática grave, fueron aproximadamente el 18 % y el 15 % respectivamente de los valores de las medianas tras la administración de 800 mg una vez al día en pacientes con función hepática normal. En base a la disminución de la exposición y la reserva hepática limitada, Pazopanib no está recomendado en pacientes con insuficiencia hepática grave (definida como bilirrubina total > 3 x LSN independientemente de los niveles de ALT).

POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION

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

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

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

Pacientes pediátricos: 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. No se dispone de datos.

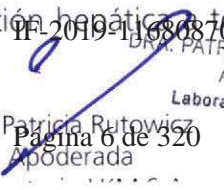
Pacientes de edad avanzada: Los datos sobre el uso de Pazopanib en pacientes mayores de 65 años son limitados. En los estudios de Pazopanib en CCR, no se observaron diferencias clínicamente significativas en la seguridad de Pazopanib entre individuos de al menos 65 años e individuos más jóvenes. La experiencia 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 aclaramiento de creatinina mayor a 30 ml/min. Se recomienda tener precaución en pacientes con un aclaramiento de creatinina por debajo de 30 ml/min, al no tener experiencia con Pazopanib en esta población de pacientes.

Insuficiencia hepática: Antes de iniciar el tratamiento con Pazopanib, y durante el mismo, se deben realizar pruebas de función hepática en todos los


Farm. Juan Pablo Cattalini
 M.N. 16556
 Director Técnico
 Laboratorio LKM S.A.


Dra. Patricia Rutowicz
 Apoderada
 Laboratorio LKM S.A.

IF 2019-11680870-APN-DGA#ANMAT

pacientes para determinar si presentan insuficiencia hepática. Según estudios publicados, realizados en pacientes con diferentes grados de disfunción hepática, la administración de Pazopanib en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada debe realizarse con precaución y estrecha vigilancia sobre la torelabilidad.

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).

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

Forma de administración: VOTRYNIB es para uso por vía oral. Se debe tomar sin alimentos, al menos una hora antes o dos horas después de las comidas. Los comprimidos se deben tomar enteros con agua y no se deben romper o triturar.

CONTRAINDICACIONES:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES:

Efectos hepáticos

Se han notificado casos de insuficiencia hepática (incluyendo casos 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.

La dosis recomendada de Pazopanib es de 800 mg una vez al día para los pacientes con alteraciones leves de las pruebas hepáticas en suero (tanto bilirrubina normal con cualquier grado de elevación de ALT, o bilirrubina elevada hasta 1,5 x LSN independientemente de los niveles de ALT). Se recomienda una dosis reducida de 200 mg una vez al día en pacientes con insuficiencia hepática moderada.

No se recomienda Pazopanib en pacientes con insuficiencia hepática grave (bilirrubina total >3 x LSN independientemente del valor de ALT).

Se deben monitorizar los valores de función hepática antes de iniciar el tratamiento con Pazopanib en las semanas 3, 5, 7 y 9 de tratamiento, después en el tercer y cuarto mes, con pruebas adicionales según esté

Farm. Juan Pablo Cattalini
M.N. 16556
Farm. Juan Pablo Cattalini-Director Técnico
Co-Director Técnico laboratorio LKM S.A.

Dra. Patricia Rutowicz
ApoDERADA
Página 7 de 320

IF-2019-11680870-APN-DGA#ANMAT
DRA. PATRICIA E. RUTOWICZ
ApoDERADA
Laboratorio LKM S.A.

clínicamente indicado. Después de este periodo deben continuar con un monitoreo periódico.


- Los pacientes con elevaciones de transaminasas ≤ 8 x LSN pueden continuar el tratamiento con Pazopanib con un monitoreo semanal de la función hepática hasta que las transaminasas vuelvan al Grado 1 o a la situación inicial.
- Los pacientes con ALT > 8 x LSN deben interrumpir el tratamiento con Pazopanib hasta vuelva 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 puede reiniciar el tratamiento con Pazopanib a la 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 ALT > 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 interrumpir el tratamiento con Pazopanib. Los pacientes deben ser monitoreados hasta que los valores vuelvan al Grado 1 o a la situación inicial. En los pacientes con hiperbilirrubinemia indirecta leve, conocida o posible Síndrome de Gilbert, las elevaciones de ALT > 3 x LSN deben ser manejadas siguiendo las recomendaciones indicadas en caso de elevaciones aisladas de ALT.

El uso concomitante de Pazopanib y simvastatina aumenta el riesgo de elevaciones en la ALT y debe ser realizado con precaución y realizar un monitoreo estrecho.

Hipertensión

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

Niveles elevados de presión arterial (presión arterial sistólica ≥ 150 o presión arterial diastólica ≥ 100 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 modificando la dosis de Pazopanib (interrupción y reinicio con la dosis reducida siguiendo el criterio clínico). Se debe interrumpir el tratamiento con Pazopanib si existe evidencia de crisis hipertensiva o si la


Farm. Juan Pablo Cattalini
Co-Director Técnico
Laboratorio LKM S.A.

Farm. Juan Pablo Cattalini
M.N. 16556

Co-Director Técnico
Laboratorio LKM S.A.

Dra. Patricia Rutowicz
Apoderada

IF-2019-11680870-APN-DGA#ANMAT

DRA. PATRICIA E. RUTOWICZ
Apoderada
Laboratorio LKM S.A.

hipertensión es grave y persistente pese al tratamiento antipertensivo y las reducciones de dosis de Pazopanib.

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

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

Enfermedad pulmonar intersticial (EPI)/Neumonitis

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

Disfunción cardíaca/Fallo cardíaco

Se deben tener en cuenta los riesgos y beneficios de Pazopanib antes de iniciar el tratamiento en pacientes con disfunción cardíaca preexistente. No se ha estudiado la seguridad y la farmacocinética de Pazopanib en pacientes con fallo cardíaco de moderado a grave o en aquellos con una Fracción de Eyección del Ventrículo Izquierdo (FEVI) por debajo de lo normal.

En estudios clínicos con Pazopanib, se han producido acontecimientos de disfunción cardíaca como fallo cardíaco congestivo y disminución de la FEVI.

Manejo: el tratamiento de la hipertensión (si está presente, consultar la sección anterior acerca de las precauciones en caso de hipertensión) se debe combinar con interrupciones y/o reducciones de la dosis de Pazopanib en pacientes con disminuciones significantes de la FEVI, como indica la práctica clínica.

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

Prolongación del intervalo QT y Torsade de Pointes

En unos ensayos 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.

Farm. Juan Pablo Cattalini
M.N. 16556
Co-Director Técnico
Laboratorio LKM S.A.

IF-2019-11680870-APN-DGA#ANMAT
DRA. PATRICIA E. RUTOWICZ
Apoderada
Laboratorio LKM S.A.

Mientras se esté utilizando Pazopanib se recomienda el monitoreo basal y periódico de los electrocardiogramas y el mantenimiento de los niveles de electrolitos (e.j. calcio, magnesio, potasio) dentro de los rangos normales.

Eventos trombóticos arteriales

En ensayos clínicos publicados con Pazopanib se observaron casos de infarto de miocardio, accidente cerebrovascular isquémico y accidente isquémico transitorio.

Pazopanib se debe usar con precaución en pacientes que presenten un mayor riesgo de padecer cualquiera de estos.

Se debe tomar una decisión en cuanto al tratamiento en base a la evaluación individual del beneficio/riesgo de los pacientes.

Eventos tromboembólicos venosos

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

Microangiopatía trombótica (MAT)

Se han notificado casos en monoterapia, combinada con bevacizumab, y en combinación con topotecan. Los pacientes que desarrollen MAT deben interrumpir definitivamente el tratamiento con Pazopanib. Tras la interrupción del tratamiento se ha observado que los efectos de la MAT revierten. Pazopanib no está indicado para su uso en combinación con otros medicamentos.

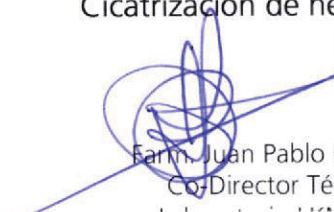
Eventos hemorrágicos

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 significativo de hemorragia.

Perforaciones gastrointestinales y fístula

Según ensayos clínicos publicados 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


Farm. Juan Pablo Cattalini
M.N. 16558
Co-Director Técnico
Laboratorio LKM S.A.

IF-2019-11680870-APN-DGA#ANMAT
DRA. PATRICIA E. RUTOWICZ
Apoderada
Laboratorio LKM S.A.
Dra. Patricia Rutowicz
Apoderada
Página 10 de 320

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

Hipotiroidismo

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

Se recomienda analizar los valores iniciales y realizar análisis de orina durante el tratamiento así como vigilar a los pacientes en caso de empeoramiento de la proteinuria.

Se debe interrumpir el tratamiento con Pazopanib en aquellos pacientes que desarrollen síndrome nefrótico.

Neumotórax

Se debe vigilar muy de cerca a los pacientes que estén siendo tratados con Pazopanib para detectar signos y síntomas de neumotórax.

Población pediátrica

Debido a que el mecanismo de acción de Pazopanib puede afectar gravemente al desarrollo y la maduración de los órganos de roedores durante el primer desarrollo postnatal, Pazopanib no se debe administrar a pacientes pediátricos menores de 2 años.

Infecciones

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

Combinación con otros tratamientos anti cancerígenos sistémicos

Los ensayos 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.

IF-2019-11680870-APN-DGA#ANMAT

Farm. Juan Pablo Cattalini
Co-Director Técnico

Farm. Juan Pablo Cattalini
M.N. 16555
Co-Director Técnico
Laboratorio LKM S.A.

DRA. PATRICIA E. RUTOWICZ
Apoderada

Dra. Patricia Rutowicz
Apoderada
Laboratorio LKM S.A.

Página 11 de 520

Embarazo

Según estudios preclínicos en animales, se ha observado toxicidad reproductiva. 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 el embarazo durante el tratamiento con Pazopanib.

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. 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.

Efectos de otros medicamentos sobre Pazopanib

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

Inhibidores de CYP3A4, P-gp, BCRP.

Pazopanib es un sustrato para CYP3A4, P-gp y BCRP. La administración concomitante de Pazopanib (400 mg una vez al día) con un inhibidor potente de CYP3A4 y P-gp, ketoconazol (400 mg una vez al día) durante 5 días consecutivos, produjo un incremento medio del AUC(0-24) y de la Cmax de Pazopanib en un 66 % y un 45 % respectivamente, en comparación con la administración de Pazopanib solo (400 mg una vez al día durante 7 días). La comparación de parámetros farmacocinéticos de Cmax (rango de medias de 27,5 a 58,1 µg/ml) y AUC(0-24) (rango de medias 48,7 a 1040 µg*h/ml) tras la administración de 800 mg de Pazopanib solo y tras la administración de 400 mg de Pazopanib junto con 400 mg de ketoconazol (media de Cmax 59,2 µg/ml, media de AUC(0-24) 1300 µg*h/ml) indicó un incremento del 66% en el AUC(0-24) y del 45% en la Cmax.

Farm. Juan Pablo Cattalini
M.N. 16558
Co-Director Técnico
Laboratorio LKM S.A.

DRA. PATRICIA E. RUTOWICZ
Apoderada
Dra. Patricia Rutowicz
Apoderada
Laboratorio LKM S.A.

un inhibidor potente de CYP3A4 y P-gp, la reducción de dosis a 400 mg de Pazopanib una vez al día producirá en la mayoría de los pacientes una exposición sistémica similar a la observada tras la administración de 800 mg de solo Pazopanib una vez al día. Sin embargo, algunos pacientes pueden presentar una exposición sistémica a Pazopanib mayor a la observada tras la administración de 800 mg de Pazopanib solo.

La administración concomitante de Pazopanib con inhibidores potentes de la familia CYP3A4 (e.j., ketoconazol, itraconazol, claritromicina, atazanavir, indinavir, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina, voriconazol) pueden aumentar las concentraciones de Pazopanib. El zumo 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 AUC(0-24) y la Cmax de Pazopanib, comparado con la administración de 800 mg de Pazopanib solo. Es probable que la inhibición de P-gp y/o BCRP por lapatinib contribuya a un aumento de la exposición de Pazopanib.

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

Se debe evitar la 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.

Efecto del uso concomitante de Pazopanib y Simvastatina

El uso concomitante de Pazopanib y Simvastatina incrementa la incidencia de elevaciones de ALT. Además, el uso concomitante de Pazopanib y otras estatinas se debe realizar con precaución ya que actualmente los datos disponibles son insuficientes para evaluar su impacto en los niveles de ALT. No se puede descartar que Pazopanib afecte a la farmacocinética de otras estatinas (por ej., atorvastatina, fluvastatina, pravastatina, rosuvastatina).

Efecto de los alimentos sobre Pazopanib

Firma: Juan Pablo Cattalini
M.N. 16656
Co-Director Técnico
Laboratorio LKM S.A.

IF-2019-11680870-APN-DGA#ANMAT

DRA. PATRICIA E. RUTOWICZ

Apoderada

Dra. Patricia Rutowicz
Laboratorio LKM S.A.
Apoderada

La administración de Pazopanib con comidas con alto o bajo contenido en grasas da lugar a un incremento de aproximadamente 2 veces en el AUC y la C_{max}. Por lo tanto, Pazopanib se debe administrar al menos 1 hora antes o 2 horas después de las comidas.

Medicamentos que aumentan el pH gástrico

La administración concomitante de Pazopanib con esomeprazol disminuye la biodisponibilidad de Pazopanib aproximadamente en un 40 % (AUC y C_{max}), y se debe evitar la administración conjunta de Pazopanib con medicamentos que aumentan el pH gástrico. Si el médico considera necesario emplear de forma concomitante un inhibidor de la bomba de protones (IBP), se recomienda tomar la dosis Pazopanib en ausencia de alimentos, una vez al día por la noche junto con el IBP.

Si el médico considera necesario emplear de forma concomitante un antagonista de los receptores H₂, Pazopanib se debe tomar en ausencia de alimentos al menos 2 horas antes o 10 horas después de tomar un antagonista de los receptores H₂. Pazopanib debe ser administrado al menos 1 hora antes o 2 horas después de la administración de antiácidos de acción rápida. Las recomendaciones sobre cómo administrar Pazopanib junto con IBP y con antagonistas de los receptores H₂ se basan en consideraciones fisiológicas.

Carcinogénesis. Mutagénesis y trastornos de fertilidad:

Según estudios publicados:

El perfil de seguridad preclínica de Pazopanib fue evaluado en ratones, ratas, conejos y monos. En los estudios a dosis repetidas en roedores, los efectos en una variedad de tejidos (hueso, dientes, lecho de la uña, órganos reproductivos, tejidos hematológicos, riñón y páncreas) parecen estar relacionados con la farmacología de la inhibición del VEGFR y/o la interrupción de las vías de señalización de VEGF y con la mayoría de los efectos que ocurren a niveles de exposición plasmática inferiores a los observados en la clínica.

Otros efectos observados incluyeron pérdida de peso corporal, diarrea y/o morbilidad que fueron, o bien secundarios a los efectos gastrointestinales locales causados por la elevada exposición del medicamento en la mucosa local (monos) o bien, efectos farmacológicos (roedores). Se observaron lesiones hepáticas proliferativas (fotos de eosinófilos y adenoma) en hembras de ratón a exposiciones 2,5 veces la exposición en humanos basada en el ABC.

En estudios de toxicidad juvenil, cuando se administraron dosis de Pazopanib a ratas recién nacidas desde el día 9 hasta el día 21 después del parto, Pazopanib originó muertes y desarrollo/maduración anormal en el riñón, pulmón, hígado y corazón a dosis aproximadamente 0,1 veces la exposición clínica según el ABC en humanos adultos. Cuando se administraron dosis de Pazopanib a ratas recién nacidas desde el día 21 hasta el día 62 después del

Farm. Juan Pablo Cattalini

M.N. 16556

Co-Director Técnico

Farm. Juan Pablo Cattalini
Co-Director Técnico
Laboratorio LKM S.A.

IF-2019-11680870-APN-DGA#ANMAT

DRA. PATRICIA E. RUTOWICZ

Apoderada

Laboratorio LKM S.A.

Dra. Patricia Rutowicz
Apoderada
Página 14 de 320

parto, los hallazgos toxicológicos fueron semejantes a los vistos en las ratas adultas a exposiciones comparables.

Los pacientes humanos pediátricos presentan mayor riesgo de padecer efectos en los huesos y los dientes al compararlos con pacientes adultos, dado que estos cambios entre los que se incluyen del crecimiento (extremidades acortadas), fragilidad en los huesos y remodelación de los dientes, se presentaron en ratas juveniles a dosis ≥ 10 mg/kg/día (aproximadamente igual a 0,1-0,2 veces la exposición clínica según el AUC en humanos adultos).

Efectos reproductivos, en la fertilidad y teratogénicos

Pazopanib ha mostrado ser embriotóxico y teratogénico cuando se administró en ratas y conejos a exposiciones más de 300 veces inferiores a la exposición en humanos (basada en el AUC). Los efectos incluyeron disminución de la fertilidad femenina, aumento de las pérdidas pre y post-implantación, resorciones tempranas, mortalidad embrional, disminución del peso corporal fetal y malformación cardiovascular. En roedores también se observó disminución del cuerpo lúteo, aumento de quistes y atrofia de ovarios.

En un estudio de fertilidad en ratas macho no hubo efecto sobre el apareamiento o la fertilidad, pero se observaron disminuciones en el peso del testículo y del epidídimo, con reducciones en las tasas de producción de esperma, movilidad del esperma y concentraciones de esperma testicular, observados a exposiciones 0,3 veces la exposición en humanos en base al AUC.

Genotoxicidad

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

Carcinogenicidad

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

FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA:

Embarazo/Anticoncepción masculina y femenina



Farm. Juan Pablo Cattalini
Co-Director Técnico

Farm. Juan Pablo Cattalini
M.N. 16556
Co-Director Técnico
Laboratorio LKM S.A.

IF-2019-11680870-APN-DGA#ANMAT

DRA. PATRICIA BYTOWICZ
Apoderada
Laboratorio LKM S.A.

Dra. Patricia Bytowicz
Apoderada
Página 15 de 320

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 quedar embarazadas durante el tratamiento con Pazopanib, y durante al menos 2 semanas después de la última dosis de Pazopanib.

Los pacientes varones (incluso los que se han sometido a vasectomía) deben utilizar preservativos durante las relaciones sexuales mientras estén tomando Pazopanib y durante al menos 2 semanas después de la última dosis de Pazopanib, para evitar una posible exposición al medicamento a las parejas embarazadas y a las parejas femeninas con posibilidad de quedar embarazadas.

Lactancia

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

Fertilidad

Estudios en animales indican que la fertilidad masculina y femenina puede verse afectada por el tratamiento con Pazopanib.

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:

Resumen del perfil de seguridad

Según estudios publicados: las reacciones adversas graves más importantes identificadas en los estudios de CCR y STB fueron: accidente isquémico transitorio, accidente cerebrovascular isquémico, isquemia de miocardio, infarto cerebral y de

Farm. Juan Pablo Cattalini
M.N. 16553
Co-Director Técnico
Laboratorio LKM S.A.
Farm. Juan Pablo Cattalini
Co-Director Técnico

IF-2019-11680870-APN-DGA#ANMAT
DRA. PATRICIA E. RUTOWICZ
Apoderada
Dra. Patricia Rutowicz
Apoderada
Laboratorio LKM S.A.

miocardio, 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 las otras importantes reacciones adversas graves identificadas en los estudios en CCR y STB se incluyen, acontecimientos tromboembólicos venosos, disfunción del ventrículo izquierdo y neumotórax.

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

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

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

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

Las categorías han sido asignadas en base a las frecuencias absolutas procedentes de los datos de ensayos clínicos. Los datos sobre la seguridad y tolerabilidad postcomercialización también han sido evaluados en todos los ensayos clínicos de Pazopanib y en las notificaciones espontáneas.

Dentro de cada clasificación de órganos por sistema, las reacciones adversas con la misma frecuencia se enumeran en orden decreciente de gravedad.

Tabla 1: Reacciones adversas relacionadas con el tratamiento notificadas en los estudios en CCR (n = 1149) o durante el periodo postcomercialización

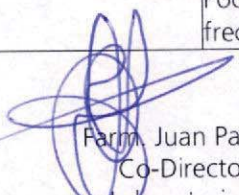
Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia (todos los grados)	Reacciones adversas	Todos los Grados n (%)	Grado 3 n (%)	Grado 4 n (%)
	Frecuentes	Infecciones (con o sin neutropenia)†	desconocida	desconocida	desconocida
			IF-2019-11680870-APN-DGA#ANMAT		

Farm. Juan Pablo Cattalini
M.N. 16556
Farm. Juan Pablo Cattalini Co-Director Técnico
Co-Director Técnico Laboratorio LKM S.A.

DRA. PATRICIA E. RUTOWICZ
Apoderada
Dra. Patricia Rutowicz
Apoderada Laboratorio LKM S.A.

Infecciones e infestaciones	Poco frecuentes	Infección gingival	1 (< 1 %)	0	0
	Poco frecuentes	Peritonitis infecciosa	1 (< 1 %)	0	0
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos)	Poco frecuentes	Dolor tumoral	1 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Frecuentes	Trombocitopenia	80 (7 %)	10 (< 1 %)	5 (< 1 %)
	Frecuentes	Neutropenia	79 (7 %)	20 (2 %)	4 (< 1 %)
	Frecuentes	Leucopenia	63 (5 %)	5 (< 1 %)	0
	Poco frecuentes	Policitemia	6 (0,03%)	1	0
	Raras	Microangiopatía trombótica (incluyendo púrpura trombocitopénica trombótica y síndrome urémico hemolítico)t	desconocida	desconocida	desconocida
Trastornos endocrinos	Frecuentes	Hipotiroidismo	83 (7 %)	1 (< 1 %)	0
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes	Disminución del apetito ^e	317 (28 %)	14 (1 %)	0
	Frecuentes	Hipofosfatemia	21 (2 %)	7 (< 1 %)	0
	Frecuentes	Deshidratación	16 (1 %)	5 (< 1 %)	0
	Poco frecuentes	Hipomagnesemia	10 (< 1 %)	0	0
Trastornos psiquiátricos	Frecuentes	Insomnio	30 (3 %)	0	0
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Disgeusia ^c	254 (22 %)	1 (< 1 %)	0
	Muy frecuentes	Cefalea	122 (11 %)	11 (< 1 %)	0
	Frecuentes	Mareo	55 (5 %)	3 (< 1 %)	1 (< 1 %)
	Frecuentes	Letargia	30 (3 %)	3 (< 1 %)	0
	Frecuentes	Parestesia	20 (2 %)	2 (< 1 %)	0
	Frecuentes	Neuropatía sensorial periférica	17 (1 %)	0	0
	Poco frecuentes	Hipoestesia	8 (< 1 %)	0	0
	Poco frecuentes	Accidente isquémico transitorio	7 (< 1 %)	4 (< 1 %)	0

IF-2019-11680870-APN-DGA#ANMAT




Farm. Juan Pablo Cattalini
Co-Director Técnico

Farm. Juan Pablo Cattalini
M.N. 16553
Co-Director Técnico
Laboratorio LKM S.A.

Dra. Patricia Rutowicz
Apoderada

DRA. PATRICIA E. RUTOWICZ
Apoderada
Laboratorio LKM S.A.

	Poco frecuentes	Somnolencia	3 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
	Poco frecuentes	Accidente cerebrovascular	2 (< 1 %)	1 (< 1 %)	1 (< 1 %)
	Poco frecuentes	Ictus isquémico	2 (< 1 %)	0	1 (< 1 %)
	Raras	Encefalopatía posterior reversible/ síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible	desconocida	desconocida	desconocida
Trastornos oculares	Frecuentes	Visión borrosa	19 (2 %)	1 (< 1 %)	0
	Poco frecuentes	Desprendimiento de retina†	1 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
	Poco frecuentes	Desgarro retiniano†	1 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
	Poco frecuentes	Alteración del color de las pestañas	4 (< 1 %)	0	0
Trastornos cardiacos	Poco Frecuentes	Bradicardia	6 (< 1 %)	0	0
	Poco frecuentes	Infarto de miocardio	5 (< 1 %)	1 (< 1 %)	4 (< 1 %)
	Poco frecuentes	Disfunción cardiaca [†]	4 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
	Poco Frecuentes	Isquemia de miocardio	3 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
Trastornos vasculares	Muy frecuentes	Hipertensión	473 (41 %)	115 (10 %)	1 (< 1 %)
	Frecuentes	Sofoco	16 (1 %)	0	0
	Frecuentes	Eventos tromboembólicos venosos ^g	13 (1 %)	6 (< 1 %)	7 (< 1 %)
	Frecuentes	Rubefacción	12 (1 %)	0	0
	Poco Frecuentes	Crisis hipertensiva	6 (< 1 %)	0	2 (< 1 %)
	Poco Frecuentes	Hemorragia	1 (< 1 %)	0	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes	Epistaxis	50 (4 %)	1 (< 1 %)	0
	Frecuentes	Disfonía	48 (4 %)	0	0
	Frecuentes	Disnea	42 (4 %)	8 (< 1 %)	1 (< 1 %)
	Frecuentes	Hemoptisis	15 (1 %)	1 (< 1 %)	0
	Poco frecuentes	Rinorrea	8 (< 1 %)	0	0
	Poco frecuentes	Hemorragia pulmonar	2 (< 1 %)	0	0
	Poco frecuentes	Neumotórax	1 (< 1 %)	0	0


 Farm. Juan Pablo Cattalini
 M.N. 16556
 Co-Director Técnico
 Laboratorio LKM S.A.

IF-2019-11680870-APN-DGA#ANMAT
 DRA. PATRICIA E. RUTOWICZ
 Apoderada
 Laboratorio LKM S.A.
 Dra. Patricia Rutowicz
 Apoderada
 Página 19 de 320

	Raras	Enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis	desconocida	desconocida	desconocida
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Diarrea	614 (53 %)	65 (6 %)	2 (< 1 %)
	Muy frecuentes	Náusea	386 (34 %)	14 (1%)	0
	Muy frecuentes	Vómitos	225 (20 %)	18 (2 %)	1 (< 1 %)
	Muy frecuentes	Dolor abdominal ^a	139 (12 %)	15 (1 %)	0
	Frecuentes	Estomatitis	96 (8 %)	4 (< 1 %)	0
	Frecuentes	Dispepsia	83 (7 %)	2 (< 1 %)	0
	Frecuentes	Flatulencia	43 (4 %)	0	0
	Frecuentes	Distensión abdominal	36 (3 %)	2 (< 1 %)	0
	Frecuentes	Ulceración de la boca	28 (2 %)	3 (< 1 %)	0
	Frecuentes	Sequedad bucal	27 (2 %)	0	0
	Poco frecuentes	Pancreatitis	8 (< 1 %)	4 (< 1 %)	0
	Poco frecuentes	Hemorragia rectal	8 (< 1 %)	2 (< 1 %)	0
	Poco frecuentes	Hematoquecia	6 (< 1 %)	0	0
	Poco frecuentes	Hemorragia gastrointestinal	4 (< 1 %)	2 (< 1 %)	0
	Poco frecuentes	Melenas	4 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
	Poco frecuentes	Movimientos intestinales frecuentes	3 (< 1 %)	0	0
	Poco frecuentes	Hemorragia anal	2 (< 1 %)	0	0
	Poco frecuentes	Perforación del intestino grueso	2 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
	Poco frecuentes	Hemorragia bucal	2 (< 1 %)	0	0
	Poco frecuentes	Hemorragia gastrointestinal alta	2 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
	Poco frecuentes	Fístula enterocutánea	1 (< 1 %)	0	0
	Poco frecuentes	Hematemesis	1 (< 1 %)	0	0
	Poco frecuentes	Hemorragia hemorroidal	1 (< 1 %)	0	0
	Poco frecuentes	Perforación de ileon	1 (< 1 %)	0	1 (< 1 %)
	Poco frecuentes	Hemorragia esofágica	1 (< 1 %)	0	0
	Poco frecuentes	Hemorragia retroperitoneal	1 (< 1 %)	0	0
	Frecuentes	Hiperbilirrubinemia	38 (3 %)	2 (< 1 %)	1 (< 1 %)

Farm. Juan Pablo Cattalini
M.N. 16556
Co-Director Técnico

Farm. Juan Pablo Cattalini
Co-Director Técnico

IF-2019-11680870-APN-DGA#ANMAT

Dra. Patricia E. Rutowicz
Apoderada
Laboratorio LKM S.A.

Dra. Patricia Rutowicz
Apoderada

Trastornos hepatobiliares	Frecuentes	Función hepática anormal	29 (3 %)	13 (1 %)	2 (< 1 %)
	Frecuentes	Hepatotoxicidad	18 (2 %)	11 (< 1 %)	2 (< 1 %)
	Poco frecuentes	Ictericia	3 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
	Poco frecuentes	Daño hepático inducido por fármacos	2 (< 1 %)	2 (< 1 %)	0
	Poco frecuentes	Fallo hepático	1 (< 1 %)	0	1 (< 1 %)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes	Cambios de color del pelo	404 (35 %)	1 (< 1 %)	0
	Muy frecuentes	Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar	206 (18 %)	39 (3 %)	0
	Muy frecuentes	Alopecia	130 (11 %)	0	0
	Muy frecuentes	Erupción	129 (11 %)	7 (< 1 %)	0
	Frecuentes	Hipopigmentación de la piel	52 (5 %)	0	0
	Frecuentes	Piel seca	50 (4 %)	0	0
	Frecuentes	Prurito	29 (3 %)	0	0
	Frecuentes	Eritema	25 (2 %)	0	0
	Frecuentes	Despigmentación de la piel	20 (2 %)	0	0
	Frecuentes	Hiperhidrosis	17 (1 %)	0	0
	Poco frecuentes	Trastornos en las uñas	11 (< 1 %)	0	0
	Poco frecuentes	Exfoliación de la piel	10 (< 1 %)	0	0
	Poco frecuentes	Reacción de fotosensibilidad	7 (< 1 %)	0	0
	Poco frecuentes	Erupción eritematosa	6 (< 1 %)	0	0
	Poco frecuentes	Trastornos de la piel	5 (< 1 %)	0	0
	Poco frecuentes	Erupción macular	4 (< 1 %)	0	0
	Poco frecuentes	Erupción prurítica	3 (< 1 %)	0	0
	Poco frecuentes	Erupción vesicular	3 (< 1 %)	0	0
	Poco frecuentes	Prurito generalizado	2 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
	Poco frecuentes	Erupción generalizada	2 (< 1 %)	0	0
	Poco frecuentes	Erupción papular	2 (< 1 %)	0	0
Poco frecuentes	Eritema plantar	1 (< 1 %)	0	0	
Trastornos musculoesquelé-	Frecuentes	Artralgia	48 (4 %)	8 (< 1 %)	0
	Frecuentes	Mialgia	35 (3 %)	2 (< 1 %)	0
	Frecuentes	Espasmos musculares	25 (2 %)	0	0

Farm. Juan Pablo Cattalini
 M.N. 16556
 Co-Director Técnico
 Laboratorio LKM S.A.

Dra. Patricia Rutowicz
 M.N. 11680870-APN-DGA#ANMAT
 Apoderada
 Laboratorio LKM S.A.

Trastornos del tejido conjuntivo	Poco frecuentes	Dolor musculoesquelético	9 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
Trastornos renales y urinarios	Muy Frecuentes	Proteinuria	135 (12 %)	32 (3 %)	0
	Poco frecuentes	Hemorragia en el tracto urinario	1 (< 1 %)	0	0
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Poco frecuentes	Menorragia	3 (< 1 %)	0	0
	Poco frecuentes	Hemorragia vaginal	3 (< 1 %)	0	0
	Poco frecuentes	Metrorragia	1 (< 1 %)	0	0
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Fatiga	415 (36 %)	65 (6 %)	1 (< 1 %)
	Frecuentes	Inflamación de la mucosa	86 (7 %)	5 (< 1 %)	0
	Frecuentes	Astenia	82 (7 %)	20 (2 %)	1 (< 1 %)
	Frecuentes	Edema ^d	72 (6 %)	1 (< 1 %)	0
	Frecuentes	Dolor torácico	18 (2 %)	2 (< 1 %)	0
	Poco frecuentes	Escalofríos	4 (< 1 %)	0	0
	Poco frecuentes	Trastorno en la membrana mucosa	1 (< 1 %)	0	0
Exploraciones complementarias	Muy frecuentes	Incremento de alanina aminotransferasa	246 (21 %)	84 (7 %)	14 (1 %)
	Muy frecuentes	Incremento de aspartato aminotransferasa	211 (18 %)	51 (4 %)	10 (< 1 %)
	Frecuentes	Pérdida de peso	96 (8 %)	7 (< 1 %)	0
	Frecuentes	Incremento de bilirrubina en sangre	61 (5 %)	6 (< 1 %)	1 (< 1 %)
	Frecuentes	Incremento de creatinina en sangre	55 (5 %)	3 (< 1 %)	0
	Frecuentes	Incremento de lipasa	51 (4 %)	21 (2 %)	7 (< 1 %)
	Frecuentes	Descenso del recuento de leucocitos en sangre ^d	51 (4 %)	3 (< 1 %)	0
	Frecuentes	Incremento de la hormona estimulante de la tiroides en sangre	36 (3 %)	0	0
	Frecuentes	Incremento de amilasa	35 (3 %)	7 (< 1 %)	0
	Frecuentes	Incremento de Gamma-glutamilttransferasa	31 (3 %)	9 (< 1 %)	4 (< 1 %)
	Frecuentes	Incremento de la presión arterial	15 (1 %)	2 (< 1 %)	0
	Frecuentes	Incremento de urea en sangre	12 (1 %)	1 (< 1 %)	0
	Frecuentes	Prueba de función hepática anormal	12 (1 %)	6 (< 1 %)	1 (< 1 %)
Poco frecuentes	Incremento de las enzimas hepáticas	11 (< 1 %)	4 (< 1 %)	3 (< 1 %)	

Farm. Juan Pablo Cattalini
Co-Director Técnico
Laboratorio LKM S.A.

Farm. Juan Pablo Cattalini
M.N. 16556

Co-Director Técnico
Laboratorio LKM S.A.

IF-2019-11680870-AF-5170WICZ
Apoderada
Laboratorio LKM S.A.

Dra. Patricia Butowicz
Apoderada
Página 22 de 320

Poco frecuentes	Descenso de glucosa en sangre	7 (< 1 %)	0	1 (< 1 %)
Poco frecuentes	Prolongación del intervalo QT del electrocardiograma	7 (< 1 %)	2 (< 1 %)	0
Poco frecuentes	Incremento de transaminasas	7 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
Poco frecuentes	Prueba de función tiroidea anormal	3 (< 1 %)	0	0
Poco frecuentes	Incremento de la presión arterial diastólica	2 (< 1 %)	0	0
Poco frecuentes	Incremento de la presión arterial sistólica	1 (< 1 %)	0	0

† Reacciones adversas relacionadas con el tratamiento y notificadas durante el periodo postcomercialización (notificación espontánea de casos y reacciones adversas graves procedentes de todos los ensayos clínicos con pazopanib).

Los siguientes términos se han combinado:

- ^a Dolor abdominal, dolor en la parte superior e inferior del abdomen
- ^b Edema, edema periférico, edema del ojo, edema localizado y edema de cara
- ^c Disgeusia, ageusia e hipogeusia
- ^d Descenso en el recuento de glóbulos blancos, neutrófilos y leucocitos
- ^e Disminución del apetito y anorexia
- ^f Disfunción cardíaca, disfunción del ventrículo izquierdo, insuficiencia cardíaca y cardiomiopatía restrictiva
- ^g Evento tromboembólico venoso, trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar y trombosis

En pacientes con ascendencia del Este Asiático, se observaron con mayor frecuencia casos de neutropenia, trombocitopenia y síndrome de eritrodisestesia palmoplantar.

Tabla 3: Reacciones adversas relacionadas con el tratamiento notificadas en los estudios en STB (n = 382)

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia (todos los grados)	Reacciones Adversas	Todos los Grados n (%)	Grado 3 n (%)	Grado 4 n (%)
Infecciones e infestaciones	Frecuentes	Infección gingival	4 (1 %)	0	0
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos)	Muy frecuentes	Dolor tumoral	121 (32 %)	32 (8 %)	0
Trastornos de la sangre	Muy frecuentes	Leucopenia	106 (44 %)	3 (1 %)	0
	Muy frecuentes	Trombocitopenia	86 (36 %)	7 (3 %)	2 (< 1 %)
	Muy frecuentes	Neutropenia	79 (33 %)	10 (4 %)	0

Farm. Juan Pablo Cattalini

M.N. 16556

Co-Director Técnico
Laboratorio LKM S.A.

Farm. Juan Pablo Cattalini
Co-Director Técnico

IF-2019-11680870-APN-DGA#ANMAT

Dra. Patricia Butowicz
Apoderada
Laboratorio LKM S.A.

Dra. Patricia Butowicz
Apoderada
Página 23 de 320

Trastornos del sistema linfático ^f	Poco frecuentes	Microangiopatía trombótica (incluyendo púrpura trombocitopénica trombótica y síndrome hemolítico urémico)	1 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
Trastornos endocrinos	Frecuentes	Hipotiroidismo	18 (5 %)	0	0
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes	Disminución del apetito ^e	108 (28 %)	12 (3 %)	0
	Muy frecuentes	Hipoalbuminemia ^t	81 (34 %)	2 (< 1 %)	0
	Frecuentes	Deshidratación	4 (1 %)	2 (1 %)	0
	Poco frecuentes	Hipomagnesemia	1 (< 1 %)	0	0
Trastornos psiquiátricos	Frecuentes	Insomnio	5 (1 %)	1 (< 1 %)	0
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Disgeusia ^c	79 (21 %)	0	0
	Muy frecuentes	Cefalea	54 (14 %)	2 (< 1 %)	0
	Frecuentes	Neuropatía sensorial periférica	30 (8 %)	1 (< 1 %)	0
	Frecuentes	Mareo	15 (4 %)	0	0
	Poco frecuentes	Somnolencia	3 (< 1 %)	0	0
	Poco frecuentes	Parestesia	1 (< 1 %)	0	0
	Poco frecuentes	Infarto cerebral	1 (< 1 %)	0	1 (< 1 %)
	Trastornos oculares	Frecuentes	Visión borrosa	15 (4 %)	0
Trastornos cardiacos	Frecuentes	Disfunción cardíaca ^g	21 (5 %)	3 (< 1 %)	1 (< 1 %)
	Frecuentes	Disfunción del ventrículo izquierdo	13 (3 %)	3 (< 1 %)	0
	Frecuentes	Bradicardia	4 (1 %)	0	0
	Poco frecuentes	Infarto de miocardio	1 (< 1 %)	0	0
Trastornos vasculares	Muy frecuentes	Hipertensión	152 (40 %)	26 (7 %)	0
	Frecuentes	Acontecimientos tromboembólicos venosos ^d	13 (3 %)	4 (1 %)	5 (1 %)
	Frecuentes	Sofoco	12 (3 %)	0	0
	Frecuentes	Rubefacción	4 (1 %)	0	0
	Poco frecuentes	Hemorragia	2 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
	Frecuentes	Epistaxis	22 (6 %)	0	0
	Frecuentes	Disfonia	20 (5 %)	0	0
	Frecuentes	Disnea	14 (4 %)	3 (< 1 %)	0
	Frecuentes	Tos	12 (3 %)	0	0
	Frecuentes	Neumotórax	7 (2 %)	2 (< 1 %)	1 (< 1 %)

Farm. Juan Pablo Cattalini
M.N. 16556
Co-Director Técnico
Laboratorio LKM S.A.

IF-2019-11689870-APN-DGA/ANMAT
DRA. PATRICIA E. RUTOWSKA
Apoderada
Laboratorio LKM S.A.
Dra. Patricia Rutowska
Apoderada

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes	Hipo	4 (1 %)	0	0
	Frecuentes	Hemorragia pulmonar	4 (1 %)	1 (< 1 %)	0
	Poco frecuentes	Dolor orofaríngeo	3 (< 1 %)	0	0
	Poco frecuentes	Hemorragia bronquial	2 (< 1 %)	0	0
	Poco frecuentes	Rinorrea	1 (< 1 %)	0	0
	Poco frecuentes	Hemoptisis	1 (< 1 %)	0	0
	Raras	Enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis	desconocida	desconocida	desconocida
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Diarrea	174 (46 %)	17 (4 %)	0
	Muy frecuentes	Náusea	167 (44 %)	8 (2 %)	0
	Muy frecuentes	Vómitos	96 (25 %)	7 (2 %)	0
	Muy frecuentes	Dolor abdominal ^a	55 (14 %)	4 (1 %)	0
	Muy frecuentes	Estomatitis	41 (11 %)	1 (< 1 %)	0
	Frecuentes	Distensión abdominal	16 (4 %)	2 (1 %)	0
	Frecuentes	Sequedad bucal	14 (4 %)	0	0
	Frecuentes	Dispepsia	12 (3 %)	0	0
	Frecuentes	Hemorragia bucal	5 (1 %)	0	0
	Frecuentes	Flatulencia	5 (1 %)	0	0
	Frecuentes	Hemorragia anal	4 (1 %)	0	0
	Poco frecuentes	Hemorragia gastrointestinal	2 (< 1 %)	0	0
	Poco frecuentes	Hemorragia rectal	2 (< 1 %)	0	0
	Poco frecuentes	Fistula enterocutánea	1 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
	Poco frecuentes	Hemorragia gástrica	1 (< 1 %)	0	0
	Poco frecuentes	Melenas	2 (< 1 %)	0	0
	Poco frecuentes	Hemorragia esofágica	1 (< 1 %)	0	1 (< 1 %)
	Poco frecuentes	Peritonitis	1 (< 1 %)	0	0
	Poco frecuentes	Hemorragia retroperitoneal	1 (< 1 %)	0	0
	Poco frecuentes	Hemorragia gastrointestinal superior	1 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
Poco frecuentes	Perforación del ileón	1 (< 1 %)	0	1 (< 1 %)	
Trastornos hepatobiliares	Poco frecuentes	Función hepática anormal	2 (< 1 %)	0	1 (< 1 %)
	Muy frecuentes	Cambios de color del pelo	93 (24 %)	0	0
	Muy frecuentes	Hipopigmentación de la piel	80 (21 %)	0	0

Farm. Juan Pablo Cattalini
M.N. 16556

Co-Director Técnico

Farm. Juan Pablo Cattalini
Laboratorio LKM S.A.
Co-Director Técnico

IF-2019-11680870-APN-DGA#ANMAT

DRA. PATRICIA E. RUTOWICZ
Apoderada

Dra. Patricia Rutowicz
Laboratorio LKM S.A.
Apoderada

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes	Erupción exfoliativa	52 (14 %)	2 (< 1 %)	0
	Frecuentes	Alopecia	30 (8 %)	0	0
	Frecuentes	Trastornos de la piel ^C	26 (7 %)	4 (1 %)	0
	Frecuentes	Piel seca	21 (5 %)	0	0
	Frecuentes	Hiperhidrosis	18 (5 %)	0	0
	Frecuentes	Trastornos de las uñas	13 (3 %)	0	0
	Frecuentes	Prurito	11 (3 %)	0	0
	Frecuentes	Eritema	4 (1 %)	0	0
	Poco frecuentes	Úlcera de la piel	3 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
	Poco frecuentes	Erupción cutánea	1 (< 1 %)	0	0
	Poco frecuentes	Erupción papular	1 (< 1 %)	0	0
	Poco frecuentes	Reacción de fotosensibilidad	1 (< 1 %)	0	0
	Poco frecuentes	Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar	2 (< 1 %)	0	0
	Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuentes	Dolor musculoesquelético	35 (9 %)	2 (< 1 %)
Frecuentes		Mialgia	28 (7 %)	2 (< 1 %)	0
Frecuentes		Espasmos musculares	8 (2 %)	0	0
Poco frecuentes		Artralgia	2 (< 1 %)	0	0
Trastornos renales y urinarios	Poco frecuentes	Proteinuria	2 (< 1 %)	0	0
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Poco frecuentes	Hemorragia vaginal	3 (< 1 %)	0	0
	Poco frecuentes	Menorragia	1 (< 1 %)	0	0
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Fatiga	178 (47 %)	34 (9 %)	1 (< 1 %)
	Frecuentes	Edema ^D	18 (5 %)	1 (< 1 %)	0
	Frecuentes	Dolor en el pecho	12 (3 %)	4 (1 %)	0
	Frecuentes	Escalofríos	10 (3 %)	0	0
	Poco frecuentes	Inflamación de las mucosas ^E	1 (< 1 %)	0	0
	Poco frecuentes	Astenia	1 (< 1 %)	0	0
	Muy frecuentes	Pérdida de peso	86 (23 %)	5 (1 %)	0
	Frecuentes	Examen anormal de oídos, nariz y garganta ^E	29 (8 %)	4 (1 %)	0
	Frecuentes	Elevación de alanina aminotransferasa	8 (2 %)	4 (1 %)	2 (< 1 %)
	Frecuentes	Colesterol en sangre anormal	6 (2 %)	0	0
	Frecuentes	Elevación de aspartato aminotransferasa	5 (1 %)	2 (< 1 %)	2 (< 1 %)
	Frecuentes	Elevación de gamma glutamiltransferasa	4 (1 %)	0	3 (< 1 %)

IF-2019-11680870-APN-DGA#ANMAT

Farm. Juan Pablo Cattalini
M.N. 16556

Farm. Juan Pablo Cattalini
Co-Director Técnico
Laboratorio LKM S.A.

DRA. PATRICIA E. RUTOWICZ
Apoderada
Laboratorio LKM S.A.

Dra. Patricia Rutowicz
Apoderada
Página 26 de 520

Exploraciones complementarias ^h	Poco frecuentes	Incremento de bilirrubina en sangre	2 (< 1 %)	0	0
	Poco frecuentes	Aspartato aminotransferasa	2 (< 1 %)	0	2 (< 1 %)
	Poco frecuentes	Alanina aminotransferasa	1 (< 1 %)	0	1 (< 1 %)
	Poco frecuentes	Disminución del recuento de plaquetas	1 (< 1 %)	0	1 (< 1 %)
	Poco frecuentes	Prolongación del intervalo QT del electrocardiograma	2 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0

^t Reacciones adversas relacionadas con el tratamiento y notificadas durante el periodo postcomercialización (notificación espontánea de casos y reacciones adversas graves procedentes de todos los ensayos clínicos con Pazopanib).

Los siguientes términos han sido combinados:

^a Dolor abdominal, dolor abdominal superior y dolor gastrointestinal

^b Edema, edema periférico y edema palpebral

^c La mayoría de los casos fueron síndrome de eritrodisestesia palmoplantar

^d Acontecimientos tromboembólicos venosos – incluye trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar y términos de trombosis

^e La mayoría de estos casos se describieron como mucositis

^f Estos fueron notificados por los investigadores como acontecimientos adversos menos frecuentes que los indicados en las tablas de valores del laboratorio.

^g Acontecimientos de disfunción cardíaca – incluye disfunción del ventrículo izquierdo, fallo cardíaco y cardiomiopatía restrictiva

^h La frecuencia está basada en los acontecimientos adversos notificados por los investigadores. Las anomalías del laboratorio fueron notificadas por los investigadores como acontecimientos adversos menos frecuentes que los indicados en las tablas de valores del laboratorio.

En pacientes con ascendencia del Este Asiático, se observaron con mayor frecuencia casos de neutropenia, trombocitopenia y síndrome de eritrodisestesia palmoplantar.

SOBREDOSIFICACION

Se han evaluado dosis superiores a 2.000 mg de Pazopanib en estudios clínicos de toxicidad limitante de dosis. No existe un antídoto específico para la sobredosis con Pazopanib y el tratamiento de la sobredosis debe consistir en medidas de soporte.

ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACION, CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGÍA:

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIERREZ: (011) 4962-6666/ 2247.

HOSPITAL A. POSADAS: (011) 4654-6648 / 4658-7777

PRESENTACIÓN

VOTRYNIB/Pazopanib 200 y 400 mg: se presenta en envases por 30 comprimidos recubiertos*.

CONSERVACION

Farm. Juan Pablo Cattalini
M.N. 16556

Co-Director Técnico
Laboratorio LKM S.A.

Farm. Juan Pablo Cattalini
Co-Director Técnico

IF-2019-11680870-APN-DGA#ANMAT
DRA. PATRICIA E. RUTOWICZ
Apoderada
Laboratorio LKM S.A.

Dra. Patricia Rutowicz
Apoderada
Página 27 de 320

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

“Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas”

“Este medicamento debe expendirse bajo receta médica y no puede repetirse sin mediar una nueva receta”

**MEDICAMENTO: MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS
ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MEDICO**

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°57.264

Elaborado en:
LABORATORIO LKM S.A.
Lynch 3461/63, CABA, Argentina
Dirección Técnica: Eduardo P. Bruzzone - Farmacéutico

Fecha de última revisión: Enero 2019

*Nota: mismo texto para las presentaciones que contienen 60 comprimidos recubiertos.


Farm. Juan Pablo Cattalini
M.N. 16556
Co-Director Técnico
Laboratorio LKM S.A.
Farm. Juan Pablo Cattalini
Co-Director Técnico
Laboratorio LKM S.A.


Dra. PATRICIA E. RUTOWICZ
IF-2019-11680870-APN-DGA#ANMAT
Laboratorio LKM S.A.

Dra. Patricia Rutowicz
Apoderada
Página 28 de 320



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-11426493- LKM - Prospectos - Certificado N°57264.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 26 pagina/s.

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 30715117564
Date: 2019.04.29 16:06:35 -03'00'

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 30715117564
Date: 2019.04.29 16:06:38 -03'00'

Proyecto de Información para el paciente
VOTRYNIB®
PAZOPANIB 200 y 400 mg
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS - Vía oral

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar el medicamento. 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 a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.

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

Qué es VOTRYNIB® y para qué se utiliza

VOTRYNIB® es un tipo de medicamento que contiene Pazopanib que es un inhibidor de la proteína quinasa, es un tipo de inhibidor enzimático que bloquea específicamente la acción de una o más proteínas quinasas. Funciona impidiendo la actividad de las proteínas que están implicadas en el crecimiento y la propagación de células cancerígenas.

Está indicado para tratar:

- algunos tipos de Sarcoma de Tejidos Blandos, que es un tipo de cáncer que afecta al tejido conectivo del cuerpo.
- carcinoma de riñón avanzado o expandido a otros órganos.

Antes de tomar VOTRYNIB®

No tome VOTRYNIB®:

- Si es alérgico (hipersensible) a Pazopanib o a cualquiera de los demás componentes. Consulte con su médico si cree que esto puede sucederle. Tenga especial cuidado con VOTRYNIB®

Antes de tomar VOTRYNIB® su médico necesita saber:

- si tiene enfermedad del corazón
- si tiene enfermedad del hígado
- si ha tenido un fallo cardiaco o un ataque al corazón.
- si ha tenido un colapso pulmonar previo.
- si ha tenido problemas de sangrado, coagulación sanguínea o estrechamiento de las arterias
- si ha tenido problemas de estómago o de intestino como perforación (agujero) o fístula (pasajes anormales que se forman entre algunas partes del intestino).
- si tiene problemas de tiroides

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

Presión arterial elevada y Pazopanib

Firma: Juan Pablo Cattalini
Co-Director Técnico
Laboratorio LKM S.A.

DRA. PATRICIA E. RUTOWICZ
IF 2019-11680870-APN-DGA#ANMAT
Dra. Patricia Rutowicz
Apoderada
Laboratorio LKM S.A.
Página 81 de 320

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

Si va a ser sometido a una operación

Su médico le dirá que deje de tomar Pazopanib al menos 7 días antes de su operación ya que esto puede afectar a la cicatrización de las heridas. Su tratamiento se reanudará cuando las heridas hayan cicatrizado adecuadamente.

Afecciones que pueden requerir su atención

Debe estar atento a ciertos síntomas mientras esté tomando Pazopanib, para reducir el riesgo de cualquier problema.

Niños y adolescentes

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

Otros medicamentos y VOTRYNIB®

Informe a su médico si está tomando otros medicamentos, los ha tomado recientemente, o si empieza a tomar nuevos medicamentos, incluyendo las plantas medicinales y los adquiridos sin receta.

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

- claritromicina, ketoconazol, itraconazol, rifampicina, telitromicina, voriconazol (utilizados para tratar infecciones).
- atazanavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir (utilizados para tratar el VIH).
- nefazodona (utilizado para tratar la depresión).
- simvastatina y posiblemente otras estatinas (utilizadas para el tratamiento de los niveles altos de colesterol).
- medicamentos antiácidos para el estómago.

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

Uso de VOTRYNIB® con alimentos y bebidas

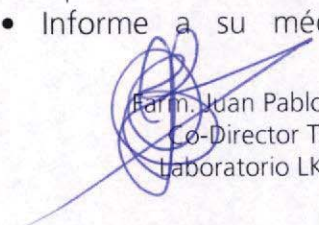
No tome VOTRYNIB® con alimentos, ya que éstos afectan a la absorción del medicamento. Tómelo al menos dos horas después de la comida o una hora antes de la comida.

No beba jugo de pomelo mientras esté en tratamiento con Pazopanib ya que esto puede aumentar la probabilidad de aparición de efectos adversos.

Embarazo, lactancia y fertilidad

Pazopanib no está recomendado si está embarazada. No se conoce el efecto de Pazopanib durante el embarazo.

- Informe a su médico si está embarazada o está planeando quedarse


Farm. Juan Pablo Cattalini
Co-Director Técnico
Laboratorio LKM S.A.

IF-2019-11680870-APN-DGA#ANMAT
Dra. Patricia Rutowicz
Apoderada
Laboratorio LKM S.A.
Página 82 de 320

embarazada.

- Utilice un método anticonceptivo fiable mientras esté tomando Pazopanib, para prevenir el embarazo.
- Si se queda embarazada durante el tratamiento con Pazopanib, informe a su médico

No dé el pecho mientras esté tomando Pazopanib.

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

La fertilidad se puede ver afectada por el tratamiento con Pazopanib.

Conducción y uso de máquinas

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

- Evite conducir o utilizar máquinas si se siente mareado, cansado o débil, o si está bajo de energía.

Cómo tomar VOTRYNIB®

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

Cuánto VOTRYNIB® tomar

La dosis normal es de 800 mg de Pazopanib, tomados una vez al día. Esta es la dosis máxima por día. Puede que su médico necesite reducirle la dosis si sufre efectos adversos.

Cuándo tomar VOTRYNIB®

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

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

Si toma más Pazopanib del que debiera

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

Si olvida tomar alguna dosis:

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

No interrumpa el tratamiento con Pazopanib

Farm. Juan Pablo Cattalini
Co-Director Técnico
Laboratorio LKM S.A.

IF-2019-11680870-APN-DGA#ANMAT
Dra. Patricia Rutowicz
Apoderada
Laboratorio LKM S.A.
Página 83 de 320

Tome Pazopanib 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, Pazopanib puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Posibles efectos adversos graves

Inflamación del cerebro (síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible).

Entre los síntomas se incluyen:

- pérdida del habla
- cambios en la vista
- convulsiones (ataques epilépticos)
- confusión
- tensión arterial elevada

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

Crisis hipertensivas (aumento en la presión arterial repentina y grave)

Su médico controlará su tensión arterial mientras esté tomando Pazopanib. Los signos y síntomas de una crisis hipertensiva pueden incluir:

- dolor en el pecho grave
- dolor de cabeza grave
- visión borrosa
- confusión
- náuseas
- vómito
- ansiedad grave
- dificultad para respirar
- convulsiones
- desvanecimiento

Deje de tomar Pazopanib y busque atención médica inmediatamente si presenta una crisis hipertensiva.

Enfermedades de corazón

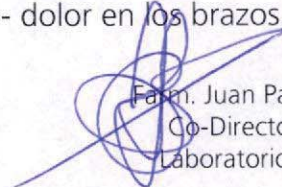
El riesgo de presentar estos problemas puede ser mayor en personas que presentan un problema de corazón o que están tomando otros medicamentos.

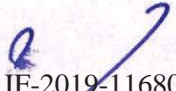
Alteración cardiaca/insuficiencia cardiaca, paro cardiaco

Pazopanib puede afectar el modo de bombear el corazón o puede aumentar la probabilidad de sufrir un paro cardíaco.

Los signos y síntomas incluyen:

- latido irregular o rápido
- palpitaciones rápidas del corazón
- desvanecimiento
- dolor o presión en el pecho
- dolor en los brazos, espalda, cuello o mandíbulas


Fam. Juan Pablo Cattalini
Co-Director Técnico
Laboratorio LKM S.A.


IF-2019-11680870-APN-DGA#ANMAT
Dra. Patricia Rutowicz
Apoderada
Laboratorio LKM S.A.
Página 84 de 320

- dificultad para respirar
- inflamación en las piernas

Busque atención médica inmediatamente si presenta alguno de estos síntomas.

Cambios en el ritmo cardiaco (prolongación del intervalo QT)

Pazopanib puede afectar al ritmo cardiaco que en algunas personas puede desencadenar una enfermedad del corazón potencialmente grave, conocida como torsade de pointes. Esto puede provocar una aceleración del ritmo cardiaco que puede dar lugar a una pérdida del conocimiento.

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

Accidente cerebrovascular

Los signos y síntomas de accidente cerebrovascular pueden incluir:

- entumecimiento o debilidad de un lado del cuerpo
- dificultad para hablar
- dolor de cabeza
- mareo

Busque atención médica inmediatamente si presenta alguno de estos síntomas.

Sangrado

Pazopanib puede causar hemorragias graves en el aparato digestivo (como estómago, garganta, recto o intestino), o en los pulmones, riñones, boca, vagina y cerebro, aunque esto es poco frecuente. Entre los síntomas se incluyen:

- sangre en las heces o heces negras
- sangre en la orina
- dolor de estómago
- tos/vomitar sangre

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

Perforación y fístula

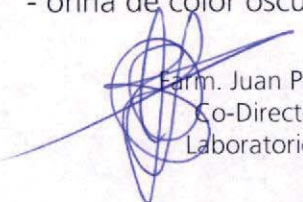
Pazopanib puede causar una perforación en el estómago o la pared del intestino o la aparición de una conexión anormal entre dos partes del tubo digestivo (una fístula). Los signos y síntomas pueden incluir:

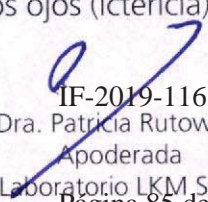
- dolor de estómago grave
- náuseas y/o vómitos
- fiebre
- desarrollo de una perforación en el estómago o intestino de la cual se libera pus sanguinolento o con mal olor

Problemas del hígado

Pazopanib puede causar problemas con el hígado que pueden convertirse en enfermedades graves como insuficiencia hepática o fallo hepático, que pueden ser mortales. Los signos que su hígado puede no estar funcionando correctamente pueden incluir:

- color amarillento de la piel o la parte blanca de los ojos (ictericia)
- orina de color oscuro


Farm. Juan Pablo Cattalini
Co-Director Técnico
Laboratorio LKM S.A.


IF-2019-11680870-APN-DGA#ANMAT
Dra. Patricia Rutowicz
Apoderada
Laboratorio LKM S.A.
Página 85 de 320

- cansancio
- náusea
- vómitos
- pérdida de apetito
- dolor en la parte derecha de la zona del estómago (abdomen)
- facilidad en la aparición de moratones

Coágulos en la sangre

Trombosis venosa profunda (TVP) y embolismo pulmonar

Pazopanib puede causar coágulos en las venas, especialmente en las piernas (trombosis venosa profunda o TVP), que pueden desplazarse a los pulmones (embolismo pulmonar). Los signos y síntomas pueden incluir:

- dolor agudo en el pecho
- dificultad para respirar
- respiración rápida
- dolor en las piernas
- inflamación de los brazos y manos o piernas y pies

Microangiopatía trombótica (MAT)

Pazopanib puede causar coágulos en la sangre en los vasos sanguíneos pequeños de los riñones y el cerebro, acompañados por una reducción de glóbulos rojos y de células implicadas en la coagulación (microangiopatía trombótica, MAT). Los signos y síntomas pueden incluir:

- facilidad de aparición de moratones
- tensión arterial elevada
- fiebre
- confusión
- somnolencia
- convulsiones
- disminución en la cantidad de orina

Infecciones

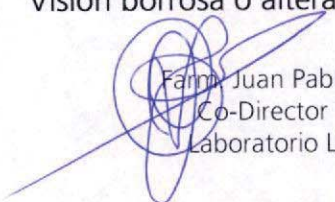
Los síntomas de infecciones pueden incluir:


- fiebre
- síntomas similares a la gripe, como tos, cansancio y dolor en el cuerpo que no desaparece
- dificultad para respirar y/o sibilancias
- dolor al orinar
- cortes, rasguños o heridas que son de color rojo, calientes, inflamados o dolorosos

Inflamación del pulmón

Pazopanib puede causar, en raras ocasiones, inflamación del pulmón (enfermedad pulmonar intersticial, neumonitis), que en algunas personas puede llegar a ser mortal. Los síntomas incluyen dificultad al respirar o tos que no desaparecen. Le controlarán cualquier problema de pulmón mientras esté tomando Pazopanib.

Visión borrosa o alteración de la visión


Juan Pablo Cattalini
Co-Director Técnico
Laboratorio LKM S.A.


IF-2019-11680870-APN-DGA#ANMAT
Dra. Patricia Rutowicz
Apoderada
Laboratorio LKM S.A.
Página 86 de 320

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

Problemas de tiroides

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

Efectos adversos muy frecuentes

Pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas:

- presión arterial elevada
- diarrea
- sentirse o estar mareado (náuseas o vómitos)
- dolor de estómago
- pérdida de apetito
- pérdida de peso
- alteraciones del gusto o pérdida del gusto
- irritación en la boca
- dolor de cabeza
- dolor tumoral
- falta de energía
- cambios en el color del pelo
- pérdida inusual del cabello o fragilidad
- pérdida de pigmentación de la piel
- erupción cutánea, posiblemente con descamación de la piel
- enrojecimiento e inflamación en las palmas de las manos y en las plantas de los pies.

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

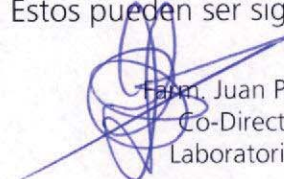
- aumento de las enzimas hepáticas
- descenso de la albúmina en sangre
- proteínas en la orina
- descenso del número de plaquetas (células sanguíneas que intervienen en la coagulación de la sangre)
- descenso del número de glóbulos blancos.

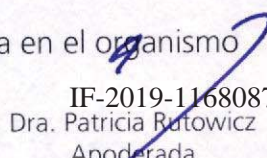
Efectos adversos frecuentes

Pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas:

- indigestión, sentirse hinchado, flatulencia
- sangrado de nariz
- boca seca o úlceras bucales
- infecciones
- adormecimiento anormal
- dificultad para dormir
- dolor en el pecho, dificultad para respirar, dolor en las piernas, inflamación de las piernas/pies.

Estos pueden ser signos de coagulación sanguínea en el organismo


Juan Pablo Cattalini
Co-Director Técnico
Laboratorio LKM S.A.


IF-2019-11680870-APN-DGA#ANMAT
Dra. Patricia Rutowicz
Apoderada
Laboratorio LKM S.A.
Página 87 de 320

(tromboembolismo). Si el coágulo se libera, puede viajar hacia los pulmones y puede llegar a ser una amenaza para la salud o incluso provocar la muerte.

- menor eficacia del corazón para bombear la sangre al resto del cuerpo (disfunción cardíaca)
- latidos lentos del corazón
- sangrado por la boca, recto o pulmones
- mareo
- visión borrosa
- sofocos
- hinchazón causada por retención de líquidos en la cara, manos, tobillos, pies o párpados
- hormigueo o adormecimiento de las manos, brazos, piernas o pies
- erupción cutánea, enrojecimiento, picor, piel seca
- trastornos en las uñas
- quemazón, picor, picazón o sensación de hormigueo en la piel
- sensación de frialdad, con escalofríos
- sudoración excesiva
- deshidratación
- dolor muscular, articulaciones, tendones o dolor en el pecho, espasmos musculares
- ronquera
- dificultad para respirar
- tos
- tos con sangre
- hipo
- pulmones colapsados con el aire atrapado en el espacio que existe entre los pulmones y el pecho, causando a menudo dificultad para respirar (neumotórax).

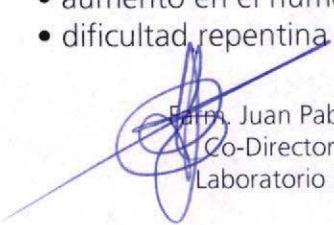
Efectos adversos frecuentes que pueden aparecer en sus análisis de sangre:

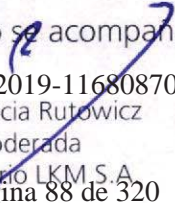
- baja actividad de la glándula tiroides
- alteración de la función hepática
- aumento de la bilirrubina (sustancia producida por el hígado)
- aumento de las lipasas (enzima implicada en la digestión)
- aumento de la creatinina (sustancia producida en los músculos)
- cambios en los niveles de otras sustancias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

Efectos adversos poco frecuentes

Pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas:

- ictus
- disminución temporal del suministro de sangre al cerebro (mini-ictus)
- interrupción del suministro de sangre a una parte del corazón (infarto de miocardio)
- trombos acompañados por un descenso de glóbulos rojos y otras células involucradas en la coagulación sanguínea (microangiopatía trombótica, MAT). Estos pueden causar daños en órganos como el cerebro y los riñones.
- aumento en el número de glóbulos rojos
- dificultad repentina para respirar, especialmente cuando se acompaña de dolor


Juan Pablo Cattalini
Co-Director Técnico
Laboratorio LKM S.A.


IF-2019-11680870-APN-DGA#ANMAT
Dra. Patricia Rutowicz
Apoderada
Laboratorio LKM S.A.
Página 88 de 320

agudo de pecho y/o respiración rápida (embolismo pulmonar)

- sangrado grave en el aparato digestivo (como estómago, garganta, recto o intestino), o los pulmones, riñones, boca, vagina y cerebro
- alteraciones del ritmo cardíaco (prolongación del intervalo QT)
- agujero (perforación) en el estómago o intestino
- conductos anormales que se forman entre partes del intestino (fístula)
- períodos menstruales pesados o irregulares
- aumentos bruscos de la presión arterial
- inflamación del páncreas (pancreatitis)
- hígado inflamado, que no funciona bien o dañado
- coloración amarillenta de la piel o del blanco de los ojos (ictericia)
- inflamación del revestimiento de la cavidad abdominal (peritonitis)
- moqueo
- erupciones que pueden picar o inflamarse (manchas planas o abultadas, o ampollas)
- movimientos intestinales frecuentes
- aumento de la sensibilidad de la piel a la luz del sol
- menor sensibilidad, especialmente en la piel

Efectos adversos raros

Pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas

- inflamación del pulmón (neumonitis)

Si sufre algún efecto adverso

Informe a su médico si considera que alguno de los efectos adversos enumerados que sufre es grave o problemático, o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto.

Conservación de VOTRYNIB®

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

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

No utilice VOTRYNIB® después de la fecha de caducidad que aparece en el frasco y en el estuche. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica. Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

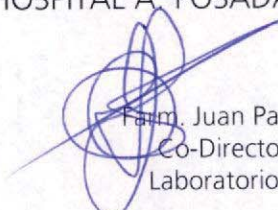
SOBREDOSIFICACION


Se han evaluado dosis superiores a 2.000 mg de Pazopanib en estudios clínicos de toxicidad limitante de dosis. No existe un antídoto específico para la sobredosis con Pazopanib y el tratamiento de la sobredosis debe consistir en medidas de soporte.

ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACION, CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGÍA:

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIERREZ: (011) 4962-6666/ 2247.

HOSPITAL A. POSADAS: (011) 4654-6648 / 4658-7777


Farm. Juan Pablo Cattalini
Co-Director Técnico
Laboratorio LKM S.A.


IF-2019-11680870-APN-DGA#ANMAT
Dra. Patricia Rutowicz
Apoderada
Laboratorio LKM S.A.
Página 89 de 320

PRESENTACION

VOTRYNIB® Pazopanib 400 mg y 200 mg: se presenta en envases por 30 comprimidos recubiertos*.

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

"Este medicamento debe expendirse bajo receta médica y no puede repetirse sin mediar una nueva receta"

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS
ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MEDICO**

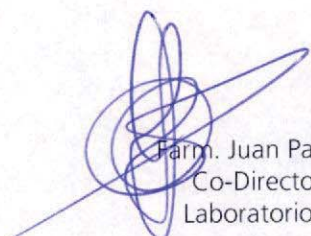
Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Cert. N° 57.264.v

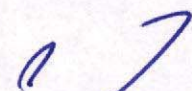
"Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234"

Elaborado en:
LABORATORIO LKM S.A.
Lynch 3461/63, CABA, Argentina
Dirección Técnica: Eduardo P. Bruzzone - Farmacéutico

Fecha de última revisión: Enero 2019

*Nota: mismo texto para las presentaciones que contienen 60 comprimidos recubiertos.


Farm. Juan Pablo Cattalini
Co-Director Técnico
Laboratorio LKM S.A.


IF-2019-11680870-APN-DGA#ANMAT
Dra. Patricia Rutowicz
Apoderada
Laboratorio LKM S.A.
Página 90 de 320



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-11426493- LKM - Inf. pacientes - Certificado N°57264.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 10 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR, ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.04.29 16:06:53 -0300'

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR, ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.04.29 16:06:55 -0300'