



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Disposición

Número:

Referencia: EX-2020-87207276-APN-DGA#ANMAT

VISTO el Expediente EX-2020-87207276-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma ASOFARMA S.A.I.C. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada VORIFAS / PAZOPANIB (como Pazopanib Clorhidrato), Forma Farmacéutica y Concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / PAZOPANIB (como Pazopanib Clorhidrato) 200 mg y 400 mg; aprobada por Certificado N° 57.219.

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 1º. – Autorízase a la firma ASOFARMA S.A.I.C. propietaria de la Especialidad Medicinal denominada VORIFAS / PAZOPANIB (como Pazopanib Clorhidrato), Forma Farmacéutica y Concentración:

COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / PAZOPANIB (como Pazopanib Clorhidrato) 200 mg y 400 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2021-35657527-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2021-35657661-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 57.219, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

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

Expediente EX-2020-87207276-APN-DGA#ANMAT

Js

rl

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa
Date: 2021.05.17 10:25:01 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

INFORMACIÓN PARA PACIENTE

VORIFAS **Pazopanib 200 mg y 400 mg** **Comprimidos recubiertos**

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar 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 eventos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier evento adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico.

Contenido del prospecto:

1. ¿Qué es VORIFAS y para qué se utiliza?
2. Antes de usar VORIFAS
3. ¿Cómo utilizar VORIFAS?
4. Posibles eventos adversos
5. Conservación de VORIFAS
6. Información adicional

1. ¿QUÉ ES VORIFAS Y PARA QUÉ SE UTILIZA?

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

VORIFAS se utiliza en adultos para el tratamiento de:

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

2. ANTES DE USAR VORIFAS

No tome VORIFAS:

- Si es alérgico a pazopanib o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento. Consulte con su médico si cree que esto puede sucederle.

Tenga especial cuidado con VORIFAS:

Antes de tomar VORIFAS, su médico necesita saber:

- Si tiene una enfermedad del corazón
- Si tiene una enfermedad del hígado
- Si ha tenido un fallo cardíaco 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 presenta patología tiroidea.
- Si tiene problemas con la función del riñón.
- Si tiene o ha tenido un aneurisma (aumento y debilitamiento de la pared de un vaso sanguíneo) o un desgarro en la pared de un vaso sanguíneo.

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

VORIFAS puede elevar su presión arterial. Su médico comprobará su presión arterial antes de tomar VORIFAS 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 VORIFAS 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.

VORIFAS puede hacer que otras afecciones empeoren o causar eventos adversos graves, como enfermedades cardíacas, sangrado y problemas de tiroides. Debe estar atento a ciertos síntomas mientras esté tomando VORIFAS, para reducir el riesgo de cualquier problema.

Tenga en cuenta que:

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

Debe informar a su médico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento, ya sea adquirido con o sin receta, suplementos vitamínicos o dietarios o productos naturales.

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

- Claritromicina, ketoconazol, itraconazol, rifampicina, telitromicina, voriconazol (utilizados para tratar infecciones)
- Atazanavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir (utilizados para tratar el VIH)
- Nefazodona (utilizado para tratar la depresión)
- Simvastatina y posiblemente otras estatinas (utilizadas para el tratamiento de los niveles altos de colesterol)
- Medicamentos que reducen la acidez del estómago. El tipo de medicamento que esté tomando para reducir la acidez de estómago (por ejemplo, un inhibidor de la bomba de protones, antagonistas de los receptores H₂ o antiácidos) puede afectar a cómo ha de tomar VORIFAS.

Consulte con su médico para obtener más información.

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

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

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

VORIFAS no está recomendado si está embarazada. No se conoce el efecto de VORIFAS durante el embarazo. Informe a su médico si está embarazada o está planeando quedarse embarazada.

Utilice un método anticonceptivo fiable mientras esté tomando VORIFAS, y por lo menos durante dos semanas después de haber terminado el tratamiento, para prevenir el embarazo.

Si usted o su pareja quedara embarazada durante el tratamiento con VORIFAS, informe a su médico.

No dé el pecho mientras esté tomando VORIFAS. No se conoce si los componentes de VORIFAS pasan a la leche materna. Informe a su médico de esto.

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

La fertilidad se puede ver afectada por el tratamiento con VORIFAS. Consulte con su médico sobre esto.

VORIFAS puede producir eventos 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.

3. ¿CÓMO TOMAR VORIFAS?

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

La dosis normal es de dos comprimidos de VORIFAS 400 mg comprimidos (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 eventos adversos.

No tome VORIFAS con alimentos. Tómelo al menos dos horas después de la comida o una hora antes de la comida. Tome VORIFAS 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 olvida tomar VORIFAS

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

Si interrumpe el tratamiento con VORIFAS

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

Si tomara más VORIFAS del que debe

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

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIERREZ

TELÉFONO: (011) 4962-6666/2247

HOSPITAL A. POSADAS

TELÉFONO: (011) 4654-6648/4658-7777

CENTRO DE ASISTENCIA TOXICOLÓGICA DE LA PLATA

TELÉFONO: (0221) 451-5555

4. POSIBLES EVENTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, VORIFAS puede producir eventos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Afecciones que requieren su atención

- Inflamación del cerebro (síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible). En raras ocasiones, VORIFAS puede provocar inflamación del cerebro, que puede poner en riesgo su vida. Entre los síntomas se incluyen:
 - pérdida del habla
 - cambios en la vista
 - convulsiones (ataques epilépticos)
 - confusión

Deje de tomar VORIFAS 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)
VORIFAS puede causar en algunas ocasiones un aumento repentino y grave en la presión arterial. Esto se conoce como crisis hipertensiva. Su médico controlará su presión arterial mientras esté tomando VORIFAS. 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 VORIFAS 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. Mientras está tomando VORIFAS le controlarán si presenta cualquier problema en el corazón.

Alteración cardiaca/insuficiencia cardíaca, paro cardiaco

VORIFAS 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 mandíbula
- 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)

VORIFAS 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**

VORIFAS puede aumentar la posibilidad de presentar un 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**

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

- Sangre en las heces o heces negras
- Sangre en la orina
- Dolor de estómago
- Tos/vomitarse sangre

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

▪ **Perforación y fístula**

VORIFAS 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

Busque atención médica inmediatamente si presenta alguno de estos síntomas.

▪ **Problemas del hígado**

VORIFAS puede causar problemas con el hígado que pueden convertirse en enfermedades graves como insuficiencia hepática o fallo hepático, que pueden ser mortales. Su médico controlará los enzimas del hígado mientras está tomando VORIFAS. 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
- cansancio
- náusea
- vómitos
- pérdida de apetito
- dolor en la parte derecha de la zona del estómago (abdomen)
- facilidad en la aparición de moretones

Busque atención médica inmediatamente si presenta alguno de estos síntomas.

▪ Coágulos en la sangre

Trombosis venosa profunda (TVP) y embolismo pulmonar

VORIFAS 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)

VORIFAS 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 moretones
- presión arterial elevada
- fiebre
- confusión
- somnolencia
- convulsiones
- disminución en la cantidad de orina

Busque atención médica inmediatamente si presenta alguno de estos síntomas.

▪ Síndrome de lisis tumoral

VORIFAS puede causar una destrucción rápida de las células cancerosas provocando un síndrome de lisis tumoral, que en algunas personas puede ser mortal. Los síntomas pueden incluir latido irregular, convulsiones, confusión, calambres o espasmos musculares, o disminución de la

eliminación de orina.

Busque atención médica inmediatamente si presenta alguno de estos síntomas.

▪ Infecciones

Las infecciones que aparecen mientras está tomando VORIFAS pueden convertirse en graves. 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

Busque atención médica inmediatamente si presenta alguno de estos síntomas.

▪ Inflamación del pulmón

VORIFAS 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. Le controlarán cualquier problema de pulmón mientras esté tomando VORIFAS.

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

▪ Problemas de tiroides

VORIFAS puede disminuir la cantidad de hormona tiroidea producida en su cuerpo. Esto puede ocasionar aumento de peso y cansancio. Se le controlará esto mientras esté tomando VORIFAS.

Informe a su médico si nota aumento de peso significativo o cansancio.

▪ Visión borrosa o alteración de la visión

VORIFAS 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.

Informe a su médico si nota cualquier cambio en la visión.

Los eventos adversos que pueden aparecer con mayor frecuencia son:

- 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, sensación de debilidad o cansancio
- cambios en el color del pelo
- pérdida inusual del cabello o fragilidad
- pérdida de pigmentación de la piel
- erupción cutánea donde la piel puede descamarse
- enrojecimiento e inflamación en las palmas de las manos y en las plantas de los pies.
- aumento de las enzimas hepáticas
- descenso de la albúmina en sangre
- proteínas en la orina
- descenso del número de plaquetas
- descenso del número de glóbulos blancos.

Los eventos adversos que pueden aparecer con frecuencia son:

- 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 (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, debilidad o adormecimiento de las manos, brazos, piernas o pies
- trastornos en la piel, enrojecimiento, picazón, 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 de músculos, 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)
- hipotiroidismo
- 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.

Los eventos adversos que pueden aparecer con poca frecuencia son:

- accidente cerebrovascular
- disminución temporal del suministro de sangre al cerebro (accidente isquémico transitorio)
- interrupción del suministro de sangre a una parte del corazón o ataque al corazón (infarto de miocardio)
- interrupción parcial del suministro de sangre a una parte del corazón (isquemia miocárdica)
- 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 agudo de pecho y/o respiración rápida (embolismo pulmonar)
- sangrado grave en el aparato digestivo (en el estómago, garganta o intestino), o en los riñones, la vagina y el cerebro
- alteraciones del ritmo cardíaco (prolongación del intervalo QT)
- perforación en el estómago o intestino
- fístula (comunicación) intestinal

- períodos menstruales largos o irregulares
- aumentos bruscos de la presión arterial (crisis hipertensiva)
- 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

Los eventos adversos que pueden aparecer raramente son:

- inflamación del pulmón (neumonitis)

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles):

- aumento y debilitamiento de la pared de un vaso sanguíneo o desgarro de la pared de un vaso sanguíneo (aneurismas y disecciones arteriales).
- síndrome de lisis tumoral, resultado de una destrucción rápida de las células cancerosas.

Si considera que alguno de los eventos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en esta información informe a su médico o farmacéutico.

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

O puede comunicarse con el Departamento de Farmacovigilancia del laboratorio vía email: fvigilancia@raffo.com.ar, o a través de los teléfonos (011) 4509-7100/7127.

5. CONSERVACIÓN DEL ENVASE

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

No utilice VORIFAS después de la fecha de vencimiento que aparece en el envase.

Este medicamento no requiere ninguna condición especial de conservación

En su envase original, a temperatura ambiente no mayor de 30° C.

6. INFORMACIÓN ADICIONAL

Composición:

El principio activo de VORIFAS es pazopanib, cada comprimidos recubierto puede contener 200 mg o 400 mg de pazopanib. Los demás componentes son: lactosa, almidón glicolato sódico, povidona, dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio, hidroxipropilmetilcelulosa, talco, polietilenglicol, dióxido de titanio (CI 77891) y óxido férrico rojo (CI 77491).

Presentación:

Envases conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ESTE MEDICAMENTO SOLO DEBE UTILIZARSE BAJO ESTRICTO CONTROL Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD

CERTIFICADO N°: 57.219

LABORATORIO: ASOFARMA S.A.I. y C.

DOMICILIO: Conesa N° 4261, Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

DIRECTORA TÉCNICA: Claudia B. Benincasa, Farmacéutica.

ELABORADO EN: Conesa N° 4261, Ciudad Autónoma de Buenos Aires (ASOFARMA S.A.I. y C.)

FECHA DE ÚLTIMA REVISIÓN: Diciembre de 2020



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2020-87207276 INF PTE

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 13 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.04.23 20:05:49 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.04.23 20:05:50 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO

VORIFAS **Pazopanib 200 mg y 400 mg** **Comprimidos recubiertos**

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

FÓRMULA CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto de 200 mg contiene:

Pazopanib (como Pazopanib Clorhidrato)	200,000	mg
Lactosa	66,129	mg
Almidón glicolato sódico	19,200	mg
Povidona	16,000	mg
Dióxido de silicio coloidal	2,500	mg
Estearato de magnesio	3,200	mg
Hidroxipropilmetilcelulosa	2,125	mg
Talco	1,000	mg
Polietilenglicol	2,000	mg
Dióxido de titanio (CI: 77891)	1,125	mg
Oxido férrico rojo (CI: 77491)	0,050	mg

Cada comprimido recubierto de 400 mg contiene:

Pazopanib (como Pazopanib Clorhidrato)	400,000	mg
Lactosa	132,360	mg
Almidón glicolato sódico	38,400	mg
Povidona	32,000	mg
Dióxido de silicio coloidal	5,000	mg
Estearato de magnesio	6,400	mg
Hidroxipropilmetilcelulosa	4,250	mg
Talco	2,000	mg
Polietilenglicol	4,000	mg
Dióxido de titanio (CI: 77891)	2,250	mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Agente antineoplásico, inhibidor de proteína kinasa.

Clasificación ATC: L01XE11

INDICACIONES

Carcinoma de Células Renales (CCR)

VORIFAS 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)

VORIFAS 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.

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

ACCIÓN FARMACOLÓGICA:

Mecanismo de acción:

Pazopanib 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.

Farmacogenómica:

En un metaanálisis farmacogenético de datos procedentes de ensayos clínicos con pazopanib administrado en monoterapia en combinación con otros agentes, se observaron aumentos de ALT $> 5 \times$ LSN (Grado 3 NCI CTC) en un 19% de los portadores del alelo HLA-B*57:01 y en un 10% de los no portadores. En esta base de datos, 6% de los pacientes eran portadores del alelo HLA-B*57:01

Farmacocinética:

Absorción:

Tras la administración de una dosis única oral de 800 mg de pazopanib, la concentración plasmática máxima (C_{max}) es de aproximadamente 19 ± 13 $\mu\text{g/ml}$ tras una mediana de 3,5 horas (intervalo 1,0-11,9 horas) y un $AUC_{0-\infty}$ de aproximadamente 650 ± 500 $\mu\text{g.h/ml}$. La dosis diaria produce un aumento de entre 1,23 a 4 veces el AUC_{0-T} . Dosis de pazopanib mayores a 800 mg no producen un aumento constante en el AUC o en la C_{max} .

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

Eliminación:

Pazopanib se elimina lentamente, con una vida media 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.

Farmacocinética en poblaciones especiales:

Insuficiencia renal:

Menos del 4 % de la dosis de pazopanib administrada oralmente se excreta en la orina como pazopanib y metabolitos. 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:

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

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

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, son aproximadamente el 18 % y el 15 % respectivamente de los valores de las medianas tras la administración de 800 mg 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).

Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de la fertilidad

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

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*.

Pazopanib ha mostrado ser embriotóxico y teratogénico en ratas y conejos a exposiciones más de 300 veces inferiores a la exposición en humanos (basada en el AUC). Los efectos incluyeron fertilidad femenina reducida, pérdida pre y post-implantación aumentada, 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.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

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

Posología

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

Población pediátrica

Pazopanib no se debe utilizar en niños menores de 2 años debido a motivos de seguridad relacionados con el desarrollo y maduración de órganos. No se ha establecido la eficacia y seguridad de pazopanib en niños entre los 2 y los 18 años. No se dispone de datos.

Pacientes de edad avanzada

Los datos sobre el uso de pazopanib en pacientes de 65 años y mayores son limitados. No se han observado 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 por encima de 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

Las recomendaciones posológicas en pacientes con insuficiencia hepática están basadas en los estudios farmacocinéticos de pazopanib en pacientes con diferentes grados de disfunción hepática. Antes de iniciar el tratamiento con pazopanib, y durante el mismo, se deben realizar pruebas de función hepática a todos los pacientes para determinar si presentan insuficiencia hepática.

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

los valores de bilirrubina de $> 1,5$ a 3 veces el LSN independientemente de los valores de ALT).

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

Forma de administración

Pazopanib es para uso por vía oral. Pazopanib 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 machacar.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes

ADVERTENCIAS

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 es de 800 mg de pazopanib una vez al día en pacientes con alteraciones leves de las pruebas hepáticas en suero (tanto bilirrubina normal con cualquier grado de elevación de ALT, como bilirrubina elevada hasta $1,5 \times$ LSN independientemente de los niveles de ALT). Se recomienda una dosis reducida de 200 mg de pazopanib una vez al día en pacientes con insuficiencia hepática moderada (elevaciones de bilirrubina $> 1,5$ a 3 veces el LSN independientemente de los valores de ALT).

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

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

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

Se deben realizar pruebas hepáticas antes de iniciar el tratamiento con pazopanib y en las semanas 3, 5, 7 y 9 de tratamiento, después del tercer y cuarto mes, y según esté clínicamente indicado. Después de este período deben continuar con una monitorización periódica.

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

Tabla 1: Modificaciones de la dosis cuando se produce hepatotoxicidad inducida por el fármaco.

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

	ALT >3 x LSN deben ser manejadas siguiendo las recomendaciones indicadas en caso de elevaciones aisladas de ALT.
--	--

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

Hipertensión

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

Se debe monitorizar la presión arterial y tratarla inmediatamente utilizando una combinación de terapia antihipertensiva y modificaciones de la dosis de pazopanib (interrupción y reinicio con dosis reducida siguiendo el criterio clínico). Se debe interrumpir el tratamiento con pazopanib si existe evidencia de crisis hipertensiva o si la hipertensión es grave y persistente pese al tratamiento antihipertensivo 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. Los cuadros de PRES/RPLS pueden presentarse en forma de cefalea, hipertensión, convulsiones, letargia, confusión, ceguera y otras alteraciones visuales y neurológicas, pudiendo ser mortales. Los pacientes que desarrollen PRES/RPLS deben interrumpir definitivamente el tratamiento con pazopanib.

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 aquéllos con una Fracción de Eyección del Ventrículo Izquierdo (FEVI) por debajo de lo normal.

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

Factores de riesgo:

Se debe tener en cuenta la presencia de hipertensión simultánea ya que podría exacerbar la disfunción cardíaca en pacientes con riesgos a través de un incremento de la poscarga cardíaca. El tratamiento previo con antraciclinas puede ser un factor de riesgo de disfunción cardíaca.

Manejo:

La hipertensión (si está presente, consultar en los párrafos previos acerca de las precauciones en caso de hipertensión) debe ser medicada, y dicho tratamiento 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 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 antecedentes de prolongación del intervalo QT, en pacientes que tomen antiarrítmicos u otros medicamentos que puedan prolongar el intervalo QT y en aquellos con una importante enfermedad cardíaca preexistente.

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

Acontecimientos trombóticos arteriales

En ensayos clínicos con pazopanib se observaron casos de infarto de miocardio, accidente cerebrovascular isquémico y accidente isquémico transitorio. Se han observado acontecimientos mortales. Pazopanib se debe usar con precaución en pacientes que presenten un mayor riesgo de padecer acontecimientos tromboticos o que hayan tenido antecedentes clínicos de acontecimientos tromboticos. Pazopanib no se ha estudiado en pacientes que hayan presentado un acontecimiento de este tipo en los 6 meses previos al inicio del tratamiento con pazopanib. Se debe tomar una decisión en cuanto al tratamiento en base a la evaluación individual del beneficio/riesgo de los pacientes.

Acontecimientos tromboembólicos venosos

En los estudios clínicos 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 trombotica

Se han notificado casos de microangiopatía trombotica (MAT) en ensayos clínicos de pazopanib en monoterapia, en combinación con bevacizumab, y en combinación con topotecan. Los pacientes que desarrollen Microangiopatía trombotica (MAT) deben interrumpir definitivamente el tratamiento con pazopanib. Tras la interrupción del tratamiento los efectos de la MAT deberían revertir. Pazopanib no está indicado para su uso en combinación con otros medicamentos.

Acontecimientos hemorrágicos

Se han notificado acontecimientos hemorrágicos asociados al uso de pazopanib en ensayos clínicos. No se ha estudiado el uso de pazopanib en pacientes que hayan tenido antecedentes de hemoptisis, hemorragia cerebral o hemorragia gastrointestinal clínicamente significativa en los últimos 6 meses. Pazopanib se debe utilizar con precaución en pacientes con riesgo importante de hemorragia.

Aneurismas y disecciones arteriales

El uso de inhibidores de la vía VEGF en pacientes con o sin hipertensión puede promover la formación de aneurismas y/o disecciones arteriales. Antes de iniciar el tratamiento con pazopanib, este riesgo se debe evaluar de forma

cuidadosa en pacientes con factores de riesgo como hipertensión o antecedentes de aneurisma.

Perforación gastrointestinal y fístula

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

Cicatrización de heridas

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

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

Proteinuria

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

Síndrome de lisis tumoral (SLT)

Se ha asociado la aparición de SLT, incluyendo SLT mortal, con el uso de

pazopanib. Los pacientes con un mayor riesgo de SLT son aquellos con tumores de crecimiento rápido, una alta carga tumoral, alteración renal, o deshidratación. Antes de iniciar el tratamiento con pazopanib se deben considerar medidas preventivas tales como el tratamiento de los niveles altos de ácido úrico e hidratación intravenosa. Los pacientes que presentan riesgo se deben controlar de cerca y recibir tratamiento según esté clínicamente indicado.

Neumotórax

En los estudios clínicos con pazopanib en sarcoma de tejidos blandos avanzado, se han producido acontecimientos de neumotórax. Se debe vigilar muy de cerca a los pacientes que estén siendo tratados con pazopanib para detectar signos y síntomas de neumotórax.

Infecciones

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

Combinación con otros tratamientos anticancerígenos sistémicos

Los ensayos clínicos de pazopanib en combinación con pemetrexed (cáncer de pulmón no microcítico (CPNM)) y lapatinib (cáncer de 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.

PRECAUCIONES

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.

Embarazo

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

Pazopanib no se debe utilizar durante el embarazo a menos que el estado

clínico de las mujeres requiera el tratamiento con pazopanib. Si se usa pazopanib durante el embarazo, o si la paciente quedara 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 que utilicen un método anticonceptivo adecuado para evitar quedarse embarazadas durante el tratamiento con 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.

Interacciones

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, glicoproteína-P (P-gp), y de la proteína resistente al cáncer de mama (BCRP):

Pazopanib es sustrato de CYP3A4, P-gp y BCRP. La administración concomitante con inhibidores potentes de CYP3A4 y P-gp, como ketoconazol o 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 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.

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

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

El jugo de pomelo contiene un inhibidor de CYP3A4 y puede también aumentar las concentraciones plasmáticas de pazopanib. Se debe evitar tomar jugo de pomelo durante el tratamiento con pazopanib.

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

Inductores de CYP3A4/ P-gp/ BCRP:

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

Pazopanib inhibe las enzimas CYP 1A2, 3A4, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, y 2E1. Pazopanib no tiene un efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de cafeína (sustrato CYP1A2), Warfarina (sustrato CYP2C9) y omeprazol

(sustrato CYP2C19). Pazopanib provoca un incremento de aproximadamente el 30% en la media del AUC y de la C_{max} de midazolam (sustrato CYP3A4) e incrementos del 33% al 64% en el cociente de las concentraciones de dextrometorfano a dextrofano en orina después de la administración oral de dextrometorfano (sustrato CYP2D6). La administración conjunta de pazopanib y paclitaxel (sustrato CYP3A4 y CYP2C8) provocó un incremento medio del 25% y el 31% respectivamente en el AUC y la C_{max} de paclitaxel.

En base a los valores *in vitro* de CI₅₀ y los valores *in vivo* de la C_{max} en plasma, los metabolitos de pazopanib GSK1268992 y GSK1268997 pueden contribuir al efecto inhibitorio neto de pazopanib sobre BCRP. Además, no se puede excluir la inhibición de BCRP y P-gp por pazopanib en el tracto gastrointestinal. Se debe tener cuidado cuando se administra conjuntamente pazopanib con otros sustratos orales de BCRP y P-gp.

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

Pazopanib es un inhibidor *in vitro* de la enzima uridina difosfoglucuronosil-transferasa 1A1 (UGT1A1). Se debe tener precaución con la administración concomitante de pazopanib con sustratos de uridín difosfato glucuronosil transferasa 1A1 (UGT1A1) (e.j. irinotecan).

Simvastatina:

El uso concomitante de pazopanib y simvastatina incrementa la incidencia de elevaciones de ALT (> 3 x LSN). Si un paciente que recibe simultáneamente simvastatina desarrolla elevaciones de ALT, siga las instrucciones posológicas de pazopanib y suspenda el tratamiento con simvastatina. Además, el uso concomitante de pazopanib y otras estatinas se debe realizar con precaución ya que actualmente los datos disponibles son insuficientes para evaluar su impacto en los niveles de ALT. No se puede descartar que pazopanib afecte a la farmacocinética de otras estatinas (por ej.: atorvastatina, fluvastatina, pravastatina, rosuvastatina).

Efecto de los alimentos sobre pazopanib:

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

Medicamentos que aumentan el pH gástrico:

La administración concomitante de pazopanib con esomeprazol disminuye la

biodisponibilidad de pazopanib aproximadamente en un 40% (AUC y C_{max}), y se debe evitar la administración conjunta de pazopanib con medicamentos que aumentan el pH gástrico. Si el médico considera necesario emplear de forma concomitante un inhibidor de la bomba de protones (IBP), se recomienda tomar la dosis de 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 H_2 , pazopanib se debe tomar en ausencia de alimentos al menos 2 horas antes o 10 horas después de tomar un antagonista de los receptores H_2 . Pazopanib debe ser administrado al menos 1 hora antes o 2 horas después de la administración de antiácidos de acción rápida.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de pazopanib sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. 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.

Excipientes

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas graves más importantes identificadas en estudios clínicos publicados, asociadas con el uso de pazopanib en pacientes con CCR y STB fueron: Accidente isquémico transitorio, accidente cerebrovascular isquémico, isquemia de miocardio, infarto de miocardio e infarto cerebral, insuficiencia cardíaca, 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 STB se incluyen acontecimientos tromboembólicos venosos, disfunción del ventrículo izquierdo y neumotórax.

Entre los eventos mortales que posiblemente tienen relación con pazopanib se incluyen: 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 observadas relacionadas con el tratamiento, en todos los grados, que fueron notificadas en sujetos 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).

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

Tabla 2: Reacciones adversas relacionadas con el tratamiento con pazopanib

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia (todos los grados)	Reacciones Adversas
Infecciones e Infestaciones	Frecuentes	Infecciones (con o sin neutropenia) [†] Infección gingival
	Poco frecuentes	Peritonitis infecciosa
Neoplasias benignas, malignas e inespecíficas (incluyendo quistes y pólipos)	Muy frecuentes	Dolor tumoral
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuentes	Leucopenia Trombocitopenia Neutropenia
	Poco frecuentes	Policitemia
	Raros	Microangiopatía trombótica (incluyendo púrpura trombocitopénica trombótica y síndrome urémico hemolítico) [†]
Trastornos endocrinos	Frecuentes	Hipotiroidismo
Trastornos del metabolismo	Muy frecuentes	Disminución del apetito [°]

y la nutrición		Hipoalbuminemia
	Frecuentes	Hipofosfatemia Deshidratación
	Poco frecuentes	Hipomagnesemia
	No conocida	Síndrome de lisis tumoral
Trastornos psiquiátricos	Frecuentes	Insomnio
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Disgeusia ^e Cefalea
	Frecuentes	Mareo Letargia Parestesia Neuropatía sensorial periférica
	Poco frecuentes	Hipoestesia Accidente isquémico transitorio Somnolencia Accidente cerebrovascular Infarto cerebral
	Raros	Encefalopatía posterior reversible/ síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible
Trastornos oculares	Frecuentes	Visión borrosa
	Poco frecuentes	Desprendimiento de retina [†] Desgarro retiniano [†] Alteración del color de las pestañas
Trastornos cardiacos	Frecuentes	Disfunción cardíaca ^f Disfunción del ventrículo izquierdo Bradicardia
	Poco frecuentes	Infarto de miocardio Isquemia de miocardio
Trastornos vasculares	Muy frecuentes	Hipertensión
	Frecuentes	Sofocos Eventos tromboembólicos venosos ^g Rubefacción
	Poco frecuentes	Crisis hipertensiva Hemorragia
	No conocida	Aneurismas y disecciones arteriales
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes	Epistaxis Disfonía Disnea Hemoptisis Tos Neumotórax Hipo Hemorragia pulmonar
	Poco frecuentes	Dolor orofaríngeo Hemorragia bronquial Rinorrea
	Raras	Enfermedad pulmonar intersticial/ neumonitis [†]

Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Diarrea Náusea Vómitos Dolor abdominal ^a Estomatitis
	Frecuentes	Dispepsia Flatulencia Distensión abdominal Ulceración de la boca Sequedad bucal Hemorragia bucal Hemorragia anal
	Poco frecuentes	Pancreatitis Hemorragia rectal Hematoquecia Hemorragia gastrointestinal Hemorragia gástrica Melenas Movimientos intestinales frecuentes Perforación del intestino grueso Hemorragia bucal Hemorragia gastrointestinal alta Fístula enterocutánea Hematemesis Hemorragia hemorroidal Perforación del íleon Hemorragia esofágica Hemorragia retroperitoneal Peritonitis
Trastornos hepatobiliares	Frecuentes	Hiperbilirrubinemia Función hepática anormal Hepatotoxicidad
	Poco frecuentes	Ictericia Daño hepático inducido por fármacos Fallo hepático
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes	Cambios de color del pelo Síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar Alopecia Erupción Hipopigmentación de la piel Erupción exfoliativa
	Frecuentes	Piel seca Prurito Eritema Despigmentación de la piel Hiperhidrosis Trastornos en las uñas
	Poco frecuentes	Exfoliación de la piel Reacción de fotosensibilidad Erupción eritematosa Trastornos de la piel Erupción macular Erupción prurítica Erupción vesicular

		Prurito generalizado Erupción generalizada Erupción papular Eritema plantar Úlcera de la piel Erupción cutánea Síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar
Trastornos músculo-esqueléticos y del tejido conectivo	Frecuentes	Artralgia Mialgia Espasmos musculares Dolor músculo-esquelético
Trastornos renales y urinarios	Muy frecuentes	Proteinuria
	Poco frecuentes	Hemorragia en tracto urinario
Trastornos del aparato reproductor y la mama	Poco frecuentes	Menorragia Hemorragia vaginal Metrorragia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Fatiga
	Frecuentes	Inflamación de la mucosa Astenia Edema ^b Dolor torácico Escalofríos
	Poco frecuentes	Trastorno en la membrana mucosa
Exploraciones complementarias	Muy frecuentes	Incremento de ALT Incremento de AST Pérdida de peso
	Frecuentes	Incremento de bilirrubina en sangre Incremento de creatinina en sangre Incremento de lipasa Descenso del recuento de leucocitos en sangre ^d Incremento de la hormona estimulante de la tiroides en sangre Incremento de amilasa Incremento de γ -glutamyltransferasa Incremento de la presión arterial Incremento de urea en sangre Prueba de función hepática anormal Examen anormal de oídos, nariz y garganta Colesterol en sangre anormal
	Poco frecuentes	Incremento de las enzimas hepáticas Descenso de glucosa en sangre Prolongación del intervalo QT Incremento de transaminasas Prueba de función tiroidea anormal Incremento de la presión arterial diastólica Incremento de la presión arterial sistólica Disminución del recuento de plaquetas

† Reacciones adversas relacionadas con el tratamiento de 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.

SOBREDOSIFICACIÓN

Con dosis superiores a 2.000 mg de pazopanib se ha observado fatiga de Grado 3 (toxicidad limitante de dosis) e hipertensión de Grado 3.

No existe un antídoto específico para la sobredosis con pazopanib y el tratamiento de la sobredosis debe consistir en medidas de soporte.

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

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIERREZ

TELÉFONO: (011) 4962-6666/2247

HOSPITAL A. POSADAS

TELÉFONO: (011) 4654-6648/4658-7777

CENTRO DE ASISTENCIA TOXICOLÓGICA DE LA PLATA

TELÉFONO: (0221) 451-5555

PRESENTACIÓN:

Envases conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

CONSERVACIÓN:

Almacenar a temperatura no mayor de 30° C.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

**ESTE MEDICAMENTO SOLO DEBE UTILIZARSE BAJO
ESTRICTO CONTROL Y VIGILANCIA MEDICA Y NO PUEDE
REPETIRSE SIN NUEVA RECETA.**

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL
MINISTERIO DE SALUD.**

CERTIFICADO N°: 57.219

LABORATORIO: ASOFARMA S.A.I. y C.

DOMICILIO: Conesa N° 4261, Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

DIRECTORA TÉCNICA: Claudia B. Benincasa, Farmacéutica.

**ELABORADO EN: Conesa N° 4261, Ciudad Autónoma de Buenos Aires
(ASOFARMA S.A.I. y C.)**

FECHA DE ÚLTIMA REVISIÓN: Diciembre de 2020.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2020-87207276 PROSP

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 23 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.04.23 20:05:06 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.04.23 20:05:07 -03:00