



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

DISPOSICIÓN Nº

7120

BUENOS AIRES, 12 NOV 2010

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-007443-10-8 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A., solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (en adelante REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será importada a la República Argentina.

Que el producto a registrar se encuentra autorizado para su consumo público en el mercado interno de por lo menos uno de los países que integran el ANEXO I del Decreto 150/92 (Corresponde al Art.4º de dicho Decreto).

Que las actividades de importación y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16463 y los Decretos 9763/64, 1890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 4º del Decreto 150/92 (T.O. Decreto 177/93).

5.

HS



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

DISPOSICIÓN N°

7120

Que consta la evaluación técnica producida por el Departamento de Registro.

Que se demuestra que el Establecimiento está habilitado, contando con laboratorio de control de calidad propio.

Que consta la evaluación técnica producida por la Dirección de Evaluación de Medicamentos, en la que informa que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos y de prospectos se consideran aceptables y reúnen los requisitos que contempla la norma legal vigente.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcritos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.

Que la Dirección de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto 1490/92 y Decreto 425/10.

Por ello;

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



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

DISPOSICIÓN Nº **7120**

DISPONE:

ARTICULO 1º- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial VOTRIENT y nombre/s genérico/s PAZOPANIB CLORHIDRATO, la que será importada a la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite Nº 1.2.3., por GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A., representante de GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A., con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 2º - Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s figurando como Anexo II de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 3º - Extiéndese, sobre la base de lo dispuesto en los Artículos precedentes, el Certificado de Inscripción en el REM, figurando como Anexo III de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

17
ARTICULO 4º - En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD, CERTIFICADO Nº , con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 5º- Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o

87



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

DISPOSICIÓN Nº **7120**

importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTICULO 6º - Establécese que la firma GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A., deberá dar cumplimiento a las obligaciones asumidas ante esta ANMAT en el Plan de Farmacovigilancia, de acuerdo al plan de minimización de riesgos de la compañía, acompañado a fs. 274/280, cuyos resultados deberán ser presentados ante el Departamento de Farmacovigilancia de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

ARTICULO 7º - La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 3º será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 8º - Regístrese. Inscríbese en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición, conjuntamente con sus Anexos I, II, y III . Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente; cumplido, archívese.

EXPEDIENTE Nº:1-0047-0000-007443-10-8

DISPOSICIÓN Nº:

7120


Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



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

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS De la ESPECIALIDAD

MEDICINAL inscrita en el REM mediante DISPOSICIÓN ANMAT Nº:

7120

Nombre comercial: VOTRIENT.

Nombre/s genérico/s: PAZOPANIB CLORHIDRATO.

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: GLAXO
OPERATIONS UK LIMITED y GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A.

Domicilio de los establecimientos elaboradores: Priory Street, Ware, SG12
0DJ, Hertfordshire. REINO UNIDO y CARLOS CASARES 3690 VICTORIA,
PROVINCIA DE BUENOS AIRES (ENVASADO SECUNDARIO ALTERNATIVO).

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: CARLOS CASARES
3690 VICTORIA, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

País de origen de elaboración, integrante del Anexo I del Decreto 150/92:
INGLATERRA.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se
detallan a continuación:

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: VOTRIENT .

Clasificación ATC: L01XE11 .

V.

Handwritten signature



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

7120

Nombre Comercial: VOTRIENT.

Clasificación ATC: L01XE11 .

Indicación/es autorizada/s: INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE PRIMERA LINEA DEL CARCINOMA DE CELULAS RENALES AVANZADO (CCR) Y PARA LOS PACIENTES CON ENFERMEDAD AVANZADA QUE HAN RECIBIDO TRATAMIENTO PREVIO CON CITOQUINAS..

Concentración/es: 433.4 MG de PAZOPANIB CLORHIDRATO.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: PAZOPANIB CLORHIDRATO 433.4 MG.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 4.2 MG, CELULOSA MICROCRISTALINA 128.1 MG, POVIDONA K 30 32 MG, GLICOLATO SODICO DE ALMIDON 42.4 MG, OPADRY BLANCO YS-1-7706 G 19.2 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: FRASCO DE PEAD/ TAPA A PRUEBA DE CHICOS.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 30 Y 60 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 30 Y 60 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de conservación: TEMPERATURA; hasta: 30 °C.

07



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

7120

Indicación/es autorizada/s: INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE PRIMERA LINEA DEL CARCINOMA DE CELULAS RENALES AVANZADO (CCR) Y PARA LOS PACIENTES CON ENFERMEDAD AVANZADA QUE HAN RECIBIDO TRATAMIENTO PREVIO CON CITOQUINAS.

Concentración/es: 216.7 MG de PAZOPANIB CLORHIDRATO.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: PAZOPANIB CLORHIDRATO 216.7 MG.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 2.1 MG, CELULOSA MICROCRISTALINA 64.1 MG, POVIDONA K 30 16 MG, GLICOLATO SODICO DE ALMIDON 21.2 MG, OPADRY ROSA YS-1-14762-A 9.6 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: FRASCO DE PEAD/ TAPA A PRUEBA DE CHICOS.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 30 Y 90 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 30 Y 90 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de conservación: TEMPERATURA; hasta: 30 °C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (2).

5,
H



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

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

DISPOSICIÓN N°:

7120

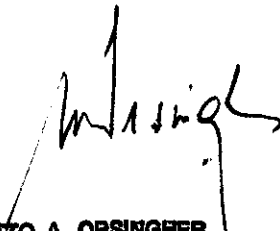
Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



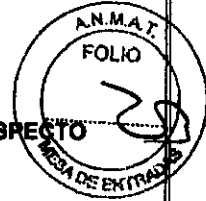
*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

ANEXO II

TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S De la
ESPECIALIDAD MEDICINAL inscripta en el REM mediante
DISPOSICIÓN ANMAT N°: 7120


Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

7120



PROYECTO DE PROSPECTO

VOTRIENT®
PAZOPANIB 200 mg - 400 mg
Comprimidos Recubiertos

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

Elaborado en Inglaterra

COMPOSICIÓN CUALI-CUANTITATIVA:

Cada comprimido de **VOTRIENT® 200 mg** contiene:

Clorhidrato de pazopanib 216,7 mg (equivalente a 200 mg de la base libre de pazopanib); Celulosa microcristalina 64,1 mg; Glicolato sódico de almidón 21,2 mg; Povidona K30 16,0 mg; Estearato de magnesio 2,1 mg; Opadry rosa YS-1-14762-A 9,6 mg.

Cada comprimido de **VOTRIENT® 400 mg** contiene:

Clorhidrato de pazopanib 433,4 mg (equivalente a 400 mg de la base libre de pazopanib); Celulosa microcristalina 128,1 mg; Glicolato sódico de almidón 42,4 mg; Povidona K30 32,0 mg; Estearato de magnesio 4,2 mg; Opadry blanco YS-1-7706-G 19,2 mg.

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Agente antineoplásico, inhibidor de la proteinkinasa (Código ATC L01XE11).

INDICACIONES:

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

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS:

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 - β , 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 de la autofosforilación dependiente de la dosis, 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_{máx}) de aproximadamente 19 ± 13 µg/ml tras una mediana de 3,5 horas (intervalo 1,0-11,9 horas) y se obtuvo un ABC_∞ de aproximadamente 650 ± 500 µg.h/ml. La dosis diaria produjo un aumento de entre 1,23 a 4 veces el ABC_T. No hubo un aumento constante en el ABC (Área Bajo la Curva) o en la C_{máx} a dosis de pazopanib mayores de 800 mg.

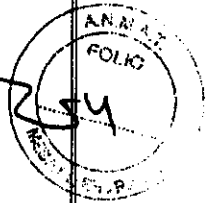
La exposición sistémica a pazopanib se ve aumentada cuando se administra con alimentos. La administración de pazopanib con alimentos con alto o bajo contenido en grasas produjo un incremento en el ABC y la C_{máx} de aproximadamente dos veces. Por lo tanto, se debe administrar pazopanib una hora antes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

La administración de un comprimido triturado de 400 mg de pazopanib aumentó el ABC₍₀₋₇₂₎ en un 46% y la C_{máx} aproximadamente 2 veces y disminuyó la t_{máx} 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 triturados en relación con la administración de comprimidos enteros (Ver **POSOLÓGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**).

Distribución: La unión de pazopanib a proteínas plasmáticas humanas *in vivo* fue mayor del 99%, independientemente de la concentración, en el intervalo de 10-100 µg/ml. Los estudios *in vitro*


GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Eduardo D. Camino
Director Técnico
Apoderado

2020



sugieren que pazopanib es sustrato de la glicoproteína P (Pgp) y de la proteína resistente al cáncer de mama (BCRP).

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

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

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal: Los resultados indican que menos del 4% de la dosis de pazopanib administrada oralmente se excreta en la orina como pazopanib y metabolitos. 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 (Ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**).

Insuficiencia hepática: En individuos con insuficiencia hepática moderada, la mediana de la C_{max} y el ABC (0-6 hs.) de pazopanib a una dosis de referencia de 800 mg una vez al día, aumentaron dos veces en comparación con individuos con función hepática normal. En base a los datos de seguridad, tolerabilidad y farmacocinética, la dosis de pazopanib debe reducirse a 200 mg una vez al día en individuos con insuficiencia hepática moderada (Ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**). No se dispone de datos en individuos con insuficiencia hepática leve. Pazopanib está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave (Ver **CONTRAINDICACIONES**).

Estudios Clínicos:

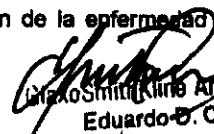
Se evaluó la seguridad y la eficacia de pazopanib en CCR en un estudio aleatorizado, doble ciego, multicéntrico, controlado con placebo. Los pacientes (N=435) con CCR avanzado y/o metastásico fueron aleatorizados para recibir 800 mg de pazopanib una vez al día o placebo. El objetivo primario del estudio fue determinar y comparar en los dos brazos de tratamiento, la supervivencia libre de progresión (SLP) siendo la variable secundaria principal la supervivencia global (SG). Los otros objetivos fueron evaluar la tasa de respuesta global y la duración de la respuesta.

Del total de 435 pacientes en este estudio, 233 pacientes no habían recibido tratamiento previo y 202 eran pacientes en segunda línea que habían recibido un tratamiento previo con IL-2 (Interleuquina-2) o INF α (Interferon α). El estado funcional de los pacientes (ECOG) fue similar entre los grupos de pazopanib y placebo (ECOG 0: 42% vs. 41%; ECOG 1: 58% vs. 59%). La mayoría de los pacientes tenían factores de pronóstico MSKCC (Memorial Sloan Kettering Cancer Centre) / Motzer, favorables (39%) o intermedios (54%). Todos los pacientes presentaron histología de células claras o predominante histología de células claras. Aproximadamente la mitad de los pacientes tenían 3 o más órganos implicados en su enfermedad y la mayoría de los pacientes presentaban el pulmón (74%), y/o los ganglios linfáticos (54%) como localización metastásica de la enfermedad en la situación inicial.

Una proporción similar de pacientes en cada brazo no habían recibido tratamiento previo o habían sido pretratados con citoquinas (53% y 47% en el brazo de pazopanib; 54% y 46% en el brazo de placebo). En el grupo pretratado con citoquinas, la mayoría (75%) habían recibido tratamiento basado en interferón.

Proporciones similares de pacientes en cada brazo tuvieron nefrectomía previa (89% y 88% en los brazos de pazopanib y placebo, respectivamente) y/o radioterapia previa (22% y 15% en los brazos de pazopanib y placebo, respectivamente).

El análisis primario de la variable principal SLP está basada en la evaluación de la enfermedad


Eduardo B. Camino
Director Técnico
Apodando

S.A.

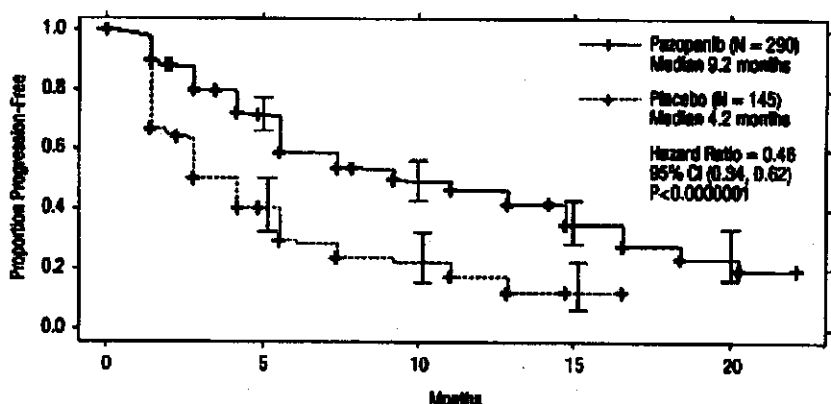
mediante una revisión radiológica independiente en toda la población de estudio (pacientes que no han recibido tratamiento previo y pretratados con citoquinas).

Tabla 1. Resultados de eficacia global por una evaluación independiente.

Variables/Población de estudio	Pazopanib	Placebo	HR (95% IC)	Valor de P (one-sided)
SLP ITT global* Mediana (meses)	N = 290 9,2	N = 145 4,2	0,46 (0,34; 0,62)	<0,0000001
Tasa de respuesta % (95% IC)	N = 290 30 (25,1;35,6)	N = 145 3 (0,5; 6,4)	-	<0,001

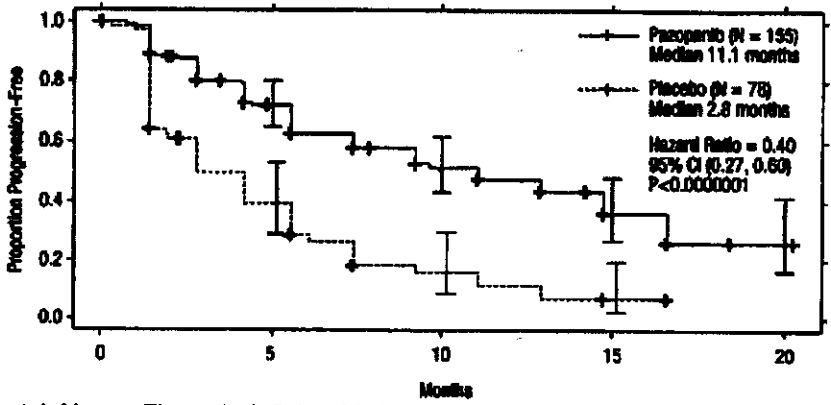
HR = Hazard ratio; ITT = intención de tratar; SLP = sobrevida libre de progresión. * - Poblaciones que no han recibido tratamiento previo y pretratadas con citoquinas.

Figura 1. Curva de Kaplan-Meier para la sobrevida libre de progresión según una evaluación independiente para la población global (Poblaciones que no han recibido tratamiento previo y poblaciones pretratadas con citoquinas).



Eje horizontal: Meses; Eje vertical: Sobrevida Libre de Progresión. Pazopanib (N=290) Mediana de 9,2 meses; Placebo (N=145) Mediana de 4,2 meses; Harzard ratio = 0,46; 95% IC (0,34; 0,62), P<0,0000001

Figura 2. Curva de Kaplan-Meier para la sobrevida libre de progresión según una evaluación independiente para la población que no ha recibido tratamiento previo.

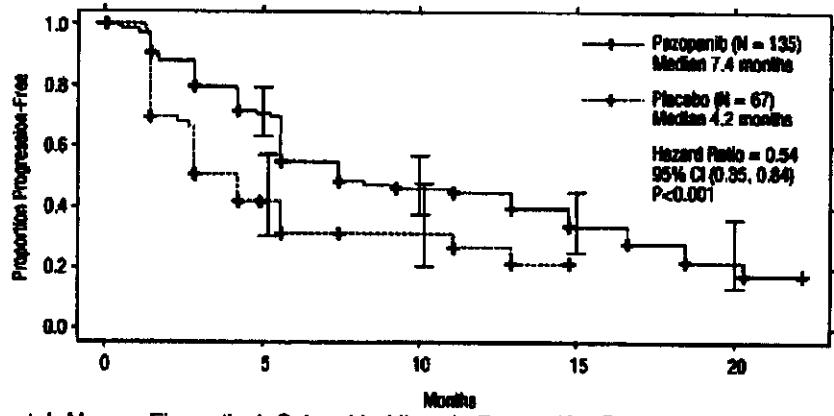


Eje horizontal: Meses; Eje vertical: Sobrevida Libre de Progresión. Pazopanib (N=155) Mediana de 11,1 meses; Placebo (N=78) Mediana de 2,8 meses; Harzard ratio = 0,40; 95% IC (0,27; 0,60), P<0,0000001

Eduardo D. Camino
GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Eduardo D. Camino
Director Técnico
49869746

P<0,0000001

Figura 3. Curva de Kaplan-Meier para la supervida libre de progresión según una evaluación independiente para la población pretratada con citoquinas.



Eje horizontal: Meses; Eje vertical: Supervida Libre de Progresión. Pazopanib (N=135) Mediana de 7,4 meses; Placebo (N=67) Mediana de 4,2 meses; Harzard ratio = 0,54; 95% IC (0,35, 0,84), P<0,001

Para los pacientes que respondieron al tratamiento, la mediana del tiempo hasta la respuesta fue de 11,9 semanas y la mediana de la duración de la respuesta fue de 58,7 semanas según la revisión independiente.

En el momento del análisis de la variable primaria, los datos de supervida global no estaban lo suficientemente desarrollados.

No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de tratamiento para la Calidad de Vida Global utilizando EORTC QLQ-C30 y EuroQoL EQ-5D.

En un estudio Fase 2 de 225 pacientes con carcinoma de células renales localmente recurrente o metastásico, la tasa de respuesta objetiva fue del 35% y la mediana de la duración de la respuesta fue de 68 semanas, según la revisión independiente. La mediana de la SLP fue de 11,9 meses.

Población pediátrica

La Agencia Europea del Medicamento ha eximido de la obligación de presentar los resultados de los estudios con VOTRIENT® en todos los subgrupos de población pediátrica en Carcinoma de Células Renales (Ver POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN para más información sobre el uso pediátrico).

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN:

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

Adultos

La dosis recomendada de pazopanib es de 800 mg una vez al día.

Modificaciones de la dosis

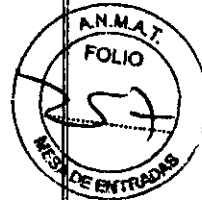
Las modificaciones de la dosis se deben hacer de forma escalonada en incrementos de 200 mg según la tolerabilidad individual, con el fin de manejar las reacciones adversas. La dosis de pazopanib no debe exceder de 800 mg.

Población pediátrica

Pazopanib no está recomendado para su uso en niños y adolescentes menores de 18 años debido a la insuficiencia de datos sobre seguridad y eficacia.

Pacientes de edad avanzada

[Signature]
GraxoSmithKline Argentina S.A.
Eduardo D. Camino
Director Técnico
Apoderado



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

Insuficiencia renal

Es poco probable que la insuficiencia renal tenga un efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de pazopanib debido a la baja excreción renal de pazopanib y sus metabolitos (Ver **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS – Propiedades Farmacocinéticas**). 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

No se ha establecido completamente la seguridad y la farmacocinética de pazopanib en pacientes con insuficiencia hepática (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**). La administración de pazopanib en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada debe realizarse con precaución y estrecha vigilancia debido al posible aumento de la exposición al medicamento. Son insuficientes los datos disponibles en pacientes con insuficiencia hepática leve para proporcionar una recomendación del ajuste de la dosis, pero sí se recomienda una dosis reducida de pazopanib de 200 mg una vez al día en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Ver **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS – Propiedades Farmacocinéticas**).

Pazopanib está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave (Ver **CONTRAINDICACIONES**).

Forma de administración

Pazopanib se debe tomar sin alimentos, al menos una hora antes o dos horas después de las comidas (Ver **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS – Propiedades Farmacocinéticas**). **VOTRIENT®** comprimidos recubiertos con película se deben tomar enteros con agua y no se deben romper o triturar (Ver **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS – Propiedades Farmacocinéticas**).

CONTRAINDICACIONES:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. Insuficiencia hepática grave.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES:

Efectos hepáticos

Se han notificado casos de insuficiencia hepática (incluyendo víctimas fatales) durante el uso de pazopanib. No se han establecido completamente la seguridad y la farmacocinética de pazopanib en pacientes con insuficiencia hepática preexistente. La administración de pazopanib a pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada debe realizarse con precaución y estrecha vigilancia. Se recomienda una dosis reducida de 200 mg una vez al día en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**). Son insuficientes los datos disponibles en pacientes con insuficiencia hepática leve para proporcionar una recomendación del ajuste de la dosis. Pazopanib está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave (Ver **CONTRAINDICACIONES**).

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

Se deben monitorear los valores de función hepática antes de iniciar el tratamiento con pazopanib y al menos una vez cada 4 semanas durante los 4 primeros meses de tratamiento, y según esté clínicamente indicado. Después de este período deben continuar con un monitoreo periódico.

- Los pacientes con elevaciones aisladas de transaminasas ≤ 8 X límite superior normal (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 las transaminasas >8 X LSN deben interrumpir el tratamiento con pazopanib hasta que vuelvan al Grado 1 o a la situación inicial. Si el beneficio potencial de reiniciar el tratamiento con pazopanib se considera mayor que el riesgo de hepatotoxicidad, se debe reiniciar el tratamiento con pazopanib con una dosis reducida y revisar los valores de función hepática semanalmente durante 8 semanas (Ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**). Si después de reiniciar el tratamiento con pazopanib se repiten las elevaciones de transaminasas >3 X LSN, se debe interrumpir el tratamiento con pazopanib.
- Si se producen simultáneamente elevaciones de las transaminasas >3 X LSN con elevaciones de bilirrubina >2 X LSN, se debe realizar un fraccionamiento de la bilirrubina. Si la bilirrubina directa (conjugada) es $>35\%$ de la bilirrubina total, se debe interrumpir el tratamiento con pazopanib.

Hipertensión

La presión sanguínea debe estar bien controlada antes de iniciar el tratamiento con pazopanib. A los pacientes se les debe monitorear la hipertensión y tratar con terapia antihipertensiva estándar, cuando sea necesario (Ver **REACCIONES ADVERSAS**). La hipertensión se produce al principio del curso del tratamiento (el 88% sucede en las primeras 18 semanas). En el caso de hipertensión persistente a pesar de la terapia antihipertensiva, se puede reducir la dosis de pazopanib (Ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**). Se recomienda la suspensión temporal en los pacientes si la hipertensión es grave y persiste a pesar de la terapia antihipertensiva y la reducción de dosis de pazopanib. El tratamiento con pazopanib puede reanudarse una vez que la hipertensión esté controlada adecuadamente.

Prolongación del intervalo QT y Torsade de Pointes

En estudios clínicos con pazopanib han aparecido casos de prolongación del intervalo QT y Torsade de Pointes (Ver **REACCIONES ADVERSAS**). Pazopanib se debe utilizar con precaución en pacientes con un historial de prolongación del intervalo QT, en pacientes que tomen antiarrítmicos u otros medicamentos que puedan prolongar el intervalo QT y en aquellos con una importante enfermedad cardíaca preexistente. Mientras se esté utilizando pazopanib se recomienda el monitoreo basal y periódico de los electrocardiogramas y el mantenimiento de los niveles de electrolitos (e.j. calcio, magnesio, potasio) dentro de los rangos normales.

Acontecimientos trombóticos arteriales

En estudios clínicos con pazopanib se observaron casos de infarto de miocardio, accidente cerebrovascular isquémico y accidente isquémico transitorio (Ver **REACCIONES ADVERSAS**). Pazopanib se debe usar con precaución en pacientes que presenten un mayor riesgo de padecer cualquiera de estos acontecimientos. Se debe tomar una decisión en cuanto al tratamiento en base a la evaluación individual del riesgo/beneficio de los pacientes.

Acontecimientos hemorrágicos

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

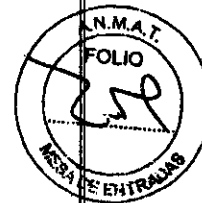
Perforaciones gastrointestinales y fistula

En estudios clínicos con pazopanib se han producido casos de perforación gastrointestinal o fistula (Ver **REACCIONES ADVERSAS**). Pazopanib se debe utilizar con precaución en pacientes con riesgo de perforaciones gastrointestinales o fistula.

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 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

7120



pazopanib en pacientes con dehiscencia de la herida.

Insuficiencia cardíaca

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

Hipotiroidismo

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

Proteinuria

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

Embarazo

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

Interacciones

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

Se debe evitar el tratamiento concomitante con inductores de CYP3A4 debido al riesgo de disminuir la exposición a pazopanib (Ver Interacciones).

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 (Ver Interacciones).

Interacciones

Efectos de otros medicamentos sobre pazopanib

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

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

La administración concomitante de pazopanib con 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 jugo de pomelo contiene un inhibidor de CYP3A4 y puede también aumentar las concentraciones plasmáticas de pazopanib.

La administración de 1.500 mg de lapatinib (sustrato e inhibidor débil de CYP3A4 y P-gp y potente inhibidor de BCRP) con 800 mg de pazopanib produjo un incremento de aproximadamente un 50%


Glanos Smith Kline Argentina S.A.
Eduardo D. Camino
Director Técnico
Apoderado

a un 60% en la media del $ABC_{(0-24)}$ y la $C_{m\acute{a}x}$ 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 simultánea de una dosis única de pazopanib en gotas oculares (a la dosis baja de 400 μ g (80 μ l de 5 mg/ml)) con un inhibidor potente de CYP3A4 y P-gp, ketoconazol, en voluntarios sanos produjo un incremento de 2,2 y 1,5 veces respectivamente, en la media de los valores de $ABC_{(0-4)}$ y $C_{m\acute{a}x}$. Es probable que la inhibición de P-gp y/o BCRP por ketoconazol contribuya a un aumento de la exposición de pazopanib. En la actualidad no se pueden hacer recomendaciones de dosis para los inhibidores potentes específicos de CYP3A4 o ketoconazol.

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).

Por lo tanto, se debe evitar la combinación con inhibidores potentes de CYP3A4, 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 CYP3A4, P-gp o BCRP.

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.

Efectos de pazopanib sobre otros medicamentos

Los estudios *in vitro* con microsomas hepáticos humanos mostraron que pazopanib inhibe las enzimas CYP 1A2, 3A4, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 y 2E1. La capacidad de inducción de CYP3A4 en humanos se demostró en un análisis *in vitro* de PXR humano. En estudios de farmacología clínica en pacientes con cáncer, en los que utilizaron 800 mg de pazopanib una vez al día, se ha demostrado que pazopanib no tiene un efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de la cafeína (CYP1A2 sonda de sustrato), warfarina (CYP2C9 sonda de sustrato), o el omeprazol (CYP2C19 sonda de sustrato). Pazopanib provoca un incremento de aproximadamente el 30% en la media del ABC y de la $C_{m\acute{a}x}$ de midazolam (CYP3A4 sonda de sustrato) e incrementos del 33% al 64% en el cociente de las concentraciones de dextrometorfano a dextrofano en orina después de la administración oral de dextrometorfano (CYP2D6 sonda de sustrato). La administración conjunta de 800 mg de pazopanib una vez al día y paclitaxel 80 mg/m² (CYP3A4 y CYP2C8 sustrato) una vez a la semana provocó un incremento medio del 25% y el 31% respectivamente en el ABC y la $C_{m\acute{a}x}$ de paclitaxel.

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

In vitro, pazopanib inhibe el polipéptido transportador de aniones orgánicos humanos (OATP1B1). No se puede excluir que pazopanib afecte a la farmacocinética de los sustratos de OATP1B1 (e.j. 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 ABC y la $C_{m\acute{a}x}$. Por lo tanto, pazopanib se debe administrar al menos 1 hora antes o 2 horas después de las comidas.

Carcinogénesis, mutagénesis, alteración de la fertilidad

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 de 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 (focos de eosinófilos y adenoma) en hembras de ratón a exposiciones 2,5 veces la exposición en humanos basada en el ABC.

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 ABC). 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 ABC.

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

No se han realizado estudios de carcinogenicidad con pazopanib.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

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

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

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

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.

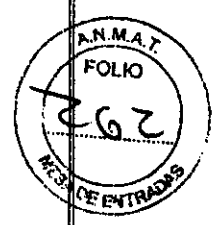
Fertilidad

Estudios en animales indican que la fertilidad masculina y femenina puede verse afectada por el tratamiento con pazopanib (Ver **Carcinogénesis, mutagénesis, alteración de la fertilidad**).

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

7120



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:

Los datos agrupados procedentes del estudio pivotal CCR (VEG105192, n=290), el estudio de extensión (VEG107769, n=71) y el estudio complementario de Fase II (VEG102616, n=225), fueron analizados en la evaluación global de seguridad y tolerabilidad de pazopanib (total n=586) en pacientes con CCR (Ver PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS - Propiedades Farmacodinámicas).

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

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

Entre las reacciones adversas más comunes (experimentadas por al menos el 10% de los pacientes) de cualquier grado se incluyen: Diarrea, cambios en el color del pelo, hipertensión, náuseas, fatiga, anorexia, vómitos, disgeusia, elevaciones de alanina aminotransferasa y aspartato aminotransferasa.

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

Muy frecuentes $\geq 1/10$

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

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

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

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

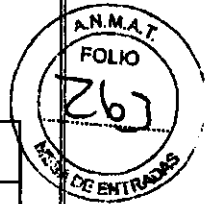
Las categorías han sido asignadas en base a las frecuencias absolutas procedentes de los datos de estudios clínicos. Dentro de cada clasificación de órganos por sistema, las reacciones adversas con la misma frecuencia se enumeran en orden decreciente de gravedad.

Tabla 2. Reacciones adversas relacionadas con el tratamiento notificadas en los estudios en CCR (n=586)

Clasificación de Órganos por Sistema	Frecuencia (todos los grados)	Reacciones Adversas	Todos los Grados n (%)	Grado 3 n (%)	Grado 4 n (%)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Frecuentes	Trombocitopenia	25 (4%)	3 (<1%)	3 (<1%)
	Frecuentes	Neutropenia	17 (3%)	4 (<1%)	2 (<1%)
	Frecuentes	Leucopenia	14 (2%)	1 (<1%)	0
Trastornos endócrinos	Frecuentes	Hipotiroidismo	23 (4%)	0	0
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Muy frecuentes	Disminución del apetito*	122 (21%)	6 (1%)	0
	Poco frecuentes	Hipofosfatemia	4 (<1%)	2 (<1%)	0
	Poco frecuentes	Hipomagnesemia	3 (<1%)	0	0
	Muy frecuentes	Disgeusia ^c	92 (16%)	0	0
	Frecuentes	Cefalea	41 (7%)	0	0
	Frecuentes	Mareo	19 (3%)	0	1 (<1%)
	Frecuentes	Letargia	12 (2%)	1 (<1%)	0
	Frecuentes	Parestesia	12 (2%)	2 (<1%)	0

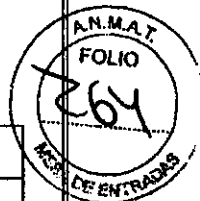
[Firma]
 GlaxoSmithKline Argentina S.A.
 Eduardo D Camino
 Director Técnico
 Apoderado

7120

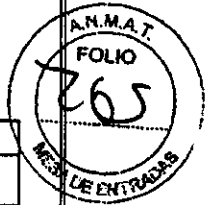


Trastornos del Sistema Nervioso	Poco frecuentes	Neuropatía sensorial periférica	5 (<1%)	0	0
	Poco frecuentes	Hipoestesia	4 (<1%)	0	0
	Poco frecuentes	Accidente isquémico transitorio	3 (<1%)	2 (<1%)	0
	Poco frecuentes	Accidente cerebrovascular	1 (<1%)	0	1 (<1%)
	Poco frecuentes	Ictus isquémico	1 (<1%)	0	0
Trastornos oculares	Poco frecuentes	Alteración del color de las pestañas	3 (<1%)	0	0
Trastornos cardíacos	Poco frecuentes	Bradicardia	3 (<1%)	0	0
	Poco frecuentes	Disfunción cardíaca	4 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)
	Poco frecuentes	Infarto de miocardio	2 (<1%)	0	2 (<1%)
	Poco frecuentes	Isquemia de miocardio	1 (<1%)	1 (<1%)	0
Trastornos vasculares	Muy frecuentes	Hipertensión	225 (38%)	34 (6%)	0
	Frecuentes	Sofocos	11 (2%)	0	0
	Poco frecuentes	Rubefacción	5 (<1%)	0	0
	Poco frecuentes	Hemorragia	1 (<1%)	0	0
	Poco frecuentes	Crisis hipertensiva	1 (<1%)	0	1 (<1%)
	Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes	Epistaxis	16 (3%)	0
Frecuentes		Disfonía	15 (3%)	0	0
Poco frecuentes		Embolia pulmonar	4 (<1%)	1 (<1%)	3 (<1%)
Poco frecuentes		Hemoptias	3 (<1%)	0	0
Poco frecuentes		Hemorragia pulmonar	1 (<1%)	0	0
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Diarrea	286 (49%)	19 (3%)	2 (<1%)
	Muy frecuentes	Náuseas	161 (27%)	3 (<1%)	0
	Muy frecuentes	Vómitos	89 (15%)	7 (1%)	1 (<1%)
	Muy frecuentes	Dolor abdominal ^a	60 (10%)	8 (1%)	0
	Frecuentes	Dispepsia	24 (4%)	2 (<1%)	0
	Frecuentes	Estomatitis	24 (4%)	0	0
	Frecuentes	Flatulencia	20 (3%)	0	0
	Frecuentes	Distensión abdominal	15 (3%)	0	0
	Poco frecuentes	Ulceración de la boca	4 (<1%)	1 (<1%)	0
	Poco frecuentes	Movimientos intestinales frecuentes	3 (<1%)	0	0
	Poco frecuentes	Hemorragia gastrointestinal	3 (<1%)	1 (<1%)	0
	Poco frecuentes	Hemorragia rectal	3 (<1%)	1 (<1%)	0
	Poco frecuentes	Perforación del intestino grueso	2 (<1%)	1 (<1%)	0
	Poco frecuentes	Hemorragia bucal	2 (<1%)	0	0
	Poco frecuentes	Fístula enterocutánea	1 (<1%)	0	0
	Poco frecuentes	Hematemesis	1 (<1%)	0	0
	Poco frecuentes	Hematoquecia	1 (<1%)	0	0
	Poco frecuentes	Hemorragia hemorroidal	1 (<1%)	0	0
	Poco frecuentes	Perforación de ileon	1 (<1%)	0	1 (<1%)
	Poco frecuentes	Melenas	1 (<1%)	0	0
	Poco frecuentes	Hemorragia esofágica	1 (<1%)	0	1 (<1%)
	Poco frecuentes	Pancreatitis	1 (<1%)	0	0
	Poco frecuentes	Peritonitis	1 (<1%)	0	0
	Poco frecuentes	Hemorragia retroperitoneal	1 (<1%)	0	0

7120



	Poco frecuentes	Hemorragia gastrointestinal alta	1 (<1%)	0	0
Trastornos hepatobiliares	Frecuentes	Función hepática anormal	20 (3%)	6 (1%)	0
	Frecuentes	Hiperbilirubinemia	18 (3%)	2 (<1%)	1 (<1%)
	Poco frecuentes	Hepatotoxicidad	5 (<1%)	3 (<1%)	0
	Poco frecuentes	Ictericia	2 (<1%)	1 (<1%)	0
	Poco frecuentes	Insuficiencia hepática	1 (<1%)	0	1 (<1%)
	Poco frecuentes	Hepatitis	1 (<1%)	1 (<1%)	0
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes	Cambios de color del pelo	231 (39%)	1 (<1%)	0
	Frecuentes	Erupción	52 (9%)	3 (<1%)	0
	Frecuentes	Alopecia	50 (9%)	0	0
	Frecuentes	Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar	43 (7%)	7 (1%)	0
	Frecuentes	Hipopigmentación de la piel	25 (4%)	0	0
	Frecuentes	Eritema	15 (3%)	0	0
	Frecuentes	Prurito	13 (2%)	0	0
	Frecuentes	Despigmentación de la piel	13 (2%)	0	0
	Frecuentes	Piel seca	12 (2%)	0	0
	Frecuentes	Hiperhidrosis	9 (2%)	0	0
	Poco frecuentes	Reacción de fotosensibilidad	7 (1%)	0	0
	Poco frecuentes	Exfoliación de la piel	7 (1%)	0	0
	Poco frecuentes	Erupción vesicular	3 (<1%)	0	0
	Poco frecuentes	Prurito generalizado	2 (<1%)	1 (<1%)	0
	Poco frecuentes	Erupción papular	2 (<1%)	0	0
	Poco frecuentes	Eritema plantar	1 (<1%)	0	0
	Poco frecuentes	Erupción eritomatosa	1 (<1%)	0	0
	Poco frecuentes	Erupción generalizada	1 (<1%)	0	0
	Poco frecuentes	Erupción macular	1 (<1%)	0	0
	Poco frecuentes	Erupción prurítica	1 (<1%)	0	0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuentes	Mialgia	15 (3%)	2 (<1%)	0
	Frecuentes	Espasmos musculares	12 (2%)	0	0
Trastornos renales y urinarios	Frecuentes	Proteinuria	40 (7%)	5 (<1%)	0
	Poco frecuentes	Hemorragia en tracto urinario	1 (<1%)	0	0
Trastornos del aparato reproductor y la mama	Poco frecuentes	Menorragia	1 (<1%)	0	0
	Poco frecuentes	Metrorragia	1 (<1%)	0	0
	Poco frecuentes	Hemorragia vaginal	1 (<1%)	0	0
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Fatiga	139 (24%)	16 (3%)	0
	Frecuentes	Astenia	41 (7%)	8 (1%)	0
	Frecuentes	Inflamación de mucosa	27 (5%)	2 (<1%)	0
	Frecuentes	Edema ^p	19 (3%)	0	0
	Frecuentes	Dolor torácico	14 (2%)	2 (<1%)	0
	Poco frecuentes	Trastorno de las membranas mucosas	1 (<1%)	0	0
Exploraciones complementarias	Muy frecuentes	Elevación de alanina aminotransferasa	83 (14%)	28 (5%)	4 (<1%)
	Muy frecuentes	Elevación de aspartato aminotransferasa	72 (12%)	17 (3%)	3 (<1%)



Frecuentes	Disminución de peso	38 (6%)	2 (<1%)	0
Frecuentes	Creatinina elevada en sangre	13 (2%)	2 (<1%)	0
Frecuentes	Bilirrubina elevada en sangre	11 (2%)	1 (<1%)	1 (<1%)
Frecuentes	Descenso del recuento de leucocitos en sangre ^d	10 (2%)	1 (<1%)	0
Frecuentes	Lipasa elevada	9 (2%)	4 (<1%)	1 (<1%)
Frecuentes	Aumento de la presión arterial	8 (1%)	0	0
Frecuentes	Elevación de la hormona estimulante de tiroides en sangre	6 (1%)	0	0
Frecuentes	Gammaglutamiltransferasa elevada	6 (1%)	1 (<1%)	1 (<1%)
Frecuentes	Elevación de las enzimas hepáticas	6 (1%)	2 (<1%)	0
Poco frecuentes	Aspartato aminotransferasa	5 (<1%)	2 (<1%)	0
Poco frecuentes	Urea elevada en sangre	5 (<1%)	1 (<1%)	0
Poco frecuentes	Prolongación del intervalo QT del electrocardiograma	5 (<1%)	1 (<1%)	0
Poco frecuentes	Amilasa elevada en sangre	4 (<1%)	0	0
Poco frecuentes	Glucosa disminuida en sangre	4 (<1%)	0	0
Poco frecuentes	Alanina aminotransferasa	3 (<1%)	2 (<1%)	0
Poco frecuentes	Elevación de las transaminasas	3 (<1%)	1 (<1%)	0
Poco frecuentes	Presión arterial diastólica elevada	2 (<1%)	0	0
Poco frecuentes	Prueba de función tiroidea anormal	2 (<1%)	0	0
Poco frecuentes	Presión arterial sistólica aumentada	1 (<1%)	0	0
Poco frecuentes	Prueba anormal de función hepática	1 (<1%)	0	0

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

SOBREDOSIFICACIÓN:

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 sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología: Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez (011) 4962-6666/2247 o al Hospital A. Posadas (011) 4654-6648/4658-7777. Optativamente a otros centros de Intoxicaciones.

PRESENTACIONES:

Comprimidos de 200 mg: Frascos de 30 y 90 comprimidos recubiertos.

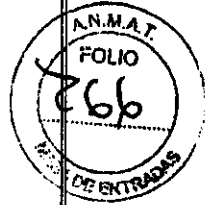
Comprimidos de 400 mg: Frascos de 30 y 60 comprimidos recubiertos.

CONSERVACIÓN:

Almacenar por debajo de los 30°C.


 GlaxoSmithKline Argentina S.A.
 Eduardo D. Carriño
 Director Técnico
 Apoderado

20



MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

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

Director Técnico: Eduardo D. Camino.

Elaborado por: Glaxo Operations UK Limited, Inglaterra.

Importado por: GlaxoSmithKline Argentina S.A., Carlos Casares 3690, (B1644BCD) Victoria, Buenos Aires, Argentina.

INFORMACIÓN ADICIONAL PODRÁ SOLICITARSE A DIRECCIÓN MÉDICA DE GlaxoSmithKline Argentina S.A. – (011) 4725-8900.

CPP EMA

Fecha de última actualización: .../.../.... Disp. N°


GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Eduardo D. Camino
Director Técnico
Apoderado

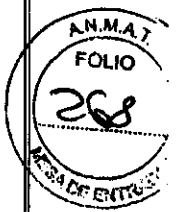
7120



PROYECTO DE RÓTULO


GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Eduardo D. Camino
Director Técnico
Apoderado

7120



PROYECTO DE RÓTULO

**VOTRIENT®
PAZOPANIB 200 mg
Comprimidos Recubiertos**

Venta Bajo Receta Archivada

Elaborado en Inglaterra

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA:

Cada comprimido de **VOTRIENT®** 200 mg contiene:
Clorhidrato de pazopanib 216,7 mg (equivalente a 200 mg de la base libre de pazopanib);
Celulosa microcristalina 64,1 mg; Glicolato sódico de almidón 21,2 mg; Povidona K30 16,0 mg;
Estearato de magnesio 2,1 mg; Opadry rosa YS-1-14762-A 9,6 mg.

Posología: Según indicación médica.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Conservación: Almacenar por debajo de los 30°C.

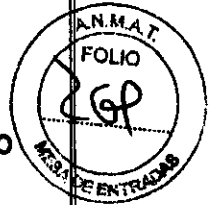
Elaborado por: Glaxo Operations UK Limited, Inglaterra.
Importado por: **GlaxoSmithKline Argentina S.A.** - Carlos Casares 3690, (B1644BCD) Victoria,
Buenos Aires, Argentina.
Director Técnico: Eduardo D. Camino - Farmacéutico.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N°
Vencimiento:

(*) Envases conteniendo 30 y 90 comprimidos recubiertos.


GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Eduardo D. Camino
Director Técnico
Apoderado

7120



PROYECTO DE RÓTULO

**VOTRIENT®
PAZOPANIB 400 mg
Comprimidos Recubiertos**

Venta Bajo Receta Archivada

Elaborado en Inglaterra

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA:

Cada comprimido de **VOTRIENT®** 400 mg contiene:
Clorhidrato de pazopanib 433,4 mg (equivalente a 400 mg de la base libre de pazopanib);
Celulosa microcristalina 128,1 mg; Glicolato sódico de almidón 42,4 mg; Povidona K30 32,0 mg;
Estearato de magnesio 4,2 mg; Opadry blanco YS-1-7706-G 19,2 mg.

Posología: Según indicación médica.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Conservación: Almacenar por debajo de los 30°C.

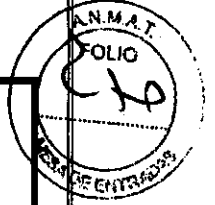
Elaborado por: Glaxo Operations UK Limited, Inglaterra.
Importado por: **GlaxoSmithKline Argentina S.A.** - Carlos Casares 3690, (B1644BCD) Victoria,
Buenos Aires, Argentina.
Director Técnico: Eduardo D. Camino - Farmacéutico.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N°
Vencimiento:

(*) Envases conteniendo 30 y 60 comprimidos recubiertos.


GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Eduardo D. Camino
Director Técnico
Apoderado

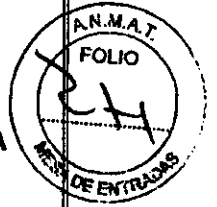
7120



PROYECTO DE ETIQUETA


GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Eduardo B. Gaminó
Director Técnico
Apoderado

7120



PROYECTO DE ETIQUETA

**VOTRIENT®
PAZOPANIB 200 mg
Comprimidos Recubiertos**

Venta Bajo Receta Archivada

Elaborado en Inglaterra

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA:

Cada comprimido de **VOTRIENT®** 200 mg contiene:
Clorhidrato de pazopanib 216,7 mg (equivalente a 200 mg de la base libre de pazopanib);
Celulosa microcristalina 64,1 mg; Glicolato sódico de almidón 21,2 mg; Povidona K30 16,0 mg;
Estearato de magnesio 2,1 mg; Opadry rosa YS-1-14762-A 9,6 mg.

Posología: Según indicación médica.


MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Conservación: Almacenar por debajo de los 30°C.

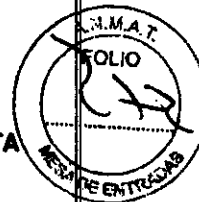
Elaborado por: Glaxo Operations UK Limited, Inglaterra.
Importado por: **GlaxoSmithKline Argentina S.A.** - Carlos Casares 3690, (B1644BCD) Victoria,
Buenos Aires, Argentina.
Director Técnico: Eduardo D. Camino - Farmacéutico.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N°
Vencimiento:

(*) Envases conteniendo 30 y 90 comprimidos recubiertos.


GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Eduardo D. Camino
Director Técnico
Apoderado

7120



PROYECTO DE ETIQUETA

**VOTRIENT®
PAZOPANIB 400 mg
Comprimidos Recubiertos**

Venta Bajo Receta Archivada

Elaborado en Inglaterra

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA:

Cada comprimido de VOTRIENT® 400 mg contiene:
Clorhidrato de pazopanib 433,4 mg (equivalente a 400 mg de la base libre de pazopanib);
Celulosa microcristalina 128,1 mg; Glicolato sódico de almidón 42,4 mg; Povidona K30 32,0 mg;
Estearato de magnesio 4,2 mg; Opadry blanco YS-1-7706-G 19,2 mg.

Posología: Según indicación médica.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Conservación: Almacenar por debajo de los 30°C.

Elaborado por: Glaxo Operations UK Limited, Inglaterra.
Importado por: **GlaxoSmithKline Argentina S.A.** - Carlos Casares 3690, (B1644BCD) Victoria,
Buenos Aires, Argentina.
Director Técnico: Eduardo D. Camino - Farmacéutico.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N°
Vencimiento:

(*) Envases conteniendo 30 y 60 comprimidos recubiertos.


GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Eduardo D. Camino
Director Técnico
Apoderado



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

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente N°: 1-0047-0000-007443-10-8

El Interventor de la Administración Nacional de, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición N° **7120**, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite N° 1.2.3 , por GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto importado con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: VOTRIENT.

Nombre/s genérico/s: PAZOPANIB CLORHIDRATO.

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: GLAXO OPERATIONS UK LIMITED y GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A.

Domicilio de los establecimientos elaboradores: Priory Street, Ware, SG12 0DJ, Hertfordshire. REINO UNIDO y CARLOS CASARES 3690 VICTORIA, PROVINCIA DE BUENOS AIRES (ENVASADO SECUNDARIO ALTERNATIVO).

✓ Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: CARLOS CASARES 3690 VICTORIA, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

País de origen de elaboración, integrante del Anexo I del Decreto 150/92: INGLATERRA.

↑



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

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: VOTRIENT .

Clasificación ATC: L01XE11 .

Indicación/es autorizada/s: INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE PRIMERA LINEA DEL CARCINOMA DE CELULAS RENALES AVANZADO (CCR) Y PARA LOS PACIENTES CON ENFERMEDAD AVANZADA QUE HAN RECIBIDO TRATAMIENTO PREVIO CON CITOQUINAS.

Concentración/es: 216.7 MG de PAZOPANIB CLORHIDRATO.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: PAZOPANIB CLORHIDRATO 216.7 MG.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 2.1 MG, CELULOSA MICROCRISTALINA 64.1 MG, POVIDONA K 30 16 MG, GLICOLATO SODICO DE ALMIDON 21.2 MG, OPADRY ROSA YS-1-14762-A 9.6 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: FRASCO DE PEAD/ TAPA A PRUEBA DE CHICOS.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 30 Y 90 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 30 Y 90 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Período de vida Útil: 24 meses.



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

Forma de conservación: TEMPERATURA; hasta: 30 °C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (2).

Nombre Comercial: VOTRIENT.

Clasificación ATC: L01XE11 .

Indicación/es autorizada/s: INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE PRIMERA LINEA DEL CARCINOMA DE CELULAS RENALES AVANZADO (CCR) Y PARA LOS PACIENTES CON ENFERMEDAD AVANZADA QUE HAN RECIBIDO TRATAMIENTO PREVIO CON CITOQUINAS..

Concentración/es: 433.4 MG de PAZOPANIB CLORHIDRATO.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: PAZOPANIB CLORHIDRATO 433.4 MG.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 4.2 MG, CELULOSA MICROCRISTALINA 128.1 MG, POVIDONA K 30 32 MG, GLICOLATO SODICO DE ALMIDON 42.4 MG, OPADRY BLANCO YS-1-7706 G 19.2 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: FRASCO DE PEAD/ TAPA A PRUEBA DE CHICOS.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 30 Y 60 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 30 Y 60 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.



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

Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de conservación: TEMPERATURA; hasta: 30 °C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Se extiende a GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A. el Certificado Nº
▶ **55896**, en la Ciudad de Buenos Aires, a los _____ días del
mes de **12 NOV 2010** de _____, siendo su vigencia por cinco (5) años
a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) Nº:

7120


Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.