



"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

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

DISPOSICIÓN N° 7722

BUENOS AIRES, 11 NOV 2011

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-018165-11-8 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada VOTRIENT / PAZOPANIB CLORHIDRATO, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 200 mg – 400 mg; aprobada por Certificado N° 55.896.

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

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

5



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

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

DISPOSICIÓN Nº 7722

Que a fojas 598 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada VOTRIENT / PAZOPANIB CLORHIDRATO, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 200 mg - 400 mg, aprobada por Certificado Nº 55.896 y Disposición Nº 7120/10, propiedad de la firma GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A., cuyos textos constan de fojas 18 a 33, 34 a 49 y 50 a 65.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT Nº 7120/10 los prospectos autorizados por las fojas 18 a 33, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente

9
5



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

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

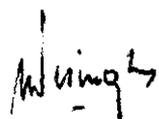
DISPOSICIÓN Nº **7722**

disposición y el que deberá agregarse al Certificado Nº 55.896 en los términos de la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; gírese a la Coordinación de Informática a los efectos de su inclusión en el legajo electrónico, por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, gírese al Departamento de Registro para que efectúe la agregación del Anexo de modificaciones al certificado original y entrega de la copia autenticada de la presente Disposición. Cumplido, archívese PERMANENTE.

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-018165-11-8

DISPOSICIÓN Nº **7722**


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

js

9

5



"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°.....**7722**..... a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 55.896 y de acuerdo a lo solicitado por la firma GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: VOTRIENT / PAZOPANIB CLORHIDRATO,
Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 200 mg
- 400 mg.-

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

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

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Disposición N° 7120/10.-	Prospectos de fs. 18 a 33, 34 a 49 y 50 a 65, corresponde desglosar de fs. 18 a 33.-

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



"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

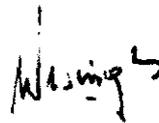
Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A., Titular del Certificado de Autorización N° 55.896 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días...**11 NOV 2011**.....del mes de.....de 2011

Expediente N° 1-0047-0000-018165-11-8

DISPOSICIÓN N° **7722**

js


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

9

VOTRIENT®
PAZOPANIB 200 mg - 400 mg
Comprimidos Recubiertos

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

Industria Inglesa

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:

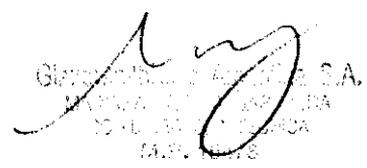
Pazopanib administrado por vía oral, es un potente inhibidor de tirosin kinasa (ITK) que inhibe múltiples Receptores del Factor de Crecimiento Endotelial Vascular (VEGFR)-1, -2 y -3, inhibe los Receptores del Factor de Crecimiento Derivado de Plaquetas (PDGFR)- α y - β , e inhibe el receptor del factor de células madre (c-KIT), con valores IC_{50} 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 ($C_{m\acute{a}x}$) de aproximadamente 19 ± 13 $\mu\text{g/ml}$ tras una mediana de 3,5 horas (intervalo 1,0-11,9 horas) y se obtuvo un ABC_{∞} de aproximadamente 650 ± 500 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$. La dosis diaria produjo un aumento de entre 1,23 a 4 veces el ABC_T . No hubo un aumento constante en el ABC (Area Bajo la Curva) o en la $C_{m\acute{a}x}$ 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 $C_{m\acute{a}x}$ 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 $C_{m\acute{a}x}$ aproximadamente 2 veces y disminuyó la $t_{m\acute{a}x}$ aproximadamente 1,5 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**


GlaxoSmithKline S.A.
MEXICO, D.F.
CALLE DE LA INDUSTRIA 1000
MEXICO, D.F.

22

Y MODO DE ADMINISTRACIÓN). Por lo tanto, debido a este potencial aumento en la exposición, los comprimidos de pazopanib no deben ser triturados (Ver **POSOLOGÍA 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* sugieren que pazopanib es sustrato de la glicoproteína P (P-gp) y de la proteína resistente al cáncer de mama (BCRP).

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

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

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal: Los resultados indican que menos del 4% de la dosis de pazopanib administrada oralmente se excreta en la orina como pazopanib y metabolitos. En un análisis farmacocinético poblacional usando 408 sujetos con varios tipos de cáncer, el clearance de creatinina (30-150 ml/min) no influyó el clearance de pazopanib. No se espera que la insuficiencia renal influya la exposición de pazopanib, y no es necesario el ajuste de dosis en pacientes con clearance de creatinina mayor o igual a 30 ml/min. Se recomienda tener precaución en los pacientes con clearance de creatinina inferior a 30 ml/min debido a que no hay experiencia del uso de pazopanib en esta población de pacientes (Ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**).

Insuficiencia hepática: La mediana del estado estacionario de pazopanib $C_{m\acute{a}x}$ y $ABC_{(0-24)}$ en pacientes con insuficiencia hepática leve (definida como bilirrubina normal y algún grado de elevación de ALT o como una elevación de bilirrubina hasta 1,5 x límite superior normal (LSN) independientemente del valor de ALT) luego de una única dosis diaria de 800 mg/día (30,9 mcg/ml, rango 12,5-47,3, y 841,8 mcg.h/ml, rango 600,4-1.078) es similar a la mediana en pacientes sin insuficiencia hepática (49,4 mcg/ml, rango 17,1-85,7, y 888,2 mcg.h/ml, rango 345,5-1.482) (Ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**).

La dosis máxima tolerada (DMT) de **VOTRIENT®** en pacientes con insuficiencia hepática moderada (definida como una elevación de bilirrubina >1,5 x LSN a 3 x LSN independientemente de los valores de ALT) fue de 200 mg una vez al día. Los valores promedio del estado estacionario de $C_{m\acute{a}x}$ (22,4 mcg/ml, rango 6,4-32,9) y $ABC_{(0-24)}$ (350,0 mcg.h/ml, rango 131,8-487,7) luego de la administración de 200 mg de pazopanib una vez al día en sujetos con insuficiencia hepática moderada fue de aproximadamente 45% y 39%, respectivamente, los cuales se corresponden con los valores promedio luego de la administración de 800 mg una vez al día en sujetos con función hepática normal (Ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**).

No hay datos suficientes en pacientes con insuficiencia hepática severa (bilirrubina total >3 x LSN independientemente de cualquier nivel de ALT); asimismo, no se recomienda el uso de **VOTRIENT®** en estos pacientes.

Estudios Clínicos:

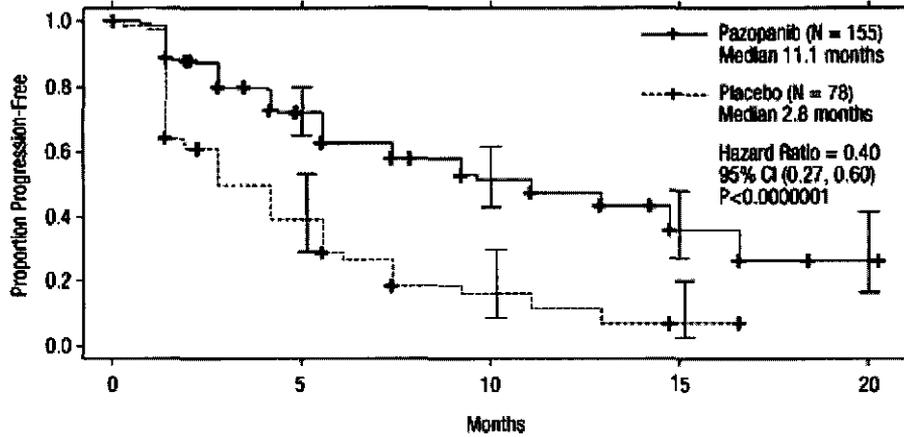
Se evaluó la seguridad y la eficacia de pazopanib en CCR en un estudio aleatorizado, doble ciego, multicéntrico, controlado con placebo. Los pacientes (N=435) con CCR avanzado y/o metastásico fueron aleatorizados para recibir 800 mg de pazopanib una vez al día o placebo. El objetivo primario del estudio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

[Handwritten signature]
 GlaxoSmithKline LLC, a S.A.
 Medellín, Antioquia, Colombia
 CO-DE-000000000000
 MUESTRAS

2722

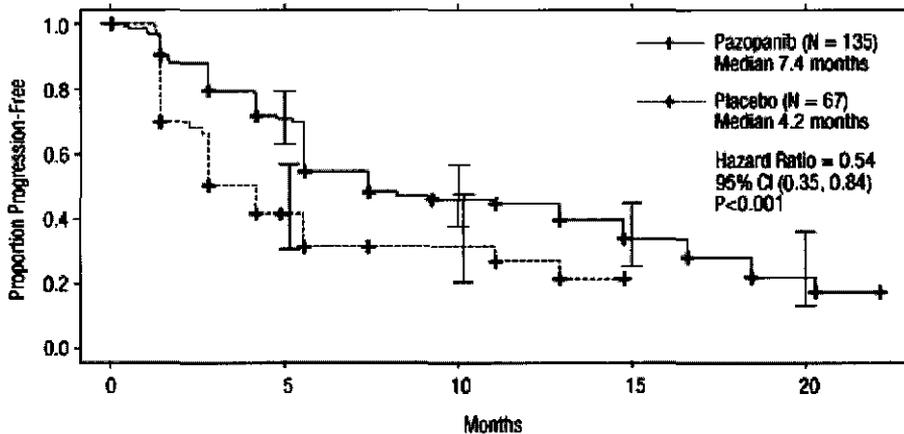
$P < 0,000001$

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), $P < 0,000001$

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



Eje horizontal: Meses; Eje vertical: Sobrevida 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 sobrevida 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 (CCR) localmente recurrente o metastásico, la tasa de respuesta objetiva fue del 35% y la mediana de la duración de

Q

S

Handwritten signature and stamp at the bottom right of the page.

1122

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 **VOTRIENT®** es de 800 mg una vez al día.

Modificaciones de la dosis

La reducción inicial de la dosis debe ser desde 800 mg hasta 400 mg por día. Las modificaciones subsiguientes de la dosis, ya sean aumentos o disminuciones en 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 **VOTRIENT®** no debe exceder de 800 mg.

Población pediátrica

VOTRIENT® no está recomendado para su uso en niños y adolescentes menores de 18 años debido a la insuficiencia de datos sobre seguridad y eficacia (Ver **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS – Población pediátrica**).

Pacientes de edad avanzada

Los datos sobre el uso de **VOTRIENT®** en pacientes de 65 años y mayores son limitados. En los estudios de **VOTRIENT®** en CCR, no se observaron diferencias clínicamente significativas en la seguridad de **VOTRIENT®** 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

No hay experiencia del uso de **VOTRIENT®** en pacientes con insuficiencia renal severa o en pacientes cursando diálisis peritoneal o hemodiálisis, por lo tanto, no se recomienda el uso de **VOTRIENT®** en estos pacientes. Es poco probable que la insuficiencia renal tenga un efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de **VOTRIENT®** 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 clearance de creatinina ≥ 30 ml/min.

Insuficiencia hepática

No se ha establecido completamente la seguridad y la farmacocinética de **VOTRIENT®** en pacientes con insuficiencia hepática preexistente (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**). La administración de **VOTRIENT®** en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada debe realizarse con precaución y estrecha vigilancia debido al posible aumento de la exposición al medicamento. No se requiere un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve definida por ALT y bilirrubina (Ver **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS – Propiedades Farmacocinéticas**). La dosis de **VOTRIENT®** debe ser reducida a 200 mg una vez al día en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Ver **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS –**

9

5

Handwritten signature and stamp.

9722



Propiedades Farmacocinéticas).

Hay datos insuficientes en pacientes con insuficiencia hepática severa (bilirrubina total $>3 \times$ LSN independientemente del nivel de ALT); por lo tanto, no se recomienda el uso de **VOTRIENT**[®] en estos pacientes.

Forma de administración

VOTRIENT[®] 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**). Si se pierde una dosis, no debe ser tomada si faltan menos de 12 horas para la dosis siguiente.

CONTRAINDICACIONES:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES:

Efectos hepáticos

Se han notificado casos de insuficiencia hepática (incluyendo víctimas fatales) durante el uso de **VOTRIENT**[®]. La administración de **VOTRIENT**[®] 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 **POSOLÓGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**).

En estudios clínicos con **VOTRIENT**[®], 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. La gran mayoría (92,5%) de las elevaciones de transaminasas de cualquier grado ocurrió en las primeras 18 semanas. Los grados se basaron en Instituto Nacional del Cáncer, Criterio de Terminología Común para Eventos Adversos, Versión 3 (NCI CTCAE, del Inglés National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events).

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

Los siguientes lineamientos son provistos para pacientes con valores iniciales de bilirrubina total $\leq 1,5 \times$ LSN y AST y ALT $\leq 2 \times$ LSN.

- Los pacientes con elevaciones aisladas de ALT entre $3 \times$ LSN y $8 \times$ LSN pueden continuar el tratamiento con **VOTRIENT**[®] con un monitoreo semanal de la función hepática hasta que ALT vuelva al Grado 1 (NCI CTCAE) o a la situación inicial.
- Los pacientes con ALT $>8 \times$ LSN deben interrumpir el tratamiento con **VOTRIENT**[®] hasta que vuelvan al Grado 1 (NCI CTCAE) o a la situación inicial. Si el beneficio potencial de reiniciar el tratamiento con **VOTRIENT**[®] se considera mayor que el riesgo de hepatotoxicidad, se debe reiniciar el tratamiento con **VOTRIENT**[®] con una dosis reducida de 400 mg una vez al día y revisar los valores de función hepática semanalmente durante 8 semanas (Ver **POSOLÓGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**). Si después de reiniciar el tratamiento con **VOTRIENT**[®] se repiten las elevaciones de ALT $>3 \times$ LSN, se debe interrumpir permanentemente el tratamiento con **VOTRIENT**[®].
- Si se producen simultáneamente elevaciones de ALT $>3 \times$ LSN con elevaciones de bilirrubina $>2 \times$ LSN, se debe interrumpir permanentemente el tratamiento con **VOTRIENT**[®]. Los pacientes deben ser monitoreados hasta volver al Grado 1 (NCI CTCAE) o a la situación inicial. Pazopanib es un inhibidor de UGT1A1. Puede ocurrir una hiperbilirrubinemia indirecta (no conjugada) leve en pacientes con síndrome de Gilbert. Los pacientes con sólo hiperbilirrubinemia indirecta leve, síndrome de Gilbert conocido o sospechado, y elevación de ALT $> 3 \times$ LSN deben ser manejados como las recomendaciones para elevaciones aisladas de ALT.

El uso concomitante de **VOTRIENT**[®] y simvastatina aumenta el riesgo de elevaciones de ALT (Ver

Handwritten initials and a large scribble.

Handwritten signature and stamp of GlaxoSmithKline, Inc. (GSK) with date 01/11/2012.

7722

Interacciones) y debe ser tomado con precaución y realizar un monitoreo estrecho.

No se han establecido más lineamientos en la modificación de dosis basado en los resultados de estudios séricos de función hepática durante el tratamiento establecido para pacientes con insuficiencia hepática preexistente, más allá de recomendar que los pacientes con insuficiencia hepática leve sean tratados con 800 mg de **VOTRIENT**[®] una vez al día, y una dosis inicial reducida a 200 mg por día para pacientes con insuficiencia moderada.

Hipertensión

En estudios clínicos con pazopanib, han ocurrido eventos de hipertensión incluyendo crisis hipertensivas. La presión sanguínea debe estar bien controlada antes de iniciar el tratamiento con **VOTRIENT**[®]. A los pacientes se les debe monitorear la hipertensión y tratar con terapia antihipertensiva estándar, cuando sea necesario (Ver **REACCIONES ADVERSAS**). La hipertensión (presión sanguínea sistólica ≥ 150 o presión sanguínea diastólica ≥ 100 mmHg) se produce al principio del curso del tratamiento (el 39% de los casos sucedió al día 9 y el 88% de los casos sucedió en las primeras 18 semanas). En el caso de hipertensión persistente a pesar de la terapia antihipertensiva, se puede reducir la dosis de **VOTRIENT**[®] (Ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**). Se debe discontinuar **VOTRIENT**[®] en los pacientes si hay evidencia de crisis hipertensiva o si la hipertensión es grave y persiste a pesar de la terapia antihipertensiva y la reducción de dosis de **VOTRIENT**[®].

Prolongación del intervalo QT y Torsade de Pointes

En estudios clínicos con **VOTRIENT**[®] han aparecido casos de prolongación del intervalo QT y Torsade de Pointes (Ver **REACCIONES ADVERSAS**). **VOTRIENT**[®] 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 **VOTRIENT**[®] se recomienda el monitoreo basal y periódico de los electrocardiogramas y el mantenimiento de los niveles de electrolitos (p. ej. calcio, magnesio, potasio) dentro de los rangos normales.

Acontecimientos trombóticos arteriales

En estudios clínicos con **VOTRIENT**[®] se observaron casos de infarto de miocardio, accidente cerebrovascular isquémico y accidente isquémico transitorio (Ver **REACCIONES ADVERSAS**). Se han observado eventos fatales. **VOTRIENT**[®] se debe usar con precaución en pacientes que presenten un mayor riesgo de eventos trombóticos o quienes han tenido un evento dentro de los 6 meses previos. 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 **VOTRIENT**[®] se han notificado acontecimientos hemorrágicos (Ver **REACCIONES ADVERSAS**). Han ocurrido eventos hemorrágicos fatales. No se ha estudiado el uso de **VOTRIENT**[®] en pacientes que hayan tenido antecedentes de hemoptisis, hemorragia cerebral o hemorragia gastrointestinal clínicamente significativa en los últimos 6 meses. **VOTRIENT**[®] se debe utilizar con precaución en pacientes con riesgo importante de hemorragia.

Perforaciones gastrointestinales y fistula

En estudios clínicos con **VOTRIENT**[®] se han producido casos de perforación gastrointestinal o fistula (Ver **REACCIONES ADVERSAS**). Han ocurrido eventos de perforación fatales. **VOTRIENT**[®] 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 **VOTRIENT**[®] en la cicatrización de heridas. Debido a que los inhibidores del VEGF pueden dificultar la cicatrización de heridas, el tratamiento con **VOTRIENT**[®] debe interrumpirse durante al menos 7 días antes de una intervención quirúrgica

9

S


 GILBERTO A. ... S.A.
 ...
 M.P. 15000

7722



programada. La decisión de reanudar el tratamiento con **VOTRIENT®** después de la cirugía debe basarse en el juicio clínico de cicatrización adecuada. Se debe interrumpir el tratamiento con **VOTRIENT®** 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 **VOTRIENT®** 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 **VOTRIENT®** se han notificado casos de proteinuria (Ver **REACCIONES ADVERSAS**). 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 **VOTRIENT®** en aquellos pacientes que desarrollen proteinuria de Grado 4 y/o síndrome nefrótico.

Embarazo

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

Interacciones

Se debe evitar el tratamiento concomitante con inhibidores potentes de CYP3A4, P-gp 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) (p. ej. 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 **VOTRIENT®** con inhibidores potentes de la familia CYP3A4 (p. ej., ketoconazol, itraconazol, claritromicina, atazanavir, indinavir, nefazodona, nelfinavir, ritonavir,

7722

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 **VOTRIENT**[®] produjo un incremento de aproximadamente un 50% 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 **VOTRIENT**[®] 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 µg (80 µl 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 $ABC_{(0-t)}$ 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 **VOTRIENT**[®] 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). **VOTRIENT**[®] 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 **VOTRIENT**[®] 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 Cl_{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 (p. ej. rosuvastatina).

[Handwritten signature]
 BMS... S.A.
 ...
 ...

7722



Efecto de pazopanib sobre otras enzimas y los transportadores

Los estudios *in vitro* también mostraron que pazopanib es un inhibidor potente de UGT1A1 y OATP1B1 con un CI50 de 1,2 y 0,79 μ M, respectivamente. Pazopanib puede incrementar las concentraciones de las drogas eliminadas principalmente a través de UGT1A1 y OATP1B1.

Efecto del uso concomitante de pazopanib y simvastatina

El uso concomitante de **VOTRIENT**[®] y simvastatina aumenta la incidencia de elevaciones de ALT. Durante estudios de monoterapia con **VOTRIENT**[®], se reportó ALT > 3 x LSN en 126/895 (14%) de los pacientes quienes no han usado estatinas, comparado con 11/41 (27%) de los pacientes quienes han usado concomitantemente simvastatina (p=0,038). Si un paciente que recibe concomitantemente simvastatina desarrolla elevaciones de ALT, seguir los lineamientos para la posología de **VOTRIENT**[®] y discontinuar simvastatina (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**). Se dispone de datos insuficientes para evaluar el riesgo de la administración concomitante de estatinas alternativas y **VOTRIENT**[®].

Efecto de los alimentos sobre pazopanib

La administración de **VOTRIENT**[®] con comidas con alto o bajo contenido en grasas da lugar a un incremento de aproximadamente 2 veces en el ABC y la C_{máx}. Por lo tanto, **VOTRIENT**[®] 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). Aunque no se han llevado a cabo estudios definitivos de carcinogenicidad con **VOTRIENT**[®], se administraron 1.000 mg/kg/día (aproximadamente 1,5 veces la exposición en humanos basada en el ABC) a ratones durante 13 semanas presentaron lesiones proliferativas en hígado incluyendo focos de eosinófilos en 2 hembras y un caso de adenoma en otra hembra.

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*.

7722



Carcinogenicidad

No se han realizado estudios de carcinogenicidad con pazopanib.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No existen datos adecuados del uso de **VOTRIENT**[®] 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.

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

Se debe aconsejar a las mujeres en edad fértil que utilicen un método anticonceptivo adecuado para evitar quedar embarazadas durante el tratamiento con **VOTRIENT**[®].

Lactancia

No se ha establecido el uso seguro de **VOTRIENT**[®] 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 **VOTRIENT**[®].

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 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 **VOTRIENT**[®] (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 **VOTRIENT**[®] 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 ^e	122 (21%)	6 (1%)	0
	Poco frecuentes	Hipofosfatemia	4 (<1%)	2 (<1%)	0
	Poco frecuentes	Hipomagnesemia	3 (<1%)	0	0
Trastornos del Sistema Nervioso	Muy frecuentes	Disgeusia ^c	92 (16%)	0	0
	Frecuentes	Cefalea	41 (7%)	0	0
	Frecuentes	Mareos	19 (3%)	0	1 (<1%)
	Frecuentes	Letargia	12 (2%)	1 (<1%)	0
	Frecuentes	Parestesia	12 (2%)	2 (<1%)	0
	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	Torsade de Pointes	ND	ND	ND
	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

7722



	Poco frecuentes	Crisis hipertensiva	1 (<1%)	0	1 (<1%)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes	Epistaxis	16 (3%)	0	0
	Frecuentes	Disfonía	15 (3%)	0	0
	Poco frecuentes	Embolia pulmonar	4 (<1%)	1 (<1%)	3 (<1%)
	Poco frecuentes	Hemoptisis	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 íleon	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	
Poco frecuentes	Hemorragia gastrointestinal alta	1 (<1%)	0	0	
Trastornos hepatobiliares	Frecuentes	Función hepática anormal	20 (3%)	6 (1%)	0
	Frecuentes	Hiperbilirrubinemia	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	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

7722

piel y del tejido subcutáneo	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 ^b	19 (3%)	0	0
	Frecuentes	Dolor torácico	14 (2%)	2 (<1%)	0
	Poco frecuentes	Trastornos 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	6 (1%)	0	0
	Frecuentes	Elevación de la hormona estimulante de tiroides en sangre	6 (1%)	0	0

SECRETARÍA DE SALUD
 DIRECCIÓN GENERAL DE EPIDEMIOLOGÍA Y CONTROL
 DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS Y
 MIA 1800

7722



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

* Tal como la disminución de la fracción de eyección e insuficiencia cardíaca congestiva.
 ND = Sin Datos.

SOBREDOSIFICACIÓN:

Se han evaluado dosis superiores a 2.000 mg de pazopanib en estudios clínicos. Se observó fatiga Grado 3 (toxicidad limitante de dosis) e hipertensión Grado 3 en 1 de 3 pacientes, cada uno, que recibieron 2.000 mg y 1.000 mg por día, respectivamente.
 No existe un antídoto específico para la sobredosis con pazopanib y el tratamiento de la sobredosis debe consistir en medidas de soporte. No se espera que la hemodiálisis realce la eliminación de pazopanib porque no es excretado significativamente por vía renal y está altamente unido a proteínas plasmáticas.
 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.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

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

7722



Director Técnico: Eduardo D. Camino – Farmacéutico.

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.

GDS03-IPI03 / GDS04-IPI04 / GDS05-IPI05

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

Handwritten scribbles consisting of a small loop on the left and a larger, wavy line on the right.

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
MAYORÍA DE CAPITAL SOCIAL
CON DOMICILIO EN BUENOS AIRES
C.A.B. 1991