



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

**DISPOSICIÓN N° 5957**

BUENOS AIRES, 06 SEP 2013

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-023285-12-4 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

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

Que de la misma existe por lo menos un producto similar registrado y comercializado en la República Argentina.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley N° 16.463 y los Decretos Nros 9.763/64, 1.890/92, 150/92 (T.O. Decreto 177/93) y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el artículo 3° del Decreto N° 150/92 (T.O. Decreto N° 177/93).

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



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

## DISPOSICIÓN N° 5957

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional de Medicamentos, en la que informa que el producto estudiado reúne los requisitos técnicos que contempla la norma legal vigente, y que los establecimientos declarados demuestran aptitud para la elaboración y el control de calidad del producto cuya inscripción en el Registro se solicita.

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 N° 1490/92 y el Decreto N° 425/10.



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

DISPOSICIÓN N° 5957

Por ello;

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

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 VOTRYNIB y nombre/s genérico/s PAZOPANIB CLORHIDRATO, la que será elaborada en la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite N° 1.2.1. por LABORATORIO LKM 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 - Autorízase 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

ARTICULO 4º - En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: “ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO N°...”, con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la



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

DISPOSICIÓN N° **5957**

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

ARTICULO 7º - Regístrese. Inscríbase 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 N° 1-0047-0000-023285-12-4

DISPOSICIÓN N° **5957**

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 INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE  
DISPOSICIÓN ANMAT Nº: **5957**

Nombre comercial: VOTRYNIB

Nombre/s genérico/s: PAZOPANIB CLORHIDRATO

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: LABORATORIO LKM S.A., LYNCH 3461/63 C.A.B.A.;  
LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A., LAPRIDA 43, AVELLANEDA, PROVINCIA  
BUENOS AIRES (ELABORADOR ALTERNATIVO en virtud del contrato de  
fabricación celebrado con fecha 15 de mayo de 2012 agregado a fs. 34/45);  
SLANGER S.A., CALLE 38- HIPOLITO YRIGOYEN 3781, VILLA CHACABUCO,  
PARTIDO GRAL. SAN MARTIN, PROVINCIA DE BUENOS AIRES  
(ACONDICIONADOR SECUNDARIO ALTERNATIVO en virtud del contrato de  
acondicionamiento suscripto con fecha 15 de noviembre de 2012 agregado a fs.  
46/53).

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

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: VOTRYNIB.



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

5957

Clasificación ATC: L01XE11.

Indicación/es autorizada/s: Carcinoma de Células Renales: Tratamiento de Primera línea de Carcinoma de células renales avanzado y para los pacientes con enfermedad avanzada que han recibido tratamiento previo con citoquinas. Sarcoma de Tejidos Blandos: Tratamiento de pacientes adultos con determinados subtipos de Sarcoma de Tejidos Blandos avanzado que han recibido previamente tratamiento con quimioterapia para tratar su enfermedad metastásica o en aquellos pacientes cuya enfermedad ha progresado en los 12 meses posteriores al tratamiento neoadyuvante y/o Adyuvante. La eficacia y seguridad solamente se ha establecido para ciertos subtipos histológicos de tumores de STB.

Concentración/es: 216.7 mg de PAZOPANIB CLORHIDRATO (EQUIVALENTE A 200 mg DE PAZOPANIB).

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica o porcentual:

Genérico/s: PAZOPANIB CLORHIDRATO 216.7 mg (EQUIVALENTE A 200 mg DE PAZOPANIB).

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 2.1 mg, OXIDO DE HIERRO 0.13 mg, POVIDONA K 30 16 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA PH 101 64 mg, GLICOLATO SODICO DE ALMIDON 21.2 mg, OPADRAY II 85F WHITE 9.6 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL

Envase/s Primario/s: FRASCO BLANCO DE POLIETILENO DE ALTA DENSIDAD CON TAPA Y GEL DESECANTE



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

5957

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 ENTRE 15 °C Y 30 °C.

Condición de expendio: VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA.

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: VOTRYNIB.

Clasificación ATC: L01XE11.

Indicación/es autorizada/s: Carcinoma de Células Renales: Tratamiento de Primera línea de Carcinoma de células renales avanzado y para los pacientes con enfermedad avanzada que han recibido tratamiento previo con citoquinas. Sarcoma de Tejidos Blandos: Tratamiento de pacientes adultos con determinados subtipos de Sarcoma de Tejidos Blandos avanzado que han recibido previamente tratamiento con quimioterapia para tratar su enfermedad metastásica o en aquellos pacientes cuya enfermedad ha progresado en los 12 meses posteriores al tratamiento neoadyuvante y/o adyuvante. La eficacia y seguridad solamente se ha establecido para ciertos subtipos histológicos de tumores de STB.

Concentración/es: 433.4 mg de PAZOPANIB CLORHIDRATO (EQUIVALENTE A 400 mg DE PAZOPANIB).

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica o porcentual:



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

Genérico/s: PAZOPANIB CLORHIDRATO 433.4 mg (EQUIVALENTE A 400 mg DE PAZOPANIB).

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 4.2 mg, POVIDONA K30 32 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA PH 101 128 mg, GLICOLATO SODICO DE ALMIDON 42.4 mg, OPADRAY II 85F WHITE 19.2 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL

Envase/s Primario/s: FRASCO BLANCO DE POLIETILENO DE ALTA DENSIDAD CON TAPA Y GEL DESECANTE.

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 ENTRE 15 °C Y 30 °C.

Condición de expendio: VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA.

DISPOSICIÓN N°: **5957**

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<sup>o</sup> **5957**

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

5957



**PROYECTO DE ROTULO**

**VOTRYNIB**  
**PAZOPANIB 400 mg**  
**Comprimidos recubiertos**

*Industria Argentina*

*Venta bajo receta archivada*  
*Via oral*

**FORMULA CUALICUANTITATIVA**

Cada comprimido recubierto contiene:

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

**PRESENTACION**

\*30 comprimidos

**CONSERVACION**

En su envase original, a temperatura entre 15 y 30°C.

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

**MEDICAMENTO: MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

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

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

Artilleros 2436 (C1428AUN), CABA Argentina  
Dirección Técnica: Mario Malaspina – Farmacéutico  
Elaborado en: Lynch 3461/63, CABA ,Argentina


Lote N°:

Vencimiento:

**ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MEDICO**

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

Rev 01  
AP

  
Farm. Marcela Yanina Sánchez  
Co - Directora Técnica / Apoderada  
Laboratorio LKM S.A.

5957



**PROYECTO DE ROTULO**

**VOTRYNIB**

**PAZOPANIB 200 mg**

**Comprimidos recubiertos**

*Industria Argentina*

*Venta bajo receta archivada  
Vía oral*

**FORMULA CUALICUANTITATIVA**

Cada comprimido recubierto contiene:

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

**PRESENTACION**

\*30 comprimidos

**CONSERVACION**

En su envase original, a temperatura entre 15 y 30°C.

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

**MEDICAMENTO: MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

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

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

**LABORATORIO LKM S.A.**

Artilleros 2436 (C1428AUN), CABA Argentina

Dirección Técnica: Mario Malaspina – Farmacéutico

Elaborado en: Lynch 3461/63, CABA ,Argentina

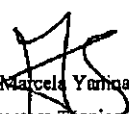
Lote N°:

Vencimiento:

**ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MEDICO**

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

Rev 01  
AP

  
Farm. - Marcela Yurica Sánchez  
Co - Directora Técnica / Apoderada  
Laboratorio LKM S.A.

5957



**PROYECTO DE PROSPECTO**

**VOTRYNIB**

**PAZOPANIB 200 mg - 400 mg**

**Comprimidos recubiertos**

*Industria Argentina*

*Venta bajo receta archivada  
Via oral*

**FORMULA CUALICUANTITATIVA**

Cada comprimido recubierto contiene:

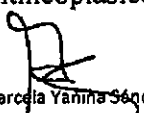
Pazopanib (como clorhidrato 433,4 mg )	400,0 mg
Celulosa microcristalina PH 101	128,0 mg
Glicolato sódico de almidón	42,4 mg
Povidona (K30)	32,0 mg
Estearato de magnesio	4,2 mg
Opadry blanco HP II 85F	19,2 mg

Cada comprimido recubierto contiene:

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

**ACCION TERAPÉUTICA:** Agente Antineoplásico. Inhibidor de proteinkinasa.  
**Codigo ATC:** L01XE11

Rev 01  
AP

  
 Farm. Marceja Yanina Sánchez  
 Co - Directora Técnica / Apoderada  
 Laboratorio LKM S.A.



## INDICACIONES Y USO:

### Carcinoma de Células Renales (CCR)

Pazopanib 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.

### Sarcoma de Tejidos Blandos (STB)

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

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

## 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)- $\alpha$  y - $\beta$ , e inhibe el receptor del factor de células madre (e-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- $\beta$  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 (Cmax) de aproximadamente  $19 \pm 13$   $\mu\text{g/ml}$  tras una mediana de 3,5 horas (intervalo 1,0-11,9 horas) y se obtuvo un AUC<sub>0- $\infty$</sub>  de aproximadamente  $650 \pm 500$   $\mu\text{g.h/ml}$ . La dosis diaria produjo un aumento de entre 1,23 a 4 veces el AUC<sub>0-T</sub>. No hubo un aumento constante en el AUC o en la Cmax a dosis de Pazopanib mayores de 800 mg.

La exposición sistémica a Pazopanib se ve aumentada cuando se administra con alimentos. La administración de Pazopanib con alimentos con alto o bajo contenido en grasas produjo un incremento en el AUC y la Cmax de aproximadamente dos veces.

Rev 01

AP

Farm. Mameja Yajina Sánchez  
Co-Directora Técnica / Apoderada  
Laboratorio KKM S.A.

Por lo tanto, se debe administrar Pazopanib como mínimo dos horas después de las comidas o una hora antes de las comidas. La administración de un comprimido machacado de 400 mg de Pazopanib aumentó el AUC(0-72) en un 46 % y la Cmax aproximadamente 2 veces y disminuyó la tmax aproximadamente 2 horas en comparación con la administración de un comprimido entero.

Estos resultados indican que la biodisponibilidad y la velocidad de absorción oral de Pazopanib aumentan tras la administración de comprimidos machacados en relación con la administración de comprimidos enteros.

Distribución: la unión de Pazopanib a proteínas plasmáticas humanas in vivo fue mayor del 99%, independientemente de la concentración, en el intervalo de 10-100 µg/ml. Los estudios in vitro sugieren que Pazopanib es sustrato de P-gp y BCRP.

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

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

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

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

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

Insuficiencia hepática:

**Leve:** La mediana de la C<sub>max</sub> y el ABC(0,24 h) de pazopanib en estado estacionario en los pacientes con alteraciones leves de los parámetros hepáticos (definidas como valores normales de bilirrubina y cualquier grado de elevación de ALT o elevación de los valores de bilirrubina de hasta 1,5 veces el LSN independientemente de los valores de ALT después de la administración de 800 mg una vez al día es similar a la mediana en los pacientes con función hepática normal .

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

**Moderada:** En pacientes con insuficiencia hepática moderada (definida como una elevación de bilirrubina >1,5 a 3 veces el LSN independientemente de los niveles de ALT) la dosis máxima tolerada (DMT) fue de 200 mg de pazopanib una vez al día. Los valores de la mediana de C<sub>max</sub> y ABC(0,24 h) en estado estacionario tras la administración de 200 mg de pazopanib una vez al día en pacientes con insuficiencia hepática moderada, fueron aproximadamente el 44 % y el 39 % respectivamente de los valores de las medianas correspondientes tras la administración de 800 mg una vez al día en pacientes con función hepática normal .

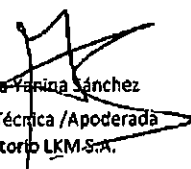
En base a los datos de seguridad y tolerabilidad, la dosis de pazopanib se debe reducir a 200 mg una vez al día en individuos con insuficiencia hepática moderada .

**Grave:** Los valores de la mediana de C<sub>max</sub> y ABC(0,24 h) en estado estacionario tras la administración de 200 mg de pazopanib una vez al día en pacientes con insuficiencia hepática grave, fueron aproximadamente el 18 % y el 15 % respectivamente de los valores de las medianas tras la administración de 800 mg una vez al día en pacientes con función hepática normal. En base a la disminución de la exposición y la reserva hepática limitada, pazopanib no está recomendado en pacientes con insuficiencia hepática grave (definida como bilirrubina total >3xLSN independientemente de los niveles de ALT).

## POSOLOGIA Y ADMINISTRACION

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

Rev 01  
AP

  
Farm. Marcela Vanina Sánchez  
Co - Directora Técnica / Apoderada  
Laboratorio LKM S.A.

5957



### **Adultos**

La dosis recomendada de pazopanib para el tratamiento de eeR y STa es de 800 mg una vez al día.

### **Modificaciones de la dosis**

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

### **Población pediátrica**

Pazopanib no se debe utilizar en niños menores de 2 años debido a motivos de seguridad relacionados con el desarrollo y maduración de órganos.

No se ha establecido la eficacia y seguridad de pazopanib en niños entre los 2 y los 18 años. No se dispone de datos.

### **Pacientes de edad avanzada:**

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

### **Insuficiencia renal:**

Es poco probable que la insuficiencia renal tenga un efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de Pazopanib debido a la baja excreción renal de Pazopanib y sus metabolitos.

Por lo tanto, no se requiere ajustar la dosis en pacientes con un clearance de creatinina  $\geq 30$  ml/min. Se recomienda tener precaución en pacientes con un clearance de creatinina por debajo de 30 ml/min, al no tener experiencia con pazopanib en esta población de pacientes.

### **Insuficiencia hepática:**

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

Rev 01  
AP

Farm. Marcela Yanina Sánchez  
Co - Directora Técnica/Apoderada  
Laboratorio LAM S.A.



5957



Se recomienda una dosis reducida de pazopanib de 200 mg una vez al día en pacientes con insuficiencia hepática moderada (definida como elevación de los valores de bilirrubina de  $> 1,5$  a 3 veces el LSN independientemente de los valores de ALT). Pazopanib no está recomendado en pacientes con insuficiencia hepática grave (definida como bilirrubina total  $> 3 \times$  LSN, independientemente de los niveles de ALT).

#### **Forma de administración**

VOTRYNIB se debe tomar sin alimentos, al menos una hora antes o dos horas después de las comidas. Los comprimidos recubiertos se deben tomar enteros con agua y no se deben romper o triturar.

#### **CONTRAINDICACIONES:**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

#### **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES:**

##### **Efectos hepáticos**

Se han notificado casos de insuficiencia hepática (incluyendo casos fatales) durante el uso de Pazopanib. La administración de Pazopanib a pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada debe realizarse con precaución y bajo una estrecha vigilancia. Se recomienda una dosis reducida de 200 mg una vez al día en pacientes con insuficiencia hepática moderada.

Se deben monitorear los valores de función hepática antes de iniciar el tratamiento con Pazopanib 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 pacientes con elevaciones aisladas de transaminasas  $\leq 8 \times$  LSN pueden continuar el tratamiento con Pazopanib con un monitoreo semanal de la función hepática hasta que las transaminasas vuelvan al Grado 1 o a la situación inicial.
- Los pacientes con ALT  $> 8 \times$  LSN deben interrumpir el tratamiento con Pazopanib hasta que vuelva al Grado 1 o a la situación inicial.

Si el beneficio potencial de reiniciar el tratamiento con Pazopanib se considera mayor que el riesgo de hepatotoxicidad, se debe reiniciar el tratamiento con Pazopanib con una dosis reducida y revisar los análisis del suero hepático semanalmente durante 8 semanas. Si después de reiniciar el tratamiento con Pazopanib se repiten las elevaciones de ALT  $> 3 \times$  LSN, se debe interrumpir el tratamiento con Pazopanib.

- Si se producen simultáneamente elevaciones de las transaminasas  $> 3 \times$  LSN con elevaciones de bilirrubina  $> 2 \times$  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.

Rev 01  
AP

Farm. Marcela Yanina Sánchez  
Co - Directora Técnica / Autorizada  
Laboratorio LKM S.A.

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

### **Hipertensión**

En estudios clínicos con pazopanib, se han producido casos de hipertensión incluyendo episodios sintomáticos de presión arterial elevada recientemente diagnosticados (crisis hipertensiva). La presión sanguínea debe estar bien controlada antes de iniciar el tratamiento con pazopanib. Se debe monitorear la hipertensión de los pacientes y controlar frecuentemente su presión arterial al poco tiempo de iniciar el tratamiento con pazopanib (no más de una semana después). Niveles elevados de presión arterial (presión arterial sistólica  $\geq 150$  o presión arterial diastólica  $\geq 100$  mmHg) se produjeron al principio del curso del tratamiento con pazopanib (aproximadamente el 40 % de los casos se produjeron antes del día 9 y aproximadamente el 90 % de los casos sucedieron en las primeras 18 semanas). Se debe monitorear la presión arterial y tratarla inmediatamente utilizando una combinación de terapia antihipertensiva y modificaciones de la dosis de pazopanib (interrupción y reinicio con dosis reducida siguiendo el criterio clínico). Se debe interrumpir el tratamiento con pazopanib si existen evidencias de que persisten los valores elevados de presión arterial (140/90 mm Hg) o si la hipertensión arterial es grave y persiste a pesar de la terapia antihipertensiva y la reducción de dosis de pazopanib.

### **Disfunción cardiaca/Fallo cardiaco**

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

En estudios clínicos con pazopanib, se han producido eventos de disfunción cardiaca como fallo cardiaco congestivo y disminución de la FEVI. Se notificó fallo cardiaco congestivo en 2 de los 382 sujetos (0,5 %) de la población con STB. En sujetos a los que les realizaron mediciones tras iniciar el estudio clínico, se detectaron disminuciones de la FEVI de un 11 % (15/140) en la rama de pazopanib comparado con el 3 % (1/39) en el brazo del placebo.

Factores de riesgo: 13 de los 15 sujetos en la rama de pazopanib del estudio de fase 111 en STB presentaron hipertensión simultáneamente, la cual pudo exacerbar la disfunción cardiaca en pacientes con riesgos a través de un incremento de la poscarga cardiaca. El

Rev 01  
AP

Farm. Marcela Yanina Sánchez  
Co-Directora Técnica / Apoderada  
Laboratorio LKM S.A.

5957



99 % de los pacientes (243/246) reclutados en el estudio de fase III en STB, incluyendo los 15 sujetos con hipertensión, recibieron antraciclina.

El tratamiento previo con antraciclina puede ser un factor de riesgo de disfunción cardíaca.

Resultados: 4 de los 15 sujetos se recuperaron completamente (5 % inicial) y 5 tuvieron una recuperación parcial (dentro del rango normal, pero > 5% por debajo del valor inicial). Un sujeto no se recuperó y no se dispone de los datos de seguimiento de los otros 5 sujetos.

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

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

#### **Prolongación del intervalo QT y Torsade de Pointes**

En ensayos clínicos con Pazopanib han aparecido casos de prolongación del intervalo QT y Torsade de Pointes. Pazopanib se debe utilizar con precaución en pacientes con 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.

#### **Eventos tromboticos arteriales**

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

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

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

#### **Eventos tromboembolicos venosos**

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

Rev 01  
AP

Farm. Marcela Yanina Sánchez  
Co - Directora Técnica Apócrifa  
Laboratorio LKM S.A.

5957



### **Eventos hemorrágicos**

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

### **Perforaciones gastrointestinales y fístula**

Según ensayos clínicos publicados con Pazopanib , se han producido casos de perforación gastrointestinal o fístula. Pazopanib se debe utilizar con precaución en pacientes con riesgo de perforaciones gastrointestinales o fístula.

### **Cicatrización de heridas**

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

### **Hipotiroidismo**

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

### **Proteinuria**

En ensayos clínicos con Pazopanib se han notificado casos de proteinuria. Se recomienda analizar los valores iniciales y realizar análisis de orina durante el tratamiento así como vigilar a los pacientes en caso de empeoramiento de la proteinuria.

Se debe interrumpir el tratamiento con Pazopanib en aquellos pacientes que desarrollen proteinuria de Grado 4 .

### **Neumotórax**

Rev 01

AP

Farm. Marcía Yanina Sánchez  
Co - Directora Técnica / Apoderada  
Laboratorio LKM S.A.

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

#### **Población pediátrica**

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

#### **Infecciones**

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

#### **Combinación con otros tratamientos anti cancerígenos sistémicos**

Los estudios clínicos de pazopanib en combinación con pemetrexed (cáncer de pulmón no microcítico (CPNM)) y lapatinib (cáncer de cérvix) se interrumpieron antes de lo previsto debido al incremento de la toxicidad y/o mortalidad, y todavía no ha sido establecida una combinación de dosis segura y eficaz para estos tratamientos.

#### **Embarazo**

En estudios preclínicos en animales se ha observado toxicidad reproductiva. Si se usa Pazopanib durante el embarazo, o si la paciente se queda embarazada durante el tratamiento con Pazopanib, se debe explicar a la paciente el riesgo potencial para el feto. Se debe aconsejar a las mujeres en edad fértil evitar el embarazo durante el tratamiento con Pazopanib.

#### **Interacciones**

##### **Efectos de otros medicamentos sobre pazopanib**

Por lo tanto, se debe evitar la combinación con inhibidores potentes de CYP3A4, P-gp o de la proteína resistente al cáncer de mama (BCRP), debido al riesgo de una mayor exposición a pazopanib. Se recomienda hacer una selección alternativa de medicamentos concomitantes que no tengan potencial de inhibir o presenten un potencial mínimo de inhibir CYP3A4, P-gp o BCRP.

Se debe evitar el tratamiento concomitante con inductores de CYP3A4 debido al riesgo de disminuir la exposición a pazopanib. Se han observado casos de hiperglucemia durante el tratamiento concomitante con ketoconazol.

Se debe tener precaución con la administración concomitante de pazopanib con sustratos de uridín difosfato glucuronosil transferasa 1A1 (UGT1A1) (e.j. irinotecan) debido a que pazopanib es un inhibidor de UGT1A 1.

Se debe evitar tomar jugo de pomelo durante el tratamiento con pazopanib.

## INTERACCIONES

### Efectos de otros medicamentos sobre pazopanib

#### Estudios publicados

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 (400 mg una vez al día) con un inhibidor potente de CYP3A4 y P-gp, ketoconazol (400 mg una vez al día) durante 5 días consecutivos, resultó en un incremento medio del  $ABC_{(0,24h)}$  y de la  $C_{max}$  de pazopanib en un 66 % y un 45 % respectivamente, en comparación con la administración de pazopanib solo (400 mg una vez al día durante 7 días). La comparación de parámetros farmacocinéticos de  $C_{max}$  (rango de medias de 27,5 a 58,  $1\mu g/ml$ ) y  $ABC_{(0-24h)}$  (rango de medias 48,7 a 1040  $\mu g\cdot h/ml$ ) tras la administración de 800 mg de pazopanib solo y tras la administración de 400 mg de pazopanib junto con 400 mg de ketoconazol (media de  $C_{max}$  59,2  $\mu g/ml$ , media de  $ABC_{(0-24)}$  1300  $\mu g\cdot h/ml$ ) indicó que en presencia de un inhibidor potente de CYP3A4 y P-gp, la reducción de dosis a 400 mg de pazopanib una vez al día producirá, en la mayoría de los pacientes, una exposición sistémica similar a la observada tras la administración de 800 mg de pazopanib solo una vez al día.

Sin embargo, algunos pacientes pueden presentar una exposición sistémica a pazopanib mayor a la observada tras la administración de 800 mg de pazopanib solo.

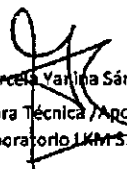
La administración concomitante de pazopanib con otros inhibidores potentes de la familia CYP3A4 (e.j., itraconazol, claritromicina, atazanavir, indinavir, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina, voriconazol) puede aumentar las concentraciones de pazopanib. El jugo de pomelo contiene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

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

#### *Efecto de los alimentos sobre pazopanib*

Rev 01  
AP

  
Farm. Marcela Varela Sánchez  
Co - Directora Técnica / Apoderada  
Laboratorio LKM S.A.

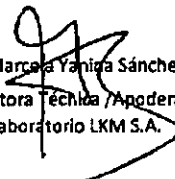
595



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 Cmax. Por lo tanto, pazopanib se debe administrar al menos 1 hora antes o 2 horas después de las comidas.

Rev 01  
AP

Farm. Marcela Yaniza Sánchez  
Co-Directora Técnica / Apoderada  
Laboratorio LKM S.A.



### *Medicamentos que aumentan el pH gástrico*

La administración concomitante de pazopanib con esomeprazol disminuye la biodisponibilidad de pazopanib aproximadamente en un 40% (ABC Y Cmax), Y se debe evitar la administración conjunta de pazopanib con medicamentos que aumentan el pH gástrico. Si el médico considera necesario emplear de forma concomitante un inhibidor de la bomba de protones (IBP), se recomienda tomar la dosis de pazopanib en ausencia de alimentos, una vez al día por la noche junto con el IBP. Si el médico considera necesario emplear de forma concomitante un antagonista de los receptores H<sub>2</sub> pazopanib se debe tomar en ausencia de alimentos al menos 2 horas antes o 10 horas después de tomar un antagonista de los receptores H<sub>2</sub>

Pazopanib debe ser administrado al menos 1 hora antes o 2 horas después de la administración de antiácidos de acción rápida. Las recomendaciones sobre cómo administrar pazopanib junto con IBP y con antagonistas de los receptores H<sub>2</sub> se basan en consideraciones fisiológicas.

### **Carcinogénesis, mutagénesis, alteración de la fertilidad**

#### **Según estudios publicados:**

El perfil de seguridad preclínica de pazopanib fue evaluado en ratones, ratas, conejos y monos. En los estudios a dosis repetidas en roedores, los efectos en una variedad de tejidos (hueso, dientes, lecho de la uña, órganos reproductivos, tejidos hematológicos, riñón y páncreas) parecen estar relacionados con la farmacología de la inhibición 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.

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

Los pacientes humanos pediátricos presentan mayor riesgo de padecer efectos en los huesos y los dientes al compararlos con pacientes adultos, dado que estos cambios, entre

Rev 01  
AP

Farm. Marcela Varina Sánchez  
Co - Directora Técnica / Apoderada  
Laboratorio LKM S.A.



los que se incluyen inhibición del crecimiento (extremidades acortadas), fragilidad en los huesos y remodelación de los dientes, se presentaron en ratas juveniles a dosis  $\geq$  mg/Kg/día (aproximadamente igual a 0,1-0,2 veces la exposición clínica según el ABC en humanos adultos)

#### *Efectos reproductivos, en la fertilidad y teratogénicos*

Pazopanib ha mostrado ser embriológico 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 epididimo, 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. El riesgo potencial en humanos es desconocido.

Pazopanib no se debe utilizar durante el embarazo a menos que el estado clínico de las mujeres requiera el tratamiento con Pazopanib. Si se utiliza Pazopanib durante el

embarazo, o si la paciente se queda embarazada durante el tratamiento con Pazopanib , se debe explicar a la paciente el posible riesgo que existe para el feto.

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

### Lactancia

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

### Fertilidad

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

### **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. No se puede predecir que exista un efecto perjudicial en estas actividades a partir de la farmacología de pazopanib. Se debe tener en cuenta el estado clínico del paciente y el perfil de reacciones adversas de pazopanib cuando se examina la habilidad del paciente para realizar tareas que requieran juicio, habilidades motoras o cognitivas.

Los pacientes deben evitar conducir o utilizar máquinas si sienten mareo, cansancio o debilidad.

## **REACCIONES ADVERSAS:**

### **Resumen del perfil de seguridad**

Según estudios publicados : Las reacciones adversas graves más importantes identificadas en los estudios de CCR y STB fueron: accidente isquémico transitorio, accidente cerebrovascular isquémico, isquemia de miocardio, infarto de miocardio e infarto cerebral, insuficiencia cardiaca, perforación gastrointestinal y fístula, prolongación del intervalo QT y hemorragia pulmonar, gastrointestinal y cerebral.

Todas las reacciones adversas fueron notificadas en < 1 % de los pacientes tratados. Entre las otras importantes reacciones adversas graves identificadas en los estudios en STB se incluyen, eventos tromboembólicos venosos, disfunción del ventrículo izquierdo y neumotórax.

Rev 01  
AP

  
Farm. Marcela Vanina Sánchez  
Co - Directora Técnica / Apoderada  
Laboratorio LKM S.A.

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

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

Las reacciones adversas relacionadas con el tratamiento, en todos los grados, que fueron Notificadas en pacientes con CCR y STB o durante el periodo postcomercialización, se enumeran 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. Los datos sobre la seguridad y tolerabilidad postcomercialización también han sido evaluados en todos los ensayos clínicos de pazopanib y en las notificaciones espontáneas.

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

5957

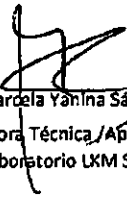


Listado de reacciones adversas en formato tabular

Tabla 1: Reacciones adversas relacionadas con el tratamiento notificadas en los estudios en CCR (n=586) o durante el periodo postcomercialización

Sistema de Clasificación de Órganos	Frecuencia (todos los grados)	Reacciones Adversas	Todos los Grados n (%)	Grado 3 n (%)	Grado 4 n (%)
Infecciones e Infestaciones	Poco frecuentes	Infecciones (con o sin neutropenia)†	Desconocido	Desconocido	Desconocido
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 endocrinos	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
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	Parestesias	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	cerebrovascular isquémico	1 (< 1 %)	0	0	
Trastornos oculares	Poco frecuentes	Alteración del color de las pestañas	3 (< 1 %)	0	0


Rev 01  
AP

  
Farm. Marcela Yanina Sánchez  
Co - Directora Técnica / Apoderada  
Laboratorio LKM S.A.



Sistema de Clasificación de Órganos	Frecuencia (todos los grados)	Reacciones Adversas	Todos los Grados n (%)	Grado 3 n (%)	Grado 4 n (%)
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	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

Rev 01  
AP

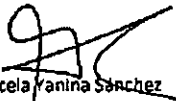
  
 Fann. Marcela Yanina Sánchez  
 Co - Directora Técnica / Apoderada  
 Laboratorio LKM S.A.

5957



Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Diarrea	286 (49 %)	19 (3 %)	2 (< 1 %)
	Muy frecuentes	Náusea	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	Melena	1 (< 1 %)	0	0
	Poco frecuentes	Hemorragia esofágica	1 (< 1 %)	0	1 (< 1 %)
	Poco frecuentes	Pancreatitis	1 (< 1 %)	0	0
	Poco frecuente	Peritonitis	1 (< 1 %)	0	0
Poco frecuentes	Hemorragia retroperitoneal	1 (< 1 %)	0	0	
Poco frecuentes	Hemorragia gastrointestinal alta	1 (< 1 %)	0	0	

Rev 01  
AP

  
Farm. Marcela Yanina Sánchez  
Co - Directora Técnica / Apoderada  
Laboratorio LKM S.A.

<b>Trastornos hepatobiliares</b>	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
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	Muy frecuentes	Cambios de color de pelo	231 (39 %)	1 (< 1 %)	0
	Frecuentes	Erupción cutánea	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 Eritematosa	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
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>	Frecuentes	Mialgia	15 (3 %)	2 (< 1 %)	0
	Frecuentes	Espasmos musculares	12 (2 %)	0	0

5957



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	Edemas	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
	Frecuentes	Descenso del recuento de Leucocitos en sangre	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
	Frecuentes	Gamma-glutamyltransferasa 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

Rev 01  
AP

Farm. Marcela Yajina Sánchez  
Co - Directora Técnica / Apoderada  
Laboratorio LKM S.A.



5957



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:

- Disgeusia, ageusia e hipogeusia
- Descenso en el recuento de glóbulos blancos, neutrófilos y leucocitos.
- Disminución del apetito y anorexia
- Disminución del apetito y anorexia

Rev 01  
AP

  
 Farm. Marcela Yanina Sánchez  
 Co - Directora Técnica/Apoicera  
 Laboratorio LKM S.A.

5957



**TABLA 5: Reacciones adversas relacionadas con el tratamiento, notificadas en los estudios de STB (n = 382).**

Sistema de Clasificación de Órganos	Frecuencia (todos los grados)	Reacciones Adversas	Todos los Grados n (%)	Grado 3 n (%)	Grado 4 n (%)
Infecciones e Infestaciones	Frecuentes	Infección Gingival	4 (1%)	0	0
Neoplasias benignas, malignas e inespecíficas (incluyendo quistes y pólipos)	Muy Frecuentes	Dolor Tumoral	121 (32%)	32 (8%)	0
Trastornos de la sangre del sistema linfático e	Muy Frecuentes	Leucopenia	106 (44%)	3 (1%)	0
	Muy Frecuentes	Trombocitopenia	86 (36%)	7 (3%)	2 (< 1%)
	Muy Frecuentes	Neutropenia	79 (33%)	10 (4%)	0
Trastornos Endócrinos	Frecuentes	Hipotiroidismo	18 (5%)	0	0
Trastornos del Metabolismo y la Nutrición	Muy Frecuentes	Disminución del apetito <sup>e</sup>	108 (28%)	12 (3%)	0
	Muy Frecuentes	Hiperalbuminemia <sup>f</sup>	81 (34%)	2 (< 1%)	0
	Frecuentes	Deshidratación	4 (1%)	2 (1%)	0
	Poco Frecuentes	Hipomagnesemia	1 (< 1%)	0	0
Trastornos psiquiátricos	Frecuentes	Insomnio	5 (1%)	1 (< 1%)	0
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Disgeusia <sup>e</sup>	79 (21%)	0	0
	Muy frecuentes	dolor de cabeza	54 (14%)	2 (< 1%)	0
	Frecuentes	Neuropatía sensorial periférica	30 (8%)	1 (< 1%)	0
	Frecuentes	Mareos	15 (4%)	0	0
	Poco frecuentes	Somnolencia	3 (< 1%)	0	0
	Poco frecuentes	Parestesia	1 (< 1%)	0	0
	Poco frecuentes	Ínfarto cerebral	1 (< 1%)	0	1 (< 1%)

Rev 01  
AP

Farm. Marcela Yaguna Sánchez  
Co - Directora Técnica / Apoderada  
Laboratorio LKM S.A.

5957



<b>Trastornos oculares</b>	Frecuentes	Visión borrosa	15 (4 %)	0	0
<b>Trastornos cardiacos</b>	Frecuentes	Disfunción del ventrículo izquierdo	13 (3 %)	3 (<1 %)	0
	Frecuentes	Bradicardia	4 (1 %)	0	0
	Poco Frecuentes	Infarto de miocardio	1 (<1 %)	0	0
<b>Trastornos vasculares</b>	Muy frecuentes	Hipertensión	152 (40 %)	26 (7 %)	0
	Frecuentes	Eventos tromboticos venosos	13 (3 %)	4 (<1 %)	5 (1 %)
	Frecuentes	Sofoco	12 (3 %)	0	0
	Frecuentes	Rubefacción	4 (1 %)	0	0
	Poco frecuentes	Hemorragia	2 (<1 %)	1 (<1 %)	0
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	Frecuentes	Epistaxis	22(6 %)	0	0
	Frecuentes	Disfonía	20(5 %)	0	0
	Frecuentes	Disnea	14(4 %)	3 (<1 %)	0
	Frecuentes	Tos	12(3%)	0	0
	Frecuentes	Neumotorax	7(2%)	2(<1 %)	1 (<1 %)
	Frecuentes	Hipo	4 (1 %)	0	0
	Frecuentes	Hemorragia pulmonar	4 (<1 %)	1 (<1 %)	0
	Poco Frecuentes	Dolor orofaríngeo	3 (<1 %)	0	0
	Poco Frecuentes	Hemorragia bronquial	2 (<1 %)	0	0
	Poco Frecuentes	Rinorrea	1 (<1 %)	0	0
	Poco Frecuentes	Hemoptisis	1 (<1 %)	0	0

Rev 01  
AP

  
Farm. Marcela Yanina Sánchez  
Co – Directora Técnica/Apoderada  
Laboratorio LKM S.A.

5957



Trastornos gastrointestinales	Muy Frecuentes	Diarrea	174(46 %)	17(4 %)	0
	Muy Frecuentes	Nauseas	167(44 %)	17(4 %)	0
	Muy Frecuentes	Vómitos	96(25 %)	7(2 %)	0
	Muy Frecuentes	Dolor abdominal <sup>a</sup>	55(14 %)	4 (1 %)	0
	Muy Frecuentes	Estomatitis	41(11 %)	1 (<1 %)	0
	Frecuentes	Distensión abdominal	16(4 %)	2(1 %)	0
	Frecuentes	Sequedad bucal	14(4 %)	0	0
	Frecuentes	Dispepsia	12(3 %)	0	0
	Frecuentes	Hemorragia bucal	5(1%)	0	0
	Frecuentes	Flatulencia	5(1 %)	0	0
	Frecuentes	Hemorragia anal	4(1 %)	0	0
	Poco Frecuentes	Hemorragia gastrointestinal	2 (<1 %)	0	0
	Poco Frecuentes	Hemorragia rectal	2 (<1 %)	0	0
	Poco Frecuentes	Fistula entero cutánea	1 (<1 %)	1 (<1 %)	0
	Poco Frecuentes	Hemorragia gástrica	1 (<1 %)	0	0
	Poco Frecuentes	Melena	2 (<1 %)	0	0
	Poco Frecuentes	Hemorragia esofágica	1 (<1 %)	0	1 (<1 %)
	Poco Frecuentes	Peritonitis	1 (<1 %)	0	1 (<1 %)
	Poco Frecuentes	Hemorragia retroperitoneal	1 (<1 %)	0	0
	Poco Frecuentes	Hemorragia gastrointestinal superior	1 (<1 %)	1 (<1 %)	0
Poco Frecuentes	Perforación del ileon	1 (<1 %)	0	1 (<1 %)	

Rev 01  
AP

Farm. Marcela Yanina Sánchez  
Co - Directora Técnica / Apoderada  
Laboratorio LKM S.A.

Trastornos hepato biliares	Poco frecuentes	Función hepática anormal	2 (<1 %)	0	1 (<1 %)
Trastornos de la piel del tejido subcutáneo	Muy Frecuentes	Cambio de color del pelo	93(24%)	0	0
	Muy Frecuentes	Hipopigmentación de la piel	80(21 %)	0	0
	Muy Frecuentes	Erupción exfoliativa	52(14 %)	2(<1 %)	0
	Frecuentes	Alopecia	30(8 %)	0	0
	Frecuentes	Trastornos de la piel <sup>e</sup>	26(7 %)	4(1 %)	0
Trastornos cutáneos y subcutaneos	Frecuentes	Piel seca	21(5 %)	0	0
	Frecuentes	Hiperhidrosis	18(5 %)	0	0
	Frecuentes	Trastornos de las uñas	13(3 %)	0	0
	Frecuentes	Prurito	11(3 %)	0	0
	Frecuentes	Eritema	4(1 %)	0	0
	Poco frecuentes	Úlcera de la piel	3 (<1 %)	1 (<1 %)	0
	Poco frecuentes	Erupción cutánea	1 (<1 %)	0	0
	Poco frecuentes	Erupción papular	1 (<1 %)	0	0
	Poco Frecuentes	Reacción de fotosensibilidad	1 (<1 %)	0	0
Poco Frecuentes	Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar	2 (<1 %)	0	0	
Trastornos renales y urinarios	Poco frecuentes	Proteinuria	2 (<1 %)	0	1 (<1 %)
Trastornos del aparato reproductor y la mama	Poco frecuentes	Hemorragia vaginal	3 (<1 %)	0	1 (<1 %)
	Poco Frecuentes	Menorragia	1 (<1 %)	0	0



Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy Frecuentes	Fatiga	178(47 %)	34(9%)	0
	Frecuentes	Edema <sup>b</sup>	18(5%)	1 (<1 %)	0
	Frecuentes	Dolor de pecho	12(3%)	4(1 %)	0
	Frecuentes	Escalofríos	10(3 %)	0	0
	Poco Frecuentes	Inflamación de las mucosas e		0	0
	Poco Frecuentes	Astenia	1 (<1 %)	0	0
Exploraciones complementarias <sub>1</sub>	Muy Frecuentes	Pérdida de peso	86(23 %)	5(1 %)	0
	Frecuentes	Examen anormal de oídos y garganta <sup>e</sup>	29(8 %)	4(1 %)	0
	Frecuentes	Elevación de la alanina aminotransferasa	8(2 %)	4(1 %)	2 (<1 %)
	Frecuentes	Colesterol en sangre anormal	6(2 %)	4(1 %)	2 (<1 %)
	Frecuentes	Elevación de aspartato aminotransferasa	5 (1 %)	2 (<1 %)	2 (<1 %)
	Frecuentes	Elevación de glutamyltransferasa	4(1 %)	0	3 (<1 %)
	Poco Frecuentes	Incremento de bilirrubina en sangre	2 (<1 %)	0	0
	Poco Frecuentes	Elevación de la alanina aminotransferasa	1 (<1 %)	0	1 (<1 %)
	Poco Frecuentes	Disminución del recuento de plaquetas	1 (<1 %)	0	1 (<1 %)
	Poco frecuentes	Prolongación del intervalo QT del electrocardiograma	2 (<1 %)	1 (<1 %)	0

Rev 01  
AP

Farm. Marcela Yarina Sánchez  
Co - Directora Técnica / Apoderada  
Laboratorio LKM S.A.



- a Dolor abdominal, dolor abdominal superior y dolor gastrointestinal  
 b Edema, edema periférico y edema palpebral  
 e La mayoría de los casos fueron síndrome de citrodiseptesia palmoplantar  
 d Eventos tromboembólicos venosos - incluye trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar y términos de trombosis  
 e La mayoría de estos casos se describieron como mucositis  
 f La frecuencia está basada en las tablas de valores del laboratorio procedentes de (N = 240). Estos fueron notificados por los investigadores como eventos adversos menos frecuentes que los indicados en las tablas de valores del laboratorio.  
 g Eventos de disfunción cardíaca - incluye disfunción del ventrículo izquierdo, fallo cardíaco y cardiomiopatía restrictiva  
 h La frecuencia está basada en los eventos adversos notificados por los investigadores. Las anomalías del laboratorio fueron notificadas por los investigadores como eventos adversos menos frecuentes que los indicados en las tablas de valores del laboratorio.

### SOBREDOSIFICACION

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

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

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

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

### PRESENTACION

VOTRYNIB/Pazopanib 400 mg y 200 mg : se presenta en envases por 30 y 60 comprimidos recubiertos.

### CONSERVACION

En su envase original, a temperatura entre 15 y 30°C.

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

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

**MEDICAMENTO: MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

Farm. Marcela Yaguna Sánchez  
 Co - Directora Técnica / Apoderada  
 Laboratorio LKM S.A.

Rev 01

AP

5957



**LABORATORIO LKM S.A.**

Artilleros 2436 (C1428AUN), CABA Argentina

Dirección Técnica: Mario Malaspina – Farmacéutico

Elaborado en: Lynch 3461/63, CABA ,Argentina

**ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MEDICO**

Fecha última revisión: .../.../...

Rev 01  
AP

Farm.  Sánchez  
Co – Directora Técnica / Apoderada  
Laboratorio LKM S.A.



5957



## INFORMACION PARA EL PACIENTE

### VOTRYNIB

PAZOPANIB 200 mg - 400 mg

Comprimidos recubiertos

*Industria Argentina*

*Venta bajo receta archivada  
Vía oral*

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar el medicamento.**

Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.

Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.

Este medicamento se le ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.

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

#### **1. Qué es VOTRYNIB y para qué se utiliza**

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

Está indicado para tratar: Sarcoma de Tejidos Blandos y Carcinoma de Células Renales


#### **2. Antes de tomar VOTRYNIB**

No tome VOTRYNIB

Si es alérgico (hipersensible) a pazopanib o a cualquiera de los demás componentes Consulte con su médico si cree que esto puede sucederle. No tome VOTRYNIB

Tenga especial cuidado con VOTRYNIB

Rev 01  
AP

  
Farm. Marcela Yanina Sánchez  
Co - Directora Técnica / Apoderada  
Laboratorio LKM S.A.

595



Antes de tomar VOTRYNIB su médico necesita saber:

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

Consulte con su médico si cree que puede tener cualquiera de estos problemas. Su médico decidirá si VOTRYNIB es adecuado para usted.

Puede que necesite pruebas adicionales para comprobar que su corazón y su hígado están funcionando adecuadamente. Pazopanib no está recomendado en personas menores de 18 años. Todavía no se conoce cómo funciona en este grupo de edad.

- Presión arterial elevada y Pazopanib

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

Informe a su médico si tiene la presión arterial elevada.

- Si va a ser sometido a una operación

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

- Afecciones que pueden requerir su atención

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

### **Otros medicamentos y VOTRYNIB**

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

Rev 01  
AP

  
Farm. Marcela Yanina Sánchez  
Co - Directora Técnica / Apoderada  
Laboratorio LKM S.A.

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

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

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

#### **Uso de VOTRYNIB con alimentos y bebidas**

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

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

#### **Embarazo y lactancia**

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

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

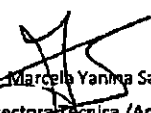
No dé el pecho mientras esté tomando Pazopanib

#### **Conducción y uso de máquinas**

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

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

Rev 01  
AP

  
Farm. Marcela Yanina Sánchez  
Co - Directora Técnica / Apoderada  
Laboratorio LKM S.A.

5957



### **3. Cómo tomar VOTRYNIB**

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

#### **Cuánto tomar VOTRYNIB**

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

#### **Cuándo tomar**

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

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

#### **Si toma más Pazopanib del que debiera**

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

Si olvida tomar alguna dosis: No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas. Sólo tome su siguiente dosis a la hora habitual.

No interrumpa el tratamiento con Pazopanib

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

### **4. Posibles efectos adversos**

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

#### **Afecciones que requieren su atención**

Pazopanib puede afectar al ritmo cardíaco (Prolongación del intervalo QT) que en algunas personas puede desencadenar una enfermedad del corazón potencialmente grave, conocida como Torsade de Pointes.

Rev 01  
AP

  
Farm. Marcela Yanina Sánchez  
Co - Directora Técnica / Apoderada  
Laboratorio LKM S.A.

5957



El riesgo de estos problemas puede ser mayor en personas que ya tengan problemas de corazón, o que estén tomando otros medicamentos.

Le controlarán cualquier problema de corazón mientras esté tomando Pazopanib

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

### Sangrado

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

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

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

### Problemas de tiroides

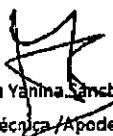
Pazopanib puede disminuir la cantidad de hormona tiroidea producida en su cuerpo. Se le controlará esto mientras esté tomando VOTRYNIB

### Efectos adversos muy frecuentes

Pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas:

- presión arterial elevada
- diarrea
- sentirse o estar mareado (náuseas o vómitos)
- dolor de estómago
- pérdida de apetito
- alteraciones del gusto o pérdida del gusto
- falta de energía
- cambios en el color del pelo

Rev 01  
AP

  
Farm. Marcela Yanina Sanchez  
Co - Directora Técnica / Apoderada  
Laboratorio LKM S.A.



Informe a su médico o farmacéutico si alguno de estos efectos adversos se vuelve problemático.

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

- aumento de las enzimas hepáticas

#### Efectos adversos frecuentes

Pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas:

- indigestión, sentirse hinchado, flatulencia
- pérdida de peso
- sangrado de nariz
- sentirse débil o cansado
- adormecimiento anormal
- dificultad para dormir
- dolor de cabeza
- mareo
- sofocos
- hinchazón causada por retención de líquidos en la cara, manos, tobillos, pies o párpados
- hormigueo o adormecimiento de las manos, brazos, piernas o pies
- erupción cutánea, enrojecimiento, picor, piel seca
- pérdida de pigmentación de la piel
- enrojecimiento e hinchazón en las palmas de las manos o plantas de los pies
- sudoración excesiva
- dolor muscular o del pecho, espasmos musculares
- inusual pérdida de pelo o fragilidad
- ronquera

Rev 01  
AP

  
Farm. Marcela Yanina Sánchez  
Co - Directora Técnica / Apoderada  
Laboratorio LKM S.A.

595



Informe a su médico o farmacéutico si alguno de estos efectos adversos se vuelve problemático.

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

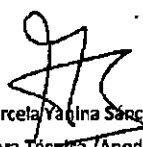
- baja actividad de la glándula tiroides
- alteración de la función hepática
- proteínas en la orina
- descenso del número de plaquetas (células de la sangre que ayudan a la coagulación sanguínea)
- descenso del número de glóbulos blancos
- aumento de la bilirrubina (sustancia producida por el hígado)
- aumento de las lipasas (enzima implicada en la digestión)
- aumento de la creatinina (sustancia producida en los músculos)
- cambios en los niveles de otras sustancias químicas/enzimas de la sangre. Su médico le informará de los resultados de los análisis de sangre.

**Efectos adversos poco frecuentes**

Pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas:

- ictus
- disminución temporal del suministro de sangre al cerebro (mini-ictus)
- interrupción del suministro de sangre a una parte del corazón (infarto de miocardio)
- el corazón se vuelve menos eficaz para bombear la sangre por todo el cuerpo (insuficiencia cardíaca)
- dificultad repentina para respirar, especialmente cuando se acompaña de dolor agudo de pecho y/o respiración rápida (embolismo pulmonar)
- sangrado grave en el aparato digestivo (como estómago, garganta, recto o intestino), o los pulmones, riñones, boca, vagina y cerebro
- alteraciones del ritmo cardíaco (prolongación del intervalo QT)
- latido cardíaco lento

Rev 01  
AP

  
Farm. Marcela Yaglina Sanchez  
Co - Directora Técnica / Apoderada  
Laboratorio LKM S.A.

- agujero (perforación) en el estómago o intestino
- conductos anormales que se forman entre partes del intestino (fístula)
- períodos menstruales pesados o irregulares
- aumentos bruscos de la presión arterial
- inflamación del páncreas (pancreatitis)
- hígado inflamado, que no funciona bien o dañado
- coloración amarillenta de la piel o del blanco de los ojos (ictericia)
- inflamación del revestimiento de la cavidad abdominal (peritonitis)
- úlceras en la boca
- erupciones que pueden picar o inflamarse (manchas planas o abultadas, o ampollas)
- movimientos intestinales frecuentes
- aumento de la sensibilidad de la piel a la luz del sol
- infecciones, con o sin cambios en los glóbulos blancos (células que combaten las infecciones)

**Efectos adversos poco frecuentes que pueden aparecer en sus análisis de sangre u orina:**

- niveles bajos de calcio o magnesio en la sangre
- cambios en los niveles de diferentes sustancias químicas/enzimas en la sangre. Su médico le informará de los resultados de los análisis de sangre/orina.

**Si sufre algún efecto adverso**

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

**5. Conservación de VOTRYNIB**

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

No utilice VOTRYNIB después de la fecha de caducidad que aparece en el frasco y en el estuche. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica. Este medicamento no requiere ninguna condición especial de conservación. Los

Rev 01  
AP

Farm. Marcela Yarina Sánchez  
Co - Directora Técnica / Apoderada  
Laboratorio LKM S.A.



5957



medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

### **SOBREDOSIFICACION**

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

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

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

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

### **PRESENTACION**

VOTRYNIB/Pazopanib 400 mg y 200 mg: se presenta en envases por 30 y 60 comprimidos recubiertos.

### **CONSERVACION**

En su envase original, a temperatura entre 15 y 30°C.

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

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

**MEDICAMENTO: MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

**LABORATORIO LKM S.A.**

Artilleros 2436 (C1428AUN), CABA Argentina

Dirección Técnica: Mario Malaspina – Farmacéutico

Elaborado en: Lynch 3461/63, CABA Argentina

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

Rev 01  
AP

Farm. Marcela Yanina Sánchez  
Co – Directora Técnica / Apoderada  
Laboratorio LKM S.A.

Página 9 de 10

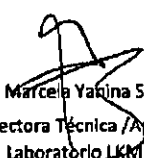
5957



**ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MEDICO**

Fecha última revisión: .../.../...

Rev 01  
AP

  
Farm. Marcela Yañina Sánchez  
Co - Directora Técnica / Apoderada  
Laboratorio LKM S.A.



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

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente Nº: 1-0047-0000-023285-12-4

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición Nº **5957**, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite Nº 1.2.1. por LABORATORIO LKM S.A., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: VOTRYNIB

Nombre/s genérico/s: PAZOPANIB CLORHIDRATO

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: LABORATORIO LKM S.A., LYNCH 3461/63 C.A.B.A.;  
LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A., LAPRIDA 43, AVELLANEDA, PROVINCIA BUENOS AIRES (ELABORADOR ALTERNATIVO en virtud del contrato de fabricación celebrado con fecha 15 de mayo de 2012 agregado a fs. 34/45);  
SLANGER S.A., CALLE 38- HIPOLITO YRIGOYEN 3781, VILLA CHACABUCO, PARTIDO GRAL. SAN MARTIN, PROVINCIA DE BUENOS AIRES (ACONDICIONADOR SECUNDARIO ALTERNATIVO en virtud del contrato de acondicionamiento suscripto con fecha 15 de noviembre de 2012 agregado a fs.



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

46/53).

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

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: VOTRYNIB.

Clasificación ATC: L01XE11.

Indicación/es autorizada/s: Carcinoma de Células Renales: Tratamiento de Primera línea de Carcinoma de células renales avanzado y para los pacientes con enfermedad avanzada que han recibido tratamiento previo con citoquinas. Sarcoma de Tejidos Blandos: Tratamiento de pacientes adultos con determinados subtipos de Sarcoma de Tejidos Blandos avanzado que han recibido previamente tratamiento con quimioterapia para tratar su enfermedad metastásica o en aquellos pacientes cuya enfermedad ha progresado en los 12 meses posteriores al tratamiento neoadyuvante y/o Adyuvante. La eficacia y seguridad solamente se ha establecido para ciertos subtipos histológicos de tumores de STB.

Concentración/es: 216.7 mg de PAZOPANIB CLORHIDRATO (EQUIVALENTE A 200 mg DE PAZOPANIB).

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica o porcentual:

Genérico/s: PAZOPANIB CLORHIDRATO 216.7 mg (EQUIVALENTE A 200 mg DE PAZOPANIB).

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 2.1 mg, OXIDO DE HIERRO 0.13 mg,



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

POVIDONA K 30 16 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA PH 101 64 mg,  
GLICOLATO SODICO DE ALMIDON 21.2 mg, OPADRAY II 85F WHITE 9.6 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL

Envase/s Primario/s: FRASCO BLANCO DE POLIETILENO DE ALTA DENSIDAD  
CON TAPA Y GEL DESECANTE

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 ENTRE 15 °C Y 30 °C.

Condición de expendio: VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA.

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: VOTRYNIB.

Clasificación ATC: L01XE11.

Indicación/es autorizada/s: Carcinoma de Células Renales: Tratamiento de  
Primera línea de Carcinoma de células renales avanzado y para los pacientes con  
enfermedad avanzada que han recibido tratamiento previo con citoquinas.  
Sarcoma de Tejidos Blandos: Tratamiento de pacientes adultos con determinados  
subtipos de Sarcoma de Tejidos Blandos avanzado que han recibido previamente  
tratamiento con quimioterapia para tratar su enfermedad metastásica o en



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

aquellos pacientes cuya enfermedad ha progresado en los 12 meses posteriores al tratamiento neoadyuvante y/o adyuvante. La eficacia y seguridad solamente se ha establecido para ciertos subtipos histológicos de tumores de STB.

Concentración/es: 433.4 mg de PAZOPANIB CLORHIDRATO (EQUIVALENTE A 400 mg DE PAZOPANIB).

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica o porcentual:

Genérico/s: PAZOPANIB CLORHIDRATO 433.4 mg (EQUIVALENTE A 400 mg DE PAZOPANIB).

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 4.2 mg, POVIDONA K30 32 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA PH 101 128 mg, GLICOLATO SODICO DE ALMIDON 42.4 mg, OPADRAY II 85F WHITE 19.2 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL

Envase/s Primario/s: FRASCO BLANCO DE POLIETILENO DE ALTA DENSIDAD CON TAPA Y GEL DESECANTE.

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 ENTRE 15 °C Y 30 °C.

Condición de expendio: VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA.

Se extiende a LABORATORIO LKM S.A. el Certificado N° 57264, en la



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

Ciudad de Buenos Aires, a los \_\_\_\_\_ días del mes de 06 SEP 2013 de  
\_\_\_\_\_, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el  
mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) Nº:

**5957**

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

^