

Prospecto Resumido

AZANIR®

Pazopanib (como Clorhidrato) 200 mg y 400 mg

30 Comprimidos recubiertos - Uso oral

Industria Argentina - Venta bajo receta archivada

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA: Cada comprimido, contiene: 5-[[[4-[2,3 dimetil-2H-indazol-6-il (metil) amino]-pirimidin-2-il]amino]-2 metilbencensulfonamida mono hidrocioruro (pazopanib clorhidrato), Celulosa microcristalina, Glicolato sólido de almidón, Povidona K30, Estearato de magnesio c.s., recubrimiento. **ACCION TERAPEUTICA:** Agentes antineoplásicos, inhibidores de proteinkinasa. Código ATC: L01 XE11. **INDICACIONES:** AZANIR 200 mg y 400 mg está indicado para: 1.- *Carcinoma de Células Renales (CCR)* AZANIR 200 y 400 mg está indicado para el tratamiento de primera línea del Carcinoma de Células Renales avanzado (CCR) en adultos y para los pacientes con enfermedad avanzada que han recibido tratamiento previo con citoquinas. 2.- *Sarcoma de Tejidos Blandos (STB)*. AZANIR 200 y 400 mg está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con determinados subtipos de Sarcoma de Tejidos Blandos (STB) avanzado que hayan recibido previamente tratamiento con quimioterapia para tratar su enfermedad metastásica o en aquellos pacientes adultos cuya enfermedad ha progresado en los 12 meses siguientes tras recibir tratamiento neo-adyuvante y/o adyuvante. **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS Propiedades farmacodinámicas:** *Mecanismo de acción:* AZANIR administrado por vía oral, es un potente inhibidor de tirosinkinasa (ITK) que inhibe múltiples Receptores del Factor de Crecimiento Endotelial Vasculár (VEGFR)-1, -2 y -3, inhibe los receptores del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR)- α y β , e inhibe el receptor del factor de células madre (c-KIT), con valores CI50, de 10, 30, 47, 71, 84 y 74 nM, respectivamente. En experimentos preclínicos, Pazopanib produjo una inhibición dependiente de la dosis, de la autofosforilación inducida por ligando de los receptores VEGFR-2, c-KIT y PDGFR- β en las células. In vivo, Pazopanib inhibió la fosforilación de VEGFR-2 inducida por VEGF en los pulmones de ratón, la angiogénesis en varios modelos animales y el crecimiento de múltiples xenotransplantes de tumores humanos en ratones. **Propiedades farmacocinéticas:** *Absorción:* Tras la administración oral de una dosis única de 800 mg de AZANIR a pacientes con tumores sólidos, se obtuvo la concentración plasmática máxima (C_{max}) de aproximadamente $19 \pm 13 \mu\text{g/ml}$ tras una mediana de 3,5 horas (intervalo 1,0-11,9 horas) y se obtuvo un AUC $_{0-\infty}$ de aproximadamente $650 \pm 500 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$. La dosis diaria produjo un aumento de entre 1,23 a 4 veces el AUC $_0$ -T. No hubo un aumento constante en el AUC o en la C_{max} a dosis de AZANIR mayores de 800 mg. La exposición sistémica a AZANIR se ve aumentada cuando se administra con alimentos. La administración de AZANIR con alimentos con alto o bajo contenido en grasas produjo un incremento en el AUC y la C_{max} de aproximadamente dos veces. Por lo tanto, se debe administrar AZANIR 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 AZANIR aumentan tras la administración de comprimidos machacados en relación con la administración de comprimidos enteros. *Distribución:* La unión de AZANIR a proteínas plasmáticas humanas in vivo fue mayor del 99 %, independientemente de la concentración, en el intervalo de 10-100 $\mu\text{g/ml}$. Los estudios in vitro sugieren que Pazopanib es sustrato de P-gp y BCRP. *Biotransformación:* Los resultados de estudios in vivo demostraron que el metabolismo de AZANIR está mediado principalmente por CYP3A4, con menor contribución de CYP1A2 y CYP2C8. Los cuatro metabolitos principales de AZANIR 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 AZANIR. El resto de los metabolitos son de 10 a 20 veces menos activos. Por tanto, la actividad de AZANIR depende principalmente de la exposición a la molécula original. *Eliminación:* AZANIR se elimina lentamente, con una semivida media de 30,9 horas tras la administración de la dosis recomendada de 800 mg. La eliminación se produce principalmente a través de las heces; la Eliminación renal representa < 4 % de la dosis administrada. **Poblaciones especiales:** *Insuficiencia renal:* Los resultados indican que menos del 4 % de la dosis de AZANIR administrada oralmente se excreta en la orina como AZANIR 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 AZANIR. 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 Cmax y el AUC (0-24 h) de AZANIR 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 AZANIR 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 AZANIR una vez al día. Los valores de la mediana de C_{max} y AUC (0-24) en estado estacionario tras la administración de 200 mg de AZANIR 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 AZANIR se debe reducir a 200 mg una vez al día en individuos con insuficiencia hepática moderada. *Grave:* Los valores de la mediana de C_{max} y AUC (0-24) en estado estacionario tras la administración de 200 mg de AZANIR 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, AZANIR no está recomendado en pacientes con insuficiencia hepática grave (definida como bilirrubina total > 3 x LSN independientemente de los niveles de ALT). **POSOLOGIA Y DOSIFICACION:** El tratamiento con AZANIR 200 mg y 400 mg sólo debe ser iniciado por un médico experimentado en la administración de agentes anticancerígenos. *Adultos:* La dosis recomendada de Pazopanib para el tratamiento de CCR y STB es de 800 mg una vez al día. *Modificaciones de la dosis:* Las modificaciones de la dosis se deben hacer de forma escalonada en incrementos de 200 mg según la tolerabilidad individual, con el fin de manejar las reacciones adversas. La dosis de AZANIR 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 AZANIR en niños entre los 2 y los 18 años. No se dispone de datos. *Pacientes de edad avanzada:* Los datos sobre el uso de AZANIR en pacientes de 65 años y mayores son limitados. En los estudios de AZANIR en CCR, no se observaron diferencias clínicamente significativas en la seguridad de AZANIR 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 AZANIR debido a la baja excreción renal de AZANIR y sus metabolitos. Por lo tanto, no se requiere ajustar la dosis en pacientes con un aclaramiento de creatinina por encima de 30 ml/min. Se recomienda tener precaución en pacientes con un aclaramiento de creatinina por debajo de 30 ml/min, al no tener experiencia con AZANIR en esta población de pacientes. *Insuficiencia hepática:* Las recomendaciones posológicas en pacientes con insuficiencia hepática están basadas en los estudios farmacocinéticos de AZANIR en pacientes con diferentes grados de disfunción hepática. La administración 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 AZANIR 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 alaninaaminotransferasa (ALT) o elevación de los valores de bilirrubina (> 35 % bilirrubina directa) de hasta 1,5 veces el límite superior de la normalidad (LSN), independientemente de los valores de ALT). Se recomienda una dosis reducida de AZANIR 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). AZANIR no está recomendado en pacientes con insuficiencia hepática grave (definida como bilirrubina total > 3 x LSN, independientemente de los niveles de ALT). *Embarazo:* En estudios preclínicos en animales se ha observado toxicidad reproductiva. Si se usa AZANIR durante el embarazo, o si la paciente se queda embarazada durante el tratamiento con AZANIR, se debe explicar a la paciente el riesgo potencial para el feto. Se debe aconsejar a las mujeres en edad fértil evitar quedarse embarazadas durante el tratamiento con AZANIR. *Interacciones:* Se debe evitar el tratamiento concomitante con inhibidores potentes de CYP3A4, glicoproteína-P (Pgp) o de la proteína resistente al cáncer de mama (BCRP) debido al riesgo de una mayor exposición a AZANIR. 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 AZANIR. Se han observado casos de hiperglucemia durante el tratamiento concomitante con ketoconazol. Se debe tener precaución con la administración concomitante de AZANIR con sustratos de uridíndifosfatoglucuronosiltransferasa 1A1 (UGT1A1) (ej. irinotecan) debido a que Pazopanib es un inhibidor de UGT1A1. Se debe evitar tomar zumo de pomelo durante el tratamiento con AZANIR. **FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA** *Embarazo:* No existen datos adecuados del uso de AZANIR 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 AZANIR. Si se utiliza AZANIR durante el embarazo, o si la paciente se queda embarazada durante el tratamiento con AZANIR, se debe explicar a la paciente el posible riesgo que existe para el feto. Se debe aconsejar a las mujeres en edad fértil que utilicen un método anticonceptivo adecuado para evitar quedarse embarazadas durante el tratamiento con AZANIR. *Lactancia:* No se ha establecido el uso seguro de AZANIR durante la lactancia. Se desconoce si AZANIR se excreta en la leche materna. No hay datos en animales sobre la excreción de AZANIR en la leche, por tanto el riesgo en el lactante no puede ser excluido. La lactancia debe interrumpirse durante el tratamiento con AZANIR. *Fertilidad:* Estudios en animales indican que la fertilidad masculina y femenina puede verse afectada por el tratamiento con AZANIR. **SOBREDOSIFICACION:** Se han evaluado dosis superiores a 2.000 mg de AZANIR en estudios clínicos de toxicidad limitante de dosis. No existe un antídoto específico para la sobredosis con AZANIR 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 TOXICOLOGIA: Hospital De Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247 Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777 **PRESENTACIONES** Frascos blancos redondos de HDPE con un cierre de seguridad a prueba de niños que contienen: AZANIR 200 mg comprimidos: 30 comprimidos recubiertos .AZANIR 400 mg comprimidos: 30 comprimidos recubiertos. Cada envase contiene un frasco. **CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO Y CONSERVACION:** Mantener a temperatura ambiente, al abrigo de la luz, por debajo de 30°C. ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.

Referencias:

1. Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. J Clin Oncol 2010;28:1061-1068.
2. Sleijfer S, Ray-Coquard I, Papai Z, et al. Pazopanib, a multikinase angiogenesis inhibitor, in patients with relapsed or refractory advanced soft tissue sarcoma: a phase II study from the European organisation for research and treatment of cancer-soft tissue and bone sarcoma group (EORTC study 62043). J Clin Oncol 2009; 27:3126.
3. van der Graaf WT, Blay JY, Chawla SP, et al. Pazopanib for metastatic soft-tissue sarcoma (PALETTE): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. Lancet 2012; 379:1879.
4. Coens C, van der Graaf WT, Blay JY, et al. Health-related quality-of-life results from PALETTE: A randomized, double-blind, phase 3 trial of pazopanib versus placebo in patients with soft tissue sarcoma whose disease has progressed during or after prior chemotherapy-a European Organization for research and treatment of cancer soft tissue and bone sarcoma group global network study (EORTC 62072). Cancer 2015;121:2933.
5. Kumar R, Knick VB, Rudolph SK, et al. Pharmacokinetic-pharmacodynamic correlation from mouse to human with pazopanib, a multikinase angiogenesis inhibitor with potent antitumor and antiangiogenic activity. Mol Cancer Ther 2007; 6:2012.
6. Bible KC, Suman VJ, Molina JR, et al. A multicenter phase 2 trial of pazopanib in metastatic and progressive medullary thyroid carcinoma: MC057H. J Clin Endocrinol Metab 2014; 99:1687.

Laboratorios Aspen S.A. - Remedios 3439/43 C. P.: C1407HJC - C.A.B.A.

Teléfono: (54 11) 4637-6367 // Fax: (54 11) 4611-3637

farmacovigilancia@aspen-lab.com - www.aspen-lab.com



Nuestro Valor es la Salud

01
AZANIR

INDICACIONES

- Carcinoma Células Renales (RCC), avanzado (Sternberg 2010)
- Sarcoma Tejidos Blandos (STS), avanzado (Van Der Graaf 2012)
- Cáncer Tiroideo Avanzado (Bible 2010; Bible 2014)

02
AZANIR

DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

No romper o triturar el comprimido, tragar entero con un vaso de agua.

RCC, Sarcoma avanzado y Cáncer Tiroideo avanzado:
Oral: 800 mg diario.

Dosis perdida: no volver a tomarla, si son menos de 12 hs para la próxima toma.



Un ciclo es igual a 4 semanas

Con el estómago vacío, al menos una hora antes o dos horas después de una comida.

03
AZANIR

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Embarazo
- Insuficiencia hepática moderada a severa
 - Bilirrubina basal mayor a 1,5 del Límite Superior Normal (LSN) y ALT elevado superior a 2 del LSN
- Enfermedad cardiovascular significativa o FEVI menor a 45%
- HTA no controlada

04
AZANIR

MONITOREO

Basal:

Hemograma con fórmula, Rto plaquetas, ionograma, creatinina, proteínas totales, albúmina, bilirrubina, FAL, ALT, AST, Sedimento de orina y TSH.

Después del 3 ciclo y en cada siguiente ciclo:

Hemograma con fórmula, Rto plaquetas, ionograma, creatinina, proteínas totales, albúmina, bilirrubina, FAL, ALT, AST, Sedimento de orina y TSH.

Cada 2 semanas (Primer y Segundo ciclo):

Hemograma con fórmula, Rto plaquetas, ionograma, creatinina, bilirrubina, ALT y AST.

Monitoreo cardíaco:

MUGA scan o Ecocardiograma si clínicamente indicado o antecedentes de problemas cardíacos.

05
AZANIR

MODIFICACIONES DE DOSIS AJUSTADO POR TOXICIDAD

Ajuste de dosis

Hematológica					
ANC (x10 ⁹ /L)		Plaquetas (x10 ⁹ /L)	Dosis (todos los fármacos)		
Mayor o igual que 1	y	Mayor o igual que 75	100%		
Menor que 1	o	Menor que 75	Suspender		
Toxicidad no hematológica					
Grado CTC	Dosis				
1-2	100%				
3-4	Suspender hasta que sea menor o igual que grado 1 Reducir la dosis en un nivel				
Dosificación en insuficiencia Hepática					
Bilirrubina total (µmol/L)		ALT (IU/L)	AST (IU/L)	Dosis	
Menor o igual que 1,5 x LSN	y	Menor o igual que 2 X LSN	y	Menor o igual que 2 X LSN	100 %
Mayor que 1,5 X LSN	y	Mayor que 2-3 X LSN	-	-	Suspender hasta que la ALT sea menor o igual que 2,5 x LSN; si el beneficio supera el riesgo, reiniciar con una dosis reducida que no supere los 400 mg diarios y controlar mediante análisis hepáticos semanales, durante 8 semanas.
Mayor que 1,5 X LSN	y	Mayor que 3 X LSN	-	-	Suspender

06
AZANIR

PRECAUCIONES

Neutropenia:

Fiebre u otra evidencia de infección debe ser rápidamente evaluado y tratado de forma agresiva.

Insuficiencia Hepática:

El pazopanib se metaboliza y excreta principalmente por el hígado. Pazopanib parece ser seguro en pacientes con insuficiencia hepática leve (bilirrubina inferior o igual a 1,5 veces el LSN). El tratamiento con pazopanib puede dar lugar a alteraciones hepatobiliares (aumento de las transaminasas séricas y bilirrubina). Hepatotoxicidad grave y mortal ha sido reportado. Es importante hacer un seguimiento de las pruebas hepáticas (ALT, AST, bilirrubina) antes de iniciar el pazopanib, aumentar la frecuencia de la vigilancia durante las semanas 2, 4, 6, 8 y antes de cada ciclo o cuando este clínicamente indicado.

Insuficiencia Renal:

Sólo un porcentaje muy pequeño de Pazopanib y sus metabolitos se excretan por el riñón. Pazopanib parece ser seguro en pacientes con insuficiencia renal leve (creatinina mayor o igual a 30 ml/min). No existen datos de pazopanib en pacientes con insuficiencia renal grave o en pacientes sometidos a diálisis peritoneal o hemodiálisis.

HTA:

Los pacientes con hipertensión deben tener precaución, con el uso del pazopanib. La presión arterial debe ser controlada antes de iniciar el tratamiento. El tratamiento con pazopanib debe interrumpirse si hay evidencia de una crisis hipertensiva o si la HTA es grave y persiste a pesar de la terapia antihipertensiva y la reducción de la dosis de pazopanib. Se recomienda que por lo menos durante los 2 primeros ciclos de tratamiento, los pacientes controlen su TA todos los días.

Pazopanib es predominantemente metabolizado y excretado a través del citocromo P450 3A4 en el hígado. Potenciales interacciones de la droga con el citocromo P450 3A4 deben ser considerados.

07
AZANIR

PRESENTACIÓN

- 200 mg frasco conteniendo 30 comprimidos recubiertos.
- 400 mg frasco conteniendo 30 comprimidos recubiertos.