

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

VOTRIENT  
Comprimidos recubiertos

INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE	
DEPARTAMENTO CONTROL NACIONAL	
SUBDEPTO REGISTRO	
UNIDAD PRODUCTOS FARMACÉUTICOS NUEVOS	
19 ABR 2010	
Nº Ref	12287/09
Nº Registro	E-19-018/10
Firma Profesional	[Firma]

### COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

#### *Comprimido de 200 mg*

Los comprimidos de 200 mg contienen 217 mg de clorhidrato de pazopanib, equivalentes a 200 mg de pazopanib base libre.

Comprimidos en forma de cápsula modificada, rosados, con las letras GS JT grabadas en uno de los lados.

#### *Comprimido de 400 mg*

Los comprimidos de 400 mg contienen 433 mg de clorhidrato de pazopanib, equivalentes a 400 mg de pazopanib base libre.

Comprimidos en forma de cápsula modificada, blancos, con las letras GS UHL grabadas en uno de los lados.

### FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos recubiertos.

FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL

### INFORMACIÓN CLÍNICA

#### Indicaciones

VOTRIENT está indicado para tratar el carcinoma de células renales (*renal cell carcinoma*, RCC) avanzado y/o metastásico.

#### Dosificación y administración

La dosis recomendada de VOTRIENT es de 800 mg una vez al día, por vía oral. VOTRIENT debe ingerirse sin alimentos (por lo menos una hora antes o dos horas después de una comida) (consulte la sección *Farmacocinética*).

#### Modificaciones de la dosis

**Una reducción inicial de la dosis deberá ser de 400 mg, una disminución adicional o un aumento de la dosis deberá ser de** ~~La modificación de la dosis debe realizarse en incrementos de 200 mg de modo escalonado, en función de la tolerabilidad del individuo para controlar las reacciones adversas. La dosis de VOTRIENT no debe exceder los 800 mg.~~

*Inhibidor del CYP3A4:* El uso concomitante de inhibidores fuertes del CYP3A4 puede incrementar las concentraciones de pazopanib y debe evitarse (por ejemplo, ketoconazol, itraconazol, claritromicina, atazanavir, indinavir, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina, voriconazol). Si se justifica la coadministración de un inhibidor fuerte del CYP3A4, se recomienda una reducción de la dosis a 400 mg de VOTRIENT, con base en los estudios farmacocinéticos, **aunque posteriores reducciones en la dosis pueden ser necesarias de acuerdo a los efectos adversos.** Esta dosis está prevista para ajustar el ABC de pazopanib al intervalo observado sin inhibidores (consulte la sección *Interacciones*). Sin embargo, no

existen datos clínicos con este ajuste de dosis en pacientes que reciben inhibidores fuertes del CYP3A4.

#### Poblaciones especiales de pacientes

##### • Insuficiencia renal

No existe experiencia con el uso de VOTRIENT en pacientes con insuficiencia renal grave o en pacientes con diálisis o hemodiálisis peritoneal. No es probable que la insuficiencia renal tenga un efecto clínico relevante en la farmacocinética de pazopanib, dada la baja excreción renal de pazopanib y metabolitos (consulte la sección *Eliminación*).

##### • Insuficiencia hepática

No se ha establecido completamente la seguridad y farmacocinética de pazopanib en pacientes con insuficiencia hepática (consulte la sección *Advertencias y precauciones*). **La dosis máxima tolerada en pacientes con insuficiencia hepática moderada fue de 200 mg al día.**

##### • Niños

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de VOTRIENT en niños.

##### • Ancianos

No es necesario alterar la dosificación, frecuencia de las dosis o la vía de administración en pacientes mayores de 65 años.

#### Contraindicaciones

VOTRIENT está contraindicado para pacientes con hipersensibilidad a algunos de sus componentes.

#### Advertencias y precauciones

Efectos hepáticos: Se han reportado casos de insuficiencia hepática (entre ellos, fatales) con el uso de VOTRIENT. VOTRIENT no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática preexistente, por ende, debe emplearse con precaución en estos pacientes. En los estudios clínicos con VOTRIENT, se observaron aumentos en las transaminasas (ALT, AST) y bilirrubina séricas (consulte la sección *Reacciones adversas*). ~~En la mayoría de los casos, se han reportado aumentos aislados en ALT y AST, sin elevaciones concomitantes de fosfatasa alcalina e bilirrubina.~~

Controle los análisis séricos hepáticos antes de comenzar el tratamiento con VOTRIENT y por lo menos una vez cada 4 semanas durante los primeros 4 meses de tratamiento y según se indique clínicamente. Luego de este período, se debe realizar un control periódico.

- Los pacientes con aumentos aislados de ~~transaminasas~~ **entre 3 X ULN y 8 X ULN** pueden continuar el tratamiento con VOTRIENT, con un control semanal de la función hepática hasta que las transaminasas retornen a Grado 1 o al nivel del punto de partida.
- Los pacientes con ~~transaminasas~~ **aumentos aislados** > 8 X ULN deben interrumpir el tratamiento con VOTRIENT hasta que el nivel retorne a Grado 1 o

FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL

al nivel del punto de partida. Si se considera que el beneficio potencial de reiniciar el tratamiento con VOTRIENT supera el riesgo de hepatotoxicidad, entonces se debe reintroducir VOTRIENT con una dosis reducida **de a lo más 400 mg** y controlar los análisis séricos hepáticos semanalmente, durante 8 semanas (consulte la sección *Dosificación y administración*). Si hay una reincidencia en el aumento de las transaminasas  $> 3 \times \text{ULN}$ , entonces se debe discontinuar el tratamiento con VOTRIENT.

- Si el aumento de ~~las transaminasas~~ **ALT**  $> 3 \times \text{ULN}$  se produce junto con aumentos en bilirrubina  $> 2 \times \text{ULN}$ , **Votrient se debe discontinuar y los pacientes deben ser monitorizados hasta la resolución del cuadro. se debe realizar una determinación de bilirrubinas fraccionadas. Si la bilirrubina directa (conjugada) es  $> 35\%$  de la bilirrubina total, se debe discontinuar el tratamiento con VOTRIENT. Los pacientes con elevaciones hiperbilirrubinemia indirecta moderada (Síndrome de Gilbert) y elevaciones de ALT  $> 3 \times \text{ULN}$ , deberán ser tratados de acuerdo a las recomendaciones para elevaciones de ALT aisladas.**

**Hipertensión:** La presión arterial debe controlarse bien antes de comenzar el tratamiento con VOTRIENT. Se debe monitorear la hipertensión a los pacientes y tratarlos según sea necesario con una terapia antihipertensiva común (consulte la sección *Reacciones adversas*). La hipertensión se produce en la fase temprana durante el tratamiento (88% se produce en las primeras 18 semanas). En caso de hipertensión persistente a pesar de la terapia antihipertensiva, se puede reducir la dosis de VOTRIENT (consulte la sección *Dosificación y administración*). VOTRIENT debe discontinuarse si la hipertensión es grave y persiste a pesar de la terapia antihipertensiva y la reducción de la dosis de VOTRIENT.

**Prolongación del QT y Torsade de Pointes:** En estudios clínicos con VOTRIENT, se han producido episodios de prolongación del QT o Torsade de Pointes (consulte la sección *Reacciones adversas*). VOTRIENT debe emplearse con precaución en pacientes con antecedentes de prolongación del intervalo QT, pacientes que toman antiarrítmicos u otros medicamentos que puedan prolongar potencialmente el intervalo QT o aquellas personas con una enfermedad cardíaca preexistente relevante. Cuando se utilice VOTRIENT, se recomienda realizar un control periódico de los electrocardiogramas y mantener los electrolitos (calcio, magnesio, potasio) dentro del nivel normal.

**Eventos tromboticos arteriales:** En estudios clínicos con VOTRIENT, se observaron infartos de miocardio, angina, accidente cerebrovascular isquémico y ataque isquémico transitorio (consulte la sección *Reacciones adversas*). VOTRIENT debe utilizarse con precaución en pacientes que presentan un mayor riesgo de sufrir estos episodios. Se debe tomar una decisión con respecto al tratamiento, en función de la valoración del riesgo/beneficio de cada paciente. **VOTRIENT no se ha estudiado en pacientes que han sufrido un evento en los últimos 6 meses y no debe utilizarse en esos pacientes.**

FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL

Eventos hemorrágicos: En estudios clínicos con VOTRIENT, se han informado eventos hemorrágicos (consulte la sección *Reacciones adversas*). VOTRIENT no está recomendado para pacientes con antecedentes de hemoptisis, hemorragia cerebral o gastrointestinal con significación clínica en los 6 meses previos. VOTRIENT debe emplearse con precaución en pacientes con un riesgo significativo de hemorragia.

Perforaciones y fístulas gastrointestinales: En estudios clínicos con VOTRIENT, se han producido eventos de perforaciones o fístulas gastrointestinales (GI) (consulte la sección *Reacciones adversas*). VOTRIENT debe emplearse con precaución en pacientes con riesgo de perforaciones o fístulas GI.

Cicatrización de heridas: No se han realizado estudios formales sobre el efecto de VOTRIENT en la cicatrización de heridas. Dado que los inhibidores del factor de crecimiento endotelial vascular (*vascular endothelial growth factor*, VEGF) pueden afectar la cicatrización de heridas, el tratamiento con VOTRIENT debe interrumpirse por lo menos 7 días antes de la fecha de la cirugía. La decisión de retomar VOTRIENT luego de la cirugía debe basarse en el juicio clínico de una cicatrización adecuada. VOTRIENT debe discontinuarse en pacientes con dehiscencia de heridas.

Hipotiroidismo: En estudios clínicos con VOTRIENT, se han presentado eventos de hipotiroidismo (consulte la sección *Reacciones adversas*). Se recomienda un control proactivo de las pruebas de función tiroidea.

Embarazo: Estudios preclínicos en animales han demostrado toxicidad reproductiva (*Información preclínica sobre seguridad*).

Si se utiliza VOTRIENT durante el embarazo o si la paciente queda embarazada durante el tratamiento con VOTRIENT, se le deben explicar a la paciente los riesgos potenciales para el feto. Se debe aconsejar a las mujeres en edad reproductiva que eviten quedar embarazadas durante el tratamiento con VOTRIENT (consulte *Embarazo y lactancia*).

**Proteinuria: Se ha reportado proteinuria en estudios clínicos con VOTRIENT. Se deberá realizar un análisis de orina basal y luego periódicamente durante el tratamiento. VOTRIENT deberá ser discontinuado si el paciente desarrolla proteinuria grado 4.**

#### Interacciones

*Medicamentos que inhiben o inducen las enzimas del citocromo P450 3A4.*

Estudios *in vitro* indican que el metabolismo oxidativo de pazopanib en los microsomas del hígado humano está mediado principalmente por el CYP3A4, con contribuciones menores del CYP1A2 y CYP2C8. Por lo tanto, los inhibidores e inductores del CYP3A4 pueden alterar el metabolismo de pazopanib.

*Inhibidores del CYP3A4:* La administración conjunta de una dosis única de gotas oftálmicas de pazopanib con el inhibidor fuerte del CYP3A4, ketoconazol, en

FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL

voluntarios sanos produjo un aumento de 220% y 150% en los valores de la media del ABC(0-t) y la C<sub>máx</sub>, respectivamente.

La coadministración de VOTRIENT con inhibidores fuertes de la familia del CYP3A4 (por ejemplo, ketoconazol, itraconazol, claritromicina, atazanavir, indinavir, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina, voriconazol) puede incrementar las concentraciones de pazopanib. El jugo de pomelo también puede aumentar las concentraciones plasmáticas de pazopanib.

La administración de 1500 mg de lapatinib, un sustrato e inhibidor débil del CYP3A4, Pgp y BCRP con 800 mg de VOTRIENT produjo un aumento aproximado de 50% a 60% en la media del ABC(0-24) y la C<sub>máx</sub> de pazopanib, en comparación con la administración de 800 mg de VOTRIENT solo. La coadministración de VOTRIENT con un inhibidor de CYP3A4, Pgp y BCRP, como el lapatinib, resultará en un aumento de las concentraciones plasmáticas de pazopanib.

Por ende, se debe evitar la combinación de inhibidores fuertes del CYP3A4 o se debe recomendar un medicamento concomitante alternativo con un poder de inhibición mínimo o nulo del CYP3A4. Se debe considerar una reducción de la dosis de VOTRIENT cuando debe coadministrarse con inhibidores fuertes del CYP3A4 (consulte la sección *Dosificación y administración*).

**Inductores del CYP3A4:** Los inductores del CYP3A4, como ~~rifampin~~, **rifampicina** pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de pazopanib. Se recomienda la selección de un medicamento concomitante alternativo con un poder de inducción enzimática mínimo o nulo.

#### *Efectos de VOTRIENT en los sustratos del CYP*

Estudios *in vitro* con microsomas de hígado humano mostraron que pazopanib inhibía las enzimas del CYP 1A2, 3A4, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 y 2E1. La inducción potencial del CYP3A4 humano se demostró en un ensayo *in vitro* con PXR humano. Los estudios farmacológicos clínicos que utilizaron VOTRIENT 800 mg una vez al día, han demostrado que VOTRIENT no tiene un efecto con relevancia clínica en la farmacocinética de la cafeína (sustrato sonda del CYP1A2), warfarina (sustrato sonda del CYP2C9) u omeprazol (sustrato sonda del CYP2C19) en pacientes con cáncer.

VOTRIENT produjo un aumento de aproximadamente 30% en la media del ABC y la C<sub>máx</sub> de midazolam (sustrato sonda del CYP3A4) y aumentos de 33% a 64% en la relación de las concentraciones de dextrometorfano a dextrorfano en la orina, después de la administración oral de dextrometorfano (sustrato sonda del CYP2D6). La coadministración de VOTRIENT 800 mg una vez al día y paclitaxel 80 mg/m<sup>2</sup> (sustratos del CYP3A4 y CYP2C8) una vez por semana produjo una media de aumento de 26% y 31% en el ABC y la C<sub>máx</sub> de paclitaxel, respectivamente.

#### *Efecto de los alimentos sobre VOTRIENT*

La administración de VOTRIENT con alimentos bajos o altos en grasa resulta en un aumento de casi el doble en el ABC y la C<sub>máx</sub>. Por ende, VOTRIENT debe administrarse por lo menos 1 hora antes o 2 horas después de una comida (consulte la sección *Dosificación y administración*).

FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL

## Embarazo y lactancia

### Fertilidad

VOTRIENT puede afectar la fertilidad en hombres y mujeres. En estudios de toxicidad reproductiva femenina en ratas, se observó una disminución de la fertilidad femenina (consulte la sección *Información preclínica sobre la seguridad*).

### Embarazo

No existe información adecuada sobre el uso de VOTRIENT en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han demostrado toxicidad reproductiva (consulte la sección *Información preclínica sobre la seguridad*). Se desconoce el riesgo potencial para los seres humanos. VOTRIENT no debe utilizarse durante el embarazo, a menos que la afección clínica de la mujer requiera tratamiento con VOTRIENT. Si se utiliza VOTRIENT durante el embarazo o si la paciente queda embarazada durante el tratamiento con VOTRIENT, se le deben explicar a la paciente los riesgos potenciales para el feto.

Se aconseja a las mujeres en edad reproductiva que utilicen un método anticonceptivo adecuado y que eviten quedar embarazadas durante el tratamiento con VOTRIENT.

### Lactancia

No se ha establecido la seguridad del uso de VOTRIENT durante la lactancia. Se desconoce si pazopanib se excreta en la leche humana. Se debe interrumpir la lactancia durante el tratamiento con VOTRIENT.

### Efectos en la habilidad para conducir automóviles y usar maquinarias

No se han realizado estudios que investiguen el efecto de VOTRIENT en la capacidad para conducir u operar maquinarias. No se puede anticipar un efecto dañino en tales actividades en función de la farmacología de pazopanib. Debe tenerse en cuenta el estado clínico del paciente y el perfil de eventos adversos de VOTRIENT, cuando se considere la capacidad del paciente para realizar tareas que requieran de habilidades motoras, cognitivas u opinión.

### Reacciones adversas

Se evaluó la seguridad y eficacia de VOTRIENT en carcinoma de células renales (RCC) en un estudio multicéntrico, controlado con placebo, doble ciego y aleatorizado. Los pacientes con RCC localmente avanzado ~~y/o metástasis~~ se aleatorizaron para que recibieran VOTRIENT 800 mg una vez al día (N=290) o placebo (N=145). La mediana de duración del tratamiento fue de 7.4 meses para el grupo de VOTRIENT y de 3.8 meses para el grupo de placebo.

A continuación, se enumeran las reacciones adversas según la clasificación de órganos y sistemas corporales del MedDRA.

Se utilizó la siguiente nomenclatura para la clasificación de frecuencia:

Muy común	≥ 1 en 10
Común	≥ 1 en 100 y < 1 en 10
Poco común	≥ 1 en 1,000 y < 1 en 100

Las categorías se asignaron en función de las frecuencias absolutas en los datos del estudio clínico.

FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL

Trastornos sanguíneos y del sistema linfático  
*Común* Trombocitopenia, neutropenia

Trastornos endocrinos  
*Común* Hipotiroidismo

Trastornos del metabolismo y nutricionales  
*Muy común* Anorexia  
*Común* Disminución de peso

Trastornos del sistema nervioso  
*Muy común* Cefalea  
*Común* Ataque isquémico transitorio  
*Poco común* Accidente cerebrovascular isquémico

Trastornos cardíacos  
*Común* Isquemia miocárdica, prolongación de QT  
*Poco común* Torsade de Pointes

Trastornos vasculares  
*Muy común* Hipertensión

FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL

Hemorragias  
*Común* Epistaxis, hematuria  
*Poco común* Hemorragia pulmonar, hemorragia gastrointestinal,  
hemorragia cerebral

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos  
*Común* Dolor de pecho

Trastornos gastrointestinales  
*Muy común* Diarrea, náusea, vómito, dolor abdominal  
*Común* Trastorno del gusto, dispepsia  
*Poco común* Perforación gastrointestinal, fístula gastrointestinal

Trastornos hepatobiliares  
*Muy común* Aumento de alanina aminotransferasa, aumento de  
aspartato aminotransferasa  
*Común* Función hepática anormal, hiperbilirrubinemia

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo  
*Muy común* Despigmntación del cabello  
*Común* Erupción, alopecia, despigmntación cutánea, síndrome de  
eritrodisestesia palmo-plantar

Trastornos en vías urinarias y renales  
*Común* Proteinuria

Trastornos generales y condiciones del sitio de administración

Muy común Fatiga, astenia

La Tabla 1 presenta anomalías de laboratorio que se produjeron en  $\geq 15\%$  de los pacientes que recibieron VOTRIENT.

Tabla 1 Anormalidades de laboratorio seleccionadas en  $\geq 15\%$  de los pacientes que recibieron VOTRIENT, más comunes que en el grupo de placebo

Parámetros	VOTRIENT (N = 290)			Placebo (N = 145)		
	Todos los grados %	Grado 3 %	Grado 4 %	Todos los grados %	Grado 3 %	Grado 4 %
Hematológicos						
Leucopenia	37	0	0	6	0	0
Neutropenia	34	1	<1	6	0	0
Trombocitopenia	32	<1	<1	5	0	<1
Linfocitopenia	31	4	<1	24	1	0
Química						
Aumento de ALT	53	10	2	22	1	0
Aumento de AST	53	7	<1	19	<1	0
Aumento de glucosa	41	<1	0	33	1	0
Aumento de bilirrubina total	36	3	<1	10	1	<1
Disminución de fósforo	34	4	0	11	0	0
Disminución de calcio	33	1	1	26	1	<1
Disminución de sodio	31	4	1	24	4	1
Aumento de potasio	27	4	<1	23	5	0
Aumento de creatinina	26	0	<1	25	<1	0
Disminución de magnesio	26	<1	1	14	0	0
Disminución de glucosa	17	0	<1	3	0	0

Sobredosis

Se han evaluado dosis de VOTRIENT de hasta 2,000 mg en estudios clínicos sin toxicidad limitante de la dosis.

Síntomas y signos:

Actualmente, la experiencia con sobredosis de VOTRIENT es limitada.

FOLLETO DE INFORMACIÓN  
AL PROFESIONAL



## Tratamiento

El manejo posterior debe ser según se indique clínicamente o recomiende el centro nacional de intoxicaciones, cuando esté disponible. No se prevé que la hemodiálisis aumente la eliminación de pazopanib, ya que éste no se excreta significativamente por vía renal y está altamente unido a las proteínas plasmáticas.

## FARMACOLOGÍA CLÍNICA

### Farmacodinamia

#### Código ATC

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antineoplásicos – inhibidor de la proteína quinasa, Código ATC: L01XE11.

### Mecanismo de acción

VOTRIENT es un inhibidor potente, de objetivos múltiples y administración oral, capaz de inhibir la actividad tirosina quinasa (*tyrosine kinase inhibitor*, TKI) de los receptores del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR)-1, -2 y -3; el receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR)- $\alpha$  y - $\beta$  y del receptor del factor de la célula progenitora (c-KIT), con valores de IC<sub>50</sub> de 10, 30, 47, 71, 84 y 74 nM, respectivamente.

En experimentos preclínicos, pazopanib inhibió, según la dosis administrada, la autofosforilación inducida por ligandos 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 pulmones de ratones, la angiogénesis en varios modelos animales y el crecimiento de diversos xenoinjertos de tumores humanos en ratones.

### Farmacocinética

#### Absorción

Pazopanib se absorbe oralmente alcanzando su concentración máxima en una mediana de tiempo de 2.0 a 4.0 horas después de la administración. La dosificación diaria produce un aumento del ABC de 1.23 a 4 veces. No hubo un aumento consistente en el ABC y la C<sub>máx</sub> al aumentar la dosis de VOTRIENT por encima de los 800 mg.

La exposición sistémica a pazopanib aumenta al administrarse con alimentos. La administración de VOTRIENT con alimentos bajos o altos en grasa resulta en un aumento de casi el doble en ABC y C<sub>máx</sub>. Por ende, VOTRIENT debe administrarse por lo menos 1 hora antes ó 2 horas después de una comida (consulte la sección *Dosificación y administración*).

#### Distribución

La unión de pazopanib a la proteína plasmática humana *in vivo* fue mayor al 99%, sin que se dependiera de la concentración por encima del intervalo de 10-100  $\mu$ g/mL. Los estudios *in vitro* indican que pazopanib es un sustrato de la P-glicoproteína (Pgp) y de la proteína resistente al cáncer de mama (BCRP).

FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL

## Metabolismo

Resultados de estudios *in vitro* demostraron que el metabolismo de pazopanib es mediado principalmente por el CYP3A4, con contribuciones menores del CYP1A2 y CYP2C8.

## Eliminación

Pazopanib se elimina lentamente con una semivida media de 30.9 horas después de la administración de la dosis recomendada de 800 mg. La eliminación se produce principalmente a través de las heces, con una eliminación renal que representa < 4% de la dosis administrada.

## Estudios clínicos

Se evaluó la seguridad y eficacia de VOTRIENT en el carcinoma de células renales (RCC) en un estudio multicéntrico, controlado con placebo, doble ciego y aleatorizado.

Los pacientes (N = 435) con RCC localmente avanzado y/o metastásico se aleatorizaron para que recibieran VOTRIENT 800 mg una vez al día o placebo. El objetivo primario del estudio fue evaluar y comparar los dos grupos de tratamiento para determinar la supervivencia libre de progresión (*progression-free survival*, PFS). El criterio de valoración secundario es la supervivencia global (*overall survival*, OS). Los otros objetivos fueron evaluar la tasa de respuesta global y la duración de la respuesta.

De los 435 pacientes en este estudio, 233 no habían recibido tratamiento y 202 eran pacientes de segunda línea que habían recibido una terapia previa basada en IL-2 o INF $\alpha$ .

El performance estatus (ECOG) fue similar entre los grupos de VOTRIENT y placebo (ECOG 0:42% contra 41%, ECOG 1: 58% contra 59%). Todos los pacientes presentaban una histología a células claras o histología predominantemente a células claras. Aproximadamente la mitad de los pacientes tenía 3 ó más órganos afectados por la enfermedad, mientras que la mayoría presentaba nódulos pulmonares (74%) y/o linfáticos (54%) como ubicación metastásica de la enfermedad en el punto de partida.

Una proporción similar de pacientes en cada grupo no había recibido tratamientos previos o había sido tratada previamente con citokina (53% y 47% en el grupo de VOTRIENT, 54% y 46% en el grupo de placebo). En el subgrupo tratado previamente con citokina, la mayoría (75%) había recibido un tratamiento a base de interferón.

Una proporción similar de pacientes en cada grupo había sido sujeta a nefrectomías previas (89% y 88% en los grupos de VOTRIENT y placebo, respectivamente) y/o radioterapia previa (22% y 15% en los grupos de VOTRIENT y placebo, respectivamente).

El análisis primario del criterio de valoración primario de PFS se basó en la evaluación de la enfermedad mediante una revisión radiológica independiente en toda la población del estudio (primera y segunda líneas).

Tabla 2 Resultados de la eficacia general, determinados por el Comité de Revisión Independiente (IRC)

FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL

Criterios de valoración/ Población del estudio	VOTRIENT	Placebo	HR (CI de 95%)	Valor P (unilateral)
PFS	Mediana (meses)			
General	N=290 9.2	N=145 4.2	0.46 (0.34,0.62)	<0.0000001
Sin tratamiento previo	N=155 11.1	N=78 2.8	0.40 (0.27,0.60)	<0.0000001
Tratamiento previo con citokina	N=135 7.4	N=67 4.2	0.54 (0.35,0.84)	<0.001
Índice de respuesta	% (95 % CI)			
General	N=290 30 (25.1,35.6)	N=145 3 (0.5,6.4)	-	<0.001

CI = Intervalo de confianza; HR: Índice de riesgo; ITT: Intención de tratamiento; PFS: Supervivencia libre de progresión.

Para los pacientes que respondieron al tratamiento, la mediana de duración de la respuesta fue de 58.7 semanas, según la revisión independiente.

En el estudio fundamental, las valoraciones de la calidad de vida (*quality of life*, QoL) se basaron en las puntuaciones globales, ciegas, reportadas por los individuos en los dos cuestionarios especificados por el protocolo, EORTC QLQ-C30 y EuroQoL EQ-5D. El análisis se basó en los pacientes que continuaron la terapia en ambos grupos, antes de la progresión. Las valoraciones no mostraron diferencias entre el tratamiento con VOTRIENT o placebo ( $p > 0.05$ ), lo cual indica que VOTRIENT no produjo un efecto negativo en la calidad de vida global.

En un estudio de fase 2 con 225 pacientes con carcinoma renal de células claras, localmente recurrente o metastásico, el índice de respuesta objetivo fue de 35% y la mediana de duración de la respuesta fue de 68 semanas, según la revisión independiente.

## INFORMACIÓN PRECLÍNICA DE SEGURIDAD

**FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL**

### Carcinogénesis, mutagénesis deterioro de la fertilidad

Aunque no se han realizado estudios de carcinogenicidad definitivos con VOTRIENT, los ratones que recibieron 1,000 mg/kg/día (aproximadamente 2.5 veces la exposición clínica humana en función del ABC) durante 13 semanas presentaron lesiones proliferativas en el hígado, incluyendo focos eosinofílicos en 2 hembras y un solo caso de adenoma en otra hembra.

Pazopanib no provocó daños genéticos cuando se evaluó en los estudios de genotoxicidad (ensayo de Ames, ensayo de aberración cromosómica en linfocitos periféricos humanos y en el ensayo de micronúcleos de rata *in vivo*).

En ratas hembras, se observó una menor fertilidad, incluyendo pérdidas pre y postimplantación y resorciones tempranas, en dosis  $\geq 10$  mg/kg/día

(aproximadamente 0.3 veces la exposición clínica humana en función del ABC). La disminución del cuerpo lúteo se observó en monos que recibieron 500 mg/kg/día hasta por 34 semanas y en ratones que recibieron  $\geq 100$  mg/kg/día durante 13 semanas. Se observaron ovarios atrofiados en ratas que recibieron 300 mg/kg/día durante 26 semanas (aproximadamente igual a 2.2 y 1.4 veces la exposición clínica humana en función del ABC, respectivamente).

Pazopanib no afectó el apareamiento ni la fertilidad en ratas machos. Sin embargo, hubo reducciones en la tasa de producción de esperma, motilidad del esperma y concentraciones de esperma epididimario y testicular con dosis  $\geq 100$  mg/kg/día (aproximadamente 0.8 veces la exposición clínica humana en función del ABC) después de 15 días de dosificación. Después de 26 semanas de dosificación, hubo una disminución en los pesos testiculares y epididimario, atrofia y degeneración de los testículos con aspermia, hipospermia y cambios cribiformes en el epidídimo de ratas machos que recibieron dosis  $\geq 30$  mg/kg/día (aproximadamente 0.6 veces la exposición clínica humana en función del ABC).

Pazopanib produjo efectos teratogénicos fetales (entre ellos, malformaciones cardiovasculares y osificación retardada), reducción del peso corporal fetal y mortalidad embrionaria en ratas con un nivel de dosis  $\geq 3$  mg/kg/día (aproximadamente 0.1 veces la exposición clínica humana con base en el ABC). En conejos, se observó toxicidad materna (pérdida de peso corporal, reducción del consumo de alimentos y aborto) en dosis  $\geq 30$  mg/kg/día (aproximadamente 0.6 veces la exposición clínica humana con base en el ABC), mientras que el peso fetal se redujo en dosis  $\geq 3$  mg/kg/día. (Consulte las secciones *Embarazo y lactancia; Advertencias y precauciones*).

#### Toxicología y/o farmacología animal

En estudios de toxicología en ratas, hubo efectos en una variedad de tejidos (huesos, dientes, médula ósea, lechos ungueales, órganos reproductivos, tejidos hematológicos, riñones, glándulas suprarrenales, nódulos linfáticos, pituitaria y páncreas) consistentes con la inhibición del VEGFR y/o interrupción de las vías de señalización del VEGF.

Algunos efectos se produjeron con dosis de 3 mg/kg/día (aproximadamente 0.1 veces la exposición clínica humana con base en el ABC).

Los efectos hepáticos incluyeron aumentos leves de las transaminasas hepáticas en roedores y aumentos de la bilirrubina en monos, sin una histopatología asociada a dosis que produjeran exposiciones sistémicas aproximadamente 0.1 y 1.0 veces la exposición clínica humana, respectivamente.

#### DATOS FARMACÉUTICOS

##### Lista de excipientes

*Núcleo del comprimido – 200 mg y 400 mg*

Estearato de magnesio, celulosa microcristalina, povidona (K30), glicolato de almidón sódico.

FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL

*Recubrimiento pelicular del comprimido de 200 mg (Opadry rosa)*

Hipromelosa, rojo de óxido de hierro (E172), macrogol/PEG 400, polisorbato 80, dióxido de titanio (E171).

*Recubrimiento pelicular del comprimido de 400 mg (Opadry blanco)*

Hipromelosa, macrogol/PEG 400, polisorbato 80, dióxido de titanio (E171).

**Incompatibilidades**

No existen incompatibilidades conocidas.

**Vida útil**

La fecha de vencimiento se encuentra indicada en el envase.

**Precauciones especiales de almacenamiento**

No almacenar por encima de 30 °C.

**Naturaleza y contenido del recipiente**

*Comprimido de 200 mg* – Frascos de polietileno de alta densidad (HDPE) con cierres de polipropileno a prueba de niños, con ~~30 ó 90~~ X comprimidos.

*Comprimido de 400 mg* – Frascos de polietileno de alta densidad (HDPE) con cierres de polipropileno a prueba de niños, con ~~30 ó 60~~ X comprimidos.

**Instrucciones de uso/manipulación**

*No existe información relevante.*

Versión número: GDS 02/IPI 02

FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL

Fecha de emisión: 30 de julio de 2009

~~VOTRIENT es una marca registrada del grupo de compañías GlaxoSmithKline.~~

GLAXOSMITHKLINE