

Ref. MT308234/11Reg. I.S.P. N° F-18019/10
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VOTRIENT COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 400 mg

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

VOTRIENT
Comprimidos recubiertos

INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE
AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS
SUJEPTO, REGISTRO Y AUTORIZACIONES SANITARIAS
COMISIÓN PRODUCTOS FARMACÉUTICOS NUEVOS

12 JUL 2012

N° Ref: MT 308234/11
N° Registro: F-18019/10
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.

INFORMACIÓN CLÍNICA

Indicaciones

~~VOTRIENT~~ está indicado para tratar el carcinoma de células renales (*renal cell carcinoma*, RCC) avanzado.

Carcinoma de Células Renales (RCC)

VOTRIENT está indicado en el tratamiento de carcinoma de células renales en estado avanzado y/o metastásico.

Sarcoma de Partes Blandas (SPB)

VOTRIENT está indicado para el tratamiento de pacientes con Sarcoma de Partes Blandas avanzado (SPB) que han recibido quimioterapia previa.

La población del ensayo de Fase III excluyó a pacientes con tumor estromal gastrointestinal (GIST, por sus siglas en inglés) o Sarcoma de Partes Blandas adipocítico.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

Ref. MT308234/11Reg. I.S.P. N° F-18019/10
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VOTRIENT COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 400 mg

Dosificación y administración

La dosis recomendada de **VOTRIENT** para el tratamiento de RCC o SPB 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*).

Votrient debe ingerirse en forma completa, sin triturar o fraccionar el comprimido. Si se omite una dosis, no debe tomarse si faltan menos de 12 horas para la dosis siguiente.

Modificaciones de la dosis

~~Una reducción inicial de la dosis deberá ser de 800 a 400 mg diarias. Las modificaciones siguientes a esta las dosis, ya sea un aumento o reducción, deben hacerse en progresivamente en incrementos progresivos de a 200 mg, según sea el caso en función de la tolerabilidad del individuo para controlar las reacciones adversas. La dosis diaria 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. Se prevé que esta dosis ajuste el ABC de pazopanib al rango 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 en diálisis peritoneal o hemodiálisis., por lo tanto, el uso de **VOTRIENT** no se recomienda en dichos pacientes. ~~En un análisis farmacocinético de población entre 408 sujetos con varios tipos de cáncer, la depuración de creatinina (30–150 mL/min) no influyó en la depuración de pazopanib. No se espera que la existencia de insuficiencia renal tenga un efecto clínico relevante en la farmacocinética de pazopanib, dada la baja excreción renal de pazopanib y sus metabolitos por lo que el ajuste de la dosis no es necesario (véase *Eliminación*).~~

No se espera que la existencia de insuficiencia renal tenga un efecto clínicamente relevante en el perfil farmacocinético del pazopanib, dado el bajo nivel de excreción renal de pazopanib y sus metabolitos, por lo que el ajuste de la dosis no es necesario en pacientes con depuración de creatinina ≥ 30 ml/min (véase *Eliminación*)

Ref. MT308234/11Reg. I.S.P. N° F-18019/10
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VOTRIENT COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 400 mg

• **Insuficiencia hepática**

~~No se ha establecido completamente la seguridad y farmacocinética de pazopanib en pacientes con insuficiencia hepática preexistente (véase *Advertencias y precauciones*).~~

~~Los datos farmacocinéticos de pacientes con función hepática normal (n = 12) e insuficiencia hepática moderada (n = 7) indican que la depuración del pazopanib disminuyó en aproximadamente 60% en aquellos individuos con insuficiencia hepática moderada [bilirrubina total > 1,5 a 3 X el Límite Superior del Normal (ULN)]. La dosis de VOTRIENT debe reducirse a 200 mg al día en pacientes con insuficiencia hepática moderada. No existen datos en pacientes con insuficiencia hepática grave (bilirrubina total > 3 X ULN no obstante cualquier nivel de ALT); por lo tanto, no se recomienda el uso de VOTRIENT en estos pacientes. No hay datos para apoyar la recomendación de dosificación en pacientes con insuficiencia hepática leve.~~

Aún no se establecen completamente los perfiles de seguridad y farmacocinética del pazopanib en pacientes con insuficiencia hepática preexistente (véase *Advertencias y Precauciones*). No se requiere ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve, definida mediante los niveles de alanina aminotransferasa (ALT) y bilirrubina (véase Farmacología Clínica).

La dosis de VOTRIENT debe reducirse a 200 mg al día en pacientes con insuficiencia hepática moderada. Existen datos insuficientes en pacientes con insuficiencia hepática grave (bilirrubina total > 3 veces el límite superior del rango normal, independientemente del valor de ALT); por lo tanto, no se recomienda el uso de VOTRIENT en estos pacientes.

• **Niños**

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de **VOTRIENT** en niños. (Véase *Advertencias y Precauciones, Información preclínica*)

• ~~Anzianos~~ **Personas de edad avanzada**

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

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

Ref. MT308234/11Reg. I.S.P. N° F-18019/10
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VOTRIENT COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 400 mg

Efectos hepáticos: Se han reportado casos de insuficiencia hepática (entre ellos, fatales) con el uso de **VOTRIENT**. En los estudios clínicos con **VOTRIENT**, se observaron aumentos en las transaminasas (ALT, AST) y bilirrubina séricas (consulte la sección *Reacciones adversas*). La gran mayoría de todas las elevaciones de transaminasas (más de 90% ~~92,6%~~) de cualquier grado ocurrieron durante las primeras 18 semanas. Los grados se basan en el Criterio de Terminología Común para Eventos Adversos del Instituto Nacional del Cáncer, versión 3 (NCI CTCAE).

Controle la función hepática con pruebas sanguíneas antes de comenzar el tratamiento con **VOTRIENT** y por lo menos una vez cada 4 semanas durante por al menos los primeros 4 meses de tratamiento y además según la necesidad clínica. Luego de esta etapa, se debe realizar un control periódico.

Se proporcionan las siguientes directrices para pacientes con valores iniciales (basales) de bilirrubina total $\leq 1,5$ veces el límite superior del rango normal y AST y ALT ≤ 2 veces el límite superior del rango normal.

- Los pacientes con aumentos aislados de las pruebas hepáticas de entre 3 y ≤ 8 veces el límite superior del rango normal pueden continuar el tratamiento con **VOTRIENT**, con un control semanal de la función hepática hasta que los valores de ALT retornen a Grado 1 (NCI CTCAE) o al nivel del punto de partida.
- Los pacientes con aumentos de ALT > 8 veces el límite superior del rango normal deben interrumpir el tratamiento con **VOTRIENT** hasta que el nivel retorne a Grado 1 (NCI CTCAE) o 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 400 mg una vez al día y medir las pruebas hepáticas sanguíneas semanalmente, durante 8 semanas (*véase Dosificación y Administración*). Después de la reintroducción de **VOTRIENT**, si se vuelven a presentar elevaciones en los niveles de ALT de > 3 veces el límite superior del rango normal, entonces se deberá discontinuar permanentemente el tratamiento con Pazopanib.
- Si se presentan elevaciones en los niveles de ALT de $>$ veces el límite superior del rango normal de manera concurrente con elevaciones en los niveles de bilirrubinemia > 2 veces el límite superior del rango normal, se deberá discontinuar permanentemente el tratamiento con **VOTRIENT**. Se debe monitorear la bilirrubinemia en estos pacientes, hasta que los valores regresen al Grado 1 (NCI CTCAE) o inicial (basal). El pazopanib es un inhibidor de UGT1A1. Puede presentarse hiperbilirrubinemia indirecta (no

Ref. MT308234/11Reg. I.S.P. N° F-18019/10
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VOTRIENT COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 400 mg

conjugada) leve en pacientes con síndrome de Gilbert. En pacientes que sólo tengan una hiperbilirrubinemia indirecta leve, síndrome de Gilbert confirmado o presuntivo y elevación de ALT de > 3 veces el límite superior del rango normal, Pazopanib debe administrarse según las recomendaciones establecidas para elevaciones aisladas de ALT.

~~Para pacientes con insuficiencia hepática moderada preexistente, no se han establecido pautas de modificación de dosis de VOTRIENT (aparte de reducir la dosis inicial a 200 mg al día) (véase Poblaciones).~~

El uso concomitante de VOTRIENT y simvastatina aumenta el riesgo de experimentar elevaciones de ALT (véase Interacciones), por lo cual debe realizarse con precaución y con monitoreo estrecho.

Además de recomendar que los pacientes con insuficiencia hepática leve sean tratados con 800 mg de VOTRIENT una vez al día, y mediante la reducción de la dosis inicial a 200 mg por día en pacientes con insuficiencia moderada, no se han establecido otros lineamientos para modificar la dosis con base en los resultados de las pruebas de función hepática en suero durante el tratamiento en pacientes con insuficiencia hepática preexistente.

Hipertensión: En estudios clínicos con pazopanib, han ocurrido eventos de hipertensión incluyendo crisis hipertensiva. La presión arterial debe estar bien controlada antes de comenzar el tratamiento con **VOTRIENT**. Se debe monitorear la presión arterial poco tiempo después del inicio del tratamiento (no más de una semana después de iniciar VOTRIENT) y en forma frecuente para asegurar el control de la presión arterial; y tratar tempranamente ~~según sea necesario~~ con una combinación de terapia antihipertensiva estándar y reducción o suspensión de VOTRIENT según necesidad clínica. (consulte la sección *Dosificación y Administración*, *Reacciones adversas*). La hipertensión (presión sanguínea sistólica \geq 150 o presión sanguínea diastólica \geq 100 mm Hg) se produce en fase temprana durante el tratamiento con VOTRIENT (aproximadamente el 40% ~~(39%~~ de los casos ocurre antes del noveno día y aproximadamente el 90% ~~el 88%~~ ocurrió 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 hay evidencia de crisis hipertensiva o si la hipertensión es grave y persiste a pesar de la terapia antihipertensiva y la reducción de la dosis de **VOTRIENT**.

Disfunción Cardíaca: En ensayos clínicos con VOTRIENT, han ocurrido eventos de disfunción cardíaca tales como insuficiencia cardíaca congestiva y disminución en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (LVEF, por sus siglas en inglés). Se reportó

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

Ref. MT308234/11Reg. I.S.P. N° F-18019/10
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VOTRIENT COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 400 mg

insuficiencia cardíaca congestiva en 2 de los 382 sujetos (0.5%) en la población con SPB. Se detectaron disminuciones en LVEF en los sujetos que tuvieron una medición posterior al inicio del tratamiento en el 11% de los sujetos (15/140) en el brazo de VOTRIENT en comparación con el 3% (1/39) en el brazo de placebo. Trece de los 15 sujetos en el brazo de VOTRIENT tenían hipertensión concurrente, la cual pudo haber empeorado la disfunción cardíaca en los pacientes en riesgo (p.ej., aquellos con tratamiento previo con antraciclina) al incrementar la postcarga cardíaca.

La presión sanguínea debe monitorearse y manejarse de inmediato utilizando una combinación de tratamiento anti-hipertensivo y modificación de dosis de VOTRIENT (interrupción y re-inicio a una dosis reducida con base en el juicio clínico). Los pacientes deben ser monitoreados cuidadosamente en busca de signos o síntomas clínicos de insuficiencia cardíaca congestiva. Se recomienda una evaluación inicial y periódica de LVEF en pacientes en riesgo de disfunción cardíaca.

Prolongación del intervalo 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 monitoreo inicial (basal) 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*). Se han observado eventos fatales. **VOTRIENT** debe utilizarse con precaución en pacientes con un mayor riesgo de eventos tromboticos o que hayan tenido un evento trombotico dentro de los 6 meses previos. Se debe tomar una decisión con respecto al tratamiento, en función de la valoración del riesgo/beneficio de cada paciente.

Eventos Tromboembólicos Venosos: En estudios clínicos con VOTRIENT, han ocurrido eventos tromboembólicos venosos, incluyendo trombosis venosa y embolia pulmonar fatal. La incidencia fue mayor en la población con SPB (5%) que en la población con RCC (2%).

Eventos hemorrágicos: En estudios clínicos con **VOTRIENT**, se han informado eventos hemorrágicos (consulte la sección *Reacciones adversas*). Han sucedido eventos hemorrágicos fatales. No se ha estudiado el uso de **VOTRIENT** en pacientes con antecedentes de hemoptisis, hemorragia cerebral o gastrointestinal con significación clínica en los 6 meses previos. **VOTRIENT**

Ref. MT308234/11Reg. I.S.P. N° F-18019/10
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VOTRIENT COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 400 mg

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*). Se han presentado eventos de perforación gastrointestinal fatales. **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 las cirugías programadas. 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.

Proteinuria: En estudios clínicos con **VOTRIENT** se ha reportado proteinuria (véase *Reacciones Adversas*). Se recomienda realizar un análisis de orina inicial (basales) y estudios periódicos durante el tratamiento. Se debe monitorear a los pacientes si la proteinuria empeora. Se debe discontinuar el uso de **VOTRIENT** si el paciente desarrolla síndrome nefrótico.

Infecciones: Se han reportado casos de infecciones graves (con o sin neutropenia), en algunos casos con un desenlace fatal.

Combinación con otros tratamientos anticancerígenos sistémicos: Los estudios clínicos de **VOTRIENT** en combinación con pemetrexed (cáncer pulmonar de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés) y lapatinib (cáncer cérvico-uterino) terminaron de forma temprana debido a preocupaciones con respecto al aumento de la toxicidad y/o mortalidad, y no se ha establecido una dosis de combinación segura y efectiva con estos regímenes. **VOTRIENT** no está indicado para su uso en combinación con otros agentes.

Toxicidad animal juvenil: Debido a que el mecanismo de acción de **VOTRIENT** puede afectar gravemente el crecimiento y maduración orgánica durante el desarrollo post-natal temprano (véase *Datos Preclínicos de Seguridad*), **VOTRIENT** no debe administrarse a pacientes humanos menores de 2 años de edad.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

Ref. MT308234/11Reg. I.S.P. N° F-18019/10
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VOTRIENT COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 400 mg

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*).

Interacciones

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

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.

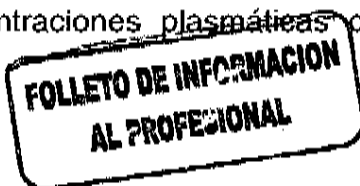
Inhibidores del CYP3A4: La administración conjunta de una dosis única de gotas oftálmicas de pazopanib con el inhibidor fuerte del CYP3A4, ketoconazol, en voluntarios sanos produjo un aumento de 220% y 150% en los valores de la media del $ABC_{(0-t)}$ y la $C_{máx}$, respectivamente.

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 $C_{máx}$ 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 rifampicina, pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de pazopanib. Se recomienda la



Ref. MT308234/11Reg. I.S.P. N° F-18019/10
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VOTRIENT COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 400 mg

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 $C_{máx}$ 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/m² (sustratos del CYP3A4 y CYP2C8) una vez por semana produjo una media de aumento de 26% y 31% en el ABC y la $C_{máx}$ de paclitaxel, respectivamente.

Efectos de VOTRIENT sobre otras enzimas y los transportadores

Estudios *in vitro* también han demostrado que el pazopanib es un potente inhibidor del UGT1A1 y OATP1B1 con IC_{50} de 1,2 y 0,79 μ M, respectivamente. Votrient puede aumentar las concentraciones de fármacos eliminados principalmente mediante UGT1A1 y OATP1B1.

Efecto del uso concomitante de VOTRIENT y Simvastatina

El uso concomitante de VOTRIENT y simvastatina aumenta la incidencia de elevaciones de ALT. En los estudios de monoterapia con VOTRIENT, se reportó ALT > 3 veces el límite superior del rango normal en 126/895 (14 %) de los pacientes que no utilizaron estatinas, en comparación con 11/41 (27 %) pacientes que presentaban uso concomitante de simvastatina ($p = 0.038$). Si un paciente que está recibiendo simvastatina concomitante desarrolla elevaciones de ALT, siga los lineamientos para la posología de VOTRIENT y discontinúe simvastatina (véase Advertencias y Precauciones). No existen suficientes datos para evaluar el riesgo de la administración concomitante de estatinas alternativas y VOTRIENT.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

Ref. MT308234/11Reg. I.S.P. N° F-18019/10
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VOTRIENT COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 400 mg

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_{máx}. Por ende, **VOTRIENT** debe administrarse por lo menos 1 hora antes o 2 horas después de una comida (consulte la sección *Dosificación y administración*).

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 anticiparía 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.

**Ref. MT308234/11Reg. I.S.P. N° F-18019/10
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VOTRIENT COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 400 mg**

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 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.

Se evaluaron la seguridad y eficacia de **VOTRIENT** en sarcoma de partes blandas en un estudio aleatorizado, doble ciego, multicéntrico, controlado con placebo. Los pacientes (N = 369) con SPB avanzado que habían recibido tratamiento previo con antraciclina, o que no estaban en condiciones de recibir dicho tratamiento, fueron aleatorizados para recibir **VOTRIENT** 800 mg una vez al día (N = 246) o placebo (N = 123). La mediana de la duración del tratamiento fue de 4.5 meses para el brazo de **VOTRIENT** y de 1.9 meses para el brazo 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.

Tabla 1 Reacciones adversas, por clase orgánica y frecuencia, reportadas en estudios de RCC (VEG105192) y SPB (VEG110727)

	Clasificación de la frecuencia	
	RCC VEG105192 n=290	SPB VEG110727 n=240
Trastornos de la sangre y el sistema linfático		
Neutropenia	Común	♦
Trombocitopenia	Común	♦
Trastornos endocrinos		
Hipotiroidismo*	Común	Común

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

**Ref. MT308234/11Reg. I.S.P. N° F-18019/10
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VOTRIENT COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 400 mg**

Trastornos metabólicos y de la nutrición		
Anorexia	Muy común	Muy común
Disminución de peso	Común	Muy común
Trastornos del sistema nervioso		
Mareo	♦	Muy común
Disgeusia	Común	Muy común
Cefalea	Muy común	Muy común
Accidente cerebrovascular isquémico*	Poco común	Poco común
Ataque isquémico transitorio*	Común	♦
Trastornos cardiacos		
Disfunción cardiaca (tal como una disminución en la fracción de eyección e insuficiencia cardiaca congestiva)*	Poco común	Común
Infarto de miocardio*	Poco común	Común
Isquemia miocárdica	Común	♦
Prolongación del intervalo QT*	Común	Común
Torsade de Pointes*	Poco común	♦
Trastornos vasculares		
Hemorragia cerebral*	Poco común	Poco común
Epistaxis	Común	Común
Hemorragia gastrointestinal*	Poco común	Poco común
Hematuria	Común	Poco común
Hipertensión*	Muy común	Muy común
Hemorragia pulmonar*	Poco común	Común
Eventos tromboembólicos venosos*	Poco común	Común
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino		
Tos	♦	Muy común
Disfonía	Común	Común
Disnea	♦	Muy común
Neumotórax	♦	Común
Trastornos gastrointestinales		

**Ref. MT308234/11Reg. I.S.P. N° F-18019/10
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VOTRIENT COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 400 mg**

Dolor abdominal	Muy común	Muy común
Diarrea	Muy común	Muy común
Dispepsia	Común	Común
Perforación gastrointestinal*	Poco común	♦
Fístula gastrointestinal*	Poco común	Poco común
Elevaciones en la lipasa	Común	♦
Náusea	Muy común	Muy común
Estomatitis	♦	Muy común
Vómito	Muy común	Muy común
Trastornos hepato biliares		
Aumento en la alanina aminotransferasa	Muy común	Común
Aumento en la aspartato aminotransferasa	Muy común	Común
Función hepática anormal	Común	♦
Hiperbilirrubinemia	Común	Poco común
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo		
Alopecia	Común	Muy común
Piel reseca	♦	Común
Exantema exfoliativo	♦	Muy común
Decoloración capilar	Muy común	Muy común
Trastornos en las uñas	♦	Común
Síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar	Común	Muy común
Exantema	Común	Poco común
Decoloración cutánea	Común	Muy común
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo		
Dolor musculoesquelético	♦	Muy común
Mialgia	♦	Muy común
Trastornos renales y urinarios		
Proteinuria*	Común	Poco común
Trastornos generales y trastornos en el sitio de administración		
Astenia	Muy común	Poco común
Dolor en el pecho*	Común	Muy común

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

Ref. MT308234/11Reg. I.S.P. N° F-18019/10
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VOTRIENT COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 400 mg

Escalofríos	♦	Común
Fatiga	Muy común	Muy común
Edema periférico	♦	Muy común
Visión borrosa	♦	Común

Véase Advertencias y Precauciones para información adicional.

♦ - El evento adverso no se consideró causalmente relacionado con VOTRIENT en el ensayo clínico pivote para esta indicación.

Nota: Los hallazgos de laboratorio que cumplieron con los criterios CTC-AE fueron registrados como eventos adversos a discreción del Investigador

La Tabla 2 presenta anomalías de laboratorios que ocurrieron en el $\geq 15\%$ de los pacientes que recibieron VOTRIENT en los estudios pivote de RCC. Los grados se basan en NCI CTC-AE.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

**Ref. MT308234/11Reg. I.S.P. N° F-18019/10
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VOTRIENT COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 400 mg**

Tabla 2 Anormalidades de laboratorio seleccionadas en $\geq 15\%$ de los pacientes que recibieron VOTRIENT y con más frecuencia que en el grupo placebo (VEG105192)

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						
ALT elevada	53	10	2	22	1	0
AST elevada	53	7	<1	19	<1	0
Glucosa elevada	41	<1	0	33	1	0
Bilirrubina total elevada	36	3	<1	10	1	<1
Fósforo disminuido	34	4	0	11	0	0
Calcio disminuido	33	1	1	26	1	<1
Sodio disminuido	31	4	1	24	4	1
Potasio elevado	27	4	<1	23	5	0
Creatinina elevada	26	0	<1	25	<1	0
Magnesio disminuido	26	<1	1	14	0	0
Glucosa disminuida	17	0	<1	3	0	0

La Tabla 3 presenta las anormalidades de laboratorio que ocurren en $\geq 15\%$ de los pacientes que recibieron VOTRIENT en el estudio pivote de SPB. Los grados están basados en el NCI CTCAE

Tabla 3 Anormalidades de Laboratorio Seleccionadas in $\geq 15\%$ de los Pacientes que Recibieron VOTRIENT y Más Comunes que en el Brazo de Placebo (VEG110727)

Parámetros	VOTRIENT (N = 240)			Placebo (N = 123)		
	Todos los Grados %	Grado 3 %	Grado 4 %	Todos los Grados %	Grado 3 %	Grado 4 %
Hematológicos						
Leucopenia	44	1	0	15	0	0
Neutropenia	33	4	0	7	0	0
Trombocitopenia	36	3	<1	6	0	0
Linfocitopenia	43	10	0	36	9	2
Anemia	27	5	2	23	<1	<1
Química						

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

**Ref. MT308234/11Reg. I.S.P. N° F-18019/10
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VOTRIENT COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 400 mg**

ALKP elevada	32	3	0	23	<1	0
ALT elevada	46	8	2	18	2	<1
AST elevada	51	5	3	22	2	0
Albúmina elevada	34	<1	0	21	0	0
Glucosa elevada	45	<1	0	35	2	0
Bilirrubina Total elevada	29	1	0	7	2	0
Sodio disminuido	31	4	0	20	3	0
Potasio elevado	16	1	0	11	0	0

Datos Post-comercialización

Las siguientes reacciones adversas se han identificado durante el uso post-aprobación de VOTRIENT. Esto incluye reportes de caso espontáneos así como eventos adversos serios de estudios en curso, estudios de farmacología clínica y estudios exploratorios en indicaciones no aprobadas.

Infecciones e infestaciones

Poco comunes Infecciones (con o sin neutropenia)

~~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, disgeusia~~

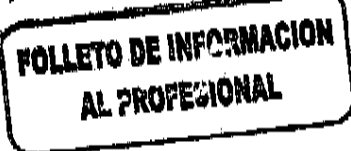
~~Poco común~~ ~~Accidente cerebrovascular isquémico~~

~~Trastornos cardíacos~~

~~Común~~ ~~Isquemia miocárdica, prolongación de QT~~

~~Poco común~~ ~~Torsade de Pointes~~

~~Insuficiencia cardíaca (así como disminución de la fracción de eyección e insuficiencia cardíaca congestiva)~~



Ref. MT308234/11Reg. I.S.P. N° F-18019/10
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VOTRIENT COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 400 mg

Infarto al miocardio

Trastornos vasculares

~~Muy común~~ — ~~Hipertensión~~

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~~ — ~~Dispepsia, elevaciones de lipasas~~

~~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~~ — ~~Despigmentación del cabello~~

~~Común~~ — ~~Erupción, alopecia, despigmentación cutánea, síndrome de~~
~~oritrodicostocia palmo-plantar~~

Trastornos en vías urinarias y renales

~~Común~~ — ~~Proteinuria~~

Trastornos generales y condiciones del sitio de administración

~~Muy común~~ — ~~Fatiga, astenia, dolor torácico~~

La Tabla 1 presenta anomalías de laboratorio que se produjeron en $\geq 15\%$ de los pacientes que recibieron **VOTRIENT**. Los grados se basan en NCI CTCAE.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

Ref. MT308234/11Reg. I.S.P. N° F-18019/10
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VOTRIENT COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 400 mg

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

	<i>VOTRIENT</i> (N=290)			Placebo (N=146)		
	Todos los grados	Grado 3	Grado 4	Todos los grados	Grado 3	Grado 4
Parámetros	%	%	%	%	%	%
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	19	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	26	<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. Se observaron fatiga de Grado 3 (toxicidad limitante de dosis) e hipertensión de Grado 3, cada una observada en 1 de 3 pacientes dosificados con 2.000 y 1.000 mg diarios, respectivamente.

Síntomas y signos:

Actualmente, la experiencia con sobredosis de *VOTRIENT* es limitada.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

Ref. MT308234/11Reg. I.S.P. N° F-18019/10
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VOTRIENT COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 400 mg

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 de los receptores del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR)-1, -2 y -3; del receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR)- α y - β y del receptor del factor de la célula progenitora (c-KIT), con valores de IC50 de 10, 30, 47, 71, 84 y 74 nM, respectivamente. Es un potente inhibidor a blancos múltiples de la tirosina quinasa (*tyrosine kinase inhibitor*, TKI) y es de administración oral.

En experimentos preclínicos, pazopanib inhibió en forma dosis-dependiente, la autofosforilación inducida por ligandos 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 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 $C_{m\acute{a}x}$ 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 $C_{m\acute{a}x}$. Por ende, **VOTRIENT** debe administrarse por lo menos 1 hora antes ó 2 horas después de una comida (consulte la sección *Dosificación y administración*).

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

Ref. MT308234/11Reg. I.S.P. N° F-18019/10
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VOTRIENT COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 400 mg

La administración de un comprimido triturado (molido) de pazopanib de 400 mg aumentó el $AUC_{(0-72)}$ en 46% y la $C_{máx}$ aproximadamente dos veces y disminuyó el $t_{máx}$ en aproximadamente 1.5 horas en comparación con la administración del comprimido entero. Estos resultados indican que la biodisponibilidad y la tasa de absorción oral del pazopanib aumentan después de la administración del comprimido triturado(molido) en relación con la administración del comprimido entero. Por lo tanto, debido a su potencial de aumento de la exposición, los comprimidos de VOTRIENT no deben triturarse (véase Dosificación y Administración).

Distribución

La unión de pazopanib a la proteína plasmática humana *in vivo* fue mayor al 99%, sin que dependiera de la concentración ~~per-enzima~~ dentro del rango de 10-100 $\mu\text{g/mL}$. 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 por sus siglas en inglés).

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 promedio 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.

Poblaciones Especiales

Insuficiencia Renal

En un análisis farmacocinético poblacional en 408 sujetos con varios tipos de cáncer, la depuración de creatinina (30-150 ml/min) no afectó la depuración de pazopanib. No se espera que la presencia de insuficiencia renal tenga alguna influencia en la exposición a pazopanib, y no es necesario ajustar la dosis en pacientes con depuración de creatinina ≥ 30 ml/min.

Insuficiencia Hepática

La mediana de C_{max} y $AUC_{(0-24)}$ en estado estable de pazopanib en pacientes con insuficiencia hepática leve (definida como bilirrubina normal y cualquier grado de elevaciones de ALT, o como cualquier elevación de bilirrubina hasta de 1.5 veces el límite superior del rango normal, independientemente del valor de ALT), después de una dosis diaria una vez al día de 800 mg/día (30,9 $\mu\text{g/ml}$, rango de 12.5-47.3 y

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

Ref. MT308234/11Reg. I.S.P. N° F-18019/10
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VOTRIENT COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 400 mg

841.8 µg.hr/ml, rango de 600.4-1078), es similar a la mediana en pacientes sin insuficiencia hepática (49.4 µg/ml, rango de 17.1-85.7 y 888.2 µg.hr/ml, rango de 345.5-1482) (véase Dosificación y Administración).

La dosis máxima tolerada de VOTRIENT (MDT) en pacientes con insuficiencia hepática moderada (definida como una elevación de bilirrubina > 1.5 a 3 veces el límite superior del rango normal, independientemente de los valores de ALT), fue de 200 mg una vez al día. La mediana de los valores en estado estable de C_{max} (22.4 µg/ml, rango de 6.4-32.9) y $AUC_{(0-24)}$ (350.0 µg.hr/ml, rango de 131.8-487.7) después de la administración de 200 mg de VOTRIENT una vez al día en sujetos con insuficiencia hepática moderada, fue de aproximadamente 45% y 39%, respectivamente, de la mediana correspondiente de los valores posteriores a la administración de 800 mg una vez al día en sujetos con función hepática normal (véase Dosificación y Administración).

No existen suficientes datos en pacientes con insuficiencia hepática severa (bilirrubina total > 3 veces el límite superior del rango normal, independientemente de cualquier nivel de ALT); por lo tanto, no se recomienda el uso de VOTRIENT en estos pacientes.

Estudios clínicos

Carcinoma de Células Renales (RCC)

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 fue 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 en segunda línea que habían recibido una terapia previa basada en IL-2 o INFα.

El ~~performance~~ estatus de desempeño (ECOG) era 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 compromiso pulmonar (74%) y/o nódulos linfáticos (54%) como ubicación metastásica de la enfermedad en el punto de partida.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

**Ref. MT308234/11Reg. I.S.P. N° F-18019/10
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VOTRIENT COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 400 mg**

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.

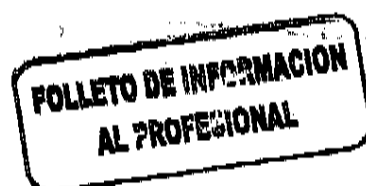
Una proporción similar de pacientes en cada grupo había sufrido nefrectomía previa (89% y 88% en los grupos de **VOTRIENT** y placebo, respectivamente) y/o radioterapia previa (22% y 15% en los grupos de **VOTRIENT** y placebo, respectivamente).

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 4 Resultados generales de la eficacia general en RCC, determinados por el Comité de Revisión Independiente (IRC por sus siglas en inglés) (VEG105192)

Criterios de valoración/ Población del estudio	VOTRIENT	Placebo	HR (CI de 95%)	Valor P (unilateral)
PFS (sobrevida libre de progresión, por sus siglas en inglés)	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: Sobrevida libre de progresión.



Ref. MT308234/11Reg. I.S.P. N° F-18019/10
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VOTRIENT COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 400 mg

Para los pacientes que respondieron al tratamiento, la mediana de duración de la respuesta fue de 58,7 semanas, según la revisión independiente. La mediana de los resultados de sobrevida global (OS, por sus siglas en inglés) en el análisis final de sobrevida especificado en el protocolo fueron de 22.9 meses y 20.5 meses [HR = 0.91 (95 % CI: 0.71, 1.16; p = 0.224)] para pacientes aleatorizados a los brazos de VOTRIENT y placebo, respectivamente. Los resultados de OS están sujetos a un sesgo potencial, ya que el 54% de pacientes en el brazo de placebo también recibieron VOTRIENT en la extensión de este estudio después de la progresión de la enfermedad. Sesenta y seis por ciento de los pacientes con placebo recibieron tratamiento post-estudio en comparación con el 30% de los pacientes con VOTRIENT.

En el estudio pivote, 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 objetiva fue de 35% y la mediana de duración de la respuesta fue de 68 semanas, según la revisión independiente.

Sarcoma de partes blandas (SPB)

Se evaluaron la seguridad y eficacia de VOTRIENT en SPB en un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, multicéntrico. Los pacientes (N=369) con SPB avanzado que habían recibido quimioterapia previa, incluyendo tratamiento con antraciclina, o que no estaban en condiciones de recibir dicho tratamiento, fueron aleatorizados para recibir VOTRIENT 800 mg una vez al día o placebo.

Antes de la aleatorización, los sujetos elegibles fueron estratificados según los factores de estado de desempeño de la OMS (WHO PS, por sus siglas en inglés) (0 ó 1) basal y por el número de líneas de tratamiento sistémico previamente recibidas para la enfermedad avanzada (0 ó 1 vs. 2+). En cada grupo de tratamiento, hubo un porcentaje ligeramente mayor de sujetos con 2+ líneas de tratamiento sistémico previo para enfermedad avanzada (58% y 55% respectivamente para los brazos de tratamiento con placebo y con VOTRIENT) en comparación con 0 ó 1 líneas de tratamiento sistémico previo (42% y 45%, respectivamente para los brazos de tratamiento de placebo y VOTRIENT). Hubo un poco más de sujetos con una WHO PS de 1 al inicio. La mediana de la duración del seguimiento de los sujetos (definida como la fecha de aleatorización hasta la fecha del último contacto o la muerte) fue similar para ambos brazos de tratamiento (9.36 meses

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

**Ref. MT308234/11Reg. I.S.P. N° F-18019/10
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VOTRIENT COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 400 mg**

para placebo [rango de 0.69 a 23.0 meses] y 10.04 meses para VOTRIENT [rango de 0.2 a 24.3 meses].

El objetivo primario del estudio fue evaluar y comparar la supervivencia libre de progresión (PFS) entre los dos brazos de tratamiento, con base en la población ITT, y el principal criterio secundario de valoración fue la supervivencia general (OS).

El análisis inicial del objetivo primario de PFS se basó en la evaluación de la enfermedad mediante una revisión radiológica independiente en toda la población de estudio ITT.

Tabla 5: Resultados de eficacia general en SPB mediante evaluación independiente (VEG110727)

Criterios de Valoración/Población del Estudio	VOTRIENT	Placebo	HR (95% CI)	Valor de P (un solo lado)
PFS(Sobrevida libre de progresión) General* ITT	N = 246	N = 123		
Mediana (semanas)	20.0	7.0	0.35 (0.26, 0.48)	< 0.001
Tasa de Respuesta (CR + PR)				
% (95 % CI)	4 (2.3, 7.9)	0 (0.0, 3.0)	-	-
Duración de la respuesta				
Mediana (semanas) (95 % CI)	38.9 (16.7, 40.0)	-	-	-
PFS(Sobrevida libre de progresión) Leiomiocarcinoma	N = 109	N = 49		
Mediana (semanas)	20.1	8.1	0.37 (0.23, 0.60)	< 0.001
Sarcoma sinovial	N = 25	N = 13		
Mediana (semanas)	17.9	4.1	0.43 (0.19, 0.98)	0.005
'Otros' SPB	N = 112	N = 61		
Mediana (semanas)	20.1	4.3	0.39 (0.25, 0.60)	< 0.001

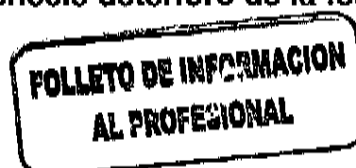
HR = Tasa de riesgo; ITT = Intención de tratamiento; PFS = Supervivencia libre de progresión; CR = Respuesta Completa; PR = Respuesta Parcial

De forma similar a las evaluaciones mediante revisión radiológica independiente, se observó una mejoría clínicamente significativa y estadísticamente significativa en la PFS basado en las evaluaciones del investigador en el brazo de VOTRIENT en comparación con el brazo de placebo (HR: 0.39; 95 % CI, 0.30 a 0.52, p <0.001).

La tasa de riesgo durante el análisis interino pre-especificado para la supervivencia general a favor de VOTRIENT no fue estadísticamente significativa; la mediana de la supervivencia general en el brazo de placebo fue de 10.4 meses (IC del 95%, 8.7 a 12.7) y fue de 11.9 meses (IC del 95%, 10.7 a 15.1) en el brazo de VOTRIENT; HR = 0.82 (IC del 97.87%: 0.59 a 1.14, p = 0.156).

INFORMACIÓN PRECLÍNICA DE SEGURIDAD

Carcinogénesis, mutagénesis deterioro de la fertilidad



Ref. MT308234/11Reg. I.S.P. N° F-18019/10
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VOTRIENT COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 400 mg

Aunque no se han realizado estudios de carcinogenicidad definitivos con **VOTRIENT**, los ratones que recibieron 1.000 mg/kg/día (aproximadamente 1,5 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 ≥ 10 mg/kg/día (aproximadamente 0,2 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 ≥ 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 0,6; 1,4 y 0,9 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 ≥ 100 mg/kg/día (aproximadamente 0,5 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 ≥ 30 mg/kg/día (aproximadamente 0,4 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 ≥ 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 ≥ 30 mg/kg/día (aproximadamente 0,007 veces la exposición clínica humana con base en el ABC), mientras que el peso fetal se redujo en dosis ≥ 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 disrupción de las vías de señalización del VEGF.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

Ref. MT308234/11Reg. I.S.P. N° F-18019/10
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VOTRIENT COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 400 mg

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 0,06 0.6 veces la exposición clínica humana, respectivamente.

En los estudios de toxicidad juvenil, cuando a las ratas se les dosificó desde el día 9 post-parto hasta el día 21 post-parto (lo que corresponde a un rango de edad humana de menos de 2 años), pazopanib causó mortalidades y crecimiento/maduración anormal de órganos incluyendo el riñón, pulmón, hígado y corazón, a una dosis de aproximadamente 0.1 veces la exposición clínica con base en el AUC (área bajo la curva) en adultos. Cuando las ratas fueron dosificadas desde el día 21 post-parto al día 62 post-parto (lo que corresponde a un rango de edad humana mayor de 2 años), los hallazgos toxicológicos fueron similares a los de las ratas adultas a exposiciones comparables con cambios en los huesos, tráquea, dientes, glándulas adrenales, páncreas, estómago, duodeno, nódulo linfático, glándula mamaria masculina y órganos reproductivos. Los pacientes pediátricos humanos tienen un mayor riesgo de desarrollar efectos en los huesos y dientes en comparación con los adultos, ya que estos cambios, incluyendo extremidades más cortas, estuvieron presentes en las ratas jóvenes a ≥ 10 mg/kg/día (igual a aproximadamente 0.1-0.2 veces la exposición clínica con base en el ABC en adultos) (véase Advertencias y Precauciones).

DATOS FARMACÉUTICOS

Lista de excipientes

Núcleo del comprimido – 200 mg y 400 mg

~~Estearato de magnesio, celulosa microcristalina, povidona (K20), glicolato de almidón sódico.~~ **(Según lo autorizado en el registro sanitario)**

Recubrimiento pelicular del comprimido de 200 mg (Opadry rosa)

~~Hipromelosa, óxido de hierro rojo (E172), macrogol/PEG 400, polisorbato 80, dióxido de titanio (E171).~~ **(Según lo autorizado en el registro sanitario)**

Recubrimiento pelicular del comprimido de 400 mg (Opadry blanco)

~~Hipromelosa, macrogol/PEG 400, polisorbato 80, dióxido de titanio (E171).~~ **(Según lo autorizado en el registro sanitario)**

Incompatibilidades

No existen incompatibilidades conocidas.

Vida útil

La fecha de vencimiento se encuentra indicada en el envase.

Ref. MT308234/11Reg. I.S.P. N° F-18019/10
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VOTRIENT COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 400 mg

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.

Comprimido de 400 mg – Frascos de polietileno de alta densidad (HDPE) con cierres de polipropileno a prueba de niños.

Instrucciones de uso/manipulación

No existe información relevante.

Versión número: ~~GDS-04/IP1-04~~-GDS06/IP106

GlaxoSmithKline

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

