

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

VOTRIENT COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 200 mg

REF: MT381261/12

REG. ISP N° F-18018/10

VOTRIENT
Comprimidos recubiertos

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

Carcinoma de Células Renales (RCC)

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

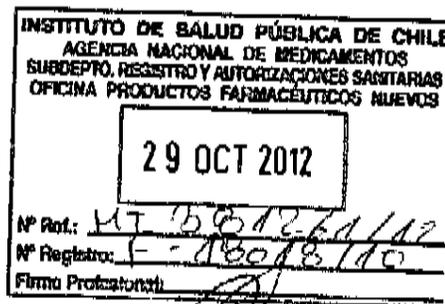
Sarcoma de Partes Blandas (SPB)

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.

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.



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VOTRIENT COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 200 mg

REF: MT381261/12

REG. ISP N° F-18018/10

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 con agua, sin triturar o fraccionar el comprimido. (*Véase Farmacocinética*).

Si se omite una dosis, no debe tomarse si faltan menos de 12 horas para la dosis siguiente.

Modificaciones de la dosis

Las modificaciones a las dosis, ya sea un aumento o reducción, deben hacerse en incrementos progresivos de 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 AUC 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.

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*)

• Insuficiencia hepática

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

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

VOTRIENT COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 200 mg

REF: MT381261/12

REG. ISP N° F-18018/10

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*)

• 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

Efectos hepáticos: Durante la utilización de *VOTRIENT*, 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 séricas (ALT, AST) y bilirrubina sérica (consulte la sección *Reacciones adversas*). En la mayoría de los casos se han reportado elevaciones aisladas en los niveles de ALT y AST, sin incrementos concomitantes en los niveles de fosfatasa alcalina o bilirrubina. La gran mayoría de todas las elevaciones de transaminasas (más de 90%) 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

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VOTRIENT COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 200 mg

REF: MT381261/12

REG. ISP N° F-18018/10

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 >3 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 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.

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 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 >150 o presión sanguínea diastólica ≥ 100 mm Hg) se produce en fase temprana durante el tratamiento con *VOTRIENT* (aproximadamente el 40% de los casos ocurre antes del

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

VOTRIENT COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 200 mg

REF: MT381261/12

REG. ISP N° F-18018/10

noveno día y aproximadamente el 90% ocurrió en las primeras 18 semanas). **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 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 Torsades 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 trombóticos 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 trombóticos o que hayan tenido un evento trombótico 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

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VOTRIENT COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 200 mg

REF: MT381261/12

REG. ISP N° F-18018/10

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* debe emplearse con precaución en pacientes con un riesgo significativo de hemorragia.

Perforaciones y fistulas gastrointestinales: En estudios clínicos con *VOTRIENT*, se han producido eventos de perforaciones o fistulas 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 fistulas 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.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

VOTRIENT COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 200 mg

REF: MT381261/12

REG. ISP N° F-18018/10

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.

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: Debe evitarse el tratamiento concomitante con inhibidores potentes de CYP3A4, glicoproteína P (P-gp) o proteína de resistencia de cáncer de mama (BCRP por sus siglas en Inglés) debido al riesgo de aumento de la exposición a pazopanib (véase *Interacciones*). Debe tenerse en cuenta la selección de productos medicinales concomitantes con mínimo o sin potencial para inhibir CYP3A4, P-gp o BCRP.

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 P-gp, BCRP: Pazopanib es un sustrato para CYP3A4, P-gp y BCRP: La administración concomitante de pazopanib (400 mg una vez al día) con el inhibidor potente de CYP3A4 y P-gp, ketoconazol (400 mg una vez al día) durante 5 días consecutivos, resultó en un 66 % y 45 % de aumento del AUC₍₀₋₂₄₎ y C_{max}, respectivamente, de pazopanib, en comparación con la administración de pazopanib solo (400 mg una vez al día por 7 días). La C_{max} y el AUC de pazopanib aumentaron menos cuando se administraron aumentos proporcionales de dosis de 50 mg a 2000 mg. Por lo tanto, una dosis reducida de 400 mg pazopanib una vez al día en presencia de un inhibidor potente de CYP3A4 resultará, en la mayoría de los pacientes, en una exposición sistémica similar a la observada después de la administración de 800 mg de pazopanib solo una vez al día. Sin embargo, algunos pacientes pueden presentar una mayor exposición al pazopanib a la observada después de la administración de pazopanib solo.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VOTRIENT COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 200 mg

REF: MT381261/12

REG. ISP N° F-18018/10

~~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 $ABC_{(0-24)}$ y la $C_{máx}$, respectivamente.~~

La coadministración de **VOTRIENT** con otros 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.

Debe evitarse el uso concomitante de pazopanib con un potente inhibidor de CYP3A4. Si no hay disponible una alternativa medicamentosa aceptable al inhibidor potente de CYP3A4, debe reducirse la dosis de pazopanib a 400 mg al día durante la administración concomitante (véase véase Advertencias y Precauciones). Debe considerarse reducción adicional de la dosis si se observan eventos adversos posiblemente relacionados con el medicamento.

~~Por ende, Se debe evitar la combinación de inhibidores fuertes de **P-gp o BCRP** del CYP3A4 o se debe recomendar un medicamento concomitante alternativo con un poder de inhibición mínimo o nulo de **P-gp o BCRP** 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 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.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

VOTRIENT COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 200 mg

REF: MT381261/12

REG. ISP N° F-18018/10

VOTRIENT produjo un aumento de aproximadamente 30% en la media del ABC y la $C_{m\acute{a}x}$ 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 $C_{m\acute{a}x}$ 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**.

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 $C_{m\acute{a}x}$. Por ende, **VOTRIENT** debe administrarse por lo menos 1 hora antes o 2 horas después de una comida (consulte la sección *Dosificación y administración*).

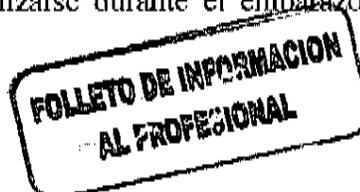
Embarazo y lactancia

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



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VOTRIENT COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 200 mg

REF: MT381261/12

REG. ISP N° F-18018/10

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.

Reacciones adversas

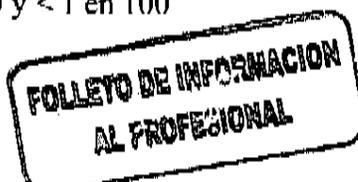
Se evaluó la seguridad y eficacia de *VOTRIENT* en carcinoma de células renales (RCC) en un estudio multicéntrico, controlado con placebo, doble ciego y aleatorizado. Los pacientes con RCC localmente avanzado se aleatorizaron para que recibieran *VOTRIENT* 800 mg una vez al día (N=290) o placebo (N=145). 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



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**VOTRIENT COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 200 mg**

REF: MT381261/12

REG. ISP N° F-18018/10

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
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 cardíacos		
Disfunción cardíaca (tal como una disminución en la fracción de eyección e insuficiencia cardíaca congestiva)*	Poco común	Común
Bradicardia (asintomática)†	Muy común	Muy común
Infarto de miocardio*	Poco común	Común
Isquemia miocárdica	Común	♦
Prolongación del intervalo QT*	Común	Común
Torsades de Pointes*	Poco común	♦

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VOTRIENT COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 200 mg

REF: MT381261/12

REG. ISP N° F-18018/10

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		
Dolor abdominal	Muy común	Muy común
Diarrea	Muy común	Muy común
Dispepsia	Común	Común
Perforación gastrointestinal*	Poco común	♦
Fistula gastrointestinal*	Poco común	Poco común
Elevaciones en la lipasa	Común	♦
Náusea	Muy común	Muy común
Estomatitis	♦	Muy común
Vómito	Muy común	Muy común
Trastornos hepatobiliares		
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

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**VOTRIENT COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 200 mg**

REF: MT381261/12

REG. ISP N° F-18018/10

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
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.

† - Basado en la medición de la frecuencia cardíaca (< 60 latidos por minuto) más que en reportes de eventos adversos. La bradicardia sintomática ha sido raramente identificada basándose en una revisión de la base de datos de seguridad de pazopanib.

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 CTCAE.

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						

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VOTRIENT COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 200 mg

REF: MT381261/12

REG. ISP N° F-18018/10

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 anomalías 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	<i>VOTRIENT</i> (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						
ALKP elevada	32	3	0	23	<1	0
ALT elevada	46	8	2	18	2	<1

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VOTRIENT COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 200 mg

REF: MT381261/12

REG. ISP N° F-18018/10

Mecanismo de acción

VOTRIENT es un potente inhibidor tirosina cinasa (ITK) multi-objetivo oral ~~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*).

La administración de un comprimido triturado (molido) de pazopanib de 400 mg aumentó el $AUC_{(0-72)}$ en 46% y la $C_{m\acute{a}x}$ aproximadamente dos veces y disminuyó el $t_{m\acute{a}x}$ 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 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



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VOTRIENT COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 200 mg

REF: MT381261/12

REG. ISP N° F-18018/10

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 vida 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 841,8 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$, rango de 600,4-1.078), es similar a la mediana en pacientes sin insuficiencia hepática (49,4 $\mu\text{g/ml}$, rango de 17,1-85,7 y 888,2 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$, rango de 345,5-1.482) (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 $\mu\text{g/ml}$, rango de 6,4-32,9) y $AUC_{(0-24)}$ (350,0 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$, 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



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VOTRIENT COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 200 mg

REF: MT381261/12

REG. ISP N° F-18018/10

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 INF α .

El 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.

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).

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**VOTRIENT COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 200 mg**

REF: MT381261/12

REG. ISP N° F-18018/10

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

Criterios de valoración/ Población del estudio	<i>VOTRIENT</i>	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: 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. La mediana de los resultados de supervivencia global (OS, por sus siglas en inglés) en el análisis final de supervivencia 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.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VOTRIENT COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 200 mg

REF: MT381261/12

REG. ISP N° F-18018/10

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 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.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**VOTRIENT COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 200 mg**

REF: MT381261/12

REG. ISP N° F-18018/10

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

Crterios de Valoración/Población del Estudio	<i>VOTRIENT</i>	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	< 0,001
Tasa de Respuesta (CR + PR)	4 (2,3; 7,9)	0 (0,0; 3,0)	(0,26;0,48)	-
% (95 % CI)			-	-
Duración de la respuesta	38,9			
Mediana (semanas) (95 % CI)	(16,7;40,0)	-	-	-
PFS(Sobrevida libre de progresión) Leiomiomasarcoma	N = 109	N = 49		
Mediana (semanas)	20,1	8,1	0,37	< 0,001
Sarcoma sinovial	N = 25	N = 13	(0,23;0,60)	
Mediana (semanas)	17,9	4,1		0,005
'Otros' SPB	N = 112	N = 61		
Mediana (semanas)	20,1	4,3	0,43	< 0,001
			(0,19;0,98)	
			0,39	
			(0,25;0,60)	

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).

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VOTRIENT COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 200 mg

REF: MT381261/12

REG. ISP N° F-18018/10

INFORMACIÓN PRECLÍNICA DE SEGURIDAD

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 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*).



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

VOTRIENT COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 200 mg

REF: MT381261/12

REG. ISP N° F-18018/10

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.

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 0,6 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 (K30), glicolato de almidón sódico.~~ Según última fórmula aprobada por resolución de registro sanitario.

Recubrimiento pellicular del comprimido de 200 mg (Opadry rosa)

Según última fórmula aprobada por resolución de registro sanitario.

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

Recubrimiento pellicular del comprimido de 400 mg (Opadry blanco)

Según última fórmula aprobada por resolución de registro sanitario.



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VOTRIENT COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 200 mg

REF: MT381261/12

REG. ISP N° F-18018/10

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.

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: GDS07/IP107

Fabricado por Glaxo Operations U.K.

GlaxoSmithKline

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**