

Departamento de Registro Farmacéutico

VOTRIENT®

(pazopanib)

200 mg y 400 mg, comprimidos recubiertos

Prospecto internacional

Autor del IPL:	Lalitha Tholeti
Autor de la CDS:	Rajitha Boru
Aprobación por GLC:	18 de mayo de 2021
Fecha de entrada en vigor:	3 de junio de 2021
N.º de referencia (SLC):	2021-PSB/GLC-1201-e y 2021-PSB/GLC-1215-s
Versión del documento:	Última

VOTRIENT®

Agentes antineoplásicos, inhibidor de tirosina-kinasas.

DESCRIPCIÓN Y COMPOSICIÓN

Forma farmacéutica

Comprimido recubierto.

Sustancia activa

Cada comprimido de 200 mg contiene 216,7 mg de clorhidrato de pazopanib, en cantidad equivalente a 200 mg de pazopanib (base libre).

Cada comprimido de 400 mg contiene 433,4 mg de clorhidrato de pazopanib, en cantidad equivalente a 400 mg de pazopanib (base libre).

Excipientes

Núcleo del comprimido

Estearato de magnesio, celulosa microcristalina, povidona (K30), carboximetilalmidón de sodio.

Recubrimiento del comprimido

EE. UU. y Canadá, 200 mg (Opadry gris): hipromelosa, óxido de hierro negro (E172), macrogol/PEG 400, polisorbato 80, dióxido de titanio (E171).

200 mg (Opadry rosa): hipromelosa, óxido de hierro rojo (E172), macrogol/PEG 400, polisorbato 80, dióxido de titanio (E171).

400 mg (Opadry blanco): hipromelosa, macrogol/PEG 400, polisorbato 80, dióxido de titanio (E171).

INDICACIONES

Carcinoma de células renales (CCR)

Votrient está indicado para el tratamiento del carcinoma de células renales avanzado o metastásico.

Sarcoma de partes blandas (SPB)

Votrient está indicado para el tratamiento de pacientes con sarcoma de partes blandas avanzado que han recibido tratamiento previo con quimioterapia.

En la población del ensayo de fase III se excluyó a los pacientes con un tumor del estroma gastrointestinal (TEGI) o un sarcoma adipocítico de partes blandas (SAPB).

POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

Posología

Población destinataria general

La dosis recomendada de Votrient es de 800 mg por vía oral una vez al día (véase Modo de administración).

Modificaciones posológicas

La modificación de la dosis, ya sea un aumento o una reducción, debe hacerse en escalones de 200 mg y de forma gradual en función de la tolerabilidad de cada paciente para poder tratar las reacciones adversas. La dosis diaria de Votrient no debe superar los 800 mg.

Poblaciones especiales

Disfunción renal

No se espera que la disfunción renal afecte de forma clínicamente significativa la farmacocinética de Votrient, dada la escasa excreción renal de la sustancia activa y de sus metabolitos (véase el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA - Farmacocinética - Eliminación). No se prevé que la disfunción renal altere la exposición al pazopanib, por lo que no es necesario ajustar la dosis de los pacientes con depuración de creatinina ≥ 30 ml/min. No se han llevado a cabo estudios de Votrient en pacientes con disfunción renal severa ni en pacientes en hemodiálisis o diálisis peritoneal, por lo que no se recomienda utilizar Votrient en estos pacientes.

Disfunción hepática

No se ha confirmado definitivamente la seguridad ni la farmacocinética de Votrient en pacientes con disfunción hepática preexistente (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

No es preciso ajustar la dosis de los pacientes con disfunción hepática leve, determinada por las cifras de alanina-transaminasa (ALT) y bilirrubina (véase el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA).

Debe reducirse la dosis de Votrient a 200 mg al día en los pacientes con disfunción hepática moderada (véase el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA).

No existen suficientes datos en pacientes con disfunción hepática severa (bilirrubina total más del triple del límite superior de la normalidad [$>3 \times$ LSN], independientemente de la concentración de ALT); por lo tanto, no se recomienda usar Votrient en estos pacientes.

Pacientes pediátricos (menores de 18 años)

No se recomienda el uso de Votrient en niños y adolescentes menores de 18 años (véanse los apartados ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES y DATOS SOBRE TOXICIDAD PRECLÍNICA).

Pacientes geriátricos (mayores de 65 años)

No es necesario ajustar la dosis, la frecuencia de administración ni la vía de administración en los pacientes mayores de 65 años.

Modo de administración

Votrient debe administrarse sin alimentos al menos una hora antes o dos horas después de una comida (véanse los apartados INTERACCIONES y FARMACOLOGÍA CLÍNICA). El comprimido de Votrient debe tomarse entero con agua y no debe partirse ni triturarse (véase el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA - Farmacocinética). Si se ha omitido una dosis, no debe tomarse si quedan menos de 12 horas para la siguiente.

CONTRAINDICACIONES

Ninguna.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Efectos hepáticos

Se han comunicado casos de insuficiencia hepática (algunos mortales) durante el uso de Votrient. En los ensayos clínicos con Votrient se ha observado un aumento de las transaminasas séricas (ALT, aspartato-transaminasa [AST]) y de la bilirrubina (véase el apartado REACCIONES ADVERSAS). En la mayoría de los casos se han notificado aumentos aislados de la ALT y la AST sin ningún aumento simultáneo de la fosfatasa alcalina (FAL) ni de la bilirrubina. Los pacientes mayores de 60 años pueden presentar un riesgo mayor de ALT $>3 \times$ LSN. Los pacientes portadores del alelo *HLA-B*57:01* también corren un mayor riesgo de aumento de la ALT asociado a la administración de Votrient. Debe vigilarse la función hepática de todos los pacientes tratados con Votrient, independientemente de su genotipo o su edad (véase el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA). La gran mayoría (más del 90%) de todos los aumentos de las transaminasas de cualquier grado tuvieron lugar durante las primeras 18 semanas. Los grados se basan en la versión 3 de los Criterios Terminológicos Comunes para la Clasificación de Eventos Adversos (CTCAE) del *National Cancer Institute* (NCI) estadounidense.

Se deben efectuar pruebas de la función hepática en el suero antes de comenzar el tratamiento con Votrient, en las semanas 3, 5, 7 y 9, y luego en los meses 3 y 4, más las pruebas adicionales que estén clínicamente indicadas. Se deben seguir efectuando pruebas periódicamente después del mes 4.

Se indican las siguientes directrices para los pacientes con valores iniciales de bilirrubina total $\leq 1,5 \times$ LSN y AST y ALT $\leq 2 \times$ LSN.

- Los pacientes con aumentos aislados de la ALT entre $3 \times$ LSN y $8 \times$ LSN pueden seguir recibiendo Votrient con un seguimiento semanal de la función hepática hasta que la ALT vuelva al grado 1 CTCAE o a los valores iniciales.
- Debe interrumpirse el tratamiento con Votrient en los pacientes con concentraciones de ALT $>8 \times$ LSN hasta que los valores vuelvan al grado 1 CTCAE o a los valores iniciales. Si se considera que el posible beneficio de reanudar el tratamiento con Votrient justifica

el riesgo de hepatotoxicidad, hay que reanudar el tratamiento con Votrient a una dosis reducida de 400 mg una vez al día y efectuar pruebas de la función hepática en el suero cada semana durante 8 semanas (véase el apartado POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN). Si después de reanudar el tratamiento con Votrient se vuelven a registrar aumentos de la ALT $>3 \times$ LSN, será necesario suspender el tratamiento de forma permanente.

- Si se producen aumentos de la ALT $>3 \times$ LSN de forma concurrente con aumentos de la bilirrubina $>2 \times$ LSN, es necesario suspender definitivamente la administración de Votrient. Debe hacerse un seguimiento de los pacientes hasta que los valores vuelvan al grado 1 CTCAE o a los valores iniciales. Votrient es un inhibidor de la enzima UGT1A1. Podría producirse hiperbilirrubinemia indirecta (no conjugada) leve en los pacientes con síndrome de Gilbert. Los pacientes que solo tienen una hiperbilirrubinemia indirecta leve, un síndrome de Gilbert presunto o confirmado y un aumento de la ALT $>3 \times$ LSN deben tratarse siguiendo las recomendaciones descritas para los casos de aumentos aislados de la ALT.

El uso simultáneo de Votrient y simvastatina aumenta el riesgo de aumentos de la ALT (véase el apartado INTERACCIONES) y debe aplicarse con precaución y con un estricto seguimiento.

Dejando de lado la recomendación de que los pacientes con disfunción hepática leve reciban tratamiento con 800 mg de Votrient una vez al día y de reducir la dosis inicial de los pacientes con disfunción hepática moderada a 200 mg al día, no se ha formulado ninguna otra directriz de modificación de la dosis en función de los resultados de las pruebas de la función hepática en el suero durante el tratamiento para los pacientes con disfunción hepática preexistente.

Hipertensión arterial

En los ensayos clínicos con Votrient se han registrado casos de hipertensión, entre ellos crisis hipertensivas. Es preciso estabilizar adecuadamente la tensión arterial antes de empezar el tratamiento con Votrient. Hay que hacer un seguimiento de la hipertensión de los pacientes poco después de empezar el tratamiento (no más tarde de una semana después de que comiencen a recibir Votrient) y con regularidad a partir de entonces para asegurarse de que la tensión arterial se estabiliza, y los pacientes deben recibir rápidamente el tratamiento antihipertensor de referencia combinándolo con una reducción de la dosis de Votrient o la suspensión de su administración, en función de las circunstancias clínicas (véanse los apartados POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN y REACCIONES ADVERSAS). La hipertensión (tensión arterial sistólica ≥ 150 mmHg o tensión arterial diastólica ≥ 100 mmHg) aparece en las primeras fases del tratamiento con Votrient (aproximadamente el 40% de los casos se presentaron el día 9 y en torno al 90% tuvieron lugar durante las primeras 18 semanas). Debe suspenderse el tratamiento con Votrient si existen indicios de crisis hipertensiva o si la hipertensión es severa y persiste a pesar de administrar un tratamiento antihipertensor y de reducir la dosis de Votrient.

Síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR)

Se han comunicado casos de SEPR (también conocido como «síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible» o SLEPR) asociados a Votrient. Este síndrome puede presentarse con cefalea, hipertensión, convulsiones, letargo, confusión, ceguera y otras alteraciones visuales y

neurológicas y puede llegar a ser mortal. Debe suspenderse definitivamente la administración de Votrient en los pacientes que presenten SEPR.

Enfermedad pulmonar intersticial (EPI)/neumonitis

Se ha notificado la aparición de EPI, que puede ser mortal, asociada al uso de Votrient (véase el apartado REACCIONES ADVERSAS). Debe vigilarse a los pacientes por si presentaran síntomas pulmonares indicativos de EPI o neumonitis; y Votrient debe suspenderse si los pacientes manifiestan estos trastornos.

Disfunción cardíaca

En los ensayos clínicos con Votrient se han registrado casos de disfunción cardíaca, como la insuficiencia cardíaca congestiva y la reducción de la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo (FEVI). En un ensayo aleatorizado en el que se comparó Votrient con el sunitinib en pacientes con CCR que disponían de mediciones iniciales y de un seguimiento de la FEVI se observó disfunción miocárdica en el 13% (47 de 362) de los pacientes del grupo de Votrient frente al 11% (42 de 369) de los pacientes del grupo del sunitinib. Se detectó una insuficiencia cardíaca congestiva en el 0,5% de los pacientes de cada grupo de tratamiento. En el ensayo clínico de fase III en pacientes con SPB se informó de la aparición de insuficiencia cardíaca congestiva en 3 de los 240 pacientes (el 1%). En este ensayo se observaron reducciones de la FEVI en los pacientes que disponían de una medición posinicial en el 11% (16 de 142) de los pacientes del grupo de Votrient en comparación con el 5% (2 de 40) del grupo del placebo. Catorce de los 16 pacientes del grupo de Votrient presentaron hipertensión concurrente que pudo haber exacerbado la disfunción cardíaca en los pacientes en riesgo (p. ej., los que habían recibido un tratamiento previo con antraciclinas) al aumentar la poscarga. La tensión arterial debe vigilarse y tratarse de inmediato (en caso de hipertensión) con un tratamiento antihipertensor combinado con una modificación simultánea de la dosis de Votrient (se debe interrumpir y reanudar el tratamiento con una dosis menor de Votrient según el criterio clínico). Es preciso supervisar atentamente a los pacientes para detectar posibles síntomas y signos de insuficiencia cardíaca congestiva. Se recomienda determinar al inicio y luego a intervalos periódicos la FEVI en los pacientes susceptibles de padecer una disfunción cardíaca.

Prolongación del intervalo QT y *torsade de pointes*

En los ensayos clínicos con Votrient se han registrado casos de prolongación del intervalo QT o de *torsade de pointes* (véase el apartado REACCIONES ADVERSAS). Votrient debe emplearse con precaución en pacientes con antecedentes de prolongación del intervalo QT, en pacientes que reciben antiarrítmicos u otros fármacos que pueden prolongar el intervalo QT y en pacientes aquejados de una cardiopatía preexistente. Se recomienda un registro inicial y periódico de los electrocardiogramas y mantener los electrolitos (calcio, magnesio y potasio) dentro del intervalo normal de valores.

Accidentes trombóticos arteriales

En los ensayos clínicos con Votrient se observaron infartos de miocardio, anginas de pecho, ictus isquémicos y accidentes isquémicos transitorios (véase el apartado REACCIONES ADVERSAS). Se han observado casos mortales. Votrient debe utilizarse con precaución en los pacientes más propensos a sufrir eventos trombóticos o que tengan antecedentes de trombosis. Votrient no se ha estudiado en pacientes que habían sufrido uno de esos eventos en los 6 meses

precedentes. Es necesario tomar una decisión terapéutica basándose en la valoración de los riesgos y los beneficios para el paciente.

Episodios tromboembólicos venosos

En los ensayos clínicos con Votrient se han registrado episodios tromboembólicos venosos que incluyeron trombosis venosas y embolias pulmonares mortales. La incidencia fue mayor en la población con SPB (el 5%) que en la población con CCR (el 2%).

Microangiopatía trombótica (MAT)

Se han comunicado casos de MAT en los ensayos clínicos con Votrient, tanto en monoterapia como en combinación con bevacizumab o topotecán (véase el apartado REACCIONES ADVERSAS). Debe suspenderse definitivamente la administración de Votrient en los pacientes que presenten MAT. Se ha observado la reversión de los efectos de la MAT tras la suspensión del tratamiento. No está indicado el uso combinado de Votrient con otros medicamentos.

Eventos hemorrágicos

En los ensayos clínicos con Votrient se han comunicado eventos hemorrágicos (véase el apartado REACCIONES ADVERSAS). Se registraron eventos hemorrágicos mortales. Votrient no se ha estudiado en pacientes con antecedentes de hemoptisis, de hemorragia cerebral o de hemorragia gastrointestinal clínicamente significativa en los 6 meses precedentes. Votrient debe emplearse con precaución en los pacientes con riesgo significativo de sufrir una hemorragia.

Aneurismas y disecciones arteriales

Se han notificado disecciones arteriales y aneurismas en relación con inhibidores de la vía del VEGF, incluido Votrient (véase el apartado REACCIONES ADVERSAS). El uso de inhibidores de la vía del VEGF en pacientes con o sin hipertensión puede favorecer la formación de aneurismas o disecciones arteriales. Antes de iniciar el tratamiento con Votrient, se debe evaluar atentamente este riesgo en pacientes con factores de riesgo como hipertensión o antecedentes de aneurisma.

Perforaciones y fistulas gastrointestinales

En los ensayos clínicos con Votrient se han registrado casos de perforación o fistulas gastrointestinales (véase el apartado REACCIONES ADVERSAS). Algunos de los casos de perforación fueron mortales. Votrient debe emplearse con precaución en los pacientes propensos a sufrir perforaciones o fistulas gastrointestinales.

Cicatrización de las heridas

No se han llevado a cabo estudios formales del efecto de Votrient sobre la cicatrización de las heridas. Dado que los inhibidores del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) pueden afectar la cicatrización de las heridas, debe interrumpirse el tratamiento con Votrient como mínimo 7 días antes de una intervención quirúrgica programada. La decisión de reanudar el tratamiento con Votrient después de la intervención quirúrgica debe basarse en la valoración clínica de la cicatrización adecuada de las heridas. Debe suspenderse la administración de Votrient en los pacientes con dehiscencia de heridas.

Hipotiroidismo

En los ensayos clínicos con Votrient se han registrado casos de hipotiroidismo (véase el apartado REACCIONES ADVERSAS). Se recomienda efectuar un seguimiento proactivo de la función tiroidea.

Proteinuria

En los ensayos clínicos con Votrient se han notificado casos de proteinuria (véase el apartado REACCIONES ADVERSAS). Se recomienda efectuar análisis de orina al inicio del tratamiento y de forma periódica durante el mismo, y debe hacerse un seguimiento de los pacientes para detectar posibles signos de agravamiento de la proteinuria. Debe suspenderse la administración de Votrient si el paciente presenta síndrome nefrótico.

Síndrome de lisis tumoral (SLT)

En pacientes tratados con Votrient se han descrito casos de SLT, incluidos casos mortales (véase el apartado REACCIONES ADVERSAS). Los pacientes que generalmente presentan riesgo de padecer SLT son aquellos con tumores de crecimiento acelerado, una gran masa tumoral, disfunción renal o deshidratación. Antes de iniciar el tratamiento con Votrient se debe considerar la adopción de medidas preventivas, como el tratamiento de niveles elevados de ácido úrico o la hidratación intravenosa. Se debe vigilar estrechamente a los pacientes en riesgo y tratarlos según proceda clínicamente.

Infecciones

Se han descrito infecciones graves (con o sin neutropenia), que en algunos casos fueron mortales.

Combinación con otros tratamientos antineoplásicos sistémicos

Los ensayos clínicos de Votrient en combinación con pemetrexed (cáncer de pulmón de células no pequeñas [CPCNP]), lapatinib (cáncer de cuello uterino) o pembrolizumab (carcinoma de células renales avanzado) se concluyeron de forma prematura debido a la preocupación sobre el aumento de toxicidad y/o mortalidad, y no se ha establecido una pauta posológica combinada segura y efectiva para estos tratamientos combinados. No está indicado el uso combinado de Votrient con otros medicamentos antineoplásicos.

Toxicidad en crías de animales

Debido a que el mecanismo de acción de Votrient puede afectar en gran medida el crecimiento y la maduración de los órganos durante el desarrollo posnatal temprano (véase el apartado DATOS SOBRE TOXICIDAD PRECLÍNICA), Votrient no debe administrarse a niños menores de 2 años.

Embarazo

Los estudios realizados en animales han evidenciado toxicidad para la función reproductora (véase el apartado EMBARAZO).

De acuerdo con los estudios de reproducción animal y su mecanismo de acción, Votrient puede causar daño fetal cuando se administra a embarazadas. Se debe advertir a las embarazadas sobre el posible riesgo para el feto. Es preciso informar a las mujeres con capacidad de procrear de

que deben evitar el embarazo mientras estén en tratamiento con Votrient (véanse los apartados EMBARAZO y MUJERES Y VARONES CON CAPACIDAD DE PROCREAR).

Interacciones

Debido al posible aumento de la exposición a Votrient, debe evitarse el tratamiento concomitante con inhibidores potentes de la isoenzima CYP3A4, la glucoproteína P (gpP) o la proteína de resistencia farmacológica en el cáncer de mama (BCRP) (véase el apartado INTERACCIONES). Se debe pensar en elegir medicamentos concomitantes alternativos que inhiban mínimamente o que no inhiban en absoluto la CYP3A4, la gpP o la BCRP.

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil toxicológico

La seguridad y la eficacia de Votrient contra el CCR se han investigado en un estudio multicéntrico aleatorizado, con doble enmascaramiento y comparativo con placebo. Se aleatorizó a los pacientes con CCR localmente avanzado o metastásico para recibir 800 mg de Votrient una vez al día ($N=290$) o el placebo ($N=145$). La mediana de duración del tratamiento fue de 7,4 meses en el grupo de Votrient y de 3,8 meses en el grupo del placebo.

La seguridad y la eficacia de Votrient contra el SPB se han investigado en un estudio multicéntrico aleatorizado, con doble enmascaramiento y comparativo con placebo. Los pacientes ($N=369$) con SPB avanzado que hubiesen recibido un tratamiento previo con antraciclinas o que no fuesen aptos para dicho tratamiento fueron aleatorizados para recibir 800 mg de Votrient una vez al día ($N=246$) o el placebo ($N=123$). La mediana de duración del tratamiento fue de 4,5 meses en el grupo de Votrient y de 1,9 meses en el grupo del placebo. Las reacciones adversas se enumeran a continuación por frecuencia y clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA.

Resumen tabulado de las reacciones adversas descritas en ensayos clínicos

Las reacciones adversas descritas en los ensayos clínicos (Tabla 1) se han ordenado según la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA. Además, la categoría de frecuencia correspondiente a cada reacción adversa se basa en la convención siguiente (CIOMS III): muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$, $< 1/10$); infrecuente ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); rara ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1000$); muy rara ($< 1/10\,000$).

Tabla 1 Reacciones adversas por frecuencia y clase de órgano, aparato o sistema, notificadas en los estudios del CCR (VEG105192) y el SPB (VEG110727)

Reacciones adversas	Clasificación por frecuencia	
	CCR $N = 290$	SPB $N = 240$
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)		
Dolor tumoral	♦	Muy frecuente
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		
Neutropenia	Frecuente	♦

Trombocitopenia	Frecuente	♦
Trastornos endocrinos		
Hipotiroidismo*	Frecuente	Frecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		
Apetito disminuido	Muy frecuente	Muy frecuente
Trastornos del sistema nervioso		
Mareos	♦	Muy frecuente
Disgeusia	Frecuente	Muy frecuente
Cefalea	Muy frecuente	Muy frecuente
Ictus isquémico*	Infrecuente	Infrecuente
Accidente isquémico transitorio*	Frecuente	♦
Hemorragia cerebral*	Infrecuente	Infrecuente
Trastornos psiquiátricos		
Insomnio	♦	Frecuente
Trastornos cardíacos		
Disfunción cardíaca (como una reducción de la fracción de eyección e insuficiencia cardíaca congestiva)*	Infrecuente	Frecuente
Bradicardia (asintomática)	Muy frecuente†	Muy frecuente†
Infarto de miocardio*	Infrecuente	Frecuente
Isquemia miocárdica*	Frecuente	♦
<i>Torsade de pointes</i> *	Infrecuente	♦
Trastornos vasculares		
Hipertensión*	Muy frecuente	Muy frecuente
Embolia venosa*	Frecuente	Frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Tos	♦	Muy frecuente
Disfonía	Frecuente	Frecuente
Disnea	♦	Muy frecuente
Neumotórax	♦	Frecuente
Epistaxis	Frecuente	Frecuente
Hemorragia pulmonar*	Infrecuente	Frecuente
Trastornos gastrointestinales		
Dolor abdominal	Muy frecuente	Muy frecuente
Diarrea	Muy frecuente	Muy frecuente
Dispepsia	Frecuente	Frecuente
Perforación gastrointestinal*	Infrecuente	♦
Fístula gastrointestinal*	Infrecuente	Infrecuente
Hemorragia gastrointestinal*	Frecuente	Frecuente
Náuseas	Muy frecuente	Muy frecuente
Estomatitis	♦	Muy frecuente
Vómitos	Muy frecuente	Muy frecuente

Trastornos hepatobiliares		
Función hepática anormal*	Frecuente	♦
Hiperbilirrubinemia*	Frecuente	Infrecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Alopecia	Frecuente	Muy frecuente
Piel seca	♦	Frecuente
Erupción exfoliativa	♦	Muy frecuente
Cambios de color del pelo	Muy frecuente	Muy frecuente
Trastorno de las uñas	♦	Frecuente
Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar	Frecuente	Muy frecuente
Erupción	Frecuente	Infrecuente
Despigmentación de la piel	Frecuente	Muy frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
Dolor musculoesquelético	♦	Muy frecuente
Mialgia	♦	Muy frecuente
Trastornos renales y urinarios		
Proteinuria*	Frecuente	Infrecuente
Hematuria	Frecuente	Infrecuente
Trastornos oculares		
Visión borrosa	♦	Frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración		
Astenia	Muy frecuente	Infrecuente
Dolor torácico*	Frecuente	Muy frecuente
Escalofríos	♦	Frecuente
Fatiga (cansancio)	Muy frecuente	Muy frecuente
Edema periférico	♦	Muy frecuente
Exploraciones complementarias		
Peso disminuido	Frecuente	Muy frecuente
Intervalo QT prolongado del electrocardiograma*	Frecuente	Frecuente
Lipasa elevada	Frecuente†	♦
Alanina-aminotransferasa elevada*	Muy frecuente	Frecuente
Aspartato-aminotransferasa elevada*	Muy frecuente	Frecuente

*Para más información, véase Advertencias y precauciones.

♦: No se consideró que el evento adverso guardase una relación causal con Votrient en el estudio clínico pivotal de esta indicación.

Nota: Los resultados de laboratorio que cumplieron los criterios CTCAE se registraron como eventos adversos si así los consideraba el investigador.

†: Frecuencia basada en la frecuencia cardíaca (<60 latidos por minuto) y no en los informes de eventos adversos. Una revisión de la base de datos de seguridad de Votrient permitió detectar casos esporádicos de bradicardia sintomática.

‡: En el CCR, la categoría de frecuencia se basa en los datos del estudio complementario VEG102616 de un solo grupo.

La neutropenia, la trombocitopenia y el síndrome de eritrodisestesia palmoplantar se observaron con más frecuencia en los pacientes de ascendencia asiática oriental.

En la Tabla 2 se presentan las anomalías analíticas que se produjeron en el 15% o más de los pacientes que recibieron Votrient en el estudio pivotal del CCR. Los grados se basan en los CTCAE del NCI.

Tabla 2 Anomalías analíticas seleccionadas que se produjeron en el 15% o más de los pacientes que recibieron Votrient y con más frecuencia que en el grupo del placebo (VEG105192)

	Votrient (N = 290)			Placebo (N = 145)		
	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
Bioquímicos						
Aumento de la ALT	53	10	2	22	1	0
Aumento de la AST	53	7	<1	19	<1	0
Aumento de la glucemia	41	<1	0	33	1	0
Aumento de la bilirrubina total	36	3	<1	10	1	<1
Reducción del fósforo	34	4	0	11	0	0
Reducción del calcio	33	1	1	26	1	<1
Reducción del sodio	31	4	1	24	4	1
Aumento del potasio	27	4	<1	23	5	0
Aumento de la creatinina	26	0	<1	25	<1	0
Reducción del magnesio	26	<1	1	14	0	0
Reducción de la glucemia	17	0	<1	3	0	0

En la Tabla 3 se presentan las anomalías analíticas que se produjeron en el 15% o más de los pacientes que recibieron Votrient en el estudio pivotal del SPB. Los grados se basan en los CTCAE del NCI.

Tabla 3 Anomalías analíticas seleccionadas que se produjeron en el 15% o más de los pacientes que recibieron Votrient y con más frecuencia que en el grupo del 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
Bioquímicos						
Aumento de la FAL	32	3	0	23	<1	0
Aumento de la ALT	46	8	2	18	2	<1
Aumento de la AST	51	5	3	22	2	0
Reducción de la albúmina	34	<1	0	21	0	0
Aumento de la glucemia	45	<1	0	35	2	0
Aumento de la bilirrubina total	29	1	0	7	2	0
Reducción del sodio	31	4	0	20	3	0
Aumento del potasio	16	1	0	11	0	0

Se han detectado las siguientes reacciones adversas tras la autorización de Votrient para uso comercial. Entre ellas figuran notificaciones espontáneas de casos y eventos adversos graves de estudios que siguen en curso, de estudios de farmacología clínica y de estudios exploratorios en indicaciones no autorizadas.

Tabla 4 Reacciones adversas identificadas tras la autorización para uso comercial

Infecciones e infestaciones	
<i>Frecuente</i>	Infecciones (con o sin neutropenia); véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
<i>Infrecuente</i>	Policitemia
<i>Infrecuente</i>	Microangiopatía trombótica (que abarca la púrpura trombocitopénica trombótica y el síndrome urémico hemolítico); véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES
Trastornos oculares	
<i>Infrecuente</i>	Desprendimiento de retina Desgarro retiniano
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
<i>De frecuencia desconocida</i>	Síndrome de lisis tumoral (incluidos casos mortales); véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES
Trastornos del sistema nervioso	
<i>Rara</i>	Síndrome de encefalopatía posterior reversible (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
<i>Rara</i>	EPI/neumonitis (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES)
Trastornos gastrointestinales	
<i>Frecuente</i>	Flatulencia
<i>Infrecuente</i>	Pancreatitis
Trastornos hepatobiliares	
<i>De frecuencia desconocida</i>	Insuficiencia hepática
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
<i>Muy frecuente</i>	Artralgia
<i>Frecuente</i>	Espasmos musculares
Trastornos vasculares	
<i>Rara</i>	Aneurismas y disecciones arteriales
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
<i>Infrecuente</i>	Úlcera cutánea
Exploraciones complementarias	
<i>Frecuente</i>	Aumento de la γ -glutamyl-transferasa

INTERACCIONES

Fármacos que inhiben o inducen la isoenzima 3A4 del citocromo P450 (CYP3A4)

Los estudios *in vitro* indicaron que el metabolismo oxidativo de Votrient en microsomas hepáticos humanos está mediado fundamentalmente por la CYP3A4 y, en mucho menor grado, por la CYP1A2 y la CYP2C8. Por lo tanto, los inhibidores y los inductores de la CYP3A4 pueden alterar el metabolismo de Votrient.

Inhibidores de la CYP3A4, la gpP y la BCRP

El pazopanib es un sustrato de la CYP3A4, la gpP y la BCRP.

La administración simultánea de Votrient (400 mg una vez al día) con ketoconazol (400 mg una vez al día), un inhibidor potente de la CYP3A4 y la gpP, durante 5 días consecutivos produjo un aumento del 66% del AUC₍₀₋₂₄₎ media y del 45% de la C_{máx} media del pazopanib en comparación con el pazopanib solo (400 mg una vez al día durante 7 días). La C_{máx} y el AUC del pazopanib aumentan de forma menos que proporcional a la dosis a medida que aumenta la dosis en todo el intervalo de 50 a 2000 mg. Por lo tanto, una reducción de la dosis a 400 mg de Votrient una vez al día en presencia de inhibidores potentes de la CYP3A4 resultará, en la mayoría de los pacientes, en una exposición sistémica similar a la que se observa después de administrar 800 mg de Votrient sin otro medicamento una vez al día. No obstante, algunos pacientes pueden presentar una exposición sistémica a Votrient superior a la observada tras administrar 800 mg de Votrient solo.

La administración conjunta de Votrient con otros inhibidores potentes de la familia de la CYP3A4 (p. ej., itraconazol, claritromicina, atazanavir, indinavir, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina y voriconazol) pueden aumentar las concentraciones de pazopanib. El jugo de pomelo (toronja) también puede aumentar las concentraciones plasmáticas de pazopanib.

La administración de 1500 mg de lapatinib, que es sustrato e inhibidor leve de la CYP3A4, la gpP y la BCRP, con 800 mg de Votrient provocó un aumento de entre el 50% y el 60% del AUC₍₀₋₂₄₎ media y la C_{máx} media de pazopanib en comparación con la administración de 800 mg de Votrient solo. La administración conjunta de pazopanib (Votrient) con un inhibidor de la CYP3A4, la gpP y la BCRP, como el lapatinib, causará un aumento de las concentraciones plasmáticas de pazopanib.

Debe evitarse la administración simultánea de Votrient con un inhibidor potente de la CYP3A4. Si no hay ninguna alternativa médica aceptable a la administración de un inhibidor potente de la CYP3A4, la dosis de Votrient debe reducirse a 400 mg al día durante su administración conjunta (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES). Puede contemplarse reducir nuevamente la dosis en caso de eventos adversos relacionados con el fármaco.

Debe evitarse la combinación de pazopanib con inhibidores potentes de la gpP o la BCRP o se debe elegir un medicamento concomitante alternativo que inhiba mínimamente o que no inhiba en absoluto la gpP o la BCRP.

Inductores de la CYP3A4

Los inductores de la CYP3A4, como la rifampicina, pueden reducir las concentraciones plasmáticas de pazopanib. Se recomienda escoger otro medicamento concomitante con un efecto inductor enzimático mínimo o nulo.

Efectos de Votrient en los sustratos del citocromo P450

Los estudios *in vitro* con microsomas hepáticos humanos demostraron que Votrient inhibe las enzimas CYP1A2, CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 y CYP2E1. La posibilidad de inducción de la CYP3A4 humana se demostró en un ensayo *in vitro* con el receptor X de pregnanos humano. En los estudios de farmacología clínica, donde se

administraron 800 mg de Votrient una vez al día, se demostró que Votrient no ejerce ningún efecto clínico significativo en la farmacocinética de la cafeína (sustrato analítico de la CYP1A2), la warfarina (sustrato analítico de la CYP2C9) ni el omeprazol (sustrato analítico de la CYP2C19) en los pacientes con cáncer. Votrient provocó un aumento de aproximadamente el 30% del AUC media y la $C_{\text{máx}}$ media del midazolam (sustrato analítico de la CYP3A4) y un incremento del 33% al 64% en el cociente entre las concentraciones urinarias de dextrometorfano y de dextrorfano tras la administración oral de dextrometorfano (sustrato analítico de la CYP2D6). La administración conjunta de 800 mg de Votrient una vez al día y de 80 mg/m² de paclitaxel (sustrato de la CYP3A4 y la CYP2C8) una vez a la semana provocó un aumento medio del 26% del AUC y del 31% de la $C_{\text{máx}}$ del paclitaxel.

Efectos de Votrient en otras enzimas y transportadores

En los estudios *in vitro* también se observó que Votrient es un inhibidor potente de la UGT1A1 y la OATP1B1 con una CI_{50} de 1,2 y 0,79 μM , respectivamente. Votrient puede aumentar las concentraciones de los medicamentos que se eliminan principalmente a través de la UGT1A1 y la OATP1B1.

Efecto del uso simultáneo de Votrient y la simvastatina

El uso simultáneo de Votrient con simvastatina aumenta la frecuencia de las elevaciones de la ALT. En los diversos estudios con Votrient en monoterapia, se notificó una ALT $>3 \times \text{LSN}$ en 126 de 895 pacientes (el 14%) que no usaron estatinas y en 11 de 41 pacientes (el 27%) que usaron concomitantemente simvastatina ($p = 0,038$). Si un paciente que recibe simvastatina de forma simultánea presenta aumentos de la ALT, es necesario aplicar las directrices posológicas de Votrient y suspender la administración de simvastatina (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES). No se dispone de datos suficientes para poder determinar el riesgo de la administración concomitante de otras estatinas con Votrient.

Interacciones con alimentos y bebidas

La administración de Votrient con una comida hiperlipídica o hipolipídica duplica prácticamente el AUC y la $C_{\text{máx}}$ del fármaco. Por lo tanto, Votrient debe administrarse al menos una hora antes o dos horas después de una comida (véanse los apartados POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN y FARMACOLOGÍA CLÍNICA).

Medicamentos que aumentan el pH gástrico

La administración simultánea de Votrient con esomeprazol reduce la biodisponibilidad del primero en aproximadamente el 40% (AUC y $C_{\text{máx}}$); hay que evitar la administración conjunta de Votrient con medicamentos que aumenten el pH gástrico.

EMBARAZO, LACTANCIA, MUJERES Y VARONES CON CAPACIDAD DE PROCREAR

Embarazo

Resumen de los riesgos

De acuerdo con los estudios de reproducción animal y su mecanismo de acción, Votrient puede causar daño fetal cuando se administra a embarazadas (véase el apartado FARMACOLOGÍA

CLÍNICA). No hay datos suficientes del uso de Votrient en embarazadas. En los estudios de toxicidad durante el desarrollo animal, la administración oral de pazopanib a ratas y conejas preñadas durante la organogénesis produjo efectos teratogénos y aborto con exposiciones sistémicas menores que la observada con la dosis humana máxima recomendada (DHMR) de 800 mg/d (basadas en el AUC). No debe usarse Votrient durante el embarazo, a menos que la situación clínica de la mujer requiera tratamiento con este fármaco. Se debe advertir a las embarazadas o a las mujeres con capacidad de procrear sobre el posible riesgo para el feto.

Datos en animales

En un estudio sobre fecundidad femenina y desarrollo embrionario temprano en ratas, se observaron pérdida posimplantacional, embrioletalidad y pesos corporales fetales disminuidos con dosis ≥ 10 mg/kg/d (aproximadamente 0,2 veces el AUC observado con la DHMR de 800 mg/d), así como un aumento de pérdida preimplantacional y resorciones tempranas con dosis ≥ 30 mg/kg/d (aproximadamente 0,4 veces el AUC que se obtiene con la DHMR de 800 mg/d).

En los estudios de toxicidad durante el desarrollo embriofetal, el pazopanib produjo efectos teratogénos (incluidas malformaciones cardiovasculares), retraso de la osificación, aumento de pérdida posimplantacional, disminución del peso corporal fetal y embrioletalidad en ratas con dosis ≥ 3 mg/kg/d (aproximadamente 0,1 veces el AUC observado con la DHMR de 800 mg/d). En conejas, se apreció toxicidad materna (pérdida de peso corporal y menor consumo de alimentos), aumento de pérdida posimplantacional y aborto con dosis ≥ 30 mg/kg/d (aproximadamente 0,007 veces el AUC observado con la DHMR de 800 mg/d), mientras que el peso fetal se redujo con dosis ≥ 3 mg/kg/d (AUC no calculada).

Lactancia

Resumen de los riesgos

No se dispone de información sobre la presencia de pazopanib o sus metabolitos en la leche materna, sobre sus efectos en el lactante ni sobre la producción de leche. Dado que existe la posibilidad de que ocurran reacciones adversas graves en los lactantes, se debe aconsejar a la madre lactante que se abstenga de amamantar durante el tratamiento con Votrient.

Mujeres y varones con capacidad de procrear

Anticoncepción

Mujeres

Se debe advertir a las mujeres con capacidad de procrear que usen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con Votrient y al menos hasta 2 semanas después de la última dosis.

Varones

Los pacientes varones (incluidos los vasectomizados) con parejas sexuales femeninas que estén o puedan estar embarazadas, o que podrían quedar embarazadas, deben usar preservativos

mientras reciben tratamiento con Votrient y al menos hasta 2 semanas después de la última dosis.

Esterilidad

Los estudios con animales indican que Votrient puede menoscabar la fecundidad en varones y mujeres con capacidad de procrear mientras reciban el tratamiento (véase el apartado DATOS SOBRE TOXICIDAD PRECLÍNICA).

SOBREDOSIS

Se han analizado dosis de hasta 2000 mg diarios de Votrient en los ensayos clínicos. Se observó fatiga de grado 3 (reacción adversa limitante de la dosis) e hipertensión de grado 3 en uno de cada tres pacientes que recibieron dosis de 2000 y 1000 mg al día, respectivamente.

Signos y síntomas

Se tienen escasos antecedentes de sobredosis de Votrient.

Tratamiento

Debe instaurarse el tratamiento que esté clínicamente indicado o que esté recomendado por el centro nacional de toxicología, si lo hay. No se espera que la hemodiálisis potencie la eliminación del pazopanib porque este fármaco no se excreta por vía renal de forma significativa y se halla muy unido a las proteínas plasmáticas.

FARMACOLOGÍA CLÍNICA

Grupo farmacoterapéutico, ATC

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antineoplásicos, inhibidor de tirosina-cinasas, código ATC: L01XE11.

Modo de acción

El pazopanib es un potente inhibidor de múltiples tirosina-cinasas, que se administra por vía oral e inhibe los receptores VEGFR-1, VEGFR-2 y VEGFR-3 del VEGF, los receptores α y β del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR- α y PDGFR- β) y el receptor del factor de crecimiento de células madre (c-KIT) con valores de CI_{50} de 10, 30, 47, 71, 84 y 74 nM, respectivamente. En los experimentos preclínicos, el pazopanib inhibió de forma dependiente de la dosis la autofosforilación de los receptores VEGFR-2, c-KIT y PDGFR- β inducida por los respectivos ligandos en las células. *In vivo*, el pazopanib inhibió la fosforilación del VEGFR-2 inducida por el VEGF en pulmones de ratón, la angiogénesis en varios modelos animales y el crecimiento de múltiples xenoinjertos tumorales humanos en el ratón.

Farmacocinética

Absorción

El pazopanib se absorbe por vía oral con una mediana de tiempo hasta alcanzar las concentraciones máximas de 2,0 a 4,0 horas después de la administración. La administración

diaria produce un AUC entre 1,23 y 4 veces mayor. No se observó un aumento sistemático del AUC y la $C_{\text{máx}}$ cuando la dosis de Votrient era mayor que 800 mg una vez al día.

La exposición sistémica al pazopanib aumenta cuando este se administra con alimentos. La administración de Votrient con una comida hiperlipídica o hipolipídica duplica prácticamente el AUC y la $C_{\text{máx}}$ del fármaco. Por lo tanto, Votrient debe administrarse al menos una hora antes o dos horas después de una comida (véanse los apartados POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN e INTERACCIONES).

La administración de un comprimido triturado de 400 mg de Votrient aumentó el $\text{AUC}_{(0-72)}$ en un 46% y la $C_{\text{máx}}$ aproximadamente al doble y redujo el $T_{\text{máx}}$ en unas 1,5 horas en comparación con la administración del comprimido entero. Estos resultados indican que la biodisponibilidad y la velocidad de absorción oral del pazopanib aumentan tras administrar el comprimido triturado en comparación con la administración del comprimido entero. Por lo tanto, debido a la posibilidad de que aumente la exposición al fármaco, no deben triturarse los comprimidos (véase el apartado POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN).

Distribución

La unión del pazopanib a las proteínas plasmáticas humanas *in vivo* es superior al 99% y no depende de la concentración en el intervalo de 10 a 100 µg/ml. Los estudios *in vitro* revelan que el pazopanib es sustrato de la gpP y de la BCRP.

Biotransformación/metabolismo

Los resultados de los estudios *in vitro* demostraron que el metabolismo de pazopanib está mediado principalmente por la CYP3A4 y, en mucha menor medida, por la CYP1A2 y la CYP2C8.

Eliminación

El pazopanib se elimina lentamente, con un promedio de vida media de 30,9 horas después de administrar la dosis recomendada de 800 mg. Se elimina fundamentalmente en las heces, y la eliminación renal representa menos del 4% de la dosis administrada.

Poblaciones especiales

Disfunción renal

En un análisis farmacocinético poblacional de 408 pacientes con cánceres diversos, la depuración de la creatinina (de 30 a 150 ml/min) no alteró la eliminación del pazopanib. No se prevé que la disfunción renal altere la exposición al pazopanib, por lo que no es necesario ajustar la dosis de los pacientes con depuración de creatinina ≥ 30 ml/min (véase el apartado POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN).

Disfunción hepática

Las medianas de la $C_{\text{máx}}$ y el $\text{AUC}_{(0-24)}$ del pazopanib en el estado de equilibrio de los pacientes con disfunción hepática leve (definida como una bilirrubinemia normal y cualquier grado de aumento de la ALT o como una elevación de la bilirrubinemia de hasta $1,5 \times \text{LSN}$, independientemente del valor de la ALT) tras una dosis diaria de 800 mg al día (30,9 µg/ml,

intervalo de 12,5 a 47,3 y 841,8 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$, intervalo de 600,4 a 1078) son similares a las medianas de los pacientes sin disfunción hepática (49,4 $\mu\text{g}/\text{ml}$, intervalo de 17,1 a 85,7 y 888,2 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$, intervalo de 345,5 a 1482) (véase el apartado POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN).

La dosis máxima tolerada (DMT) de Votrient en los pacientes con disfunción hepática moderada (definida como una elevación de bilirrubina superior a un valor entre $1,5 \times \text{LSN}$ y $3 \times \text{LSN}$ independientemente de los valores de la ALT) fue de 200 mg una vez al día. Las medianas de $C_{\text{máx}}$ (22,4 $\mu\text{g}/\text{ml}$, intervalo: 6,4-32,9) y de $\text{AUC}_{(0-24)}$ (350,0 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$, intervalo: 131,8-487,7) en el estado de equilibrio tras administrar 200 mg de Votrient una vez al día a pacientes con disfunción hepática moderada eran cerca del 45% y 39%, respectivamente, de las correspondientes medianas de valores que se observan en pacientes con función hepática normal tras la administración de 800 mg una vez al día (véase el apartado POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN).

No existen suficientes datos en pacientes con disfunción hepática severa (bilirrubina total $>3 \times \text{LSN}$, independientemente de la concentración de ALT); por lo tanto, no se recomienda usar Votrient en estos pacientes.

Farmacogenómica

En un metaanálisis farmacogenético de los datos de 31 estudios clínicos con Votrient administrado tanto en monoterapia como en combinación con otros medicamentos, el 19% de los pacientes portadores del alelo *HLA-B*57:01* y el 10% de los pacientes que no eran portadores de este alelo presentaron concentraciones de ALT $>5 \times \text{LSN}$ (grado 3 CTCAE). En este conjunto de datos, 133 de 2235 (6%) pacientes eran portadores del alelo *HLA-B*57:01* (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

ESTUDIOS CLÍNICOS

Carcinoma de células renales

La seguridad y la eficacia de Votrient contra el CCR se han investigado en un estudio multicéntrico aleatorizado, con doble enmascaramiento y comparativo con placebo. Se aleatorizó a los pacientes ($N = 435$) con CCR localmente avanzado o metastásico para que recibiesen 800 mg de Votrient una vez al día o el placebo. El objetivo principal del estudio fue evaluar y comparar ambos grupos de tratamiento con respecto a la supervivencia sin progresión (SSP); el principal criterio de valoración secundario fue la supervivencia global (SG). Otros objetivos eran evaluar la tasa de respuesta global y la duración de la respuesta.

De los 435 pacientes que participaron en este estudio, 233 no habían recibido ningún tratamiento previo y 202 eran pacientes de segunda línea que habían recibido tratamiento previo con IL-2 o INF- α . El estado funcional (ECOG) fue similar en el grupo de Votrient y en el del placebo (ECOG 0: 42% frente a 41%, ECOG 1: 58% frente a 59%). Todos los pacientes tenían una histología de células claras o una histología predominante de células claras. Aproximadamente la mitad de los pacientes tenían tres o más órganos afectados por el cáncer y la mayoría de ellos presentaban metástasis en los pulmones (el 74%) o los ganglios linfáticos (el 54%) al inicio del estudio.

Una proporción similar de pacientes de cada grupo no habían recibido ningún tratamiento previo o habían recibido antes un tratamiento con citocinas (el 53% y el 47% de los del grupo

de Votrient y el 54% y el 46% de los del grupo del placebo). En el subgrupo con tratamiento previo con citocinas, la mayoría (el 75%) habían recibido interferón.

Una proporción similar de pacientes de cada grupo habían tenido una nefrectomía previa (el 89% del grupo de Votrient y el 88% del grupo del placebo) o una radioterapia previa (el 22% del grupo de Votrient y el 15% del grupo del placebo).

El análisis principal del criterio de valoración principal, la SSP, se basa en la evaluación del cáncer mediante examen radiológico independiente en toda la población del estudio (de primera y de segunda línea).

Tabla 5 Resultados de eficacia global en el CCR según el Comité de Evaluación Independiente (CEI) (VEG105192)

Criterios de valoración / población del estudio	Votrient	Placebo	HR (IC del 95%)	Valor de <i>p</i> (unilateral)
SSP	Mediana (meses)			
Global	<i>N</i> = 290 9,2	<i>N</i> = 145 4,2	0,46 (0,34; 0,62)	<0,0000001
Sin tratamiento previo	<i>N</i> = 155 11,1	<i>N</i> = 78 2,8	0,40 (0,27; 0,60)	<0,0000001
Con tratamiento previo con citocinas	<i>N</i> = 135 7,4	<i>N</i> = 67 4,2	0,54 (0,35; 0,84)	<0,001
Tasa de respuesta	% (IC del 95%)			
Global	<i>N</i> = 290 30 (25,1; 35,6)	<i>N</i> = 145 3 (0,5; 6,4)	-	<0,001

IC: intervalo de confianza; HR: cociente de riesgos instantáneos; IDT: intención de tratar, SSP: supervivencia sin progresión.

La mediana de la duración de la respuesta en los pacientes que respondieron al tratamiento fue de 58,7 semanas según el examen independiente. Los datos de la mediana de la SG en el análisis de supervivencia final especificado en el protocolo fue de 22,9 meses y 20,5 meses (HR = 0,91 [IC del 95%: 0,71; 1,16; *p* = 0,224]) en los pacientes aleatorizados al grupo de Votrient y del placebo, respectivamente. Los resultados de la SG están sujetos a un posible sesgo, ya que el 54% de los pacientes del grupo del placebo también recibieron Votrient en la parte de ampliación de este estudio tras la progresión del cáncer. El 66% de los pacientes del grupo del placebo recibieron un tratamiento posterior al estudio, en comparación con el 30% de los del grupo de Votrient.

En el estudio pivotal, las valoraciones de la calidad de vida se basaron en las puntuaciones globales enmascaradas notificadas por los propios pacientes en dos cuestionarios especificados en el protocolo, el EORTC QLQ-C30 y el EuroQol EQ-5D. El análisis se basó en los pacientes que siguieron en tratamiento en ambos grupos, antes de la progresión del cáncer. Las evaluaciones no revelaron diferencias entre el tratamiento con Votrient y el tratamiento con el placebo (*p* > 0,05), lo que indica que Votrient no ejerce ningún efecto negativo en la calidad de vida global.

En un estudio de fase II de 225 pacientes con CCR localmente recurrente o metastásico e histología de células claras, la tasa de respuesta objetiva fue del 35% y la mediana de la duración de la respuesta fue de 68 semanas, según el examen independiente.

La seguridad y la eficacia de Votrient y la calidad de vida con Votrient se evaluaron en un ensayo aleatorizado de fase III sin enmascaramiento, con grupos paralelos y de ausencia de inferioridad en comparación con el sunitinib (VEG108844).

En este ensayo, los pacientes ($N = 1110$) con CCR localmente avanzado o metastásico que no habían recibido ningún tratamiento sistémico previo fueron aleatorizados para recibir 800 mg de Votrient una vez al día de forma continua o bien 50 mg de sunitinib una vez al día en ciclos de administración de 6 semanas (4 semanas de tratamiento seguidas de 2 semanas sin tratamiento).

El objetivo principal de este estudio fue evaluar y comparar la SSP en pacientes tratados con Votrient con la de los pacientes que recibieron sunitinib. Las características demográficas eran similares en ambos grupos de tratamiento. Las características nosológicas en el diagnóstico inicial y en el momento de la selección eran parejas en ambos grupos de tratamiento; la mayoría de los pacientes presentaba una histología de células claras y enfermedad en estadio IV.

El estudio VEG108844 logró evidenciar la supervivencia sin progresión (su criterio principal de valoración) y demostró que Votrient no era inferior al sunitinib, dado que el límite superior del IC del 95% del cociente de riesgos instantáneos (HR) resultó inferior al margen de ausencia de inferioridad de 1,25 especificado en el protocolo. Los resultados de la eficacia global se resumen en la Tabla 6.

Tabla 6 Resultados de la eficacia global (VEG108844)

Criterio de valoración	Votrient $N = 557$	Sunitinib $N = 553$	HR (IC del 95%)
SSP			
Global			
Mediana (meses) (IC del 95%)	8,4 (8,3; 10,9)	9,5 (8,3; 11,0)	
			1,047 (0,898; 1,220)
Supervivencia global			
Mediana (meses) (IC del 95%)	28,3 (26,0; 35,5)	29,1 (25,4; 33,1)	
			0,915 ^a (0,786; 1,065)

HR: cociente de riesgos instantáneos; IDT: intención de tratar, SSP: supervivencia sin progresión basada en la evaluación del CEI.

^aValor de $p = 0,245$ (bilateral).

Sarcoma de partes blandas (SPB)

La seguridad y la eficacia de Votrient contra el SPB se han investigado en un estudio multicéntrico aleatorizado, con doble enmascaramiento y comparativo con placebo. Los pacientes ($N = 369$) con SPB avanzado que hubiesen recibido un tratamiento quimioterápico previo, por ejemplo, un tratamiento con antraciclinas, o que no eran aptos para dicho tratamiento fueron aleatorizados para recibir 800 mg de Votrient una vez al día o el placebo.

Antes de la aleatorización se estratificó a los pacientes aptos para el estudio según los factores del estado funcional de la OMS (WHO PS; 0 o 1) al inicio y el número de líneas de tratamiento sistémico previo contra el cáncer avanzado (0 o 1 versus 2 o más). En cada grupo de tratamiento se observó un porcentaje ligeramente superior de pacientes con 2 o más líneas de tratamiento sistémico previo contra el cáncer avanzado (del 58% y del 55%, respectivamente, en los grupos de tratamiento del placebo y de Votrient) en comparación con 0 o 1 líneas de tratamiento sistémico previo (del 42% y del 45%, respectivamente, en los grupos de tratamiento del placebo y de Votrient). Se detectó un número ligeramente superior de sujetos con un WHO PS de 1 al inicio del estudio. La mediana de duración del seguimiento de los sujetos (definido como el tiempo transcurrido entre la fecha de aleatorización y la fecha del último contacto o la muerte del paciente) fue similar en ambos grupos de tratamiento (9,36 meses en el caso del placebo [intervalo entre 0,69 y 23,0 meses] y 10,04 meses en el de Votrient [intervalo entre 0,2 y 24,3 meses]).

El objetivo principal del estudio fue evaluar y comparar la SSP de los dos grupos de tratamiento basándose en la población con intención de tratar (IDT); el criterio secundario principal fue la SG.

El análisis inicial del criterio principal de valoración, la SSP, se basó en la evaluación de la enfermedad mediante examen radiológico independiente de toda la población IDT del estudio.

Tabla 7 Resultados de la eficacia global en el SPB según la evaluación independiente (VEG110727)

Criterios de valoración/población del estudio	Votrient	Placebo	HR (IC del 95%)	Valor de <i>p</i> (unilateral)
SSP				
IDT global*	$N = 246$	$N = 123$		
Mediana (semanas)	20,0	7,0	0,35 (0,26; 0,48)	<0,001
Tasa de respuesta (RC + RP)				
% (IC del 95%)	4 (2,3; 7,9)	0 (0,0; 3,0)	-	-
Duración de la respuesta				
Mediana (semanas; IC del 95%)	38,9 (16,7; 40,0)	-	-	-
SSP				
Leiomiomasarcoma	$N = 109$	$N = 49$		
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: cociente de riesgos instantáneos; IDT: intención de tratar; SSP: supervivencia sin progresión; RC: respuesta completa; RP: respuesta parcial.

A semejanza del examen radiológico del CEI, las evaluaciones efectuadas por el investigador revelaron una mejora clínicamente importante y estadísticamente significativa de la SSP en el grupo de Votrient en comparación con el placebo (HR: 0,39; IC del 95%, entre 0,30 y 0,52, $p < 0,001$).

El HR en el análisis intermedio preespecificado de la SG en favor de Votrient careció de significación estadística; la mediana de la SG del grupo del placebo fue de 10,4 meses (IC del 95% entre 8,7 y 12,7) y de 11,9 meses (IC del 95% entre 10,7 y 15,1) en el grupo de Votrient; HR = 0,82 (IC del 97,87%: entre 0,59 y 1,14, $p = 0,156$).

DATOS SOBRE TOXICIDAD PRECLÍNICA

Seguridad farmacológica y toxicidad tras dosis repetidas

En los estudios de toxicología en ratas se detectaron efectos en diversos tejidos (huesos, dientes, médula ósea, lechos ungueales, órganos reproductores, sangre y tejido hematopoyético, riñones, glándulas suprarrenales, ganglios linfáticos, hipófisis y páncreas) compatibles con la inhibición del VEGFR o con la interrupción de las vías de transducción de señales del VEGF, y algunos de estos efectos se produjeron con dosis de 3 mg/kg/d (aproximadamente 0,1 veces el AUC con la DHMR de 800 mg/d).

Entre los efectos hepáticos figuraban aumentos leves de las transaminasas hepáticas en los roedores y aumentos de la bilirrubina en los macacos, sin histopatología asociada, con dosis que producían exposiciones sistémicas aproximadamente equivalentes a la exposición clínica en humanos multiplicada por 0,1 y 0,6, respectivamente.

Carcinogenia y mutagenia

En los estudios de carcinogenia de dos años de duración realizados con pazopanib, se observó un mayor número de adenomas hepáticos en los ratones y de adenocarcinomas duodenales en las ratas. Como la patogenia y los mecanismos de estas manifestaciones son específicos de los roedores, no se considera que estos hallazgos representen un mayor riesgo de carcinogenia en los pacientes que toman Votrient.

El pazopanib no provocó ninguna alteración genética en los ensayos de genotoxicidad (prueba de Ames, ensayo de aberraciones cromosómicas en linfocitos periféricos humanos y ensayo *in vivo* de micronúcleos en ratas).

Fecundidad

En las ratas hembra se detectó una menor fecundidad, con inclusión de un aumento de pérdidas preimplantacionales y posimplantacionales, así como de reabsorciones tempranas, con dosis ≥ 10 mg/kg/d (aproximadamente 0,2 veces el AUC con la DHMR de 800 mg/d). Se observó una reducción de los cuerpos lúteos en las monas que recibieron 500 mg/kg/d durante un máximo de 34 semanas y en las ratonas que recibieron ≥ 100 mg/kg/d durante 13 semanas, así como atrofia ovárica en las ratas hembra a las que se les administraron 300 mg/kg/d durante

26 semanas (aproximadamente equivalentes a 0,6, 1,4 y 0,9 veces el AUC con la DHMR de 800 mg/d, respectivamente).

El pazopanib no afectó el apareamiento ni la fecundidad de las ratas macho. Sin embargo, se hallaron reducciones en la tasa de producción de espermatozoides, la movilidad de los espermatozoides y las concentraciones de espermatozoides en el epidídimo y los testículos con dosis ≥ 100 mg/kg/d (aproximadamente 0,5 veces el AUC con la DHMR de 800 mg/d) tras 15 semanas de administración. Al cabo de 26 semanas de administración se detectó una reducción del peso de los testículos y el epidídimo, atrofia y degeneración de los testículos con aspermia o hipoespermia y alteraciones cribiformes en el epidídimo de las ratas macho que recibieron dosis ≥ 30 mg/kg/d (aproximadamente 0,4 veces el AUC con la DHMR de 800 mg/d).

Toxicidad para la función reproductora

Para obtener información sobre la toxicidad para la función reproductora, véase el apartado EMBARAZO, LACTANCIA, MUJERES Y VARONES CON CAPACIDAD DE PROCREAR.

Estudios sobre toxicidad en crías de animales

En los estudios de toxicidad en crías, en los que el fármaco se administró durante el período de predestete a ratas, desde el día 9 hasta el día 14 después del parto, el pazopanib provocó muertes y anomalías en el crecimiento o la maduración de los riñones, los pulmones, el hígado y el corazón cuando se administró en una dosis aproximadamente 0,1 veces el AUC con la DHMR de 800 mg/d. Cuando se administró a ratas después del destete, desde el día 21 hasta el día 62 después del parto, los signos toxicológicos fueron similares a los observados en las ratas adultas con exposiciones comparables, con alteraciones en los huesos, la tráquea, los dientes, las glándulas suprarrenales, el páncreas, el estómago, el duodeno, los ganglios linfáticos, las glándulas mamarias de los machos y los órganos reproductores. En las ratas, el destete se produce el día 21 posnatal, que equivale aproximadamente a la edad de un niño de 2 años. Los pacientes pediátricos podrían ser más propensos a presentar efectos en los dientes y los huesos que los adultos, ya que estas alteraciones, que en las crías de las ratas incluyeron el acortamiento de las extremidades, tuvieron lugar en dichas crías con dosis de ≥ 10 mg/kg/d (equivalentes aproximadamente a 0,1-0,2 veces el AUC con la DHMR de 800 mg/d) (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

INCOMPATIBILIDADES

No procede.

CONSERVACIÓN

Véase la caja plegable.

Votrient no debe utilizarse después de la fecha de caducidad («EXP») que figura en el envase.

Votrient debe mantenerse fuera del alcance y de la vista de los niños.

INSTRUCCIONES DE USO Y MANIPULACIÓN

No requiere instrucciones especiales de uso y manipulación.

Fabricante:

Véase la caja plegable.

Prospecto internacional

Información publicada en: junio de 2021

Novartis Pharma AG, Basilea, Suiza.