

**Votrient<sup>®</sup>**  
**(cloridrato de pazopanibe)**

Novartis Biociências S.A.  
Comprimidos Revestidos  
200 mg e 400 mg

Bula Profissional da Saúde

**VOTRIENT®**

cloridrato de pazopanibe

**IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO****APRESENTAÇÕES**

Comprimidos revestidos de 200 mg para uso oral, em cartuchos com 30 comprimidos.

Comprimidos revestidos de 400 mg para uso oral, em cartuchos com 30 e 60 comprimidos.

**VIA ORAL****USO ADULTO****COMPOSIÇÃO****Votrient® 200 mg:** Cada comprimido revestido contém 200 mg de pazopanibe equivalente a 216,7 mg de cloridrato de pazopanibe.

Excipientes: estearato de magnésio, celulose microcristalina, povidona (K30), amidoglicolato de sódio, Opadry® Rosa YS-1-14762-A\* [hipromelose, óxido de ferro vermelho (E172), macrogol/PEG 400, polissorbato 80, dióxido de titânio (E171)], água purificada.

**Votrient® 400 mg:** Cada comprimido revestido contém 400 mg de pazopanibe equivalente a 433,4 mg de cloridrato de pazopanibe.

Excipientes: estearato de magnésio, celulose microcristalina, povidona (K30), amidoglicolato de sódio, Opadry® Branco YS-1-7706-G\* [hipromelose, macrogol/PEG 400, polissorbato 80, dióxido de titânio (E171)], água purificada.

\* Composição do revestimento.

**ATENÇÃO: HEPATOTOXICIDADE.** Casos de efeitos hepáticos graves e fatais foram observados em estudos clínicos. A função hepática deverá ser monitorada (ver Advertências e Precauções).**INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE****1. INDICAÇÕES****Carcinoma de Células Renais (RCC)****Votrient®** é indicado para o tratamento de carcinoma de células renais (RCC) avançado e/ou metastático.**Sarcoma de partes moles (STS)****Votrient®** é indicado para o tratamento de pacientes adultos com subtipos específicos de sarcoma de partes moles (STS) avançado que receberam quimioterapia prévia para doença metastática ou que tenham progredido dentro de 12 meses após a terapia neoadjuvante ou adjuvante. A eficácia e a segurança foram estabelecidas apenas para certos subtipos histológicos de STS (ver Resultados de Eficácia).**2. RESULTADOS DE EFICÁCIA****Estudos clínicos****Carcinoma de Células Renais (RCC)**A segurança e a eficácia de **Votrient®** no carcinoma de células renais (RCC) foram avaliadas em um estudo multicêntrico, randômico, duplo-cego e controlado com placebo. Pacientes (N=435) com RCC localmente avançado e/ou metastático foram randomizados para receber **Votrient®** 800 mg ou placebo uma vez ao dia. O *endpoint* primário do estudo foi avaliar e comparar os dois grupos de tratamento em relação à sobrevida livre de progressão da doença (SLP). O *endpoint* secundário foi a sobrevida global (SG). Os demais *endpoints* foram a avaliação da taxa de resposta global e da duração da resposta.Do total de 435 pacientes desse estudo, 233 eram virgens de tratamento e 202 eram pacientes (de segunda linha) que receberam uma terapia prévia baseada em IL-2 ou INF- $\alpha$ . Observou-se semelhança no *performance status* (ECOG) entre o grupo de **Votrient®** e o de placebo (ECOG 0: 42% vs 41%; ECOG 1: 58% vs 59%). Todos os pacientes apresentavam histologia compatível com células clara ou predominantemente clara. Aproximadamente a metade dos pacientes tinha três ou mais órgãos envolvidos em sua doença e a maioria dos pacientes tinha o pulmão (74%) e/ou nódulos linfáticos (54%) como localização metastática da doença na randomização do estudo.

Uma proporção similar de pacientes em cada grupo era virgem de tratamento ou tinha sido pré-tratada a base de citoquinas (53% e 47% no grupo de **Votrient**<sup>®</sup> e 54% e 46% no de placebo). No subgrupo pré-tratado com citoquinas, a maioria (75%) tinha sido submetida a tratamento à base de interferon.

Proporções semelhantes de pacientes em cada grupo haviam sido submetidas à nefrectomia (89% no grupo de **Votrient**<sup>®</sup> e 88% no de placebo) e/ou a radioterapia prévia (22% e 15%, respectivamente).

A análise principal do *endpoint* primário (PFS) se baseia na avaliação da doença por análise radiológica independente, na população total do estudo (de primeira linha e de segunda linha).

**Tabela 1.** Resultados gerais de eficácia sobre o RCC obtidos pelo Comitê de Avaliação Independente (IRC) (VEG105192)

<i>Endpoints</i> / população do estudo	<b>Votrient</b> <sup>®</sup>	Placebo	HR (IC de 95%)	Valor de P ( <i>one-sided</i> )
SLG	Mediana (meses)			
Geral	N=290 9,2	N=145 4,2	0,46 (0,34, 0,62)	<0,0000001
Sem tratamento anterior	N=155 11,1	N=78 2,8		
Pré-tratados com citocina	N=135 7,4	N=67 4,2	0,40 (0,27, 0,60)	<0,001
			0,54 (0,35, 0,84)	
Taxa de resposta	% (IC de 95%)			
Geral	N=290 30 (25,1, 35,6)	N=145 3 (0,5, 6,4)	-	<0,001

IC: intervalo de confiança; HR: *Hazard Ratio*; ITT: intenção de tratar; SLP: sobrevida livre de progressão da doença.

No caso dos pacientes que responderam ao tratamento, a duração média de resposta foi de 58,7 semanas, de acordo com a avaliação do comitê independente.

Os dados da mediana de sobrevida global (SG) na análise de sobrevida final especificada no protocolo foram de 22,9 meses e 20,5 meses [HR=0,91 (IC de 95%: 0,71-1,16; p=0,224)] para os pacientes randomizados nos grupos **Votrient**<sup>®</sup> e placebo, respectivamente. Os resultados da SG são sujeitos a possíveis vieses porque 54% dos pacientes do grupo placebo também receberam **Votrient**<sup>®</sup> na parte de extensão desse estudo depois da progressão da doença. Sessenta e seis por cento (66%) dos pacientes de placebo receberam terapia posterior ao estudo em comparação com 30% dos pacientes de **Votrient**<sup>®</sup>.

No estudo pivotal, as avaliações de qualidade de vida (QoL) foram baseadas nas pontuações globais obtidas de maneira cega e por autorelato por meio de dois questionários especificados segundo protocolo, EORTC QLQ-C30 e EuroQoL EQ-5D. A análise foi baseada em pacientes de ambos os grupos que continuaram em terapia antes da progressão. As avaliações mostraram que não há diferença entre o tratamento com **Votrient**<sup>®</sup> e o tratamento com placebo (p > 0.05), indicando que **Votrient**<sup>®</sup> não exerce impacto negativo sobre a qualidade de vida global.

Em um estudo de Fase II com 225 pacientes com carcinoma renal de células claras localmente recorrente ou metastático, a taxa de resposta objetiva foi de 35% e a duração média da resposta foi de 68 semanas, de acordo com a avaliação do comitê independente.

Em um estudo de fase III aberto, randomizado, paralelo e de não inferioridade (VEG108844), foram avaliadas segurança, eficácia e qualidade de vida de **Votrient**<sup>®</sup> comparado ao sunitinibe. Pacientes (N=1110) com RCC localmente avançado e/ou metastático que não tinham recebido terapia sistêmica prévia foram randomizados para receber **Votrient**<sup>®</sup> 800 mg uma vez ao dia, continuamente, ou sunitinibe 50 mg uma vez ao dia em ciclos de 6 semanas sendo 4 semanas de tratamento e 2 sem tratamento.

O *endpoint* primário deste estudo foi avaliar e comparar a SLP em pacientes tratados com **Votrient**<sup>®</sup> àqueles tratados com sunitinibe. As características demográficas foram similares entre os grupos de tratamento. As características da doença no diagnóstico inicial e no recrutamento foram balanceadas entre os grupos de tratamento, com a maioria dos pacientes apresentando histologia celular clara e doença no estágio IV.

O estudo VEG108844 alcançou o *endpoint* primário de SLP e demonstrou que **Votrient**<sup>®</sup> não foi inferior ao sunitinibe, uma vez que o limite superior do IC 95 % para *Hazard Ratio* (HR) foi menor que a margem de não inferioridade de 1,25 especificada no protocolo. Os resultados gerais de eficácia estão descritos na Tabela 2.

**Tabela 2: Resultados Gerais de Eficácia (VEG108844)**

<i>Endpoint</i>	<b>Votrient®</b> N=557	<b>sunitinibe</b> N=553	HR (IC 95 %)
<b>SLP</b> Geral Mediana (meses) (95 % IC)	8.4 (8.3, 10.9)	9.5 (8.3, 11.0)	
			1.047 (0.898, 1.220)
<b>Sobrevida Global (SG)</b> Mediana (meses) (95 % IC)	28.3 26.0, 35.5)	29.1 (25.4, 33.1)	
			0.915 <sup>a</sup> (0.786, 1.065)

IC: intervalo de confiança; HR = *Hazard Ratio*; ITT: intenção de tratar; SLP: sobrevida livre de progressão, baseada na revisão do Comitê de Avaliação Independente (IRC).

<sup>a</sup> valor de P = 0.245 (2-sided)

### Sarcoma de partes moles (STS):

A segurança e eficácia de **Votrient®** em STS foram avaliadas em um estudo pivotal de fase III randomizado, duplo-cego, controlado com placebo, multicêntrico (VEG110727). Um total de 369 pacientes com STS avançado foram randomizados para receber **Votrient®** 800 mg uma vez ao dia ou placebo. É importante destacar que foi permitida a participação no estudo apenas de pacientes com subtipos histológicos selecionados de STS, portanto a eficácia e a segurança do **Votrient®** podem ser consideradas estabelecidas apenas para estes subgrupos de STS e o tratamento com **Votrient®** deve ser restrito a tais subtipos de STS.

Os seguintes tipos de tumor foram elegíveis:

Fibroblástico (fibrossarcoma adulto, mixofibrossarcoma, fribrossarcoma epitelióide esclerosante, tumores fibrosos solitários malignos), os chamados fibrohistiocíticos (histiocitoma fibroso maligno pleomórfico [MFH], células gigantes MFH, MFH inflamatório), leiomiossarcoma, tumores gliômicos malignos, músculos esqueléticos (pleomórfico e rabiomiossarcoma alveolar), vascular (hemangioendotelioma epitelióide, angiosarcoma), diferenciação incerta (sinovial, epitelióide, parte mole alveolar, de células claras, desmoplásicas de células pequenas e rodadas, rabdoide extrarrenal, mesenquimoma maligno, PEComa, sarcoma intimal), tumores da bainha dos nervos periféricos malignos, sarcomas de tecidos moles não especificadas (NOS) e outros tipos de sarcoma (não listados como não elegíveis).

Os seguintes tipos de tumor não foram elegíveis:

Sarcoma adipocítico (todos os subtipos), todos os rabiomiossarcoma que não eram alveolares ou pleomórficos, condrossarcoma, osteossarcoma, tumores de Ewing / tumores neuroectodérmicos primitivos (PNET), GIST, sarcoma protuberante, sarcoma miofibroblástico inflamatório, mesotelioma maligno e tumores mesodérmicos mistos do útero.

Os pacientes com sarcoma adipocítico foram excluídos do estudo pivotal de fase III uma vez que em um estudo preliminar de fase II (VEG20002), a atividade (SLP na semana 12) observada com **Votrient®** no adipocítico não satisfazia a taxa de pré-requisito para permitir testes clínicos adicionais.

Outros critérios de elegibilidade chave do estudo VEG110727 foram: evidência histológica de STS maligna de grau alto ou intermediário e progressão da doença dentro de 6 meses após a terapia para doença metastática, ou recorrência dentro de 12 meses de terapia (neo) / adjuvante.

Noventa e oito por cento (98%) de pacientes receberam doxorubicina anteriormente, 70% ifosfamida prévia, e 65% dos pacientes receberam pelo menos três ou mais agentes quimioterápicos antes do recrutamento do estudo.

Pacientes foram estratificados pelos fatores de status de desempenho da OMS (OMS OS) (0 ou 1) na linha basal e o número de linhas antes da terapia sistêmica para doença avançada (0 ou 1 vs. 2+). Em cada grupo de tratamento, houve um pequeno aumento da porcentagem de pacientes nas linhas 2+ da terapia sistêmica prévia para doença sistêmica (58% e 55% respectivamente para os braços de tratamento de placebo e **Votrient®**). A duração média do acompanhamento de pacientes (definido como data de recrutamento a data do último contato ou morte) foi similar para ambos os braços de tratamento (9,36 meses para placebo [faixa 0,69 a 23,0 meses] e 10,4 meses para **Votrient®** [faixa 0,2 a 24,3 meses]).

O objetivo primário do estudo foi sobrevida livre de progressão (SLP avaliada por revisão radiológica independente); os *endpoints* secundários incluíram sobrevida global (SG), taxa de resposta global e duração da resposta.

**Tabela 3: Resultados de eficácia global em STS por avaliação independente (VEG110727)**

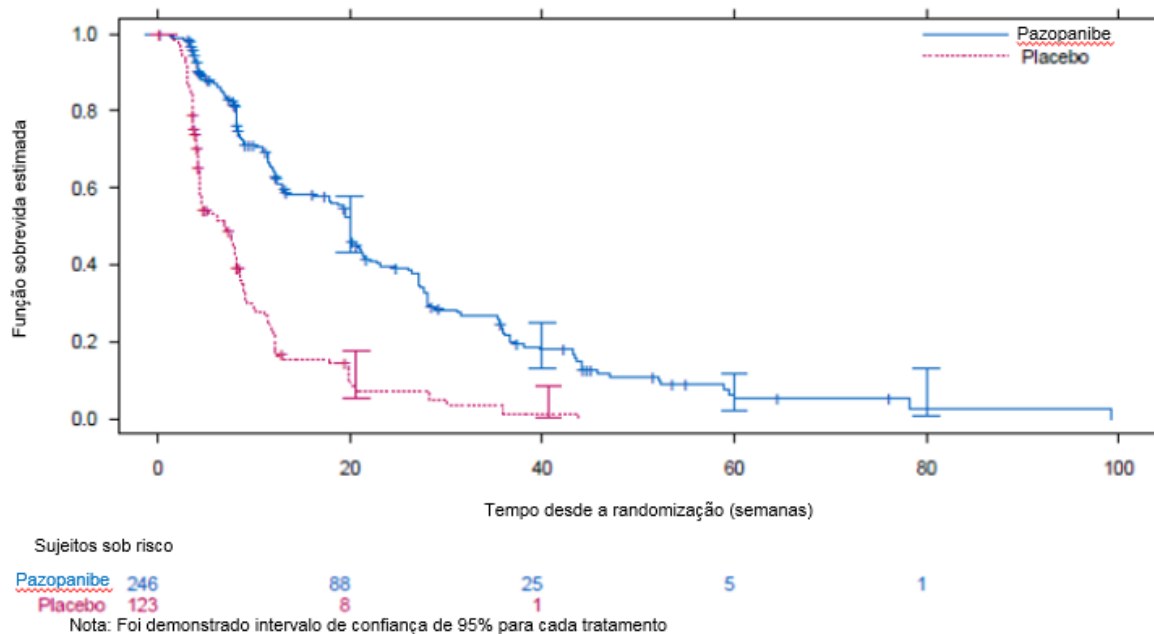
<b>Endpoint / população do estudo</b>	<b>Votrient®</b>	<b>Placebo</b>	<b>HR (IC de 95 %)</b>	<b>Valor de P (bilateral)</b>
<b>SLP</b>				
ITT global Mediana (semanas)	N = 246 20,0	N = 123 7,0	0,35 (0,26, 0,48)	< 0,001
Leiomiiosarcoma Mediana (semanas)	N = 109 20,1	N = 49 8,1	0,37 (0,23, 0,60)	< 0,001
Subgrupos sarcoma sinovial Mediana (semanas)	N = 25 17,9	N = 13 4,1	0,43 (0,19, 0,98)	0,005
Subgrupo 'Outros STS' Mediana (semanas)	N = 112 20,1	N = 61 4,3	0,39 (0,25, 0,60)	< 0,001
<b>SG</b>				
ITT global Mediana (meses)	N = 246 12,6	N = 123 10,7	0,87 (0,67,1,12)	0,256
Leiomiiosarcoma* Mediana (meses)	N = 109 16,7	N = 49 14,1	0,84 (0,56, 1,26)	0,363
Subgrupos sarcoma sinovial * Mediana (meses)	N = 25 8,7	N = 13 21,6	1,62 (0,79, 3,33)	0,115
Subgrupo 'Outros STS'* Mediana (meses)	N = 112 10,3	N = 61 9,5	0,84 (0,59, 1,21)	0,325
<b>Taxa de resposta (RC+RP)</b>				
% (IC de 95 %)	4 (2,3, 7,9)	0 (0,0, 3,0)		
Duração da resposta Mediana (semanas) (IC de 95 %)	38,9 (16,7, 40,0)			

HR = Razão de risco; ITT = Intenção de tratar; SLP = sobrevida livre de progressão; RC = resposta completas; RP = resposta parcial. SG = sobrevida global

\* A sobrevida global dos respectivos subgrupos histológicos STS (leiomiiosarcoma, sarcoma sinovial e "Outros" STS) deve ser interpretada com cautela devido ao pequeno número de indivíduos e intervalos de confiança amplos.

Observou-se uma melhora semelhante na SLP com base na avaliação do investigador no braço **Votrient®** em comparação com o braço placebo (na população total ITT HR: 0,39, IC de 95%, 0,30 a 0,52, p <0,001).

**Figura 1:** Curva Kaplan-Meier para Sobrevida livre de progressão em STS por avaliação independente para a população geral (VEG110727)



Nenhuma diferença significativa foi observada entre os dois grupos de tratamento na análise final de SG realizada após 76% (280/369) dos eventos ocorridos (HR 0,87, IC 95% 0,67, 1,12 p = 0,256).

### População pediátrica

Um estudo de Fase I (ADVL0815) de pazopanibe foi conduzido em 44 pacientes pediátricos com vários tumores sólidos recorrentes ou refratários. O objetivo principal foi investigar a dose máxima tolerada (DMT), o perfil de segurança e as propriedades farmacocinéticas do pazopanibe em crianças. A duração média da exposição neste estudo foi de 3 meses (1-23 meses).

Um estudo de Fase II (PZP034X2203) de pazopanibe foi conduzido em 57 pacientes pediátricos com tumores sólidos refratários incluindo rhabdomyosarcoma (N = 12), sarcoma de tecidos moles não rhabdomyosarcoma (N = 11), sarcoma de Ewing / pPNET (N = 10), osteossarcoma (N = 10), neuroblastoma (N = 8) e hepatoblastoma (N = 6). O estudo foi de agente único, não controlado e aberto para determinar a atividade terapêutica do pazopanibe em crianças e adolescentes com idade entre 1 e <18 anos. Pazopanibe foi administrado diariamente na forma de comprimido na dose de 450 mg/m<sup>2</sup>/dose ou como suspensão oral na dose de 225 mg/m<sup>2</sup>/dose. A dose diária máxima permitida foi de 800 mg para o comprimido e 400 mg para a suspensão oral. A duração média da exposição foi de 1,8 meses (1 dia-29 meses).

Os resultados deste estudo não mostraram qualquer atividade antitumoral significativa na respectiva população pediátrica. Portanto, o pazopanibe não é recomendado para o tratamento destes tumores na população pediátrica (ver Posologia e Modo de usar).

### Referências bibliográficas

1. A Phase II Study of GW786034 Using a Randomized Discontinuation Design in Subjects with Locally Recurrent or Metastatic Clear-Cell Renal Cell Carcinoma. Study VEG102616. Report RM2007/00899/00, 2007.
2. A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multi-center Phase III Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Pazopanib (GW786034) Compared to Placebo in Patients with Locally Advanced and/or Metastatic Renal Cell Carcinoma (RCC). Study Number: VEG105192. Report UM2008/00012/00
3. A randomized double blind phase III trial of pazopanib versus placebo in patients with soft tissue sarcoma whose disease has progressed during or following prior therapy. Study Number: VEG110727. Report 2010N109979/00.

### 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

**Grupo farmacoterapêutico:** agente antineoplásico – inibidor da proteína quinase – outro inibidor da proteína quinase. **Código ATC:** L01EX03.

## Propriedades Farmacodinâmicas

### Mecanismo de ação

**Votrient**<sup>®</sup>, administrado por via oral, é um potente inibidor multialvo da tirosinoquinase (TKI) de receptores dos fatores de crescimento endotelial vascular 1, 2 e 3 (VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3), dos fatores de crescimento derivados de plaquetas  $\alpha$  e  $\beta$  (PDGFR-alfa e PDGFR-beta) e do receptor do fator de célula-tronco (c-KIT), cujos valores  $IC_{50}$  são, respectivamente, de 10, 30, 47, 71, 84 e 74 nM.

Em experimentos pré-clínicos, o pazopanibe inibiu de modo dependente de dose a autofosforilação induzida por ligante dos receptores VEGFR-2, c-KIT e PDGFR-beta em células. *In vivo*, o pazopanibe inibiu a fosforilação de VEGFR-2 induzido por VEGF em pulmões de camundongos, a angiogênese em vários modelos animais e o crescimento de múltiplos xenoinxertos de tumor humano em camundongos.

### Farmacocinética

Em uma meta-análise farmacogenética de dados de 31 estudos clínicos de **Votrient**<sup>®</sup> administrado em monoterapia ou em combinação com outros agentes, valores de ALT 5 vezes acima do limite superior normalidade (LSN)(NCI CTC Grau 3) ocorreram em 19% dos portadores do alelo HLA-B\*57:01 e em 10% dos não portadores. Nestes dados, 133/2235 (6%) dos pacientes eram portadores do alelo HLA-B\*57:01 (ver Advertências e Precauções).

## Propriedades Farmacocinéticas

### Absorção

O pazopanibe é absorvido oralmente e alcança a sua concentração máxima no prazo mediano de duas a quatro horas após a administração. A dosagem diária resulta em aumento de AUC de 1,23 a 4 vezes. Não houve aumento consistente de AUC e de  $C_{m\acute{a}x}$  quando se usou uma dose de **Votrient**<sup>®</sup> acima de 800 mg uma vez ao dia.

A exposição sistêmica ao pazopanibe é aumentada quando administrado com alimentos. A administração de **Votrient**<sup>®</sup> com uma refeição rica ou pobre em gorduras resulta em aumento praticamente duplicado de AUC e  $C_{m\acute{a}x}$ . Por isso, **Votrient**<sup>®</sup> deve ser administrado no mínimo uma hora antes da refeição ou duas horas depois (ver Posologia e Modo de Usar).

A administração de um único comprimido de 400 mg de **Votrient**<sup>®</sup> esmagado aumentou a  $AUC_{(0-72)}$  em 46% e a  $C_{m\acute{a}x}$  em aproximadamente duas vezes e diminuiu o  $t_{m\acute{a}x}$  em aproximadamente 90 minutos, em comparação com a administração do comprimido inteiro. Esses resultados indicam que a biodisponibilidade e a taxa de absorção oral de pazopanibe aumentaram depois da administração do comprimido esmagado em comparação com o comprimido inteiro. Portanto, devido a esse potencial de aumento da exposição, os comprimidos não devem esmagados (ver Posologia e Modo de Usar).

### Distribuição

A ligação do pazopanibe à proteína de plasma humano *in vivo* foi superior a 99% sem dependência de concentração acima da faixa de 10-100 micrograma/mL. Estudos *in vitro* sugerem que o pazopanibe é um substrato da glicoproteína P (Pgp) e da proteína resistente ao câncer de mama (BCRP).

### Metabolismo

Resultados de estudos *in vitro* demonstraram que o metabolismo do pazopanibe é mediado basicamente pelo CYP3A4, com contribuições menores do CYP1A2 e do CYP2C8.

### Eliminação

O pazopanibe é eliminado de forma lenta e possui meia-vida média de 30,9 horas após a administração da dose recomendada de 800 mg. A eliminação ocorre principalmente pelas fezes, e a eliminação renal representa menos que 4% da dose administrada.

### Populações especiais

- Insuficiência Renal:

Em uma análise farmacocinética da população, com 408 pacientes diagnosticados com variados tipos de câncer, o *clearance* de creatinina (30 a 150 mL/min) não influenciou o *clearance* de pazopanibe. Não é esperado que a insuficiência renal influencie na farmacocinética do pazopanibe, não havendo necessidade de alterações na dose em pacientes com *clearance* de creatina  $\geq 30$  mL/min (ver Posologia e Modo de Usar).

- Insuficiência Hepática:

A mediana no estado de equilíbrio da  $C_{m\acute{a}x}$  e  $AUC_{(0-24)}$  de pazopanibe, em pacientes com insuficiência hepática leve (definida tanto como bilirrubina normal e qualquer grau de elevação de ALT - alaninaminotransferase, quanto como elevação de bilirrubina até 1,5 X LSN - Limite Superior Normal, independente do valor de ALT), após uma dose diária de 800 mg/dia (30,9 micrograma/mL, no intervalo de 12,5 a 47,3 e 841,8 micrograma.h/mL, no intervalo de 600,4 a 1078), são similares a mediana dos pacientes sem insuficiência hepática (49,4 micrograma/mL,

no intervalo de 17,1 a 85,7 e 888,2 micrograma. /mL, no intervalo de 345.5 a 1482) (ver “Posologia e Modo de Usar”).

A dose máxima tolerada (DMT) de **Votrient**<sup>®</sup> por pacientes com insuficiência hepática moderada (definida como uma elevação de bilirrubina > 1,5 X a 3 X LSN, independente dos valores de ALT) foi de 200 mg, uma vez ao dia. Os valores da mediana no estado de equilíbrio da C<sub>máx</sub> (22,4 micrograma/mL, no intervalo de 6,4 a 32,9) e AUC<sub>(0-24)</sub> (350,0 micrograma.h/mL, no intervalo de 131,8 a 487,7), após a administração de 200 mg de **Votrient**<sup>®</sup>, uma vez ao dia, em indivíduos com insuficiência hepática moderada, foram de aproximadamente 45% e 39%, respectivamente, o que corresponde aos valores da mediana após administração de 800 mg, uma vez ao dia, em indivíduos com função hepática normal (ver Posologia e Modo de Usar).

Não existem dados suficientes sobre o uso de **Votrient**<sup>®</sup> em pacientes com insuficiência hepática grave (total de bilirrubina > 3 x LSN, independente do valor de ALT), portanto o uso de **Votrient**<sup>®</sup> não é recomendado para esses pacientes.

• **População pediátrica**

Após a administração de pazopanibe 225 mg / m2 (como suspensão oral) em pacientes pediátricos, os parâmetros farmacocinéticos (C<sub>max</sub>, T<sub>max</sub> e ASC) foram semelhantes aos previamente notificados em pacientes adultos tratados com 800 mg de pazopanibe. Os resultados não indicaram nenhuma diferença marcante na depuração de pazopanibe, normalizada pela área de superfície corporal, entre crianças e adultos (ver Posologia e Modo de usar e Resultados de Eficácia).

**4. CONTRAINDICAÇÕES**

**Votrient**<sup>®</sup> é contraindicado a pacientes com hipersensibilidade a qualquer um dos componentes da formulação.

Categoria D de risco na gravidez:

**Este medicamento não deve ser usado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.**

**5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**

**Efeitos hepáticos**

Foram relatados casos de insuficiência hepática (inclusive com mortes) durante o uso de **Votrient**<sup>®</sup>.

Em ensaios clínicos com **Votrient**<sup>®</sup> observaram-se aumentos das transaminases séricas (ALT, AST) e da bilirrubina (ver Reações Adversas). Na maioria dos casos foram relatados aumentos isolados dos valores de ALT (alaninaminotransferase) e AST (aspartatotransaminase), sem elevações concomitantes da fosfatase alcalina ou da bilirrubina. Pacientes com mais de 60 anos de idade podem estar em um risco maior para ALT > 3x LSN. Pacientes portadores do alelo HLA-B\*57:01 também têm um risco aumentado de elevações na ALT associadas ao **Votrient**<sup>®</sup>. A função hepática deve ser monitorada em todos os pacientes recebendo **Votrient**<sup>®</sup>, independente do genótipo ou idade (ver Características Farmacológicas). A grande maioria (mais de 90%) de todas as elevações das transaminases, de qualquer grau, ocorreu nas primeiras 18 semanas. As classificações são baseadas nos Critérios de Terminologia Comum do Instituto Nacional de Câncer.

Testes da função hepática devem ser realizados antes de iniciar o tratamento com **Votrient**<sup>®</sup> e nas semanas três, cinco, sete e nove, em seguida nos meses 3 e 4, com testes adicionais como clinicamente indicado. Depois do quarto mês, realizar testes periódicos.

Ver Tabela 4 para orientação de modificação de dose para pacientes com valores basais de bilirrubina total ≤ 1,5 x LSN e AST e ALT ≤ 2 x LSN:

**Tabela 4: Modificações da dose para hepatotoxicidade induzida por medicamento**

<b>Valores do teste hepático</b>	<b>Modificação da dose</b>
Elevação de transaminase entre 3 e 8 x LSN (limite superior normalidade)	Continue com <b>Votrient</b> <sup>®</sup> com monitoramento semanal da função hepática até que as transaminases voltem ao Grau 1 ou à linha de base.
Elevação de transaminase de >8 x LSN	Interrompa <b>Votrient</b> <sup>®</sup> até as transaminases retornarem ao grau 1 ou linha de base. Se o benefício potencial para reiniciar o tratamento com <b>Votrient</b> <sup>®</sup> for considerado superior ao risco de hepatotoxicidade, reintroduzir o <b>Votrient</b> <sup>®</sup> em uma dose reduzida de 400 mg por dia e realizar os testes hepáticos séricos semanalmente durante 8 semanas. Após a reintrodução do pazopanibe, se as elevações de transaminases > 3 x LSN forem recorrentes, o <b>Votrient</b> <sup>®</sup> deve ser permanentemente descontinuado.



Elevação de transaminase >3 x LSN concomitantemente com elevações de bilirrubina >2 x LSN	Descontinuar definitivamente o <b>Votrient</b> <sup>®</sup> . Os pacientes devem ser monitorados até ao regresso ao Grau I ou à linha de base. O <b>Votrient</b> <sup>®</sup> é um inibidor da UGT1A1. Hiperbilirrubinemia ligeira, indireta (não conjugada) pode ocorrer em pacientes com síndrome de Gilbert. Pacientes com apenas hiperbilirrubinemia indireta leve, síndrome de Gilbert conhecida ou suspeita, e elevação em ALT > 3 x LSN devem ser administrados de acordo com as recomendações descritas para elevações isoladas de ALT.
---	---

O uso concomitante de **Votrient**<sup>®</sup> e sinvastatina aumenta o risco de elevações de ALT (ver item Interações Medicamentosas) e deve ser realizado com precaução e monitoramento rigoroso.

Além de recomendar que os pacientes com insuficiência hepática leve sejam tratados com 800 mg de **Votrient**<sup>®</sup> uma vez ao dia e reduzindo a dose inicial de 200 mg ao dia para pacientes com insuficiência moderada, não foram estabelecidas outras diretrizes de modificação de dose com base nos resultados dos testes hepático no soro durante a terapia para pacientes com insuficiência hepática pré-existente.

**O tratamento com **Votrient**<sup>®</sup> não é recomendado em pacientes com insuficiência hepática grave.**

### Hipertensão

Em estudos clínicos com **Votrient**<sup>®</sup> ocorreram eventos de hipertensão, incluindo crises hipertensivas. Aferir cuidadosamente a pressão arterial antes de iniciar o tratamento com **Votrient**<sup>®</sup>. Os pacientes devem ser monitorizados quanto à hipertensão logo após o início do tratamento com **Votrient**<sup>®</sup> (não mais que uma semana após o início) e com frequência, depois disso, para garantir o controle da pressão arterial. E caso apresentem hipertensão devem ser tratados por meio de terapia anti-hipertensiva padrão e redução ou interrupção de dose de **Votrient**<sup>®</sup>, como justificado clinicamente (ver Posologia e Modo de Usar e Reações Adversas). A hipertensão (pressão sanguínea sistólica  $\geq 150$  mmHg ou diastólica  $\geq 100$  mmHg) surge logo no início do tratamento (aproximadamente 40% dos casos ocorrem no nono dia e em aproximadamente 90% dos casos, nas primeiras 18 semanas). O tratamento com **Votrient**<sup>®</sup> deve ser interrompido caso o paciente apresente crise hipertensiva, hipertensão grave ou persistente mesmo com a terapia anti-hipertensiva e a redução da dose de **Votrient**<sup>®</sup>.

### Síndrome de encefalopatia posterior reversível (SEPR)/ Síndrome de leucoencefalopatia posterior reversível (SLPR)

Casos de SEPR e SLPR foram reportados e associados ao uso de **Votrient**<sup>®</sup>. Estas síndromes podem se apresentar com cefaleia, hipertensão, convulsão, letargia, confusão, cegueira e outros distúrbios visuais e neurológicos e podem ser fatais. O tratamento com **Votrient**<sup>®</sup> deve ser permanentemente descontinuado em pacientes que desenvolvam SEPR e SLPR.

### Doença pulmonar intersticial (DPI)/pneumonite

DPI, que pode ser fatal, foi reportada e associada a **Votrient**<sup>®</sup> (ver item Reações Adversas). Os pacientes devem ser monitorados quanto a sintomas pulmonares indicativos de DPI/pneumonite e **Votrient**<sup>®</sup> deve ser descontinuado em pacientes que desenvolvam essas doenças.

### Disfunção cardíaca/Insuficiência cardíaca

Os riscos e benefícios do **Votrient**<sup>®</sup> devem ser considerados antes de iniciar a terapia em pacientes com disfunção cardíaca pré-existente. A segurança e a farmacocinética do **Votrient**<sup>®</sup> não foram estudadas em pacientes com insuficiência cardíaca moderada a grave ou aqueles com fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE) abaixo do normal.

Nos estudos clínicos com **Votrient**<sup>®</sup>, ocorreram eventos de disfunção cardíaca, como insuficiência cardíaca congestiva e fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE) diminuída. Em um ensaio clínico randomizado que comparou **Votrient**<sup>®</sup> e sunitinibe em RCC (VEG108844), os indivíduos tinham medições de FEVE basais e de acompanhamento. A disfunção miocárdica ocorreu em 13% (47/362) dos sujeitos no braço **Votrient**<sup>®</sup> em comparação com 11% (42/369) dos sujeitos no braço de sunitinibe. Insuficiência cardíaca congestiva foi observada em 0,5% dos indivíduos em cada braço de tratamento. A insuficiência cardíaca congestiva foi relatada em três de 240 indivíduos (1,0%) nos estudos de fase III de STS. As reduções da FEVE em indivíduos submetidos a medições pós-basais e FEVE de acompanhamento foram detectadas nesse estudo em 11% (15/140) no braço tratado com **Votrient**<sup>®</sup>, em comparação com 3% (1/39) no braço placebo.

Fatores de risco: Quatorze dos dezesseis indivíduos no braço de **Votrient**<sup>®</sup> do estudo de STS de fase III tiveram hipertensão recorrente o que pode ter exacerbado a disfunção cardíaca em pacientes de risco pelo aumento da pós-

carga cardíaca. 99% dos pacientes (243/216) recrutados no estudo de STS de fase III, incluindo os 15 indivíduos, receberam antraciclina. Terapia prévia com antraciclina pode ser um fato de risco para disfunção cardíaca.

Resultado: Quatro dos 15 indivíduos tiveram recuperação total (dentro de 5% na linha de base) e 5 tiveram recuperação parcial (dentro da faixa normal, mas > 5% abaixo da linha de base). Um indivíduo não recuperou e dados de acompanhamento não estão disponíveis para os outros 5 indivíduos.

Gerenciamento: Interrupção do **Votrient**<sup>®</sup> e/ou redução de dose deve ser combinada com tratamento da hipertensão (se presente, ver Hipertensão, acima) em pacientes com reduções significativas em FEVE, conforme clinicamente indicado.

Os pacientes devem ser meticulosamente monitorados quanto a sinais ou sintomas clínicos de insuficiência cardíaca congestiva. A avaliação basal e periódica da FEVE é recomendada nos pacientes com risco de disfunção cardíaca.

#### **Prolongamento do intervalo QT e torsades de pointes**

Em estudos clínicos com **Votrient**<sup>®</sup> ocorreram eventos de aumento do QT e *torsades de pointes* (ver Reações Adversas). **Votrient**<sup>®</sup> deve ser usado com cautela em pacientes com histórico de prolongamento do QT, em pacientes sob tratamento com antiarrítmicos ou outros medicamentos com potencial de aumentar o QT e em pacientes com doença cardíaca preexistente relevante. Durante a administração de **Votrient**<sup>®</sup> recomenda-se realizar a monitorização periódica de eletrocardiogramas e manter os eletrólitos (cálcio, magnésio, potássio) dentro dos limites normais.

#### **Eventos trombóticos arteriais**

Em estudos clínicos com **Votrient**<sup>®</sup> observou-se a ocorrência de infarto do miocárdio, angina, acidente vascular cerebral isquêmico e ataque isquêmico transitório (ver Reações Adversas). Houve eventos fatais. O medicamento deve ser usado com cautela em pacientes com alto risco de eventos tromboembólicos ou com histórico desses eventos nos últimos 6 meses. A decisão sobre o tratamento deve ser tomada com base na avaliação dos benefícios/riscos individuais para o paciente.

#### **Eventos tromboembólicos venosos:**

Nos estudos clínicos com **Votrient**<sup>®</sup>, ocorreram eventos tromboembólicos venosos incluindo trombose venosa e embolia pulmonar fatal. A incidência foi superior na população com STS (5%) do que na população com RCC (2%).

#### **Microangiopatia trombótica**

Microangiopatia trombótica (MAT) foi relatada em estudos clínicos com **Votrient**<sup>®</sup> em monoterapia, em combinação com bevacizumabe e em combinação com topotecano (ver Reações Adversas). O tratamento com **Votrient**<sup>®</sup> deve ser permanentemente descontinuado em pacientes que desenvolvam MAT. A reversão dos efeitos da MAT foi observada após a descontinuação do tratamento. **Votrient**<sup>®</sup> não é indicado para uso em combinação com outros agentes.

#### **Eventos hemorrágicos**

Em estudos clínicos com **Votrient**<sup>®</sup> foram relatados eventos hemorrágicos (ver Reações Adversas). Houve eventos hemorrágicos fatais. **Votrient**<sup>®</sup> não foi estudado em pacientes com histórico de hemoptise ou de hemorragia cerebral ou gastrointestinal clinicamente significativa nos últimos seis meses.

**Votrient**<sup>®</sup> deve ser usado com cautela em pacientes com risco significativo de hemorragia.

#### **Aneurismas e dissecções de artéria**

Dissecções de artérias e aneurismas foram relatados em associação com inibidores da via de VEGF, incluindo **Votrient**<sup>®</sup> (ver Reações Adversas). O uso de inibidores da via de VEGF em pacientes com ou sem hipertensão pode promover a formação de aneurisma e/ou dissecções da artéria. Antes de iniciar o tratamento com **Votrient**<sup>®</sup>, este risco deve ser cuidadosamente considerado em pacientes com fatores de risco, como hipertensão ou histórico de aneurisma.

#### **Perfurações e fístulas gastrintestinais**

Em estudos clínicos com **Votrient**<sup>®</sup> ocorreram eventos de perfuração ou fístula gastrintestinal (GI) (ver Reações Adversas). Houve eventos de perfuração fatais.

**Votrient**<sup>®</sup> deve ser usado com cautela em pacientes com risco de perfuração ou fístula gastrintestinal.

#### **Cicatrização de feridas**

Não foram conduzidos estudos formais sobre o efeito de **Votrient**<sup>®</sup> na cicatrização de feridas. Uma vez que os inibidores do fator de crescimento vascular endotelial (VEGF) podem dificultar a cicatrização de feridas, o uso de **Votrient**<sup>®</sup> deve ser interrompido pelo menos sete dias antes da data da cirurgia. A decisão de reiniciar o tratamento com **Votrient**<sup>®</sup> após a cirurgia deve se basear no julgamento clínico da capacidade de cicatrização. O uso de **Votrient**<sup>®</sup> deve ser interrompido em pacientes com deiscência de ferida cirúrgica.

#### **Hipotireoidismo**

Em estudos clínicos com **Votrient**<sup>®</sup>, ocorreram eventos de hipotireoidismo (ver Reações Adversas). Recomenda-se realizar a monitorização pró ativa da função tireoidiana.

#### **Proteinúria**

Existem relatos de proteinúria em estudos clínicos com **Votrient**<sup>®</sup> (ver Reações Adversas). Recomendam-se exames de urina no início do tratamento e periodicamente, com monitoramento dos pacientes quanto ao agravamento da proteinúria. **Votrient**<sup>®</sup> deve ser suspenso se o paciente desenvolver síndrome nefrótica.

#### **Síndrome de lise tumoral (TLS)**

Foram notificados casos de TLS, incluindo casos fatais, em pacientes tratados com **Votrient**<sup>®</sup> (ver Reações Adversas). Os pacientes geralmente em risco de TLS são aqueles com tumores que crescem rapidamente, uma alta carga tumoral, disfunção renal ou desidratação. Medidas preventivas, como tratamento de altos níveis de ácido úrico e hidratação intravenosa, devem ser consideradas antes do início do **Votrient**<sup>®</sup>. Os pacientes em risco devem ser monitorados de perto e tratados como indicado clinicamente.

#### **Pneumotórax**

Em estudos clínicos com **Votrient**<sup>®</sup> em sarcoma avançado de tecido mole, eventos de pneumotórax ocorreram em 3% (8/240) dos pacientes tratados com **Votrient**<sup>®</sup> e em nenhum paciente no braço placebo (ver Reações Adversas). Pacientes em tratamento com **Votrient**<sup>®</sup> devem ser observados de perto quanto a sinais e sintomas de pneumotórax.

#### **Infecções**

Foram relatados casos de infecções sérias (com ou sem neutropenia), em alguns casos com desfecho fatal.

#### **Combinação com outras terapias sistêmicas antineoplásicas**

Os estudos clínicos com **Votrient**<sup>®</sup> combinado com pemetrexede (câncer de pulmão de células não pequenas [NSCLC]), lapatinibe (câncer de colo do útero) ou pembrolizumabe (carcinoma avançado de células renais) foram interrompidos antes devido a preocupações com o aumento da toxicidade e/ou mortalidade, e não ficou estabelecida uma dose segura e eficaz, com esses esquemas. **Votrient**<sup>®</sup> não é indicado para uso em combinação com outros agentes antineoplásicos.

#### **Toxicidade em animais juvenis**

Como o mecanismo de ação de **Votrient**<sup>®</sup> pode afetar gravemente o crescimento e amadurecimento de órgãos durante o desenvolvimento pós-natal imediato, **Votrient**<sup>®</sup> não deve ser administrado a pacientes pediátricos com menos de 2 anos de idade.

#### **Infertilidade**

Com bases nos resultados de estudos em animais, **Votrient**<sup>®</sup> pode prejudicar a fertilidade de homens e mulheres com potencial reprodutivo enquanto recebem o tratamento.

#### **Carcinogenicidade e mutagenicidade**

Em estudos de carcinogenicidade de dois anos com pazopanibe, houve um aumento no número de adenomas hepáticos observados em camundongos e adenocarcinomas duodenais observados em ratos. Baseado na patogênese específica aos roedores e no mecanismo desses achados, não se considera que estes representem um aumento no risco carcinogênico para pacientes fazendo uso de **Votrient**<sup>®</sup>.

O pazopanibe não causou danos genéticos quando testado em ensaios de genotoxicidade (teste de Ames, ensaio de aberração cromossômica humana de linfócitos periféricos e ensaios in vivo de micronúcleo em ratos).

#### **Fertilidade**

Em ratos, foi observada uma redução da fertilidade, (incluindo um aumento da perda de pré e pós-implantação e reabsorções precoces), em doses  $\geq 10$  mg / kg / dia (cerca de 0,2 vezes a AUC na DMRH de 800 mg/dia). Foi observado também diminuição no corpo lúteo de macacas, quando receberam 500 mg /kg/ dia durante até 34 semanas, em camundongos que receberam  $\geq 100$  mg / kg / dia durante 13 semanas e atrofia ovariana foi observado

em ratos que receberam 300 mg / kg / dia durante 26 semanas (aproximadamente igual a 0,6, 1,4 e 0,9 vezes a AUC na DMRH de 800 mg/dia, respectivamente).

O pazopanibe não pareceu afetar o acasalamento ou a fertilidade em ratos machos. No entanto, foram observadas reduções nas taxas de produção de espermatozoides, motilidade espermática e concentrações de espermatozoides do epidídimo e testículo em doses  $\geq 100$  mg / kg / dia (aproximadamente 0,5 vezes a AUC na DMRH de 800 mg/dia), após 15 semanas de administração. Após 26 semanas de administração, foram observados diminuição do peso dos testículos e epidídimo, atrofia e degeneração dos testículos com aspermia, hipospermia e alteração cribiforme no epidídimo de ratos machos que receberam doses  $\geq 30$  mg / kg / dia (aproximadamente 0,4 vezes a AUC na DMRH de 800 mg/dia).

### **Toxicidade reprodutiva**

Para informações sobre toxicidade reprodutiva, veja “Gravidez, lactação, homens e mulheres com potencial reprodutivo”.

### **Farmacologia de segurança e toxicidade de dose repetida**

Em estudos toxicológicos em ratos, houve efeitos em uma variedade de tecidos (ossos, dentes, medula óssea, leito ungueal, órgãos reprodutores, tecidos hematológicos, renais, glândulas adrenais, linfonodos, pituitária e pâncreas) consistentes com a inibição de VEGFR e/ou perturbação das vias de sinalização de VEGF com alguns efeitos que ocorrem com doses de 3 mg / kg / dia (cerca de 0,1 vezes a AUC na DMRH de 800 mg/dia).

Efeitos hepáticos, incluindo discretas elevações das transaminases hepáticas de roedores e elevações de bilirrubina em macacos sem histopatologia associada foram observadas em doses que produziram exposições sistêmicas aproximadamente 0,1 e 0,6 vezes a exposição clínica humana, respectivamente.

### **Estudos em animais juvenis**

Em estudos de toxicidade juvenil, quando ratos em pré-desmame receberam pazopanibe a partir do dia 9 até 14 dias pós-parto, este causou mortalidade e crescimento/maturação anormal de alguns órgãos como rins, pulmão, fígado e coração, em uma dose de aproximadamente 0,1 vezes a AUC na DMRH de 800 mg/dia. Quando ratos em pós desmame foram tratados do dia 21 ao dia 62 dias pós-parto, os resultados toxicológicos foram semelhantes e com exposições comparáveis aos ratos adultos, com alterações em ossos, traqueia, dentes, suprarrenais, pâncreas, estômago, duodeno, linfonodo, glândula mamária masculina e órgãos reprodutivos. Em ratos, o desmame ocorre no dia 21 pós-parto, que equivale a cerca de uma idade pediátrica humana de 2 anos. Pacientes pediátricos humanos apresentam um maior risco de efeitos em ossos e dentes, quando comparados a adultos, incluindo encurtamento em membros, que foi observado em ratos juvenis em doses  $\geq 10$  mg / kg / dia (igual à cerca de 0,1-0,2 vezes a AUC na DMRH de 800 mg/dia).

### **Gravidez, lactação, homens e mulheres com potencial reprodutivo**

#### **Gravidez**

Com base nos estudos de reprodução animal e seu mecanismo de ação, **Votrient**<sup>®</sup> pode causar dano fetal quando administrado em mulher grávida (ver Características farmacológicas). Não há dados adequados sobre o uso de **Votrient**<sup>®</sup> em mulheres grávidas. Nos estudos de toxicidade para o desenvolvimento animal, a administração oral de pazapanibe em ratas grávidas e coelhos durante a organogênese resultou em teratogenicidade e aborto em exposições sistêmicas inferiores às observadas na dose máxima recomendada humana de 800 mg/dia (com base na AUC). **Votrient**<sup>®</sup> não deve ser usado durante a gravidez, a não ser que a condição clínica da mulher requeira o tratamento com **Votrient**<sup>®</sup>. A paciente grávida ou mulheres com potencial reprodutivo devem ser informadas dos riscos potenciais ao feto.

#### **Contraceção**

##### **Mulheres**

As mulheres com potencial reprodutivo devem ser avisadas da necessidade de usar a contraceção efetiva durante o tratamento com **Votrient**<sup>®</sup> e por pelo menos duas semanas após a última dose.

##### **Homens**

Os homens (incluindo aqueles que fizeram vasectomia) com parceira feminina que esteja grávida, possivelmente grávida ou com possibilidade de engravidar devem usar preservativos durante o período de tratamento com **Votrient**<sup>®</sup> e por pelo menos duas semanas após a última dose.

#### **Dados em animais**

Em um estudo de fertilidade feminina e desenvolvimento de embrião precoce em ratos, perda de pós-implantação, letalidade do embrião e diminuição do peso corporal fetal foi observado em doses  $\geq 10$  mg / kg / dia (cerca de 0,2

vezes a AUC na DMRH de 800 mg/dia) e aumento da perda de pré-implantação e reabsorção precoce foram observados em doses  $\geq 30$  mg/kg/dia (aproximadamente 0,4 vezes a AUC na DMRH de 800 mg/dia).

Nos estudos de toxicidade no desenvolvimento embrionário, o pazopanibe produziu efeitos teratogênicos (incluindo malformações cardiovasculares), atraso na ossificação, aumento da perda pós-implantação, redução do peso corporal fetal e letalidade embrionária em ratos a uma dose de  $\geq 3$  mg/kg/dia (aproximadamente 0,1 vezes a AUC na DMRH de 800 mg/dia). Em coelhos, toxicidade materna (perda de peso corporal, consumo reduzido de alimentos), aumento da perda pós-implantação e do aborto foram observados em doses  $\geq 800$  mg/kg/dia (aproximadamente 0,007 vezes a AUC na DMRH de 800mg/dia), enquanto o peso fetal foi reduzido em doses  $\geq 3$  mg/kg/dia (AUC não calculado).

### Lactação

Não há informações sobre a presença de pazopanibe ou seus metabólitos no leite humano, ou seus efeitos sobre a amamentação ou sobre a produção de leite. Devido ao potencial de reações adversas graves a lactentes, uma mulher em lactação deve ser aconselhada a não amamentar durante o tratamento com **Votrient**<sup>®</sup>.

Categoria D de risco na gravidez:

**Este medicamento não deve ser usado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.**

### Interações

O tratamento simultâneo com inibidores fortes da CYP3A4, glicoproteína P ou proteínas resistentes ao câncer de mama (BCRP) deve ser evitado devido ao risco de exposição aumentada ao **Votrient**<sup>®</sup> (ver Interações Medicamentosas). Recomenda-se a seleção de um medicamento alternativo para uso concomitante que tenha pouco ou nenhum potencial de inibição da CYP3A4, glicoproteína P ou BCRP.

### Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

Não há estudos sobre os efeitos de **Votrient**<sup>®</sup> sobre o desempenho ao dirigir veículos ou sobre a capacidade de operar máquinas. A farmacologia do pazopanibe não leva a crer que haja um efeito prejudicial sobre essas atividades. O estado clínico do paciente e o perfil do evento adverso de **Votrient**<sup>®</sup> devem ser levados em consideração ao se avaliar a capacidade do paciente de desempenhar tarefas que requeiram discernimento e habilidades motoras e cognitivas.

## 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

### Drogas inibidoras ou indutoras das enzimas do citocromo P450 3A4:

Estudos *in vitro* sugeriram que o metabolismo oxidativo do **Votrient**<sup>®</sup> em microsomos do fígado humano é mediado basicamente pelo CYP3A4, com contribuições menores do CYP1A2 e do CYP2C8. Por isso, os inibidores e indutores do CYP3A4 podem modificar o metabolismo do **Votrient**<sup>®</sup>.

**Inibidores de CYP3A4, glicoproteína P e BCRP:** pazopanibe é o substrato da CYP3A4, glicoproteína P ou BCRP.

A administração simultânea de **Votrient**<sup>®</sup> (400 mg uma vez ao dia) com um forte inibidor da CYP3A4 e da glicoproteína P, como cetoconazol (400 mg uma vez ao dia) por 5 dias consecutivos, resulta em um aumento médio de 66% da AUC<sub>(0-24)</sub> e 45% da C<sub>máx</sub> de pazopanibe, em relação à administração de **Votrient**<sup>®</sup> em monoterapia (400 mg uma vez ao dia durante 7 dias). A C<sub>máx</sub> e AUC de pazopanibe aumentam menos que o modelo dose-proporcional quando há um aumento da dose de 50 mg a 2.000 mg. Assim, uma redução de dose para 400 mg de **Votrient**<sup>®</sup> uma vez ao dia, na presença de um inibidor forte de CYP3A4 resulta, na maioria dos pacientes, numa exposição sistêmica similar àquela observada após a administração de 800 mg de **Votrient**<sup>®</sup> em monoterapia uma vez ao dia. Alguns pacientes, no entanto, podem apresentar uma exposição sistêmica de pazopanibe maior que a observada após a administração de 800 mg **Votrient**<sup>®</sup> em monoterapia.

A coadministração de **Votrient**<sup>®</sup> com outros inibidores fortes da família CYP3A4 (p. ex. itraconazol, claritromicina, atazanavir, indinavir, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina, voriconazol) pode aumentar as concentrações de pazopanibe. O suco de toranja também pode aumentar as concentrações plasmáticas do pazopanibe.

A administração de 1.500 mg de lapatinibe, um substrato e inibidor fraco de CYP3A4, Pgp e BCRP, com 800 mg de **Votrient**<sup>®</sup> resultou em um aumento de 50% a 60% nos valores médios de AUC<sub>(0-24)</sub> e C<sub>máx</sub>, em comparação com a administração de 800 mg de **Votrient**<sup>®</sup> apenas. A coadministração de **Votrient**<sup>®</sup> com um inibidor de CYP3A4, Pgp e BCRP como o lapatinibe resultará em aumento das concentrações plasmáticas de pazopanibe.

O uso concomitante de **Votrient**<sup>®</sup> com um inibidor forte da família CYP3A4 deve ser evitado. Se não tiver disponível uma medicação alternativa aceitável para o inibidor forte da família CYP3A4, a dose de **Votrient**<sup>®</sup> deve ser reduzida para 400 mg/dia durante a administração concomitante (ver Advertências e Precauções). Uma maior redução de dose pode ser considerada se possíveis eventos adversos forem observados.

A combinação com inibidores fortes de glicoproteína P ou BCRP devem ser evitadas ou recomenda-se a seleção de um medicamento alternativo para uso concomitante que tenha pouco ou nenhum potencial de inibição destas substâncias.

**Indutores de CYP3A4:** Os indutores de CYP3A4, como o rifampicina, podem diminuir as concentrações plasmáticas de pazopanibe. Recomenda-se selecionar uma medicação concomitante alternativa cujo potencial de indução de enzima seja inexistente ou mínimo.

**Efeitos de **Votrient**<sup>®</sup> sobre os substratos CYP:** Estudos *in vitro* com microsomas do fígado humano demonstraram que o **Votrient**<sup>®</sup> inibiu as enzimas CYP 1A2, 3A4, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 e 2E1. Uma potencial indução de CYP3A4 humano foi demonstrada em um ensaio *in vitro* de PXR humano. Estudos clínicos farmacológicos que usaram **Votrient**<sup>®</sup> 800 mg uma vez ao dia demonstraram que este não exerce efeito clínico relevante sobre a farmacocinética da cafeína (substrato de CYP1A2), da varfarina (substrato de CYP2C9) ou do omeprazol (substrato de CYP2C19) em pacientes com câncer. **Votrient**<sup>®</sup> resultou em aumento de aproximadamente 30% na AUC e na C<sub>máx</sub> médias de midazolam (substrato de CYP3A4) e em aumentos de 33% a 64% na razão das concentrações de dextrometorfano para dextrorfanol na urina após a administração oral de dextrometorfano (substrato de CYP2D6). A administração concomitante de **Votrient**<sup>®</sup> 800 mg uma vez ao dia com paclitaxel 80 mg/m<sup>2</sup> (substrato de CYP3A4 e CYP2C8) uma vez por semana resultou em aumento médio de 26% na AUC e 31% na C<sub>máx</sub> do paclitaxel.

**Efeitos de **Votrient**<sup>®</sup> sobre outras enzimas e transportadores:** Estudos *in vitro* também demonstraram que o **Votrient**<sup>®</sup> age como um potente inibidor da UGT1A1 e OATP1B1 com IC<sub>50</sub> de 1.2 e 0.79 microM, respectivamente. O pazopanibe pode aumentar as concentrações das drogas que são eliminadas, principalmente, através da UGT1A1 e OATP1B1.

**Efeito do uso concomitante de **Votrient**<sup>®</sup> com sinvastatina:** o uso concomitante de **Votrient**<sup>®</sup> com sinvastatina aumenta a incidência de elevações de ALT. Em estudos de monoterapia com **Votrient**<sup>®</sup>, ALT > 3 x LSN foi relatado em 126 dos 895 pacientes (14%) que não usaram estatinas, comparado com os 11 dos 41 pacientes (27%) que fizeram uso concomitante de sinvastatina (p=0,038). Caso um paciente recebendo sinvastatina simultaneamente desenvolva elevações de ALT, siga as orientações da posologia de **Votrient**<sup>®</sup> e interrompa o uso de sinvastatina (ver Advertências e Precauções). Não existem dados suficientes disponíveis para avaliar o risco da administração concomitante de estatinas alternativas e **Votrient**<sup>®</sup>.

#### **Interações com alimentos e bebidas**

A administração de **Votrient**<sup>®</sup> junto com uma refeição rica ou pobre em gordura resulta em aumento praticamente duplicado de AUC e C<sub>máx</sub>. Por isso, **Votrient**<sup>®</sup> deve ser administrado no mínimo uma hora antes de uma refeição ou duas horas depois (ver Posologia e Modo de Usar).

#### **Combinação com outras terapias sistêmicas anti-neoplásicas:**

Os estudos clínicos com **Votrient**<sup>®</sup> combinado com pemetrexede (câncer de pulmão de células não pequenas [NSCLC]) e lapatinibe (câncer de colo do útero) foram interrompidos antes devido a preocupações com o aumento da toxicidade e/ou mortalidade, e não ficou estabelecida uma dose segura e eficaz com esses esquemas. **Votrient**<sup>®</sup> não é indicado para uso em combinação com outros agentes anti-neoplásicos.

#### **Medicamentos que aumentam o pH gástrico**

A administração concomitante de **Votrient**<sup>®</sup> com omeprazol reduz a biodisponibilidade do pazopanibe em aproximadamente 40% (AUC e C<sub>máx</sub>). A coadministração de **Votrient**<sup>®</sup> com medicamentos que aumentam o pH gástrico deve ser evitada.

## **7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO**

### **Cuidados de conservação**

Mantenha o produto na embalagem original e em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C).

O prazo de validade de 36 meses a partir da data de fabricação impressa na embalagem do produto.

**Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.**

**Não use medicamento com prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.**

#### **Aspectos físicos/características organolépticas**

Os comprimidos de 200 mg são em formato modificado de cápsula, de cor rosa e com o código GS JT gravado em um dos lados.

Os comprimidos de 400 mg são em formato modificado de cápsula, de cor branca e com o código GS UHL gravado em um dos lados.

Não existem requisitos especiais para as instruções de uso e manipulação.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

**TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.**

## **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**

### **Modo de usar:**

Os comprimidos de **Votrient**<sup>®</sup> devem ser tomados inteiros, com água, e não devem ser partidos nem esmagados (ver Propriedades Farmacocinéticas, em Características Farmacológicas).

### **Posologia**

A dose recomendada de **Votrient**<sup>®</sup> é de 800 mg uma vez ao dia, por via oral.

**Votrient**<sup>®</sup> deve ser ingerido sem alimentos (pelo menos uma hora antes ou duas horas após uma refeição) (ver Propriedades Farmacocinéticas, em Características Farmacológicas).

Caso uma dose seja perdida, esta não deve ser administrada antes de um intervalo de 12 horas da próxima tomada.

### **Alterações de dosagem**

As alterações de dosagem devem ocorrer em incrementos de 200 mg, de modo gradativo e com base na tolerabilidade individual, com a finalidade de controlar reações adversas. A dose diária de **Votrient**<sup>®</sup> não deve ser superior a 800 mg.

**Inibidor de CYP3A4:** O uso concomitante de inibidores fortes de CYP3A4 (p. ex., cetoconazol, itraconazol, claritromicina, atazanavir, indinavir, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina, voriconazol) pode aumentar as concentrações de pazopanibe e deve ser evitado. Caso se justifique a administração concomitante de um inibidor forte de CYP3A4, recomenda-se, com base em estudos farmacocinéticos, reduzir a dose de **Votrient**<sup>®</sup> para 400 mg. Prevê-se que esta dose ajuste a AUC do pazopanibe para a faixa observada sem o uso desses inibidores (ver Interações Medicamentosas). Não há, contudo, dados clínicos sobre essa alteração de dose em pacientes tratados com inibidores fortes de CYP3A4.

### **Populações Especiais**

- **Insuficiência renal**

Não há experiência com o uso de **Votrient**<sup>®</sup> em pacientes com insuficiência renal grave ou submetidos à diálise peritoneal ou hemodiálise, portanto o uso de **Votrient**<sup>®</sup>, nesses pacientes, não é recomendado. É pouco provável que a insuficiência renal exerça um efeito clínico relevante sobre a farmacocinética do pazopanibe, dada à baixa excreção renal de **Votrient**<sup>®</sup> e metabólitos, não havendo necessidade de alterações na dose em pacientes com *clearance* de creatinina  $\geq 30$  mL/min (ver Eliminação, em Características farmacológicas).

- **Insuficiência hepática**

A segurança e a farmacocinética do **Votrient**<sup>®</sup> em pacientes com insuficiência hepática pré-existente não foram totalmente estabelecidas (ver Advertências e Precauções). Não é necessário nenhum ajuste de dose em pacientes com insuficiência hepática leve, conforme definido pelos índices de alaninaminotransferase (ALT) e bilirrubina (ver Características Farmacológicas).

A dose de **Votrient**<sup>®</sup> deve ser reduzida para 200 mg por dia em pacientes com insuficiência hepática moderada (ver Características Farmacológicas). Não existem dados suficientes sobre indivíduos com insuficiência hepática grave (bilirrubina total  $>3$  x LSN, independente dos níveis de ALT). Portanto, não se recomenda o uso de pazopanibe nesses indivíduos.

- **Pacientes pediátricos (abaixo de 18 anos)**

**Votrient**<sup>®</sup> não é recomendado para uso em crianças e adolescentes com menos de 18 anos (ver Advertências e Precauções, Reações Adversas, Características Farmacológicas e Resultados de Eficácia ).

- Pacientes geriátricos (acima de 65 anos)

Não há a necessidade de alterar a dose, a frequência da dosagem ou a via de administração em pacientes com mais de 65 anos de idade.

**Este medicamento não deve ser partido ou mastigado.**

## 9. REAÇÕES ADVERSAS

### Resumo do perfil de segurança

A segurança e a eficácia de **Votrient**<sup>®</sup> sobre o carcinoma de células renais (RCC) foram avaliadas em um estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego e controlado com placebo. Pacientes com RCC localmente avançado e/ou metastático foram randomizados para receber **Votrient**<sup>®</sup> 800 mg uma vez ao dia (N=290) ou placebo (N=145). A duração média do tratamento foi de 7,4 meses no grupo de **Votrient**<sup>®</sup> e 3,8 meses no de placebo.

A segurança e a eficácia de **Votrient**<sup>®</sup> no sarcoma de partes moles (STS) foram avaliadas em um estudo clínico randomizado, duplo-cego e multicêntrico. Foram randomizados pacientes (N=369) com STS avançado que receberam tratamento prévio com antraciclina, ou não se adequaram a essa terapia para receber **Votrient**<sup>®</sup> 800 mg uma vez ao dia (N=246) ou placebo (N=123). A duração mediana do tratamento foi de 4,5 meses no grupo **Votrient**<sup>®</sup> e 1,9 meses no grupo placebo.

### Resumo tabulado das reações adversas de estudos clínicos

As reações adversas de estudos clínicos são listadas pela classe de sistemas de órgãos MedDRA. Além disso, a categoria de frequência correspondente para cada reação adversa ao medicamento é baseada na seguinte convenção (CIOMS III): Muito comum (> 1/10); Comum (> 1/100 e < 1/10); Incomum (> 1/1.000 e < 1/100); Rara (> 1/10.000 e < 1/1.000); Muito rara (< 1/10.000)

### Reações Adversas reportadas nos estudos de Carcinoma de células renais (RCC):

#### Estudo VEG105192, n=290

#### Reação muito comum (>1/10):

- Apetite diminuído
- Dor de cabeça, hipertensão\*
- Diarreia, náuseas, vômito, dor abdominal
- Alaninaminotransferase aumentada
- Aspartatoaminotransferase aumentada
- Mudanças na cor de cabelo
- Fadiga, astenia
- Bradicardia (assintomática)\*\*

\*\* Frequência baseada na aferição da frequência cardíaca (< 60 batimentos por minuto) ao invés de relatos de eventos adversos. A bradicardia sintomática foi raramente identificada com base na revisão dos dados de segurança de pazopanibe.

#### Reação comum (>1/100 e <1/10):

- Trombocitopenia\*\*\*\*
- Neutropenia\*\*\*\*
- Hipotireoidismo\*
- Perda de peso
- Ataque isquêmico transitório, isquemia miocárdica, eletrocardiograma QT prolongado\*, dor torácica\*
- Epistaxe
- Hemorragia gastrointestinal\*
- Hematúria
- Embolia venosa\*
- Disgeusia, dispepsia
- Função hepática anormal, hiperbilirrubinemia
- *Rash* cutâneo
- Alopecia, despigmentação cutânea
- Síndrome da eritrodiseútesia palmo-plantar (síndrome mão-pé) \*\*\*\*
- Proteinúria\*
- Elevação da lipase\*\*\*
- Disfonia

\*\*\* a categoria da frequência foi baseada em dados do grupo de estudo VEG102616.



\*\*\*\* neutropenia, trombocitopenia e síndrome da eritrodisestesia palmo-plantar são observadas mais frequentemente em pacientes descendentes do leste asiático.

**Reação incomum (>1/1000 e < 1/100):**

- Acidente vascular cerebral isquêmico\*
- *Torsades de Pointes* (Arritmia Cardíaca)\*
- Hemorragia pulmonar\*
- Hemorragia gastrointestinal\*
- Hemorragia cerebral\*
- Perfuração gastrointestinal\*
- Fístulas gastrointestinais\*
- Disfunção cardíaca (redução da fração ejeção e insuficiência cardíaca congestiva)\*
- Infarto do miocárdio\*

\*Ver Advertências e Precauções para informações adicionais

**Reações Adversas reportadas nos estudos de Sarcoma de partes moles (STS).  
Estudo VEG110727 n=240**

**Reação muito comum (>1/10):**

- Dor tumoral
- Perda de peso, apetite diminuído
- Dor de cabeça, disgeusia, vertigem
- Bradicardia (assintomática)\*\*
- Hipertensão\*
- Tosse, dispneia
- Diarreia, náuseas, vômito, dor abdominal, estomatite
- Alopecia, erupção cutânea esfoliativa, mudanças na cor de cabelo
- Síndrome da eritrodisestesia palmoplantar (síndrome mão-pé)
- Despigmentação cutânea
- Mialgia, dor musculoesquelética
- Fadiga, edema periférico, dor torácica\*

**Reação comum (>1/100 e <1/10):**

- Hipotireoidismo\*
- Insônia
- Infarto do miocárdio\*, eletrocardiograma QT prolongado\*, disfunção cardíaca (redução da fração ejeção e insuficiência cardíaca congestiva) \*
- Epistaxe
- Hemorragia gastrointestinal\*
- Hemorragia pulmonar\*, embolia venosa\*
- Disfonia, pneumotórax
- Dispepsia
- Alaninaminotransferase aumentada
- Aspartatoaminotransferase aumentada
- Alterações nas unhas, pele seca
- Calafrios, visão turva

**Reação incomum (>1/1000 e < 1/100):**

- Acidente Vascular Cerebral Isquêmico\*
- Hemorragia cerebral\*
- Hematúria
- Fístulas gastrointestinais\*
- Hiperbilirrubinemia
- *Rash* cutâneo
- Proteinúria\*
- Astenia

\*Ver Advertências e Precauções para informações adicionais

\*\* Frequência baseada na aferição da frequência cardíaca (< 60 batimentos por minuto) ao invés de relatos de eventos adversos. A bradicardia sintomática foi raramente identificada com base na revisão dos dados de segurança de pazopanibe.

Nota: os achados laboratoriais que satisfazem os critérios CTC-AE (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*) foram registrados como eventos adversos a critério do pesquisador.

A tabela 5 mostra as anormalidades laboratoriais que ocorreram em  $\geq 15\%$  dos pacientes que receberam **Votrient®** nos estudos pivotais para RCC.

**Tabela 5.** Anormalidades laboratoriais selecionadas em  $\geq 15\%$  dos pacientes que receberam **Votrient®** nos estudos pivotais para RCC e as apresentaram com uma frequência maior do que os do grupo de placebo (VEG105192)

Parâmetros	Votrient® (N=290)			Placebo (N=145)		
	Todos os graus %	Grau 3 %	Grau 4 %	Todos os graus %	Grau 3 %	Grau 4 %
<b>Hematológico</b>						
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
<b>Químico</b>						
ALT aumentada	53	10	2	22	1	0
AST aumentada	53	7	<1	19	<1	0
Glicose aumentada	41	<1	0	33	1	0
Bilirrubina total aumentada	36	3	<1	10	1	<1
Fósforo reduzido	34	4	0	11	0	0
Cálcio reduzido	33	1	1	26	1	<1
Sódio reduzido	31	4	1	24	4	1
Potássio aumentado	27	4	<1	23	5	0
Creatinina aumentada	26	0	<1	25	<1	0
Magnésio reduzido	26	<1	1	14	0	0
Glicose reduzida	17	0	<1	3	0	0

A tabela 6 mostra as anormalidades laboratoriais que ocorreram em  $\geq 15\%$  dos pacientes que receberam **Votrient®** nos estudos pivotais para STS.

**Tabela 6.** Anormalidades laboratoriais selecionadas em  $\geq 15\%$  dos pacientes que receberam **Votrient®** nos estudos pivotais para STS com uma frequência maior que as do grupo de placebo (VEG110727)

Parâmetros Químicos	Votrient® (N = 240)			Placebo (N = 123)		
	Todos os graus %	Grau 3 %	Grau 4 %	Todos os graus %	Grau 3 %	Grau 4 %
<b>Hematológicos</b>						
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
<b>Químico</b>						
Fosfatase Alcalina (FA) aumentada	32	3	0	23	<1	0
ALT aumentada	46	8	2	18	2	<1
AST aumentada	51	5	3	22	2	0
Albumina reduzida	34	<1	0	21	0	0
Glicose aumentada	45	<1	0	35	2	0
Bilirrubina total aumentada	29	1	0	7	2	0
Sódio reduzido	31	4	0	20	3	0
Potássio aumentado	16	1	0	11	0	0

#### Dados pós-comercialização:

As seguintes reações adversas foram identificadas durante o uso de **Votrient®** após aprovação. Elas incluem relatos de casos espontâneos e eventos adversos graves em estudos em andamento, estudos de farmacologia e estudos exploratórios para indicações não aprovadas.

**Reação muito comum (>1/10):** artralgia

**Reação comum (>1/100 e < 1/10):** flatulência; aumento de Gama Glutamil Transpeptidase; espasmos musculares; infecções (com ou sem neutropenia) (ver Advertências e Precauções)

**Reação incomum (>1/1000 e < 1/100):** pancreatite; microangiopatia trombótica (incluindo púrpura trombocitopênica trombótica e síndrome hemolítica urêmica) (ver Advertências e Precauções); descolamento da retina/rompimento da retina; policitemia; úlcera de pele.

**Reação rara (> 1/10.000 e <1/1000):** síndrome de encefalopatia posterior reversível (ver Advertências e Precauções); doença pulmonar intersticial/pneumonite (ver Advertências e Precauções); aneurismas e dissecções de artéria.

**Reação com frequência desconhecida:** Síndrome de lise tumoral (incluindo casos fatais) (ver Advertências e Precauções); insuficiência hepática.

- **Populações especiais**

**Pacientes pediátricos (abaixo de 18 anos)**

O perfil de segurança em pacientes pediátricos foi semelhante ao relatado com pazopanibe em adultos nas indicações aprovadas com base em dados de 44 pacientes pediátricos do estudo ADVL0815 de Fase I e 57 pacientes pediátricos do estudo PZP034X2203 de Fase II (ver Posologia e Modo de usar e Resultados de Eficácia)

**Atenção: este produto é um medicamento que possui nova indicação terapêutica no país e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.**

## 10. SUPERDOSE

Doses de **Votrient**<sup>®</sup> de até 2.000 mg foram avaliadas em ensaios clínicos. Fadiga grau 3 (toxicidade limitante de dose) e hipertensão grau 3 foram observadas em 1 de 3 pacientes medicados com 2.000 mg/dia e 1.000 mg/dia, respectivamente.

## Sinais e Sintomas

A experiência atual com superdosagem de **Votrient**<sup>®</sup> é limitada.

## Tratamento

Procedimentos adicionais devem estar de acordo com a indicação clínica ou com as recomendações do centro nacional de controle de intoxicações, se disponível. Não se espera que a hemodiálise acentue a eliminação do pazopanibe, uma vez que a excreção do pazopanibe por via renal não é significativa e está fortemente ligada às proteínas de plasma.

**Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.**

## DIZERES LEGAIS

M.S: 1.0068.1136

Farm. Resp.: Flavia Regina Pegorer - CRF-SP 18.150

### Importado por:

Novartis Biociências S.A.

Av. Prof. Vicente Rao, 90 - São Paulo - SP

CNPJ: 56.994.502/0001-30

Indústria Brasileira

### Fabricado por:

Glaxo Operations UK Limited, Ware, Reino Unido ou Sigfried Barbera S.L., Barcelona, Espanha

### Embalado por:

Glaxo Operations UK Limited, Ware, Reino Unido ou Glaxo Wellcome S.A., Aranda de Duero (Burgos), Espanha ou Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC, Ljubljana, Eslovênia (vide cartucho)

® = Marca registrada

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**

**Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 06/11/2023.**



CDS 03.06.21  
2021-PSB/GLC-1201-e + 2021-PSB/GLC-1215-s  
VPS7

### Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
26/04/2017	0721005/17-1	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	28/02/2014	0162828/14-3	MEDICAMENTO NOVO – Inclusão de Indicação Terapêutica Nova no País	27/03/2017	- Para que este medicamento é indicado? - O que devo saber antes de usar este medicamento? - Como devo usar este medicamento? - Quais os males que este medicamento pode me causar? - O que devo fazer quando eu me esquecer de usar este medicamento? - Dizeres Legais	VP1	200 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 30 400 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 30 400 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 60
							- Indicações - Resultados de Eficácia - Advertências e Precauções - Reações Adversas - Dizeres Legais	VPS1	
12/06/2017	1170215/17-0	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	26/12/2016	2661721/16-2	MEDICAMENTO NOVO – Solicitação de Transferência de Titularidade de Registro (operação comercial)	11/06/2017 (início da vigência do registro)	NA	VP1	200 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 30 400 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 30 400 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 60
							NA	VPS1	
15/09/2017	1970636/17-7	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	15/09/2017	1970636/17-7	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	15/09/2017	- O que devo saber antes de usar este medicamento? - Como devo usar este medicamento? - Quais os males que este medicamento pode me causar?	VP2	200 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 30 400 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 30 400 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 60
							- Resultados de eficácia - Características farmacológicas - Advertências e precauções - Interações medicamentosas - Posologia e modo de usar - Reações adversas	VPS2	
06/12/2019	3377048194	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	06/12/2019	3377048194	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	06/12/2019	- O que devo saber antes de usar este medicamento? - Quais os males que este medicamento pode me causar?	VP3	200 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 30 400 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 30 400 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 60
							- Advertências e precauções - Reações adversas	VPS3	

12/02/2021	0582729219	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	05/05/2020	1409300/20-6	RDC 73/2016 - NOVO - Ampliação do prazo de validade do medicamento	18/01/2021	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Quando não devo usar este medicamento?</li> <li>- O que devo saber antes de usar este medicamento?</li> <li>- Como devo usar este medicamento?</li> <li>- Quais os males que este medicamento pode me causar?</li> </ul>	VP4	200 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 30 400 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 30 400 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 60
						<ul style="list-style-type: none"> <li>- Resultados de eficácia</li> <li>- Características farmacológicas</li> <li>- Contraindicações</li> <li>- Advertências e precauções</li> <li>- Cuidados de armazenamento do medicamento</li> <li>- Posologia e modo de usar</li> <li>- Reações adversas</li> </ul>	VPS4		
15/06/2021	2317888210	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	15/06/2021	2317888210	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	15/06/2021	<ul style="list-style-type: none"> <li>- O que devo saber antes de usar este medicamento?</li> <li>- Quais os males que este medicamento pode me causar?</li> </ul>	VP5	200 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 30 400 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 30 400 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 60
						<ul style="list-style-type: none"> <li>- Características farmacológicas</li> <li>- Advertências e precauções</li> <li>- Reações adversas</li> </ul>	VPS5		
23/06/2023	0644646233	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	23/06/2023	4544936/22-8	RDC 73/2016 - NOVO - Inclusão de local de fabricação de medicamento de liberação convencional	29/05/2023	- Dizeres legais	VP6	200 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 30 400 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 30 400 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 60
				4544990/22-2	RDC 73/2016 - NOVO - Inclusão de local de embalagem secundária do medicamento		- Dizeres legais	VPS6	
14/11/2023	NA	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	06/11/2023	1215320/23-6	11005 - RDC 73/2016 - NOVO - Alteração de razão social do local de fabricação do medicamento	06/11/2023	- Dizeres legais	VP7	200 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 30 400 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 30 400 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 60
							- Dizeres legais	VPS7	