

Votrient

GlaxoSmithKline Brasil Ltda.

Comprimidos Revestidos

200mg e 400mg



LEIA ESTA BULA ATENTAMENTE ANTES DE INICIAR O TRATAMENTO.

I – IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Votrient®
cloridrato de pazopanibe

APRESENTAÇÕES

Comprimidos revestidos de 200 mg para uso oral, em cartuchos com 30 e 90 comprimidos.
Comprimidos revestidos de 400 mg para uso oral, em cartuchos com 30 e 60 comprimidos.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido de **Votrient®** 200 mg contém:
cloridrato de pazopanibe..... 216,7 mg (equivalentes a 200 mg de pazopanibe)
*excipientes q.s.p..... 1 comprimido

*Excipientes: estearato de magnésio, celulose microcristalina, povidona (K30), glicolato de amido sódico, hipromelose**, óxido de ferro vermelho (E172)**, macrogol/PEG 400**, polissorbato 80**, dióxido de titânio (E171)**

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

*excipientes q.s.p..... 1 comprimido

*Excipientes: estearato de magnésio, celulose microcristalina, povidona (K30), glicolato de amido sódico, hipromelose**, macrogol/PEG 400**, polissorbato 80**, dióxido de titânio (E171)**

** 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).

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Votrient® é indicado para o tratamento de carcinoma de células renais (RCC) avançado e/ou metastático.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Estudos clínicos

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 objetivo primário do estudo foi avaliar e comparar os dois grupos de tratamento em relação à sobrevida livre de progressão da doença (PFS). O *endpoint* secundário foi a sobrevida global (OS). Os demais objetivos 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- α . 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 citocinas (53% e 47% no grupo de **Votrient®** e 54% e 46% no de placebo). No subgrupo pré-tratado com citocinas, a maioria (75%) tinha sido submetida a tratamento à base de interferon.

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

A análise principal do objetivo 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 obtidos pelo Comitê de Avaliação Independente (IRC)

Objetivos/ população do estudo	Votrient®	Placebo	HR (IC de 95%)	Valor de P (<i>one-sided</i>)
PFS	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	0,40 (0,27, 0,60)	<0,0000001
Pré-tratados com citocina	N=135 7,4	N=67 4,2	0,54 (0,35, 0,84)	<0,001
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; PFS: 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.

No estudo pivotal, as avaliações de qualidade de vida (QoL) foram baseadas nas pontuações globais obtidas de maneira cega e por autorrelato 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**® e o tratamento com placebo ($p > 0.05$), indicando que **Votrient**® 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, duplo-cego, paralelo e de não-inferioridade (VEG108844), foram avaliadas segurança, eficácia e qualidade de vida de **Votrient**® 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**® 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 PFS em pacientes tratados com **Votrient**® àqueles tratados com sunitinibe. As características demográficas foram similares entre os braços de tratamento. As características da doença no diagnóstico inicial e no recrutamento foram balanceadas entre os braços de tratamento, com a maioria dos pacientes apresentando histologia celular clara e doença no estágio IV.

O estudo VEG108844 alcançou o *endpoint* primário de PFS e demonstrou que **Votrient**® foi não-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>	Votrient ® N=557	sunitinibe N=553	HR (IC 95 %)
PFS			
Geral			
Mediana (meses)	8.4	9.5	
(95 % IC)	(8.3, 10.9)	(8.3, 11.0)	
			1.047
			(0.898, 1.220)
Sobrevida Global			
Mediana (meses)	28.4	29.3	
(95 % IC)	(26.2, 35.6)	(25.3, 32.5)	
			0.908 ^a
			(0.762, 1.082)

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

^a valor de $P = 0.275$ (2-sided)

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. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

Mecanismo de ação:

Votrient®, 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 α e β (PDGFR- α e PDGFR- β) e do receptor do fator de célula-tronco (c-KIT), cujos valores IC₅₀ 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- β 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.

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 vez a 4 vezes. Não houve aumento consistente de AUC e de C_{máx} quando se usou uma dose de **Votrient**® acima de 800 mg.

A exposição sistêmica ao pazopanibe é aumentada quando administrado com alimentos. A administração de **Votrient**® com uma refeição rica ou pobre em gorduras resulta em aumento praticamente duplicado de AUC e C_{máx}. Por isso, **Votrient**® deve ser administrado no mínimo uma hora antes da refeição ou duas horas depois (ver Posologia).

A administração de um único comprimido de 400 mg de **Votrient**[®] esmagado aumentou a $AUC_{(0-72)}$ em 46% e a $C_{\text{máx}}$ em aproximadamente duas vezes e diminuiu o $t_{\text{máx}}$ 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).

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 µg/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 tipo de câncer, o *clearance* de creatinina (30-150 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 ≥ 30 mL/min.

- Insuficiência Hepática:

A mediana no estado de equilíbrio da $C_{\text{máx}}$ 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 µg/mL, no intervalo de 12,5-47,3 e 841,8 µg.h/mL, no intervalo de 600,4-1078), são similares a mediana dos pacientes sem insuficiência hepática (49,4 µg/mL, no intervalo de 17,1-85,7 e 888,2 µg.h/mL, no intervalo de 345,5-1482) (ver Posologia e Modo de usar).

A dose máxima tolerada (DMT) de **Votrient**[®] 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 $C_{\text{máx}}$ (22,4 µg/mL, no intervalo de 6,4-32,9) e $AUC_{(0-24)}$ (350,0 µg.h/mL, no intervalo de 131,8-487,7), após a administração de 200 mg de **Votrient**[®], 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**[®] em pacientes com insuficiência hepática grave (total de bilirrubina > 3 x LSN, independente de qualquer nível de ALT), portanto o uso de **Votrient**[®] não é recomendado para esses pacientes.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Votrient[®] é contraindicado a pacientes com hipersensibilidade a qualquer um dos componentes da formulação.

Não existem contraindicações relativas à faixa etária. Entretanto, **Votrient[®] não foi suficientemente estudado em pacientes com menos de 18 anos de idade.**

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**[®].

Em ensaios clínicos com **Votrient**[®] 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. A grade 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.

Recomenda-se a monitorização da função hepática antes de iniciar o tratamento com **Votrient**[®] e nas semanas três, cinco, sete e nove do tratamento. Posteriormente, fazer a monitorização no terceiro e quarto mês, bem como quando clinicamente indicado. Depois do quarto mês, realizar monitorização periódica.

As recomendações a seguir devem ser fornecidas aos pacientes com valores basais de bilirrubina total $\leq 1,5$ x LSN e AST e ALT ≤ 2 x LSN.

- Pacientes com elevações isoladas da ALT entre 3 x LSN e ≤ 8 x LSN podem continuar o tratamento com **Votrient**[®], mediante monitorização semanal das funções hepáticas, até que a ALT volte ao Grau 1 ou ao valor basal.
- Pacientes com ALT > 8 x LSN devem descontinuar o uso de **Votrient**[®] até que os níveis retornem ao Grau 1 ou aos basais. Se os efeitos benéficos do reinício do tratamento com **Votrient**[®] superarem os riscos de hepatotoxicidade, reintroduzir o medicamento com dose reduzida de 400 mg uma vez ao dia e verificar a função hepática semanalmente durante oito semanas (ver Posologia). Após a reintrodução de **Votrient**[®], se elevações de ALT > 3 x LSN se repetirem, interromper o tratamento com **Votrient**[®]. Se elevações de ALT > 3 x LSN coincidirem com elevações de bilirrubina > 2 x LSN, interromper permanentemente o tratamento com **Votrient**[®]. Os pacientes devem ser monitorados até a volta ao grau 1 ou aos valores basais. **Votrient**[®] age como inibidor da UGT1A1. Pode-se observar hiperbilirrubina leve e indireta (não conjugada) em pacientes com síndrome de Gilbert. Aqueles que apresentarem apenas hiperbilirrubina leve e indireta, síndrome de Gilbert suspeita ou confirmada e elevação da ALT > 3 x LSN devem ser tratados conforme as recomendações para elevações da ALT.

O uso concomitante de **Votrient**[®] com sinvastatina aumenta o risco de elevações de ALT (ver Interações medicamentosas) e deve ser realizado com cuidado e acompanhamento médico.

Além da recomendação que os pacientes com insuficiência hepática leve sejam tratados com 800 mg de **Votrient**[®] uma vez ao dia, e que pacientes com insuficiência hepática moderada reduzam a dose inicial para 200 mg ao dia, nenhuma modificação adicional na administração das doses, baseando-se nos resultados de testes laboratoriais hepáticos foi estabelecida para pacientes com insuficiência hepática pré-existente.

O tratamento com **Votrient[®] não é recomendado em pacientes com insuficiência hepática grave.**

Hipertensão

Em estudos clínicos com pazopanibe ocorreram eventos de hipertensão, incluindo crises hipertensivas. Aferir cuidadosamente a pressão arterial antes de iniciar o tratamento com **Votrient**[®]. Os pacientes devem ser monitorizados quanto à hipertensão logo após o início do tratamento com **Votrient**[®] (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 (ver Reações Adversas). A hipertensão (pressão sanguínea sistólica ≥ 150 ou diastólica ≥ 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). Se ocorrer hipertensão persistente a despeito de terapia anti-hipertensiva, a dose de **Votrient**[®] pode ser reduzida (ver Posologia). O tratamento com **Votrient**[®] 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**[®].

Síndrome de encefalopatia posterior reversível (PRES)/ Síndrome de leucoencefalopatia posterior reversível (RPLS)

Casos de PRES e RPLS foram reportados e associados ao uso de **Votrient**[®]. Estas síndromes podem se apresentar com cefaleia, hipertensão, tontura, letargia, confusão, cegueira e outros distúrbios visuais e neurológicos e podem ser fatais. O tratamento com **Votrient**[®] deve ser permanentemente descontinuado em pacientes que desenvolvam PRES/RPLS.

Prolongamento do intervalo QT e Torsades de Pointes

Em estudos clínicos com **Votrient**[®] ocorreram eventos de aumento do QT e *Torsades de Pointes* (ver Reações Adversas). **Votrient**[®] 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**[®] 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**[®] 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 desses eventos ou que possuem antecedentes desses nos últimos seis meses. A decisão sobre o tratamento deve ser tomada com base na avaliação dos benefícios/riscos individuais para o paciente.

Microangiopatia trombótica

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

Eventos hemorrágicos

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

Votrient[®] deve ser usado com cautela em pacientes com risco significativo de hemorragia.

Perfurações e fístulas gastrintestinais

Em estudos clínicos com **Votrient**[®] ocorreram eventos de perfuração ou fístula gastrointestinal (GI) (ver Reações Adversas). Houve eventos de perfuração fatais.

Votrient[®] deve ser usado com cautela em pacientes com risco de perfuração ou fístula gastrointestinal.

Cicatrização de feridas

Não foram conduzidos estudos formais sobre o efeito de **Votrient**[®] 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**[®] deve ser interrompido pelo menos sete dias antes da data da cirurgia. A decisão de reiniciar o tratamento com **Votrient**[®] após a cirurgia deve se basear no julgamento clínico da capacidade de cicatrização. O uso de **Votrient**[®] deve ser interrompido em pacientes com deiscência de ferida cirúrgica.

Hipotireoidismo

Em estudos clínicos com **Votrient**[®], ocorreram eventos de hipotireoidismo (ver Reações Adversas). Recomenda-se realizar o monitorização pró ativa da função tireoidiana.

Proteinúria

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

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**[®] combinado com pemetrexed (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**[®] não é indicado para uso em combinação com outros agentes.

Toxicidade em animais juvenis

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

Fertilidade

Votrient[®] pode prejudicar a fertilidade de homens e mulheres. Em estudos sobre a toxicidade reprodutiva feminina realizados com ratos, observou-se a diminuição da fertilidade feminina.

Mutagênese, Carcinogênese, Diminuição da fertilidade

Embora os estudos de carcinogenicidade definitivos com pazopanibe não tenham sido realizados, ratos que receberam 1000 mg / kg / dia durante 13 semanas (cerca de 1,5 vezes a exposição clínica humana, com base na AUC) apresentaram lesões proliferativas no fígado, incluindo focos eosinofílicos em 2 fêmeas e um caso de adenoma em outra fêmea.

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).

Em ratas, foi observado uma redução da fertilidade, incluindo um aumento da perda de pré-e pós-implantação e reabsorções precoces, em doses ≥ 10 mg / kg / dia (cerca de 0,2 vezes a exposição clínica humana, com base na AUC). Foi observado também diminuição no corpo lúteo de macacas, quando receberam 500 mg / kg / dia durante até 34 semanas e atrofia ovariana em ratas que receberam 300 mg / kg / dia durante 26 semanas (aproximadamente igual a, 0,6, 1,4 e 0,9 vezes a exposição clínica humana, com base na AUC, 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 ≥ 100 mg / kg / dia (aproximadamente 0,5 vezes a exposição clínica humana, com base na AUC), 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 cribriforme no epidídimo de ratos machos que receberam doses ≥ 30 mg / kg / dia (aproximadamente 0,4 vezes a exposição clínica humana, com base na AUC).

O pazopanibe produziu efeitos fetais teratogênicos (incluindo malformação cardiovascular e atraso na ossificação), redução do peso corporal fetal, e letalidade embrionária em ratos com uma dose de ≥ 3 mg / kg / dia (aproximadamente 0,1 vezes a exposição clínica humana com base na AUC). Em coelhos, toxicidade materna (a perda de peso, redução no consumo de alimentos e aborto) foi observada em doses ≥ 30 mg / kg / dia (cerca de 0,007 vezes a exposição clínica humana com base na AUC), enquanto o peso fetal foi reduzido em doses ≥ 3 mg / kg / dia. (ver Gravidez e Lactação).

Toxicologia animal e / ou Farmacologia:

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 exposição clínica humana com base na AUC).

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.

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 exposição clínica baseada na AUC em adultos. Quando ratos em pós desmame foram tratados do dia 21 ao dia 62 dias pós-parto, os resultados toxicológicos foram semelhantes e com com exposições comparáveis aos ratos adultos, com alterações em ossos, traqueia, dentes, suprarenais, 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 ≥ 10 mg / kg / dia (igual a cerca de 0,1-0,2 vezes a exposição clínica com base na AUC em adultos).

Gravidez e lactação

Gravidez

Não há dados adequados sobre o uso de **Votrient**[®] em mulheres grávidas. Estudos realizados com animais demonstraram toxicidade reprodutiva, isto é, o uso de pazopanibe em animais foi teratogênico, embriotóxico, fetotóxico e abortivo. O risco potencial em seres humanos é desconhecido. **Votrient**[®] não deve ser usado durante a gravidez, a não ser que a condição clínica da mulher requeira o tratamento com **Votrient**[®]. Se **Votrient**[®] for usado durante a gravidez ou se a paciente ficar grávida no decorrer do tratamento com **Votrient**[®], deve-se informar à paciente os riscos potenciais ao feto.

As mulheres com potencial de ter filhos devem ser avisadas da necessidade de usar a contracepção adequada e de evitar a gravidez durante o tratamento com **Votrient**[®].

Lactação

O uso seguro de **Votrient**[®] durante a lactação não foi estabelecido. Não se sabe se o pazopanibe é excretado pelo leite humano. A amamentação deve ser interrompida durante o tratamento com **Votrient**[®].

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 pazopanibe (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**® 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**® 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 pazopanibe em microsossomos 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 pazopanibe.

Inibidores de CYP3A4, glicoproteína P e Proteínas Resistentes a Câncer de Mama (BCRP): pazopanibe é o substrato da CYP3A4, glicoproteína P ou BCRP.

A administração simultânea de pazopanibe (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₍₀₋₂₄₎ e 45% da C_{máx} de pazopanibe de, em relação à administração de pazopanibe em monoterapia (400 mg uma vez ao dia durante 7 dias). A C_{máx} 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 pazopanibe 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 pazopanibe 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 de pazopanibe em monoterapia.

A coadministração de **Votrient**® 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**® resultou em um aumento de 50% a 60% nos valores médios de AUC₍₀₋₂₄₎ e C_{máx}, em comparação com a administração de 800 mg de **Votrient**® apenas. A coadministração de **Votrient**® com um inibidor de CYP3A4, Pgp e BCRP como o lapatinibe resultará em aumento das concentrações plasmáticas de pazopanibe.

O uso concomitante de pazopanibe 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 pazopanibe 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, recomendando-se a seleção de um medicamento alternativo para uso concomitante que tenha pouco ou nenhum potencial de inibição.

Indutores de CYP3A4: Os indutores de CYP3A4, como o rifanpim, 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® sobre os substratos CYP:** Estudos *in vitro* com microsossomos do fígado humano demonstraram que o pazopanibe 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**® 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**® resultou em aumento de aproximadamente 30% na AUC e na C_{máx} médias de midazolam (substrato de CYP3A4) e em aumentos de 33% a 64% na razão das concentrações de dextrometorfano para dextrotrófano na urina após a administração oral de dextrometorfano (substrato de CYP2D6). A administração concomitante de **Votrient**® 800 mg uma vez ao dia com paclitaxel 80 mg/m² (substrato de CYP3A4 e CYP2C8) uma vez por semana resultou em aumento médio de 26% na AUC e 31% na C_{máx} do paclitaxel.

Efeitos de **Votrient® sobre outras enzimas e transportadores:** Estudos *in vitro* também demonstraram que o pazopanibe age como um potente inibidor da UGT1A1 e OATP1B1 com IC₅₀ de 1.2 e 0.79 µM, respectivamente. O pazopanibe pode aumentar as concentrações das drogas que são eliminadas, principalmente, através da UGT1A1 e OATP1B1.

Efeito do uso concomitante de **Votrient® com sinvastatina:** o uso concomitante de **Votrient**® com sinvastatina aumenta a incidência de elevações de ALT. Em estudos de monoterapia com **Votrient**®, 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**® 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**®.

Efeito dos alimentos sobre **Votrient®**

A administração de **Votrient**® junto com uma refeição rica ou pobre em gordura resulta em aumento praticamente duplicado de AUC e C_{máx}. Por isso, **Votrient**® deve ser administrado no mínimo uma hora antes de uma refeição ou duas horas depois (ver Posologia).

Combinação com outras terapias sistêmicas anti-neoplásicas:

Os estudos clínicos com **Votrient**® combinado com pemetrexed (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**® não é indicado para uso em combinação com outros agentes.

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 24 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**[®] devem ser tomados inteiros, com água, e não devem ser partidos nem esmagados (ver Farmacocinética).

Posologia

A dose recomendada de **Votrient**[®] é de 800 mg uma vez ao dia, por via oral.

Votrient[®] deve ser ingerido sem alimentos (pelo menos uma hora antes ou duas horas após uma refeição) (ver Farmacocinética).

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 de **Votrient**[®] não deve ser superior a 800 mg/dia.

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

- Insuficiência hepática

A segurança e a farmacocinética do pazopanibe em pacientes com insuficiência hepática pré-existente não foram totalmente estabelecidas (ver Advertências e Precauções). Não é necessária a alteração da dose em pacientes com insuficiência hepática leve, conforme definido pelos índices de alaninaminotransferase (ALT) e bilirrubina (ver Características Farmacológicas).

A dose de pazopanibe deve ser reduzida para 200 mg por dia em pacientes com insuficiência hepática moderada. Não existem dados sobre indivíduos com insuficiência hepática grave (bilirrubina total $>3 \times$ LSN, independente dos níveis de ALT). Portanto, não se recomenda o uso de pazopanibe nesses indivíduos.

- Crianças

A segurança e a eficácia de **Votrient**[®] em crianças não foram estabelecidas (ver Advertências e Precauções).

- Idosos

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

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

Reação muito comum ($>1/10$):

- Anorexia, dor de cabeça, hipertensão*
- Diarreia, náuseas, vômito, dor abdominal
- Alaninaminotransferase aumentada
- Aspartatoaminotransferase aumentada
- Despigmentação capilar
- 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, prolongamento do intervalo QT*, dor torácica*
- Epistaxe
- Hematúria
- Disgeusia, dispepsia
- Função hepática anormal, hiperbilirrubinemia
- Rash cutâneo
- Alopecia, despigmentação cutânea
- Síndrome da eritrodisestesia palmoplantar (síndrome mão-pé)
- Proteinúria*
- Elevação da lipase***
- Disfonia

*** a categoria da frequência foi baseada em dados do estudo de um braço VEG102616.

Reação incomum (>1/1000 e < 1/100):

- Acidente vascular cerebral isquêmico*
- *Torsades de Pointes* (Arritmia Cardíaca)*
- Hemorragia pulmonar, eventos tromboembólicos venosos*
- 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

A tabela 2 mostra as anormalidades laboratoriais que ocorreram em $\geq 15\%$ dos pacientes que receberam **Votrient®**.

Tabela 3. Anormalidades laboratoriais selecionadas em $\geq 15\%$ dos pacientes que receberam **Votrient®** e as apresentaram mais comumente 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 %
Hematológico						
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
Químico						
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

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

Reação incomum (>1/1000 e < 1/100): infecções (com ou sem neutropenia); pancreatite.

Reação rara (> 1/10.000 e <1/1000): microangiopatia trombótica (incluindo púrpura trombocitopênica trombótica e síndrome hemolítica urêmica); síndrome de encefalopatia posterior reversível.

Atenção: este é um medicamento novo 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 de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Doses de **Votrient**® 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**® 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.

III) DIZERES LEGAIS

Nº de lote, data de validade: vide rótulo e cartucho

M.S: 1.0107.0280

Farm. Resp.: Edinilson da Silva Oliveira

CRF-RJ Nº 18875

Fabricado por:

Glaxo Operations UK Limited

Priory Street, Ware, Hertfordshire, SG12 0DJ, Inglaterra

Embalado por:

Glaxo Operations UK Limited

Priory Street, Ware, Hertfordshire, SG12 0DJ, Inglaterra

ou

Glaxo Wellcome S.A.

Avda. de Extremadura, 3-09400 - Aranda de Duero (Burgos)- Espanha

Registrado e Importado por: **GlaxoSmithKline Brasil Ltda.**

Estrada dos Bandeirantes, 8464 – Rio de Janeiro – RJ.

CNPJ: 33.247.743/0001-10

USO RESTRITO A HOSPITAIS.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

Votrient_com_rev_101070280_GDS09IPI09N02_VPS07



SAC
Serviço de Atendimento ao Consumidor GSK
0800 701 22 33



Histórico

Número do Expediente	Nome do Assunto	Data da notificação/petição	Data de aprovação da petição	Itens alterados
0226026/13-3	10458-MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	25/03/2013	_____	Bula do Profissional de Saúde • Resultados de Eficácia • Características Farmacológicas • Advertências e Precauções e Populações Especiais (Inclusões e exclusões) • Interações Medicamentosas • Reações Adversas
Não se aplica	10451 - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	27/06/2013	_____	Bula do Profissional de Saúde • Advertências e Precauções • Dizeres Legais – Farmacêutico Responsável