

cloridrato de pazopanibe

Ranbaxy Farmacêutica LTDA

400 mg

Comprimidos revestidos

I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

cloridrato de pazopanibe

Medicamento Genérico, Lei nº 9.797, de 1999

APRESENTAÇÕES

cloridrato de pazopanibe 400 mg em cartucho com 1 frasco com 30 comprimidos revestidos ou cartucho com 2 frascos com 30 comprimidos revestidos cada (60 comprimidos revestidos).

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido contém:

cloridrato de pazopanibe..... 433,4 mg
(equivalente a 400 mg de pazopanibe)

Excipientes.....q.s.p. 1 comprimido revestido

Excipientes: estearato de magnésio, celulose microcristalina, povidona, amidoglicolato de sódio, hipromelose, macrogol, polissorbato 80, dióxido de titânio.

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

Carcinoma de Células Renais (RCC)

O cloridrato de pazopanibe é indicado para o tratamento de carcinoma de células renais (RCC) avançado e/ou metastático.

Sarcoma de partes moles (STS)

O cloridrato de pazopanibe 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 cloridrato de pazopanibe 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 cloridrato de pazopanibe 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- α . Observou-se semelhança no *performance status* (ECOG) entre o grupo de cloridrato de pazopanibe 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 cloridrato de pazopanibe 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 à nefrectomia (89% no grupo de cloridrato de pazopanibe 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	cloridrato de pazopanibe	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) 0,54 (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; 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 cloridrato de pazopanibe e placebo, respectivamente. Os resultados da SG são sujeitos a possíveis vieses porque 54% dos pacientes do grupo placebo também receberam cloridrato de pazopanibe 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 cloridrato de pazopanibe.

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 cloridrato de pazopanibe e o tratamento com placebo ($p > 0.05$), indicando que cloridrato de pazopanibe 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 cloridrato de pazopanibe comparado ao sunitinibe. Pacientes (N=1110) com RCC localmente avançado e/ou metastático que não tinham recebido terapia sistêmica prévia foram randomizados para receber cloridrato de pazopanibe 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 cloridrato de pazopanibe 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 cloridrato de pazopanibe 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>	cloridrato de pazopanibe	sunitinibe N=553	HR (IC 95 %)
-----------------	--------------------------	---------------------	-----------------

	N=557		
SLP			
Geral			
Mediana (meses) (95 % IC)	8.4 (8.3, 10.9)	9.5 (8.3, 11.0)	
			1.047 (0.898,1.220)
Sobrevida Global (SG)			
Mediana (meses) (95 % IC)	28.3 26.0, 35.5)	29.1 (25.4, 33.1)	
			0.915 ^a (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).

^a valor de P = 0.245 (2-sided)

Sarcoma de partes moles (STS):

A segurança e eficácia de cloridrato de pazopanibe 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 cloridrato de pazopanibe 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 cloridrato de pazopanibe podem ser consideradas estabelecidas apenas para estes subgrupos de STS e o tratamento com cloridrato de pazopanibe deve ser restrito a tais subtipos de STS.

Os seguintes tipos de tumor foram elegíveis:

Fibroblástico (fibrossarcoma adulto, mixofibrossarcoma, fribrossarcoma epiteliode 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 rbdomiossarcoma alveolar), vascular (hemangioendotelioma epiteliode, angiosarcoma), diferenciação incerta (sinovial, epiteliode, parte mole alveolar, de células claras, desmoplásicas de células pequenas e rodadas, rabdóide 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 rbdomiossarcoma 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

cloridrato de pazopanibe 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 cloridrato de pazopanibe). 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 cloridrato de pazopanibe [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)

Endpoint / população do estudo	cloridrato de pazopanibe	Placebo	HR (IC de 95 %)	Valor de P (bilateral)
SLP				
ITT global Mediana (semanas)	N = 246 20,0	N = 123 7,0	0,35 (0,26, 0,48)	< 0,001
Leiomioma 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
SG				
ITT global Mediana (meses)	N = 246 12,6	N = 123 10,7	0,87 (0,67,1,12)	0,256

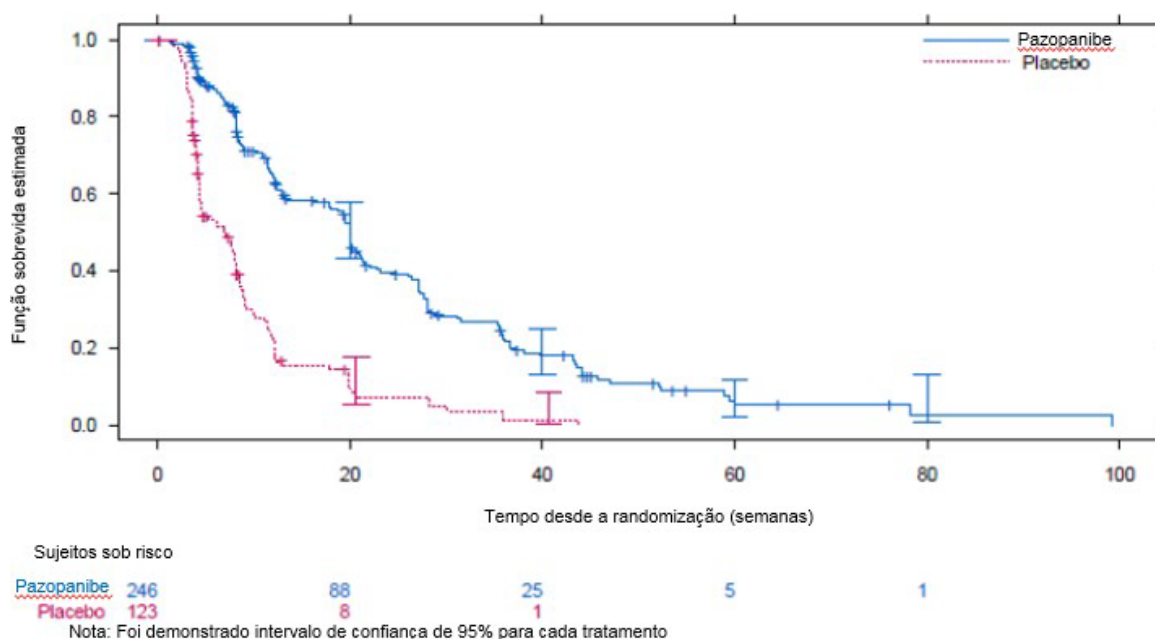
Leiomiiosarcoma*				
Mediana (meses)	N = 109	N = 49		
	16,7	14,1	0,84 (0,56, 1,26)	0,363
Subgrupos sarcoma sinovial *				
Mediana (meses)	N = 25	N = 13		
	8,7	21,6	1,62 (0,79, 3,33)	0,115
Subgrupo 'Outros STS'*				
Mediana (meses)	N = 112	N = 61		
	10,3	9,5	0,84 (0,59, 1,21)	0,325
Taxa de resposta (RC+RP)				
% (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 cloridrato de pazopanibe 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 rabdomiossarcoma (N = 12), sarcoma de tecidos moles não rabdomiossarcoma (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/m²/dose ou como suspensão oral na dose de 225 mg/m²/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

O cloridrato de pazopanibe, 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-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 metanálise farmacogenética de dados de 31 estudos clínicos de cloridrato de pazopanibe 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 $C_{máx}$ quando se usou uma dose de cloridrato de pazopanibe acima de 800 mg uma vez ao dia.

A exposição sistêmica ao pazopanibe é aumentada quando administrado com alimentos. A administração de cloridrato de pazopanibe com uma refeição rica ou pobre em gorduras resulta em aumento praticamente duplicado de AUC e $C_{máx}$. Por isso, o cloridrato de pazopanibe 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 cloridrato de pazopanibe esmagado aumentou a $AUC_{(0-72)}$ em 46% e a $C_{máx}$ em aproximadamente duas vezes e diminuiu o $t_{máx}$ 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 ser 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 ≥ 30 mL/min (ver “Posologia e Modo de Usar”).

• Insuficiência Hepática:

A mediana no estado de equilíbrio da $C_{máx}$ 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 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 cloridrato de pazopanibe 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 $C_{máx}$ (22,4 micrograma/mL, no intervalo de 6,4 a 32,9) e $AUC_{(0-24)}$ (350,0 micrograma.h/mL, no intervalo de

131,8 a 487,7), após a administração de 200 mg de cloridrato de pazopanibe, 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 cloridrato de pazopanibe em pacientes com insuficiência hepática grave (total de bilirrubina > 3 x LSN, independente do valor de ALT), portanto o uso de cloridrato de pazopanibe 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_{max}, T_{max} 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

O cloridrato de pazopanibe 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 cloridrato de pazopanibe.

Em ensaios clínicos com cloridrato de pazopanibe 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 cloridrato de pazopanibe. A função hepática deve ser monitorada em todos os pacientes recebendo cloridrato de pazopanibe, 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 cloridrato de pazopanibe 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.

Este medicamento pode causar hepatotoxicidade. Por isso, requer uso cuidadoso, sob vigilância

médica estrita e acompanhado por controles periódicos da função hepática antes de iniciar o tratamento, nas semanas 3, 5, 7 e 9, depois no mês 3 e no mês 4, com testes adicionais conforme clinicamente indicado. Os testes periódicos devem continuar após o mês 4.

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

Tabela 4: Modificações da dose para hepatotoxicidade induzida por medicamento

Valores do teste hepático	Modificação da dose
Elevação de transaminase entre 3 e 8 x LSN (limite superior normalidade)	Continue com cloridrato de pazopanibe 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 cloridrato de pazopanibe até as transaminases retornarem ao grau 1 ou linha de base. Se o benefício potencial para reiniciar o tratamento com cloridrato de pazopanibe for considerado superior ao risco de hepatotoxicidade, reintroduzir o cloridrato de pazopanibe 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 cloridrato de pazopanibe deve ser permanentemente descontinuado.
Elevação de transaminase >3 x LSN concomitantemente com elevações de bilirrubina >2 x LSN	Descontinuar definitivamente o cloridrato de pazopanibe. Os pacientes devem ser monitorados até o regresso ao Grau 1 ou à linha de base. O cloridrato de pazopanibe 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 cloridrato de pazopanibe 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 cloridrato de pazopanibe 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 cloridrato de pazopanibe não é recomendado em pacientes com insuficiência hepática grave.

Hipertensão

Em estudos clínicos com cloridrato de pazopanibe ocorreram eventos de hipertensão, incluindo crises hipertensivas. Aferir cuidadosamente a pressão arterial antes de iniciar o tratamento com cloridrato de pazopanibe. Os pacientes devem ser monitorizados quanto à hipertensão logo após o início do tratamento com cloridrato de pazopanibe (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 cloridrato de pazopanibe, como justificado clinicamente (ver “Posologia e Modo de Usar” e “Reações Adversas”). A hipertensão (pressão sanguínea sistólica >150 mmHg 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). O tratamento com cloridrato de pazopanibe 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 cloridrato de pazopanibe.

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

Casos de SEPR e SLPR foram reportados e associados ao uso de cloridrato de pazopanibe. 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 cloridrato de pazopanibe 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 cloridrato de pazopanibe (ver item “Reações Adversas”). Os pacientes devem ser monitorados quanto a sintomas pulmonares indicativos de DPI/pneumonite e cloridrato de pazopanibe deve ser descontinuado em pacientes que desenvolvam essas doenças.

Disfunção cardíaca/Insuficiência cardíaca

Os riscos e benefícios do cloridrato de pazopanibe devem ser considerados antes de iniciar a terapia em pacientes com disfunção cardíaca pré-existente. A segurança e a farmacocinética do cloridrato de pazopanibe 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 cloridrato de pazopanibe, ocorreram eventos de disfunção cardíaca, como insuficiência cardíaca congestiva e fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE) diminuída. Em um ensaio clínico randomizado que comparou cloridrato de pazopanibe 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 cloridrato de pazopanibe 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 cloridrato de pazopanibe, em comparação com 3% (1/39) no braço placebo.

Fatores de risco: Quatorze dos dezesseis indivíduos no braço de cloridrato de pazopanibe 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 cloridrato de pazopanibe 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 cloridrato de pazopanibe ocorreram eventos de aumento do QT e *torsades de pointes* (ver “Reações Adversas”). O cloridrato de pazopanibe 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 cloridrato de pazopanibe recomenda-se realizar a monitorização periódica de eletrocardiogramas e manter os eletrólitos (cálcio, magnésio, potássio) dentro dos limites normais.

Este medicamento pode potencializar o prolongamento do intervalo QT, o que aumenta o risco de ataque de arritmias ventriculares graves do tipo "torsades de pointes", que é potencialmente fatal (morte súbita).

Eventos trombóticos arteriais

Em estudos clínicos com cloridrato de pazopanibe 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 cloridrato de pazopanibe, 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 cloridrato de pazopanibe em monoterapia, em combinação com bevacizumabe e em combinação com topotecano (ver “Reações Adversas”). O tratamento com cloridrato de pazopanibe deve ser permanentemente descontinuado em pacientes que desenvolvam MAT. A reversão dos efeitos da MAT foi observada após a descontinuação do tratamento. O cloridrato de pazopanibe não é indicado para uso em combinação com outros agentes.

Eventos hemorrágicos

Em estudos clínicos com cloridrato de pazopanibe foram relatados eventos hemorrágicos (ver “Reações Adversas”). Houve eventos hemorrágicos fatais. O cloridrato de pazopanibe não foi estudado em pacientes com histórico de hemoptise ou de hemorragia cerebral ou gastrointestinal clinicamente significativa nos últimos seis meses.

O cloridrato de pazopanibe deve ser usado com cautela em pacientes com risco significativo de hemorragia.

Em caso de suspeita de dengue, ou quando associado a outros medicamentos que aumentem o efeito hemorrágico, a prescrição deste medicamento ou a manutenção do tratamento com ele deve ser reavaliada, devido a seu potencial hemorrágico.

Aneurismas e dissecções de artéria

Dissecções de artérias e aneurismas foram relatados em associação com inibidores da via de VEGF, incluindo cloridrato de pazopanibe (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 cloridrato de pazopanibe, 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 cloridrato de pazopanibe ocorreram eventos de perfuração ou fístula gastrintestinal (GI) (ver “Reações Adversas”). Houve eventos de perfuração fatais.

O cloridrato de pazopanibe 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 cloridrato de pazopanibe 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 cloridrato de pazopanibe deve ser interrompido pelo menos sete dias antes da data da cirurgia. A decisão de reiniciar o tratamento com cloridrato de pazopanibe após a cirurgia deve se basear no julgamento clínico da capacidade de cicatrização. O uso de cloridrato de pazopanibe deve ser interrompido em pacientes com deiscência de ferida cirúrgica.

Hipotireoidismo

Em estudos clínicos com cloridrato de pazopanibe, 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 cloridrato de pazopanibe (ver “Reações Adversas”). Recomendam-se exames de urina no início do tratamento e periodicamente, com monitoramento dos pacientes quanto ao agravamento da proteinúria. O cloridrato de pazopanibe 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 cloridrato de pazopanibe (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 cloridrato de pazopanibe. Os pacientes em risco devem ser monitorados de perto e tratados como indicado clinicamente.

Pneumotórax

Em estudos clínicos com cloridrato de pazopanibe em sarcoma avançado de tecido mole, eventos de pneumotórax ocorreram em 3% (8/240) dos pacientes tratados com cloridrato de pazopanibe e em nenhum paciente no braço placebo (ver “Reações Adversas”). Pacientes em tratamento com cloridrato de pazopanibe 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 cloridrato de pazopanibe 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. O cloridrato de pazopanibe não é indicado para uso em combinação com outros agentes antineoplásicos.

Toxicidade em animais juvenis

Como o mecanismo de ação de cloridrato de pazopanibe pode afetar gravemente o crescimento e amadurecimento de órgãos durante o desenvolvimento pós-natal imediato, o cloridrato de pazopanibe

não deve ser administrado a pacientes pediátricos com menos de 2 anos de idade.

Infertilidade

Com bases nos resultados de estudos em animais, o cloridrato de pazopanibe 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 cloridrato de pazopanibe.

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 ratas, foi observada 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 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 ≥ 100 mg / kg / dia durante 13 semanas e atrofia ovariana foi observado em ratas 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 ≥ 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 cribriforme no epidídimo de ratos machos que receberam doses ≥ 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 ≥ 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, o cloridrato de pazopanibe pode causar dano fetal quando administrado em mulher grávida (ver “Características farmacológicas”). Não há dados adequados sobre o uso de cloridrato de pazopanibe em mulheres grávidas. Nos estudos de toxicidade para o desenvolvimento animal, a administração oral de pazopanibe 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). O cloridrato de pazopanibe não deve ser usado durante a gravidez, a não ser que a condição clínica da mulher requeira o tratamento com cloridrato de pazopanibe. 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 cloridrato de pazopanibe 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 cloridrato de pazopanibe 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 ≥ 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 ≥ 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 ≥ 3 mg /kg/dia (aproximadamente 0,1 vezes o 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 ≥ 800 mg/kg/dia (aproximadamente 0,007 vezes a AUC na DMRH de 800mg/dia), enquanto o peso fetal foi reduzido em doses ≥ 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 cloridrato de pazopanibe.

Uso contraindicado no aleitamento ou na doação de leite humano.

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 cloridrato de 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 cloridrato de pazopanibe 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 cloridrato de pazopanibe devem ser levados em consideração ao se avaliar a capacidade do paciente de desempenhar tarefas que requeiram discernimento e habilidades motoras e cognitivas.

Atenção: Contém o corante dióxido de titânio.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

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

Estudos *in vitro* sugeriram que o metabolismo oxidativo do cloridrato de 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 cloridrato de pazopanibe.

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

A administração simultânea de cloridrato 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, em relação à administração de cloridrato 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 cloridrato 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 cloridrato 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 cloridrato de pazopanibe em monoterapia.

A coadministração de cloridrato de pazopanibe 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 cloridrato de pazopanibe 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 cloridrato de pazopanibe apenas. A coadministração de cloridrato de pazopanibe com um inibidor de CYP3A4, Pgp e BCRP como o lapatinibe resultará em aumento das concentrações plasmáticas de pazopanibe.

O uso concomitante de cloridrato 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 cloridrato 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 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 cloridrato de pazopanibe sobre os substratos CYP: Estudos *in vitro* com microsossomos

do fígado humano demonstraram que o cloridrato de 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 cloridrato de pazopanibe 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. O cloridrato de pazopanibe 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 dextrometorfano na urina após a administração oral de dextrometorfano (substrato de CYP2D6). A administração concomitante de cloridrato de pazopanibe 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 cloridrato de pazopanibe sobre outras enzimas e transportadores: Estudos *in vitro* também demonstraram que o cloridrato de pazopanibe age como um potente inibidor da UGT1A1 e OATP1B1 com IC₅₀ 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 cloridrato de pazopanibe com sinvastatina: o uso concomitante de cloridrato de pazopanibe com sinvastatina aumenta a incidência de elevações de ALT. Em estudos de monoterapia com cloridrato de pazopanibe, 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 cloridrato de pazopanibe 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 cloridrato de pazopanibe.

Interações com alimentos e bebidas

A administração de cloridrato de pazopanibe junto com uma refeição rica ou pobre em gordura resulta em aumento praticamente duplicado de AUC e $C_{máx}$. Por isso, o cloridrato de pazopanibe 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 antineoplásicas:

Os estudos clínicos com cloridrato de pazopanibe 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. O cloridrato de pazopanibe não é indicado para uso em combinação com outros agentes antineoplásicos.

Medicamentos que aumentam o pH gástrico

A administração concomitante de cloridrato de pazopanibe com omeprazol reduz a biodisponibilidade do pazopanibe em aproximadamente 40% (AUC e $C_{máx}$). A coadministração de cloridrato de

pazopanibe com medicamentos que aumentam o pH gástrico deve ser evitada.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Cuidados de conservação

Armazenar em temperatura ambiente (de 15 °C a 30 °C). O prazo de validade de 24 meses a partir da data de fabricação impressa na embalagem do produto.

Após abertura do frasco, o frasco é válido por 30 dias.

Atenção: para as embalagens que possuem 2 frascos, abrir o segundo frasco apenas após o término do primeiro frasco.

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 400 mg são revestidos por película, brancos, em formato de cápsula, de coloração branca e lisos em ambos os 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 cloridrato de pazopanibe devem ser tomados inteiros, com água, e não devem ser partidos nem esmagados (ver “Propriedades Farmacocinéticas”, em “Características Farmacológicas”).

Posologia

A dose recomendada de cloridrato de pazopanibe é de 800 mg uma vez ao dia, por via oral.

O cloridrato de pazopanibe 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 cloridrato de pazopanibe 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 cloridrato de pazopanibe 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 cloridrato de pazopanibe em pacientes com insuficiência renal grave ou submetidos à diálise peritoneal ou hemodiálise, portanto o uso de cloridrato de pazopanibe, 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 cloridrato 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 cloridrato de pazopanibe 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 cloridrato de pazopanibe 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)**

O cloridrato de pazopanibe 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, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Resumo do perfil de segurança

A segurança e a eficácia de cloridrato de pazopanibe 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 cloridrato de

pazopanibe 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 cloridrato de pazopanibe e 3,8 meses no de placebo.

A segurança e a eficácia de cloridrato de pazopanibe 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 cloridrato de pazopanibe 800 mg uma vez ao dia (N=246) ou placebo (N=123). A duração mediana do tratamento foi de 4,5 meses no grupo cloridrato de pazopanibe 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 eritrodisestesia 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 gastrintestinais*
- 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 cloridrato de pazopanibe nos estudos pivotais para RCC.

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

Parâmetros	cloridrato de pazopanibe (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

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

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

Parâmetros Químicos	cloridrato de pazopanibe (N = 240)			Placebo (N = 123)		
	Todos os graus %	Grau 3 %	Grau 4 %	Todos os graus %	Grau 3 %	Grau 4 %
Hematológicos						
Leucopenia	44	1	0	15	0	0
Neutropenia	33	4	0	7	0	0
Trombocitopenia	36	3	<1	6	0	0
Linfocitopenia	43	10	0	36	9	2
Anemia	27	5	2	23	<1	<1
Químico						
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 cloridrato de pazopanibe 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”).

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Doses de cloridrato de pazopanibe 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 cloridrato de pazopanibe 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

Registro: 1.2352.0297

Produzido por:

Sun Pharmaceutical Industries Ltd.
Survey No. 1012, Dadra, 396 193,
U.T. Of Dadra & Nagar Haveli And Daman And Diu, Índia

Importado e Registrado por:

Ranbaxy Farmacêutica Ltda.
R. Francisco de S e Melo, 252, Armazéns 1 e 2 Anexo parte 1B, Cordovil, Rio de Janeiro – RJ
CEP: 21.010-410
CNPJ: 73.663.650/0001-90
SAC: 0800 704 7222

VENDA SOB PRESCRIÇÃO.



PAZOP_VPROF_01
07/2025

Anexo B – Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº Expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
-	-	10459 - GENÉRICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Versão inicial	VP e VPS	400 MG COM REV X 30 400 MG COM REV X 60