ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Votrient 200 mg comprimidos revestidos por película
Votrient 400 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Votrient 200 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém 200 mg de pazopanib (sob a forma de cloridrato).

Votrient 400 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém 400 mg de pazopanib (sob a forma de cloridrato).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película.

Votrient 200 mg comprimidos revestidos por película

Comprimido revestido por película, em forma de cápsula, cor-de-rosa, com gravação GS JT numa face.

Votrient 400 mg comprimidos revestidos por película

Comprimido revestido por película, em forma de cápsula, branco, com gravação GS UHL numa face.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Carcinoma de Células Renais (CCR)

Votrient é indicado em adultos no tratamento de primeira-linha do carcinoma de células renais (CCR) avançado e para doentes previamente tratados com citocinas para doença avançada.

Sarcoma dos tecidos moles (STM)

Votrient é indicado no tratamento de doentes adultos com subtipos seletivos de sarcoma dos tecidos moles (STM) avançado, que tenham sido previamente tratados com quimioterapia para doença metastática ou que tenham progredido no período de 12 meses após terapêutica (neo) adjuvante.

A eficácia e a segurança foram estabelecidas apenas em determinados subtipos de tumor histológico do STM (ver secção 5.1).

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento com Votrient só deverá ser iniciado por um médico com experiência na administração de medicamentos antineoplásicos.

Posologia

Adultos
A dose recomendada de pazopanib para o tratamento de CCR ou STM é de 800 mg uma vez por dia.

Ajuste da dose
Os ajustes da dose (diminuição ou aumento) deverão efetuar-se por decréscimos ou incrementos de 200 mg de forma gradual com base na tolerabilidade individual, de modo a controlar as reações adversas. A dose de pazopanib não deve exceder os 800 mg.

População pediátrica
Pazopanib não deve ser utilizado em crianças com idade inferior a 2 anos devido a preocupações com a segurança relacionadas com o crescimento e maturação dos órgãos (ver secções 4.4 e 5.3).

A segurança e eficácia de pazopanib em crianças com 2 a 18 anos de idade não foram ainda estabelecidas.

Os dados atualmente disponíveis encontram-se descritos na secções 4.8, 5.1 e 5.2 mas não pode ser feita qualquer recomendação posológica.

Doentes idosos
A informação existente sobre o uso de pazopanib em doentes de idade igual ou superior a 65 anos é limitada. Em geral, nos estudos de CCR com pazopanib não foram observadas diferenças clinicamente significativas na segurança de pazopanib entre os indivíduos com pelo menos 65 anos e indivíduos mais jovens. Na experiência clínica não se identificaram diferenças entre as respostas de idosos e de doentes mais jovens, mas não se pode excluir a maior sensibilidade de alguns doentes idosos.

Compromisso renal
Não é provável que o compromisso renal tenha um efeito clinicamente relevante na farmacocinética de pazopanib dada a baixa excreção renal de pazopanib e dos seus metabolitos (ver secção 5.2). Assim, não é necessário ajuste da dose nos doentes com depuração da creatinina superior a 30 ml/min. Recomenda-se precaução em doentes com depuração da creatinina inferior a 30 ml/min uma vez que não existe experiência com pazopanib neste grupo de doentes.

Compromisso hepático
As recomendações da dose em doentes com compromisso hepático são baseadas em estudos farmacocinéticos do pazopanib em doentes com diferentes graus de disfunção hepática (ver secção 5.2). Todos os doentes devem efetuar testes de função hepática para determinar se têm insuficiência hepática antes e durante a terapêutica com pazopanib (ver secção 4.4). A administração de pazopanib a doentes com compromisso hepático ligeiro ou moderado deve ser feita com precaução e com monitorização cuidada da tolerabilidade. Nos doentes com alterações ligeiras nos parâmetros séricos do fígado (definidas como bilirrubina normal e qualquer grau de elevação de alanina aminotransferase (ALT) ou como elevação de bilirrubina (direta >35%) até 1,5 x o limite superior normal (LSN) independentemente do valor de ALT) a dose recomendada é de 800 mg de pazopanib uma vez por dia. Recomenda-se uma dose reduzida de 200 mg de pazopanib uma vez por dia nos doentes com compromisso hepático moderado (definido como elevação de bilirrubina >1,5 a 3 x o LSN independentemente do valor de ALT) (ver secção 5.2).

Não se recomenda o pazopanib em doentes com compromisso hepático grave (definido como bilirrubina total >3 x o LSN independentemente do valor de ALT).

Ver secção 4.4 para monitorização hepática e modificação de dose em doentes com hepatotoxicidade induzida por medicamentos.

Modo de administração

O pazopanib é para uso oral. Deverá ser tomado sem alimentos, pelo menos 1 hora antes ou 2 horas

após as refeições (ver secção 5.2). Os comprimidos revestidos por película deverão ser tomados inteiros com água, e não deverão ser partidos ou esmagados (ver secção 5.2).

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Efeitos hepáticos

Foram notificados casos de insuficiência hepática (incluindo fatalidades) durante o uso de pazopanib. A administração de pazopanib a doentes com compromisso hepático ligeiro a moderado deve ser feita com precaução e monitorização cuidada. A dose recomendada em doentes com alterações ligeiras nos parâmetros séricos do fígado (tanto com bilirrubina normal e qualquer grau de elevação de ALT ou elevação de bilirrubina até 1,5 x o LSN independentemente do valor de ALT) é de 800 mg de pazopanib uma vez por dia. Recomenda-se uma dose reduzida de 200 mg de pazopanib uma vez por dia nos doentes com compromisso hepático moderado (elevação da bilirrubina >1,5 a 3 x o LSN independentemente do valor da ALT) (ver secções 4.2 e 5.2). O pazopanib não é recomendado em doentes com compromisso hepático grave (bilirrubina total >3 x LSN, independentemente do valor de ALT) (ver secções 4.2 e 5.2). A exposição a doses de 200 mg é consideravelmente reduzida, embora altamente variável, nestes doentes, com valores considerados insuficientes para obter eficácia clinicamente relevante.

Nos estudos clínicos com pazopanib foram observados aumentos séricos das transaminases (ALT, aspartato aminotransferase [AST]) e da bilirrubina (ver secção 4.8). Na maioria dos casos, os aumentos da ALT e da AST notificados foram isolados sem aumentos concomitantes da fosfatase alcalina ou da bilirrubina. Doentes com idade superior a 60 anos poderão estar em maior risco de elevação ligeira (>3 x LSN) a moderada (>8 x LSN) de ALT. Os doentes portadores do alelo HLA-B*57:01 também têm um risco acrescido de aumentos de ALT associados a pazopanib. A função hepática deve ser monitorizada em todos os indivíduos a receber pazopanib, independentemente de genotipo ou idade (ver secção 5.1).

Os testes hepáticos séricos devem ser realizados antes do início do tratamento com pazopanib, nas semanas 3, 5, 7 e 9, nos meses 3 e 4, com testes adicionais conforme clinicamente indicado. Os testes periódicos devem continuar após o mês 4.

Ver tabela 1 para guia de modificação da dose em doentes com valores basais de bilirrubina total ≤1,5 x LSN e AST e ALT ≤2 x LSN:

Tabela 1 Modificações da dose em hepatotoxicidade induzida por medicamentos

Valores do teste hepático	Modificação da dose
Aumento das transaminases entre 3 e 8 x LSN	Continuar com pazopanib com monitorização semanal da função hepática até que as transaminases voltem ao Grau 1 ou basal.
Aumento da transaminase >8 x LSN	Interromper pazopanib até que as transaminases voltem ao Grau 1 ou basal. Se o potencial benefício de reiniciação do tratamento com pazopanib for considerado superior ao risco para hepatotoxicidade, reintroduzir pazopanib numa dose reduzida de 400 mg/dia e realizar os testes séricos hepáticos semanalmente durante 8 semanas. Após a reintrodução de pazopanib, se recorrer aumento das transaminases >3 x LSN, então o pazopanib deve ser descontinuado de forma permanente.
Aumento da transaminase >3 x LSN concomitantemente com aumento da bilirrubina >2 x LSN	Descontinuar de forma permanente pazopanib. Os doentes devem ser monitorizados até atingir o Grau 1 ou valores basais. O pazopanib é um inibidor UBT1A1. Pode ocorrer hiperbilirrubinemia ligeira indireta (não conjugada) em doentes com síndrome de Gilbert. Doentes somente com hiperbilirrubinemia ligeira, com diagnóstico ou suspeita de síndrome de Gilbert e aumento na ALT >3 x LSN devem ser geridos de acordo com as recomendações delineadas para aumentos isolados de ALT.

A administração concomitante de pazopanib e sinvastatina aumenta o risco de elevação da ALT (ver secção 4.5) e deve ser feita com precaução e monitorizada de perto.

Hipertensão

Nos estudos clínicos com pazopanib ocorreram episódios de hipertensão incluindo episódios sintomáticos recém diagnosticados de tensão arterial elevada (crises hipertensivas). A tensão arterial deverá estar bem controlada antes de se iniciar pazopanib. Os doentes devem ser monitorizados quanto à hipertensão logo após iniciarem o tratamento (não mais de uma semana após o início de pazopanib) e frequentemente depois disso, de forma a assegurar o controlo da tensão arterial. Ocorreram níveis elevados de tensão arterial (tensão arterial sistólica ≥150 mm Hg ou tensão arterial diastólica ≥100 mm Hg) no início do ciclo de tratamento (aproximadamente 40% dos casos ocorreram ao dia 9 e aproximadamente 90% dos casos ocorreram nas primeiras 18 semanas). A tensão arterial deve ser monitorizada e controlada imediatamente, recorrendo a terapêutica anti hipertensora e a modificação da dose de pazopanib (interrupção e reinício com dose reduzida, baseada na opinião médica) (ver secções 4.2 e 4.8). Deverá descontinuar-se o pazopanib se houver evidência de crise hipertensiva ou se a hipertensão for grave e persistente apesar da terapêutica anti-hipertensiva e da redução da dose de pazopanib.

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

Foram notificados síndromes PRES/RPLS em associação com pazopanib. Os síndromes PRES/RPLS podem manifestar-se por cefaleias, hipertensão, convulsões, letargia, confusão, cegueira e outros distúrbios visuais e neurológicos e podem ser fatais. Os doentes que desenvolverem PRES/RPLS devem descontinuar o tratamento com pazopanib permanentemente.

Doença pulmonar intersticial (DPI)/Pneumonite

A DPI, que pode ser fatal, foi notificada em associação com o pazopanib (ver secção 4.8). Os doentes devem ser monitorizados para sintomas indicativos de DPI/pneumonite e o pazopanib deve ser

descontinuado nos doentes que desenvolvam DPI ou pneumonite.

Disfunção/Insuficiência cardíaca

Em doentes com disfunção cardíaca pré-existente, os riscos e benefícios de pazopanib devem ser considerados antes do início da terapêutica. Não foi estudada a segurança e a farmacocinética de pazopanib em doentes com insuficiência cardíaca moderada a grave ou com valores de fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) inferiores ao normal.

Nos estudos clínicos com pazopanib, ocorreram casos de disfunção cardíaca como insuficiência cardíaca congestiva e FEVE diminuída (ver secção 4.8). Num estudo aleatorizado que comparou pazopanib e sunitinib em CCR (VEG108844), foram feitas avaliações da FEVE no início do tratamento e em *follow up*. Ocorreu disfunção do miocárdio em 13 % (47/362) dos indivíduos no braço de pazopanib comparativamente a 11 % (42/369) dos indivíduos no braço de sunitinib. Foi observada insuficiência cardíaca congestiva em 0,5 % dos indivíduos em cada braço de tratamento. Foi reportada insuficiência cardíaca congestiva em 3 dos 240 indivíduos (1 %) do estudo de STM de Fase III VEG110727. Foi detetada diminuição da FEVE em 11% (15/140) dos indivíduos sujeitos a avaliação após o início e em *follow up* no braço pazopanib, em comparação com 3% (1/39) no braço placebo.

Fatores de risco
Treze dos 15 indivíduos no braço de pazopanib do estudo de Fase III de STM tinham hipertensão concomitante, o que pode ter exacerbado a disfunção cardíaca em doentes em risco ao aumentar a pós-carga cardíaca. 99% dos doentes (243/246) envolvidos no estudo de Fase III de STM, incluindo os 15 indivíduos, receberam antraciclina. A terapêutica prévia com antraciclina pode ser um fator de risco para a disfunção cardíaca.

Resultados
Quatro dos 15 indivíduos recuperaram totalmente (variação de 5% a partir dos valores iniciais) e 5 recuperaram parcialmente (dentro dos valores normais, mas >5% abaixo dos valores iniciais). Um indivíduo não recuperou e não há informação de *follow-up* dos outros 5 indivíduos.

Controlo
Em doentes com reduções significativas do FEVE, a interrupção e/ou redução de dose de pazopanib deve ser associada ao tratamento da hipertensão (se existir, consulte a secção *Hipertensão*), de acordo com a indicação clínica.

Os sinais e sintomas de insuficiência cardíaca congestiva devem ser cuidadosamente monitorizados nestes doentes. Em doentes com risco de disfunção cardíaca é recomendada a avaliação inicial e periódica do FEVE.

Prolongamento QT e *Torsade de pointes*

Nos estudos clínicos com pazopanib ocorreram episódios de prolongamento QT e *Torsade de pointes* (ver secção 4.8). O pazopanib deverá ser utilizado com precaução em doentes com historial de prolongamento do intervalo QT, em doentes a tomar antiarrítmicos ou outros medicamentos que possam causar prolongamento do intervalo QT e em doentes com doença cardíaca relevante pré-existente. Ao utilizar pazopanib recomenda-se verificação no início do tratamento e monitorização periódica do eletrocardiograma e manutenção dos eletrólitos (p.ex. cálcio, magnésio, potássio) dentro dos níveis normais.

Episódios arteriais trombóticos

Nos estudos clínicos com pazopanib observaram-se enfarte do miocárdio, isquemia do miocárdio, AVC isquémico e acidente isquémico transitório (ver secção 4.8). Foram observados acontecimentos fatais. O pazopanib deverá ser utilizado com precaução em doentes com risco aumentado para episódios trombóticos ou que tenham história de acontecimentos trombóticos. O pazopanib não foi

estudado em doentes em que ocorreu um acontecimento nos últimos 6 meses. A decisão de tratamento deverá ser tomada com base na avaliação individual do benefício/risco para o doente.

Episódios venosos tromboembólicos

Nos estudos clínicos com pazopanib ocorreram episódios venosos tromboembólicos, incluindo trombose venosa e embolia pulmonar fatal. Embora tenham sido observados tanto no estudo de CCR como no de STM, a incidência foi superior na população STM (5%) comparativamente à população CCR (2%).

Microangiopatia trombótica (TMA)

Foi notificada TMA em estudos clínicos de pazopanib em monoterapia, em associação com bevacizumab, e em associação com topotecano (ver secção 4.8). Os doentes que desenvolverem TMA devem descontinuar permanentemente o tratamento com pazopanib. Observou-se reversão dos efeitos de TMA após a descontinuação do tratamento. O pazopanib não é indicado para utilizar em associação com outros antineoplásicos.

Episódios hemorrágicos

Nos estudos clínicos com pazopanib foram notificados episódios hemorrágicos (ver secção 4.8). Ocorreram acontecimentos hemorrágicos fatais. O pazopanib não foi estudado em doentes com história de hemoptise ou hemorragia cerebral ou gastrointestinal (GI) clinicamente significativa nos últimos 6 meses. O pazopanib deverá ser utilizado com precaução em doentes com risco significativo de hemorragia.

Aneurismas e dissecções das artérias

A utilização de inibidores do VEGF em doentes que sofram ou não de hipertensão arterial poderá promover a formação de aneurismas e/ou dissecções das artérias. Este risco deve ser cuidadosamente considerado em doentes com fatores de risco, como por exemplo hipertensão arterial ou historial de aneurismas, antes de se iniciar a terapêutica com pazopanib.

Perfurações gastrointestinais (GI) e fístula

Nos estudos clínicos com pazopanib ocorreram episódios de perfuração GI ou fístula (ver secção 4.8). Ocorreram acontecimentos de perfuração fatais. O pazopanib deverá ser utilizado com precaução em doentes com risco de perfuração GI ou fístula.

Cicatrização de feridas

Não foram realizados estudos específicos sobre o efeito do pazopanib na cicatrização de feridas. Uma vez que os inibidores do fator de crescimento vasoendotelial (VEGF) podem dificultar a cicatrização de feridas, o tratamento com pazopanib deverá ser interrompido pelo menos 7 dias antes de uma cirurgia agendada. A decisão de retomar o pazopanib após a cirurgia deverá ser feita com base na avaliação clínica da cicatrização adequada da ferida. O pazopanib deverá ser descontinuado em doentes com deiscência da ferida.

Hipotiroidismo

Nos estudos clínicos com pazopanib ocorreram episódios de hipotiroidismo (ver secção 4.8). Recomenda-se a avaliação da função da tiroide antes do início do tratamento com pazopanib e os doentes com hipotiroidismo deverão ser tratados segundo a prática médica padrão, antes de iniciar o tratamento com pazopanib. Todos os doentes em tratamento com pazopanib devem ser observados de perto quanto a sinais ou sintomas de disfunção tiroideia. Deverá ser feita a monitorização laboratorial periódica da função tiroideia e controlada de acordo com a prática clínica padrão.

Proteinúria

Nos estudos clínicos com pazopanib foi notificada proteinúria. Recomenda-se análise à urina antes do início e periodicamente durante o tratamento e os doentes devem ser monitorizados quanto ao agravamento da proteinúria. O pazopanib deve ser descontinuado se o doente desenvolver síndrome nefrótica.

Síndrome de lise tumoral (SLT)

A ocorrência de SLT, incluindo SLT fatal, tem sido associada à utilização de pazopanib (ver secção 4.8). São doentes em risco elevado de SLT aqueles que tenham tumores de crescimento rápido, elevada carga tumoral, disfunção renal, ou desidratação. Devem ser consideradas medidas preventativas, tais como tratamento dos níveis elevados de ácido úrico e hidratação intravenosa, antes de iniciar Votrient. Os doentes em risco devem ser monitorizados cuidadosamente e tratados conforme clinicamente indicado.

Pneumotórax

Nos estudos clínicos com pazopanib no sarcoma dos tecidos moles avançado, ocorreram episódios de pneumotórax (ver secção 4.8). Nos doentes a fazer terapêutica com pazopanib os sinais e sintomas de pneumotórax devem ser cuidadosamente monitorizados.

População pediátrica

O pazopanib não deve ser utilizado em crianças com idade inferior a 2 anos, dado que o mecanismo de ação pode afetar gravemente o crescimento e maturação dos órgãos durante o desenvolvimento pós-natal precoce em roedores (ver secção 5.3).

Infeções

Foram notificados casos de infeções graves (com ou sem neutropenia), com desfecho fatal nalguns casos.

Associação com outras terapêuticas sistémicas anticancerígenas

Os estudos clínicos de pazopanib em associação com outras terapêuticas anticancerígenas (incluindo, por exemplo, pemetrexedo, lapatinib ou pembrolizumab) terminaram precocemente devido a preocupações relativas ao aumento da toxicidade e/ou mortalidade, não tendo sido possível estabelecer uma dose de associação segura e efetiva com estes regimes.

Gravidez

Os estudos pré-clínicos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Se o pazopanib for utilizado durante a gravidez, ou se a doente engravidar durante o tratamento com pazopanib, o risco potencial para o feto deve ser explicado à doente. As mulheres com potencial para engravidar devem ser aconselhadas a evitar engravidar durante o tratamento com pazopanib (ver secção 4.6).

Interações

Deve evitar-se o tratamento concomitante com inibidores potentes do CYP3A4, P-glicoproteína (P-gp) ou proteína de resistência do cancro da mama (BCRP) devido ao risco de aumento de exposição ao pazopanib (ver secção 4.5). Deve considerar-se a seleção de medicamentos concomitantes alternativos com potencial nulo ou mínimo de inibir o CYP3A4, P-gp ou BCRP.

Deve evitar-se o tratamento concomitante com indutores do CYP3A4 devido ao risco de diminuição de exposição ao pazopanib (ver secção 4.5).

Foram observados casos de hiperglicémia durante o tratamento concomitante com cetoconazol.

A administração concomitante de pazopanib com substratos da uridina difosfato glucuronosil transferase 1A1 (UGT1A1) (p.ex. irinotecano) deve fazer-se com precaução uma vez que o pazopanib é um inibidor da UGT1A1 (ver secção 4.5).

Deve evitar-se o sumo de toranja durante o tratamento com pazopanib (ver secção 4.5).

Excipientes

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido revestido por película ou seja, é praticamente "isento de sódio".

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Efeitos de outros medicamentos no pazopanib

Estudos *in vitro* sugeriram que o metabolismo oxidativo do pazopanib em microssomas hepáticos humanos é mediado principalmente pelo CYP3A4, com uma menor contribuição do CYP1A2 e CYP2C8. Por esse motivo, os inibidores e os indutores do CYP3A4 podem alterar o metabolismo do pazopanib.

Inibidores do CYP3A4, da P-gp e da BCRP
O pazopanib é um substrato do CYP3A4, P-gp e BCRP.

A administração concomitante de pazopanib (400 mg uma vez por dia) com o inibidor forte do CYP3A4 e P-gp, cetoconazol (400 mg uma vez por dia) durante 5 dias consecutivos, resultou num aumento de 66 % e 45 %, respetivamente na AUC $_{(0-24)}$ e C_{max} médias de pazopanib, em relação à administração de pazopanib isolado (400 mg uma vez por dia durante 7 dias). Comparações do parâmetro farmacocinético de pazopanib C_{max} (intervalo de médias 27,5 a 58,1 µg/ml) e AUC $_{(0-24)}$ (intervalo de médias de 48,7-1040 µg* h/ml) após a administração de 800 mg de pazopanib isolado e após administração de 400 mg de pazopanib mais 400 mg de cetoconazol (C_{max} média 59,2 µg/ml, média de AUC $_{(0-24)}$ 1300 µg * h /ml) indicaram que, na presença de um inibidor forte do CYP3A4 e de um inibidor da P-gp, uma redução da dose de pazopanib para 400 mg uma vez por dia irá, na maioria dos doentes, resultar numa exposição sistémica semelhante à observada após a administração de 800 mg uma vez por dia de pazopanib isolado. No entanto, alguns doentes podem ter uma maior exposição sistémica ao pazopanib do que o que foi observado após administração de 800 mg pazopanib isolado.

A administração concomitante de pazopanib com outros inibidores fortes da família do CYP3A4 (p. ex. itraconazol, claritromicina, atazanavir, indinavir, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina, voriconazol) pode aumentar as concentrações de pazopanib. O sumo de toranja contém um inibidor do CYP3A4 e pode também aumentar as concentrações plasmáticas de pazopanib.

A administração de 1500 mg de lapatinib (um substrato e inibidor fraco do CYP3A4 e P-gp e um forte inibidor da BCRP) com 800 mg de pazopanib resultou num aumento de cerca de 50% a 60% da AUC $_{(0-24)}$ e C_{max}médias de pazopanib, quando comparado com a administração de 800 mg de pazopanib isolado. A inibição da P-gp e/ou da BCRP pelo lapatinib contribuiu provavelmente para o aumento na exposição ao pazopanib.

A administração concomitante de pazopanib com um inibidor do CYP3A4, P-gp e BCRP, como o lapatinib, irá resultar num aumento das concentrações plasmáticas do pazopanib. A administração concomitante com fortes inibidores da P-gp ou da BCRP pode também alterar a exposição e distribuição do pazopanib, incluindo a distribuição no sistema nervoso central (SNC).

A administração concomitante de pazopanib com um inibidor forte do CYP3A4 deve ser evitada (ver secção 4.4). Se não estiver disponível nenhuma alternativa medicamente aceitável a um inibidor forte

do CYP34A, a dose de pazopanib deve ser reduzida para 400 mg por dia, durante a administração concomitante. Nestes casos deve dar-se uma atenção especial a reações adversas, podendo considerar-se uma redução adicional da dose se se observarem reações adversas possivelmente relacionadas com o medicamento.

Deverá ser evitada a associação com inibidores fortes da P-gp ou BCRP, ou deverá selecionar-se um medicamento concomitante alternativo com potencial nulo ou mínimo de inibição da P-gp ou BCRP.

Indutores do CYP3A4, da P-gp e da BCRP
Os indutores do CYP3A4, como a rifampicina, podem diminuir as concentrações plasmáticas de pazopanib. A administração concomitante de pazopanib com indutores potentes da P-gp ou da BCRP pode alterar a exposição ou distribuição do pazopanib, incluindo a distribuição no SNC. Recomenda-se a seleção de terapêutica concomitante alternativa com potencial nulo ou mínimo de indução enzimática ou transportadora.

Efeitos do pazopanib noutros medicamentos

Estudos *in vitro* utilizando microssomas hepáticos humanos demonstraram que o pazopanib inibiu as enzimas CYP 1A2, 3A4, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 e 2E1. Foi demonstrada potencial indução do CYP3A4 humano num ensaio *in vitro* com o PXR humano. Estudos de farmacologia clínica com 800 mg de pazopanib uma vez por dia demonstraram que o pazopanib não tem um efeito clínico relevante na farmacocinética da cafeína (substrato sonda do CYP1A2), da varfarina (substrato sonda do CYP2C9), ou do omeprazol (substrato sonda do CYP2C19) em doentes com cancro. O pazopanib causou um aumento de aproximadamente 30 % na AUC e C_{max} médias do midazolam (substrato sonda do CYP3A4) e um aumento de cerca de 33% a 64% da razão concentração na urina de dextrometorfano a dextrofano após administração oral de dextrometorfano (substrato sonda do CYP2D6). A administração concomitante de pazopanib 800 mg uma vez por dia e paclitaxel 80 mg/m^2 (substrato do CYP3A4 e CYP2C8) uma vez por semana, resultou num aumento médio de 26% da AUC e 31% da C_{max} do paclitaxel.

Com base na IC_{50} *in vitro* e nos valores plasmáticos da C_{max} *in vivo*, os metabolitos GSK1268992 e GSK1268997 do pazopanib podem contribuir para um efeito inibitório em rede da BCRP. Além disso, não se pode excluir a inibição da BCRP e da P-gp pelo pazopanib no trato gastrointestinal. Deverá exercer-se precaução quando se administra pazopanib concomitantemente com outros substratos orais da BCRP ou P-gp.

O pazopanib inibiu *in vitro* o polipéptido humano transportador de aniões orgânicos (OATP1B1). Não se pode excluir que o pazopanib afete a farmacocinética dos substratos OATP1B1 (p.ex. estatinas, ver abaixo “Efeito da administração concomitante de pazopanib e sinvastatina”).

O pazopanib é um inibidor *in vitro* da enzima uridina difosfoglucuronosil-transferase 1A1 (UGT1A1). O metabolito ativo do irinotecano, SN-38, é um substrato para OATP1B1 e UGT1A1. A administração concomitante de pazopanib 400 mg uma vez por dia com cetuximab 250 mg/m^2 e irinotecano 150 mg/m^2 resultou num aumento de aproximadamente 20% na exposição sistémica ao SN-38. O pazopanib poderá ter um maior impacto na biodisponibilidade de SN-38 em sujeitos com polimorfismo de UGT1A1*28 relativamente a sujeitos com alelo tipo selvagem. Porém, o genótipo UGT1A1 nem sempre foi preditivo para o efeito do pazopanib na biodisponibilidade de SN-38. Deve ter-se atenção especial quando pazopanib é coadministrado com substratos de UGT1A1.

Efeito da administração concomitante de pazopanib e sinvastatina

A administração concomitante de pazopanib e sinvastatina aumenta a incidência de elevações da ALT. Resultados de uma meta-análise que utilizou dados obtidos de estudos clínicos com pazopanib mostraram que foram notificados valores de ALT >3 x o LSN em 126/895 (14%) dos doentes que não tomaram estatinas, comparativamente a 11/41 (27%) dos doentes que tomaram sinvastatina em concomitância (p = 0,038). Se um doente a tomar concomitantemente sinvastatina desenvolver elevação da ALT, devem-se seguir as orientações posológicas de pazopanib e interromper a

sinvastatina (ver secção 4.4). Adicionalmente, a administração concomitante de pazopanib e outras estatinas deve ser feita com precaução uma vez que os dados existentes são insuficientes para avaliar o impacto nos níveis de ALT. Não se pode excluir que o pazopanib afete a farmacocinética de outras estatinas (p.e. atorvastatina, fluvastatina, pravastatina, rosuvastatina).

Efeito dos alimentos no pazopanib

A administração de pazopanib com uma refeição rica ou pobre em gordura resulta num aumento de aproximadamente 2 vezes da AUC e C_{max}. Por isso, o pazopanib deve ser administrado pelo menos 1 hora antes ou 2 horas depois de uma refeição.

Medicamentos que aumentam o pH gástrico

A administração concomitante de pazopanib com esomeprazol diminui a biodisponibilidade do pazopanib em, aproximadamente, 40 % (AUC e C_{max}), e deve evitar-se a coadministração de pazopanib com medicamentos que aumentam o pH gástrico. Se o uso concomitante de um inibidor da bomba de protões (IBP) for necessário, recomenda-se que a dose de pazopanib seja tomada sem alimentos uma vez por dia à noite, simultaneamente com o IBP. Se a administração concomitante de um antagonista dos recetores H2 for necessária, o pazopanib deve ser tomado sem alimentos pelo menos 2 horas antes ou pelo menos 10 horas depois da dose de um antagonista dos recetores H2. O pazopanib deve ser administrado pelo menos 1 hora antes ou 2 horas após a administração de antiácidos de curta duração de ação. As recomendações em como os IBP e os antagonistas dos recetores H2 são coadministrados são baseadas em considerações fisiológicas.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez/ Contraceção em homens e mulheres

Não existem dados suficientes sobre a utilização de pazopanib em mulheres grávidas. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Desconhece-se o risco potencial para o ser humano.

O pazopanib não deverá ser utilizado durante a gravidez, a menos que a situação clínica da mulher exija tratamento com pazopanib. Se o pazopanib for utilizado durante a gravidez, ou se a doente engravidar durante o tratamento com pazopanib, deve explicar-se à doente o risco potencial para o feto.

As mulheres com potencial para engravidar devem ser aconselhadas a utilizar um método contracetivo eficaz durante o tratamento e pelo menos durante 2 semanas após a última dose de pazopanib e a evitar engravidar durante o tratamento com pazopanib.

Os doentes do sexo masculino (incluindo os que foram sujeitos a vasectomia) devem usar preservativo durante as relações sexuais enquanto estiverem a tomar pazopanib e até pelo menos 2 semanas após a última dose de pazopanib para evitar potencial exposição ao medicamento de parceiras grávidas ou com potencial para engravidar.

Amamentação

Não foi estabelecido o uso seguro de pazopanib durante a amamentação. Desconhece-se se o pazopanib ou os seus metabolitos são excretados no leite humano. Não existem dados em animais sobre a excreção de pazopanib no leite animal. Não pode ser excluído qualquer risco para os lactentes. A amamentação deve ser descontinuada durante o tratamento com pazopanib.

Fertilidade

Os estudos em animais indicam que a fertilidade masculina e feminina pode ser afetada pelo tratamento com pazopanib (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Votrient sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis. Não é possível prever a partir da farmacologia do pazopanib um efeito negativo sobre essas atividades. Deve ter-se em conta o estado clínico do doente e o perfil de efeitos adversos do pazopanib quando se analisa a capacidade do doente para realizar tarefas que exijam discernimento, habilidades motoras ou cognitivas. Os doentes devem evitar conduzir ou utilizar máquinas se sentirem tonturas, cansaço ou fraqueza.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

Os dados obtidos do estudo clínico principal de CCR (VEG105192, n = 290), do estudo de extensão (VEG107769, n = 71), do estudo clínico de suporte de Fase II (VEG102616, n = 225) e do estudo de não inferioridade de fase III, aleatorizado, aberto, em grupos paralelos (VEG108844, n = 557) foram analisados na avaliação global de segurança e tolerabilidade do pazopanib (total n = 1149) em doentes com CCR (ver secção 5.1).

Os dados obtidos do estudo clínico principal de STM (VEG110727, n = 369) e do estudo clínico de suporte de Fase II (VEG20002, n = 142), foram analisados na avaliação global de segurança e tolerabilidade do pazopanib (total de população de segurança n = 382) em doentes com STM (ver secção 5.1).

Os efeitos adversos graves mais importantes identificados nos estudos clínicos de CCR e STM foram acidente isquémico transitório, AVC isquémico, isquémia do miocárdio, enfarte do miocárdio e cerebral, disfunção cardíaca, perfuração gastrointestinal e fístula, prolongamento QT, *Torsade de pointes* e hemorragia pulmonar, gastrointestinal e cerebral, todas reações adversas notificadas em <1% dos doentes tratados. Outros efeitos adversos graves importantes identificados nos estudos clínicos de STM incluiram episódios tromboembólicos venosos, disfunção ventricular esquerda e pneumotórax.

Os acontecimentos fatais que foram considerados como possivelmente relacionados com o pazopanib incluiram hemorragia gastrointestinal, hemorragia pulmonar/ hemoptise, função hepática alterada, perfuração do intestino e AVC isquémico.

As reações adversas mais comuns em ensaios clínicos de CCR e STM (que afetaram pelo menos 10% dos doentes), de qualquer nível, incluíram: diarreia, alteração da cor do cabelo, hipopigmentação da pele, erupção cutânea esfoliativa, hipertensão, náuseas, cefaleias, fadiga, anorexia, vómitos, disgeugia, estomatite, diminuição de peso, dor, aumento da alanina aminotransferase e da aspartato aminotransferase.

As reações adversas medicamentosas de todos os níveis que foram notificadas por indivíduos com CCR e STM ou durante o período pós-comercialização, estão listados abaixo, apresentados por sistemas de órgãos MedDRA dentro de cada classe de frequência e de gravidade. As frequências são definidas como: muito frequentes (≥1/10); frequentes (≥1/100, <1/10); pouco frequentes (≥1/1,000, <1/100); raros (≥1/10,000, <1/1,000); muito raros (<1/10,000); e desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

As categorias foram atribuídas com base nas frequências absolutas verificadas nos dados dos ensaios clínicos. Foram também avaliados os dados pós-comercialização de segurança e de tolerabilidade de todos os estudos clínicos com pazopanib e de notificações espontâneas. Dentro de cada classe de sistemas de órgãos, as reações adversas com a mesma frequência são apresentadas por ordem decrescente de gravidade.

Lista tabelada de reações adversas

Tabela 2 Reações adversas relacionadas com o tratamento, notificadas nos estudos de CCR (n = 1149) ou durante o período pós-comercialização

Classe de sistemas de órgãos	Frequência (todos os níveis)	Reação adversa	Todos os níveis n (%)	Nível 3 n (%)	Nível 4 n (%)
Infeções e Infestações	Frequente	Infeções (com ou sem neutropenia) †	desconhecido	desconhecido	desconhecido
	Pouco Frequente	Infeção gengival	1 (<1%)	0	0
		Peritonite infeciosa	1 (<1%)	0	0
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incl.quistos e polipos)	Pouco frequente	Dor tumoral	1 (<1%)	1(<1%)	0
Doenças do sangue e do sistema linfático	Frequente	Trombocitopenia	80 (7%)	10 (<1%)	5 (<1%)
		Neutropenia	79 (7%)	20 (2%)	4 (<1%)
		Leucopenia	63 (5%)	5 (<1%)	0
	Pouco frequente	Policitemia	6 (0,03%)	1	0
	Raro	Microangiopatia trombótica (incluindo púrpura trombocitopénica trombótica e síndrome urémica hemolítica) †	desconhecido	desconhecido	desconhecido
Doenças endócrinas	Frequente	Hipotiroidismo	83 (7%)	1 (<1%)	0
Doenças do metabolismo e da nutrição	Muito frequente	Diminuição do apetite[e]	317 (28%)	14 (1%)	0
	Frequente	Hipofosfatemia	21 (2%)	7 (<1 %)	0
		Desidratação	16 (1%)	5 (<1%)	0
	Pouco frequente	Hipomagnesemia	10 (<1%)	0	0
	Desconhecido	Síndrome de lise tumoral*	desconhecido	desconhecido	desconhecido
Perturbações do foro psiquiátrico	Frequente	Insónia	30 (3%)	0	0
Doenças do sistema nervoso	Muito frequente	Disgeusia[c]	254 (22%)	1 (<1%)	0
		Cefaleias	122 (11%)	11 (<1%)	0
	Frequente	Tonturas	55 (5%)	3 (<1%)	1 (<1%)
		Letargia	30 (3%)	3 (<1%)	0
		Parestesias	20 (2%)	2 (<1%)	0
		Neuropatia sensitiva periférica	17 (1%)	0	0
	Pouco frequente	Hipoestesia	8 (<1%)	0	0

		Acidente isquémico transitório	7 (<1%)	4 (<1%)	0
		Sonolência	3 (<1%)	1 (<1%)	0
		Acidente cerebrovascular	2 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)
		AVC isquémico	2 (<1 %)	0	1 (<1%)
	Raro	Encefalopatia posterior reversível/ Síndrome de leucoencefalopatia reversível posterior†	desconhecido	desconhecido	desconhecido
Afeções oculares	Frequentes	Visão turva	19 (2%)	1 (<1%)	0
	Pouco frequente	Descolamento da retina†	1 (<1 %)	1 (<1%)	0
		Rutura da retina†	1 (<1%)	1 (<1%)	0
		Descoloração das pestanas	4 (<1%)	0	0
Cardiopatias	Pouco frequente	Bradicardia	6 (<1%)	0	0
		Enfarte do miocárdio	5 (<1%)	1 (<1%)	4 (<1%)
		Disfunção cardíaca[f]	4 (<1%)	1 (<1%)	0
		Isquémia do miocárdio	3 (<1%)	1 (<1%)	0
Vasculopatias	Muito frequente	Hipertensão	473 (41%)	115 (10%)	1 (<1%)
	Frequente	Afrontamentos	16 (1%)	0	0
		Episódio tromboembólico venoso[g]	13 (1%)	6 (<1%)	7 (<1%)
		Rubor	12 (1%)	0	0
	Pouco frequente	Crise hipertensiva	6 (<1%)	0	2 (<1%)
		Hemorragia	1 (<1%)	0	0
	Raro	Aneurismas e dissecções das artérias†	desconhecido	desconhecido	desconhecido
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Frequente	Epistaxis	50 (4%)	1 (<1%)	0
		Disfonia	48 (4%)	0	0
		Dispneia	42 (4%)	8 (<1%)	1 (<1%)
		Hemoptise	15 (1%)	1 (<1%)	0
	Pouco frequente	Rinorreia	8 (<1%)	0	0
		Hemorragia pulmonar	2 (<1%)	0	0
		Pneumotórax	1 (<1%)	0	0
	Raro	Doença pulmonar intersticial/ pneumonite†	desconhecido	desconhecido	desconhecido
Doenças gastrointestinais	Muito frequente	Diarreia	614 (53%)	65 (6%)	2 (<1%)
		Náuseas	386 (34%)	14 (1%)	0
		Vómitos	225 (20%)	18 (2%)	1 (<1%)
		Dor abdominal[a]	139 (12%)	15 (1%)	0
	Frequente	Estomatite	96 (8%)	4 (<1%)	0
		Dispepsia	83 (7%)	2 (<1%)	0

		Flatulência	43 (4%)	0	0
		Distensão abdominal	36 (3%)	2 (<1%)	0
		Ulceração da boca	28 (2%)	3 (<1%)	0
		Boca seca	27 (2%)	0	0
	Pouco frequente	Pancreatite	8 (<1%)	4 (<1%)	0
		Hemorragia retal	8 (<1%)	2 (<1%)	0
		Hematoquezia / fezes sanguinolentas	6 (<1%)	0	0
		Hemorragia gastrointestinal	4 (<1 %)	2 (<1%)	0
		Melena	4 (<1%)	1 (<1%)	0
		Defecações frequentes	3 (<1%)	0	0
		Hemorragia anal	2 (<1%)	0	0
		Perfuração do intestino grosso	2 (<1%)	1 (<1%)	0
		Hemorragia bucal	2 (<1%)	0	0
		Hemorragia gastrointestinal superior	2 (<1%)	1 (<1%)	0
		Fístula enterocutânea	1 (<1%)	0	0
		Hematemese	1 (<1%)	0	0
		Hemorragia hemorroidária	1 (<1%)	0	0
		Perfuração do íleo	1 (<1%)	0	1 (<1%)
		Hemorragia esofágica	1 (<1%)	0	0
		Hemorragia retroperitoneal	1 (<1%)	0	0
Afeções hepatobiliares	Frequente	Hiperbilirubinémia	38 (3%)	2 (<1%)	1 (<1%)
		Função hepática anormal	29 (3%)	13 (1%)	2 (<1%)
		Hepatotoxicidade	18 (2%)	11 (<1%)	2 (<1%)
	Pouco frequente	Icterícia	3 (<1%)	1 (<1%)	0
		Lesão hepática induzida por fármacos	2 (<1%)	2 (<1%)	0
		Insuficiência hepática†	1 (<1%)	0	1 (<1%)
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Muito frequente	Alterações da cor dos cabelos	404 (35%)	1 (<1%)	0
		Síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar	206 (18%)	39 (3%)	0

		Alopécia	130 (11%)	0	0
		Erupção cutânea	129 (11%)	7 (<1%)	0
	Frequente	Hipopigmentação cutânea	52 (5%)	0	0
		Secura cutânea	50 (4%)	0	0
		Prurido	29 (3%)	0	0
		Eritema	25 (2%)	0	0
		Despigmentação cutânea	20 (2%)	0	0
		Hiperidrose	17 (1%)	0	0
	Pouco frequente	Anomalia das unhas	11 (<1%)	0	0
		Esfoliação cutânea	10 (<1%)	0	0
		Reação de fotossensibilidade	7 (<1%)	0	0
		Erupção eritematosa	6 (<1%)	0	0
		Anomalia da pele	5 (<1%)	0	0
		Erupção maculosa	4 (<1%)	0	0
		Erupção pruriginosa	3 (<1%)	0	0
		Erupção vesiculosa	3 (<1%)	0	0
		Prurido generalizado	2 (<1%)	1 (<1%)	0
		Erupção cutânea generalizada	2 (<1%)	0	0
		Erupção papulosa	2 (<1%)	0	0
		Eritema plantar	1 (<1%)	0	0
		Úlcera cutânea†	desconhecido	desconhecido	desconhecido
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Frequente	Artralgia	48 (4%)	8 (<1%)	0
		Mialgia	35 (3%)	2 (<1%)	0
		Espasmos musculares	25 (2%)	0	0
	Pouco frequente	Dor musculoesquelética	9 (<1%)	1 (<1%)	0
Doenças renais e urinárias	Muito frequente	Proteinúria	135 (12%)	32 (3%)	0
	Pouco frequente	Hemorragia do trato urinário	1 (<1%)	0	0
Doenças dos órgãos genitais e da mama	Pouco frequente	Menorragia	3 (<1%)	0	0
		Hemorragia vaginal	3 (<1%)	0	0
		Metrorragia	1 (<1%)	0	0
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Muito frequente	Fadiga	415 (36%)	65 (6%)	1 (<1%)
	Frequente	Inflamação das mucosas	86 (7%)	5 (<1%)	0
		Astenia	82 (7%)	20 (2%)	1 (<1%)
		Edema[b]	72 (6%)	1 (<1%)	0
		Dor torácica	18 (2%)	2 (<1%)	0
	Pouco frequente	Arrepios	4 (<1%)	0	0
		Anomalia das membranas mucosas	1 (<1%)	0	0
Exames complementares de diagnóstico	Muito frequente	Alaninaminotransferase aumentada	246 (21%)	84 (7%)	14 (1%)
		Aspartataminotransferase aumentada	211 (18%)	51 (4%)	10 (<1%)

	Frequente	Diminuição do peso	96 (8%)	7 (<1%)	0
		Bilirrubinemia aumentada	61 (5%)	6 (<1%)	1 (<1%)
		Creatininemia aumentada	55 (5%)	3 (<1%)	0
		Lipase aumentada	51 (4%)	21 (2%)	7 (<1%)
		Número de leucócitos diminuído[d]	51 (4%)	3 (<1%)	0
		Tirotropina no sangue aumentada	36 (3%)	0	0
		Amilase aumentada	35 (3%)	7 (<1%)	0
		Gama-glutamiltransferase aumentada	31 (3%)	9 (<1%)	4 (<1%)
		Tensão arterial aumentada	15 (1%)	2 (<1%)	0
		Ureia no sangue aumentada	12 (1%)	1 (<1%)	0
		Prova da função hepática anómalo	12 (1%)	6 (<1%)	1 (<1%)
	Pouco frequente	Enzima hepática aumentada	11 (<1%)	4 (<1%)	3 (<1%)
		Glicemia diminuída	7 (<1%)	0	1 (<1%)
		Intervalo QT prolongado (ECG)	7 (<1%)	2 (<1%)	0
		Transaminase aumentada	7 (<1%)	1 (<1%)	0
		Teste da função da tiroide anómalo	3 (<1%)	0	0
		Tensão arterial diastólica aumentada	2 (<1%)	0	0
		Tensão arterial sistólica aumentada	1 (<1%)	0	0

†Reação adversa relacionada com o tratamento notificada durante o período pós-comercialização (notificações de casos espontâneos e reações adversas graves de todos os estudos clínicos com pazopanib).
*Reações adversas relacionadas com o tratamento notificadas apenas durante o período pós-comercialização. A frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis.
Foram combinadas as seguintes designações:
[a] Dor abdominal, dor abdominal superior e dor abdominal inferior
[b] Edema, edema periférico, edema ocular, edema localizado e edema facial
[c] Disgeusia, ageusia e hipogeusia
[d] Diminuição da contagem de glóbulos brancos, diminuição da contagem de neutrófilos e diminuição da contagem de leucócitos
[e] Diminuição do apetite e anorexia
[f] Disfunção cardíaca, disfunção ventricular esquerda, insuficiência cardíaca e miocardiopatia restritiva
[g] Episódio tromboembólico venoso, trombose venosa profunda, embolismo pulmonar e trombose.

A neutropenia, trombocitopenia e síndrome de eritrodisestesia palmoplantar foram observados mais frequentemente em doentes de ascendência do Leste Asiático.

Tabela 3 Reações adversas relacionadas com o tratamento, notificadas nos estudos clínicos sobre STM (n=382) ou durante o período pós-comercialização

Classe de sistemas de órgãos	Frequência (todos os níveis)	Reação adversa	Todos os níveis n (%)	Nível 3 n (%)	Nível 4 n (%)

Infeções e Infestações	Frequente	Infeção da gengiva	4 (1%)	0	0
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incl. quistos e polipos)	Muito frequente	Dor tumoral	121 (32%)	32 (8%)	0
Doenças do sangue e do sistema linfático[f]	Muito frequente	Leucopenia	106 (44%)	3 (1%)	0
		Trombocitopenia	86 (36%)	7 (3%)	2 (<1%)
		Neutropenia	79 (33%)	10 (4%)	0
	Pouco frequente	Microangiopatia trombótica (incluindo púrpura trombocitopénica trombótica e síndrome urémica hemolítica)	1 (<1%)	1 (<1%)	0
Doenças endócrinas	Frequente	Hipotiroidismo	18 (5%)	0	0
Doenças do metabolismo e da nutrição	Muito frequente	Diminuição do apetite	108 (28%)	12 (3%)	0
		Hipoalbuminémia[f]	81 (34%)	2 (<1%)	0
	Frequente	Desidratação	4 (1%)	2 (1%)	0
	Pouco frequente	Hipomagnesémia	1 (<1 %)	0	0
	Desconhecido	Síndrome de lise tumoral*	desconhecido	desconhecido	desconhecido
Perturbações do foro psiquiátrico	Frequente	Insónia	5 (1%)	1 (<1%)	0
Doenças do sistema nervoso	Muito frequente	Disgeusia[c]	79 (21%)	0	0
		Cefaleia	54 (14%)	2 (<1%)	0
	Frequente	Neuropatia sensitiva periférica	30 (8%)	1 (<1%)	0
		Tonturas	15 (4%)	0	0
	Pouco frequente	Sonolência	3 (<1%)	0	0
		Parestesias	1 (<1%)	0	0
		Enfarte cerebral	1 (<1%)	0	1 (<1%)
Afeções oculares	Frequente	Visão turva	15 (4%)	0	0
Cardiopatias	Frequente	Disfunção cardíaca[g]	21 (5%)	3 (<1%)	1 (<1%)
		Disfunção ventricular esquerda	13 (3%)	3 (<1%)	0
		Bradicardia	4 (1%)	0	0
	Pouco frequente	Enfarte do miocárdio	1 (<1%)	0	0
Vasculopatias	Muito frequente	Hipertensão	152 (40%)	26 (7%)	0
	Frequente	Episódio venoso tromboembólico[d]	13 (3%)	4 (1%)	5 (1%)
		Afrontamentos	12 (3%)	0	0
		Rubor	4 (1%)	0	0
	Pouco frequente	Hemorragia	2 (<1%)	1 (<1%)	0
	Raro	Aneurismas e dissecções das artérias	desconhecido	desconhecido	desconhecido

Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Frequente	Epistaxis	22 (6%)	0	0
		Disfonia	20 (5%)	0	0
		Dispneia	14 (4%)	3 (<1%)	0
		Tosse	12 (3%)	0	0
		Pneumotórax	7 (2%)	2 (<1%)	1 (<1%)
		Soluços	4 (1%)	0	0
		Hemorragia pulmonar	4 (1%)	1 (<1%)	0
	Pouco frequente	Dor orofaríngea	3 (<1%)	0	0
		Hemorragia brônquica	2 (<1%)	0	0
		Rinorreia	1 (<1%)	0	0
		Hemoptise	1 (<1%)	0	0
	Raro	Doença pulmonar intersticial/ pneumonite†	desconhecido	desconhecido	desconhecido
Doenças gastrointestinais	Muito frequente	Diarreia	174 (46%)	17 (4%)	0
		Náuseas	167 (44%)	8 (2%)	0
		Vómitos	96 (25%)	7 (2%)	0
		Dor abdominal[a]	55 (14%)	4 (1%)	0
		Estomatite	41 (11%)	1 (<1%)	0
	Frequente	Distensão abdominal	16 (4%)	2 (1%)	0
		Boca seca	14 (4%)	0	0
		Dispepsia	12 (3%)	0	0
		Hemorragia bucal	5 (1%)	0	0
		Flatulência	5 (1%)	0	0
		Hemorragia anal	4 (1%)	0	0
	Pouco frequente	Hemorragia gastrointestinal	2 (<1%)	0	0
		Hemorragia retal	2 (<1%)	0	0
		Fístula enterocutânea	1 (<1%)	1 (<1%)	0
		Hemorragia gástrica	1 (<1%)	0	0
		Melena	2 (<1%)	0	0
		Hemorragia esofágica	1 (<1%)	0	1 (<1%)
		Peritonite	1 (<1%)	0	0
		Hemorragia retroperitoneal	1 (<1%)	0	0
		Hemorragia gastrointestinal superior	1 (<1%)	1 (<1%)	0
		Perfuração do íleo	1 (<1%)	0	1 (<1%)
Afeções hepatobiliares	Pouco frequente	Função hepática anormal	2 (<1%)	0	1 (<1%)
	Desconhecido	Insuficiência hepática*	desconhecido	desconhecido	desconhecido
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Muito frequente	Alteração da cor dos cabelos	93 (24%)	0	0
		Hipopigmentação da pele	80 (21%)	0	0
		Erupção cutânea esfoliativa	52 (14%)	2 (<1%)	0
	Frequente	Alopécia	30 (8%)	0	0

		Anomalia da pele[c]	26 (7%)	4 (1%)	0
		Secura cutânea	21 (5%)	0	0
		Hiperhidrose	18 (5%)	0	0
		Anomalia das unhas	13 (3%)	0	0
		Prurido	11 (3%)	0	0
		Eritema	4 (1%)	0	0
	Pouco frequente	Úlcera cutânea	3 (<1%)	1 (<1%)	0
		Erupção cutânea	1 (<1%)	0	0
		Erupção papulosa	1 (<1%)	0	0
		Reação de fotossensibilidade	1 (<1%)	0	0
		Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar	2 (<1%)	0	0
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Frequente	Dor musculoesquelética	35 (9%)	2 (<1%)	0
		Mialgia	28 (7%)	2 (<1%)	0
		Espasmos musculares	8 (2%)	0	0
	Pouco frequente	Artralgia	2 (<1%)	0	0
Doenças renais e urinárias	Pouco frequente	Proteinúria	2 (<1%)	0	0
Doenças dos órgãos genitais e da mama	Pouco frequente	Hemorragia vaginal	3 (<1%)	0	0
		Menorragia	1 (<1%)	0	0
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Muito frequente	Fadiga	178 (47%)	34 (9%)	1 (<1%)
	Frequente	Edema[b]	18 (5%)	1 (<1%)	0
		Dor torácica	12 (3%)	4 (1%)	0
		Arrepios	10 (3%)	0	0
	Pouco frequente	Inflamação das mucosas[e]	1 (<1%)	0	0
		Astenia	1 (<1%)	0	0
Exames complementares de diagnóstico[h]	Muito frequente	Diminuição de peso	86 (23%)	5 (1%)	0
	Frequente	Exame de ouvidos, nariz e garganta anómalo[e]	29 (8%)	4 (1%)	0
		Alaninaminotransferase aumentada	8 (2%)	4 (1%)	2 (<1%)
		Colestorolemia anormal	6 (2%)	0	0
		Aspartataminotransferase aumentada	5 (1%)	2 (<1%)	2 (<1%)
		Gama-glutamiltransferase aumentada	4 (1%)	0	3 (<1%)
	Pouco frequente	Bilirrubinemia aumentada	2 (<1%)	0	0
		Aspartato aminotransferase	2 (<1%)	0	2 (<1%)
		Alanina aminotransferase	1 (<1%)	0	1 (<1%)

		Número de plaquetas diminuído	1 (<1%)	0	1 (<1%)
		Intervalo QT prolongado (ECG)	2 (<1%)	1 (<1%)	0

†Reação adversa relacionada com o tratamento notificada durante o período pós comercialização (notificações espontâneas de casos e reações adversas graves de todos os estudos clínicos com pazopanib).
*Reações adversas relacionadas com o tratamento notificadas apenas durante o período pós-comercialização. A frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis.
Foram combinadas as seguintes designações:
[a] Dor abdominal, dor abdominal superior e dor gastrointestinal
[b] Edema, edema periférico e edema ocular
[c] Maioria dos casos foram Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar
[d] Episódios venosos tromboembólicos – inclui trombose venosa profunda, embolia pulmonar e condições trombóticas
[e] A maioria dos casos descreve mucosite
[f] A frequência é baseada na tabela de valores laboratoriais do VEG110727 (N = 240). Foram reportados como efeitos adversos menos frequentemente pelos investigadores do que o indicado nas tabelas de valores laboratoriais.
[g] Episódios de disfunção cardíaca – inclui disfunção ventricular esquerda, insuficiência cardíaca e cardiomiopatia restritiva
[h] A frequência é baseada nos efeitos adversos reportados pelos investigadores. Valores laboratoriais anormais foram reportados como efeitos adversos menos frequentemente pelos investigadores do que o indicado nas tabelas de valores laboratoriais.

A neutropenia, trombocitopenia e síndrome de eritrodisestesia palmoplantar foram observados mais frequentemente em doentes de ascendência do Leste Asiático.

População pediátrica

O perfil de segurança em doentes pediátricos foi semelhante ao notificado com pazopanib em adultos nas indicações aprovadas, com base nos dados de 44 doentes pediátricos do estudo de Fase I ADVL0815 e 57 doentes pediátricos do estudo de Fase II PZP034X2203 (ver secção 5.1).

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

4.9 Sobredosagem

Foram avaliadas em estudos clínicos doses de pazopanib até 2000 mg. Foi observado em 1 de 3 doentes com doses de 2000 mg e 1000 mg por dia, fadiga de grau 3 (toxicidade limitativa da dose) e hipertensão grau 3, respetivamente.

Não existe um antídoto específico para a sobredosagem com pazopanib e o tratamento da sobredosagem deve consistir em medidas de suporte gerais.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Antineoplásicos, inibidores das tirosinacinases, outros inibidores das tirosinacinases, código ATC: L01EX03

Mecanismo de ação

O pazopanib é um inibidor potente de alvo múltiplo das tirosina-cinases (TKI) dos recetores do fator

de crescimento endotelial vascular (VEGFR)-1, -2 e -3, dos recetores do fator de crescimento derivado das plaquetas (PDGFR)-α e -β, e do recetor do fator das células estaminais (c-KIT), com valores de IC_{50} de 10, 30, 47, 71, 84 e 74 nM, respetivamente, para administração oral. Em estudos pré-clínicos, o pazopanib inibiu de forma dose-dependente a autofosforilação induzida por ligando dos recetores VEGFR-2, c-Kit e PDGFR-β, em células. *In vivo*, o pazopanib inibiu a fosforilação VEGF-induzida do VEGFR-2 em pulmões de ratinho, a angiogénese em vários modelos animais, e o crescimento de múltiplos tumores xenografos humanos em ratinhos.

Farmacogenómica

Numa meta-análise farnacogenética a dados de 31 estudos clínicos de pazopanib administrado tanto em monoterapia como em associação com outros agentes,ocorreu ALT >5 x ULN (NCI CTC Grau 3) em 19 % de portadores do alelo HLA-B*57:01 e em 10 % de não portadores. Neste grupo de dados, 133/2235 (6 %) dos doentes eram portadores do alelo HLA-B*57:01 (ver secção 4.4).

Estudos clínicos

Carcinoma das células renais (CCR)
A segurança e a eficácia de pazopanib no CCR foram avaliadas num estudo multicêntrico, aleatorizado, em dupla-ocultação e controlado com placebo. Os doentes (N = 435) com CCR localizado avançado e/ou metastizado, foram aleatorizados para receber 800 mg de pazopanib ou placebo, uma vez por dia. O objetivo primário do estudo foi avaliar e comparar os dois braços de tratamento quanto à sobrevivência livre de progressão (PFS) e o principal parâmetro de avaliação secundário foi a sobrevivência global (OS). Os outros objetivos eram avaliar a taxa de resposta global e a duração da resposta.

Do total de 435 doentes neste estudo, 233 eram doentes sem tratamento prévio e 202 eram doentes em tratamento de 2ª linha que tinham recebido anteriormente uma terapêutica base com IL-2 ou INFα. A capacidade funcional (ECOG) foi similar entre o grupo pazopanib e o grupo placebo (ECOG 0: 42% vs. 41%, ECOG 1: 58% vs. 59%). A maioria dos doentes tinha os fatores de prognóstico MSKCC (Memorial Sloan Kettering Cancer Centre) / Motzer favoráveis (39%) ou intermédios (54%). Todos os doentes tinham histologia de células claras ou histologia predominantemente de células claras. Aproximadamente metade de todos os doentes tinham 3 ou mais órgãos envolvidos na doença e a maioria dos doentes tinham o pulmão (74%), e /ou os nódulos linfáticos (54%) como localização metástica da doença à entrada no estudo.

Em cada braço do estudo houve uma proporção similar de doentes que não recebeu tratamento prévio e que recebeu tratamento prévio com citocinas (53% e 47% no braço pazopanib, 54% e 46% no braço placebo). No subgrupo com tratamento prévio com citocinas a maioria (75%) recebeu tratamento base com interferão.

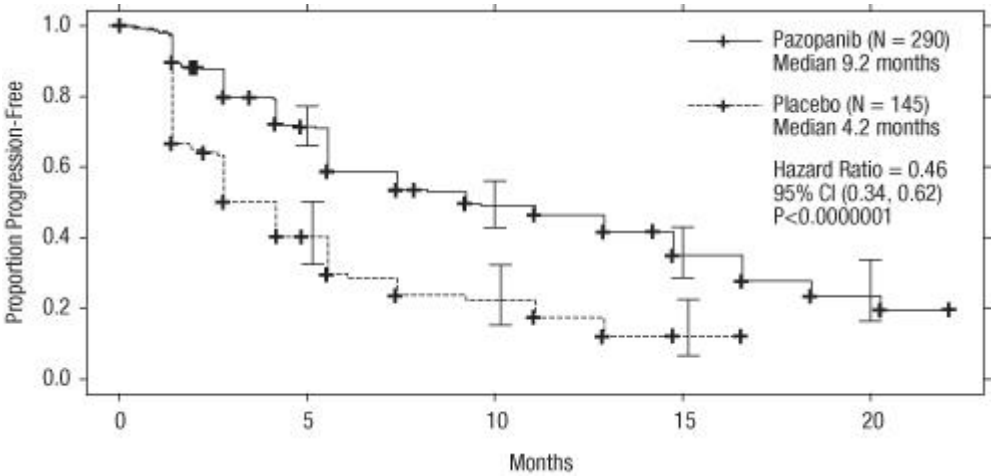
Uma proporção similar de doentes em cada braço do estudo tinha nefrectomia prévia (89% e 88% nos braços pazopanib e placebo, respetivamente) e/ou radioterapia prévia (22% e 15% nos braços pazopanib e placebo, respetivamente).

A análise primária do parâmetro de avaliação primário PFS é baseada na avaliação da doença por revisão radiológica independente, em toda a população do estudo (doentes sem tratamento prévio e doentes com tratamento prévio com citocinas).

Tabela 4 Resultados de eficácia global no CCR por avaliação independente (VEG105192)

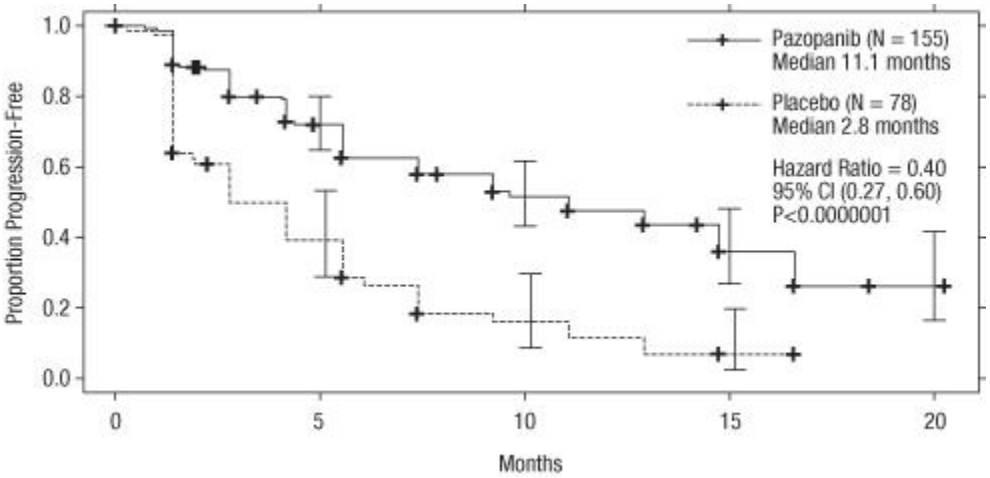
Parâmetros de avaliação / População em estudo	Pazopanib	Placebo	HR (95% IC)	Valor de P (unilateral)
PFS ITT global* Mediana (meses)	N = 290 9,2	N = 145 4,2	0,46 (0,34; 0,62)	<0,0000001
Taxa de resposta % (95% IC)	N = 290 30 (25,1; 35,6)	N = 145 3 (0,5; 6,4)	–	<0,001
HR = taxa de risco (*Hazard ratio)*; ITT = intenção de tratar; PFS = sobrevivência livre de progressão. * - doentes sem tratamento prévio e doentes com tratamento prévio com citocinas.				

Figura 1 Curva Kaplan-Meier para a sobrevivência livre de progressão por avaliação independente para a população global (doentes sem tratamento prévio e doentes com tratamento prévio com citocinas) (VEG105192)



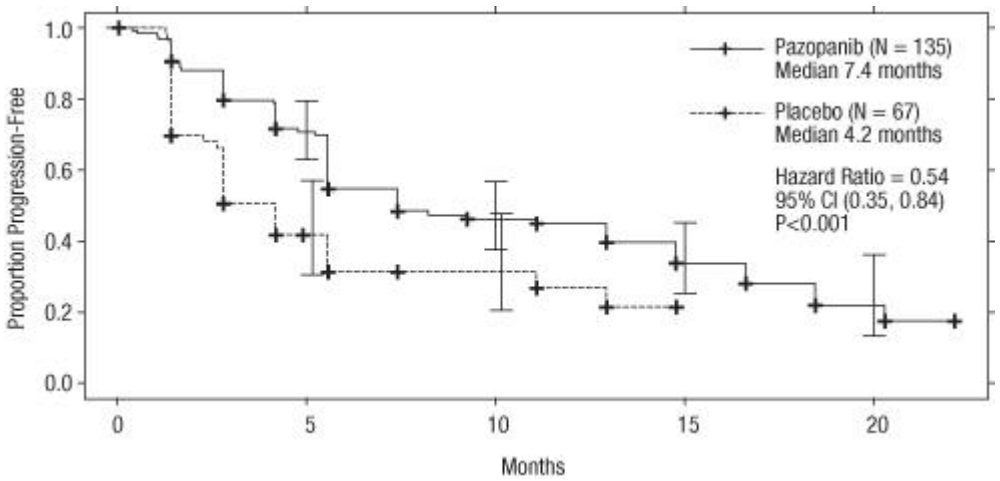
eixo x; Meses, eixo y; Proporção Livre de Progressão. Pazopanib (N = 290) Mediana 9,2 meses; Placebo (N = 145) Mediana 4,2 meses; Taxa de risco (*Hazard Ratio)* = 0,46; 95 % IC (0,34; 0,62), P < 0,0000001

Figura 2 Curva Kaplan-Meier para a sobrevivência livre de progressão por avaliação independente para a população de doentes sem tratamento prévio (VEG105192)



eixo x; Meses, eixo y; Proporção Livre de Progressão. Pazopanib (N = 155) Mediana 11,1 meses; Placebo (N = 78) Mediana 2,8 meses; Taxa de risco (*Hazard Ratio*) = 0,40; 95% IC (0,27; 0,60), P <0,0000001

Figura 3 Curva Kaplan-Meier para a sobrevivência livre de progressão por avaliação independente para a população de doentes com tratamento prévio com citocinas (VEG105192)



eixo x; Meses, eixo y; Proporção Livre de Progressão. Pazopanib (N = 135) Mediana 7,4 meses; Placebo (N = 67) Mediana 4,2 meses; Taxa de risco (*Hazard Ratio*) = 0,54; 95% IC (0,35; 0,84), P <0,001

Para os doentes que responderam ao tratamento, o tempo médio de resposta foi 11,9 semanas e a duração média de resposta foi 58,7 semanas segundo a análise independente (VEG105192).

Os dados da mediana de sobrevivência global (OS) no protocolo especificado de análise de sobrevivência final foram 22,9 meses e 20,5 meses [HR = 0,91 (IC 95%: 0,71; 1,16; p = 0,224)] para doentes aleatorizados para os braços de pazopanib e placebo, respetivamente. Os resultados de OS estão sujeitos a potenciais viéses já que 54% dos doentes no braço do placebo também receberam pazopanib numa extensão deste estudo após progressão da doença. Sessenta e seis por cento dos doentes com placebo receberam terapêutica após o estudo, comparativamente a 30% dos doentes tratados com pazopanib.

Não foram observadas diferenças estatísticas entre os grupos de tratamento para a Qualidade de Vida Global, usando o EORTC QLQ-C30 e EuroQoL EQ-5D.

Num estudo de Fase II com 225 doentes com carcinoma das células renais claras com recorrência local ou metastático, a taxa de resposta objetiva foi 35% e a duração média da resposta foi 68 semanas, segundo a análise independente. A PFS média foi 11,9 meses.

A segurança, eficácia e qualidade de vida com pazopanib *versus* sunitinib foi avaliada num estudo de não inferioridade de fase III, aleatorizado, aberto e com grupos paralelos (VEG108844).

No VEG108844, os doentes (n = 1110) com CCR localizado em estadio avançado e/ou metastizado que não receberam terapêutica sistémica prévia, foram aleatorizados para tomar pazopanib 800 mg uma vez por dia continuamente ou sunitinib 50 mg uma vez por dia em ciclos de 6 semanas com 4 semanas em tratamento seguido de 2 semanas sem tratamento.

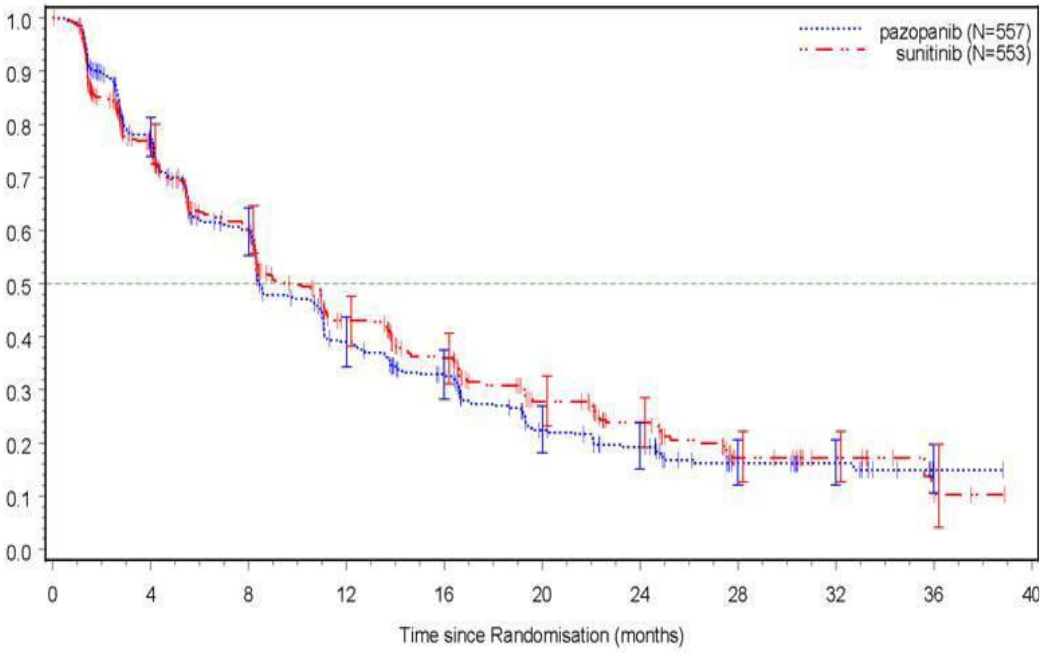
O objetivo principal deste estudo foi avaliar e comparar a PFS em doentes tratados com pazopanib e em doentes tratados com sunitinib. As características demográficas foram similares entre os braços de tratamento. As características da doença no diagnóstico inicial e no rastreio foram equilibradas entre os braços de tratamento com a maioria dos doentes com histologia de células claras e doença de estadio IV.

O VEG108844 atingiu o seu parâmetro de avaliação primário de PFS e demonstrou que o pazopanib não foi inferior ao sunitinib, já que o limite superior do IC 95% para a taxa de risco foi inferior à margem de não inferioridade especificada no protocolo de 1,25. Os resultados globais de eficácia estão resumidos na Tabela 5.

Tabela 5 Resultados globais de eficácia (VEG108844)

Parâmetro de avaliação	Pazopanib N = 557	Sunitinib N = 553	HR (95 % IC)
PFS			
Global			
Mediana (meses)	8,4	9,5	1,047
(95% IC)	(8,3; 10,9)	(8,3; 11,0)	(0,898; 1,220)
Sobrevivência global			
Mediana (meses)	28,3	29,1	0,915[a]
(95% IC)	(26,0; 35,5)	(25,4; 33,1)	(0,786; 1,065)
HR = taxa de risco (*Hazard ratio*); PFS = sobrevivência livre de progressão; [a] valor *P* = 0,245 (bilateral)			

Figura 4 Curva Kaplan-Meier para sobrevivência livre de progressão por avaliação independente para a população global (VEG108844)



As análises dos subgrupos de PFS foram realizadas para 20 fatores demográficos e de prognóstico. Os intervalos de confiança de 95% para todos os subgrupos incluem uma taxa de risco de 1. Nos três subgrupos mais pequenos destes 20, a estimativa pontual da taxa de risco excedeu 1,25; i.e. nos indivíduos sem nefrectomia prévia (n = 186, HR = 1,403; 95% IC (0,955; 2,061)), valor de base LDH >1,5 x LSN (n = 68, HR = 1,72; 95% IC (0,943; 3,139)) e MSKCC: baixo risco (n = 119, HR = 1,472; 95% IC (0,937; 2,313)).

Sarcoma dos tecidos moles (STM)

A segurança e a eficácia de pazopanib no STM foram avaliadas num estudo clínico principal de Fase III, multicêntrico, aleatorizado, em dupla-ocultação e controlado com placebo (VEG110727). Um total de 369 doentes com STM avançado foram aleatorizados para receber 800 mg de pazopanib ou placebo, uma vez por dia. É importante referir que apenas foi permitida a participação no estudo a doentes com subtipos histológicos seletivos de STM, pelo que, a eficácia e segurança de pazopanib só pode ser considerada como estabelecida nesses subgrupos de STM, e o tratamento com pazopanib deve ser restringido a esses subtipos.

Eram elegíveis os seguintes tipos de tumor:

Fibroblástico (fibrossarcoma no adulto, mixofibrossarcoma, fibrossarcoma epitelioide esclerosante, tumor fibroso solitário maligno), pseudo tumor do tipo fibrohistiocítico (histiocitoma fibroso maligno [HFM] pleomórfico, HFM de células gigantes, HFM inflamatório), leiomiossarcoma, tumor glómico maligno, músculos esqueléticos (rabdmomiossarcoma pleomórfico e alveolar), vascular (hemangioendotelioma epitelioide, angiossarcoma), mal diferenciados (sinovial, epitelioide, alveolar de partes moles, de células claras, de células pequenas redondas desmoplásico, rabdióide extrarrenal, mesenquimoma maligno, de células epitelioides perivasculares [PEComa], sarcoma da intima), tumor maligno da bainha dos nervos periféricos, sarcoma dos tecidos moles indiferenciado não especifico (NOS) e outros tipos de sarcoma (não listados como não elegíveis).

Os seguintes tipos de tumor eram não elegíveis:
Sarcoma adipocitário (todos os subtipos), todos os rabdomiossarcomas que não sejam alveolar ou pleomórfico, condossarcoma, osteossarcoma, tumor de Ewing / tumor neuroectodérmico primitivo (PNET), tumores do estroma gastrointestinal (GIST), dermatofibrosarcoma protuberans, sarcoma miofibroblástico inflamatório, mesotelioma maligno e tumor mesodérmico misto do útero.
De salientar que doentes com sarcoma adipocitário foram excluídos do estudo principal de Fase III dado que no estudo preliminar de Fase II (VEG20002) a atividade (PFS à semana 12) de pazopanib observada nos adipócitos não atingiu o valor pré-requisito que permitisse a realização de testes clínicos adicionais.

Outros critérios de eligibilidade essenciais do estudo VEG110727 foram: evidência histológica de STM maligno de grau intermédio ou elevado e progressão da doença no período de 6 meses após terapêutica para doença metastática, ou recorrência no período de 12 meses após terapêutica (neo) adjuvante.

Noventa e oito por cento (98%) dos indivíduos foram tratados previamente com doxorrubicina, 70% com ifosfamida e 65% dos indivíduos receberam, antes do início do estudo, tratamento com três ou mais agentes de quimioterapia.

Os doentes foram estratificados de acordo com os critérios da OMS performance status (OMS PS) (0 ou 1) no início e pelo número de linhas de terapêutica sistémica prévias para doença avançada (0 ou 1 vs. 2 ou +). Em cada grupo de tratamento houve uma percentagem ligeiramente maior de indivíduos com 2 ou + linhas de tratamento sistémico prévio para doença avançada (58% e 55%, respetivamente, para os braços de tratamento com placebo e com pazopanib), comparativamente a 0 ou 1 linha de tratamento sistémico prévio (42% e 45%, respetivamente, para os braços de tratamento com placebo e com pazopanib). A mediana de duração do acompanhamento dos indivíduos (definida desde a data da aleatorização até à data do último contacto ou morte) foi semelhante em ambos os braços de tratamento (9,36 meses para o placebo [0,69 a 23,0 meses] e 10,04 meses para pazopanib [0,2 a 24,3 meses].

O objetivo primário do estudo foi a sobrevivência livre de progressão (PFS avaliada através de análise radiológica independente); o objetivo secundário incluiu a sobrevivência global (OS), taxa de resposta global e a duração da resposta.

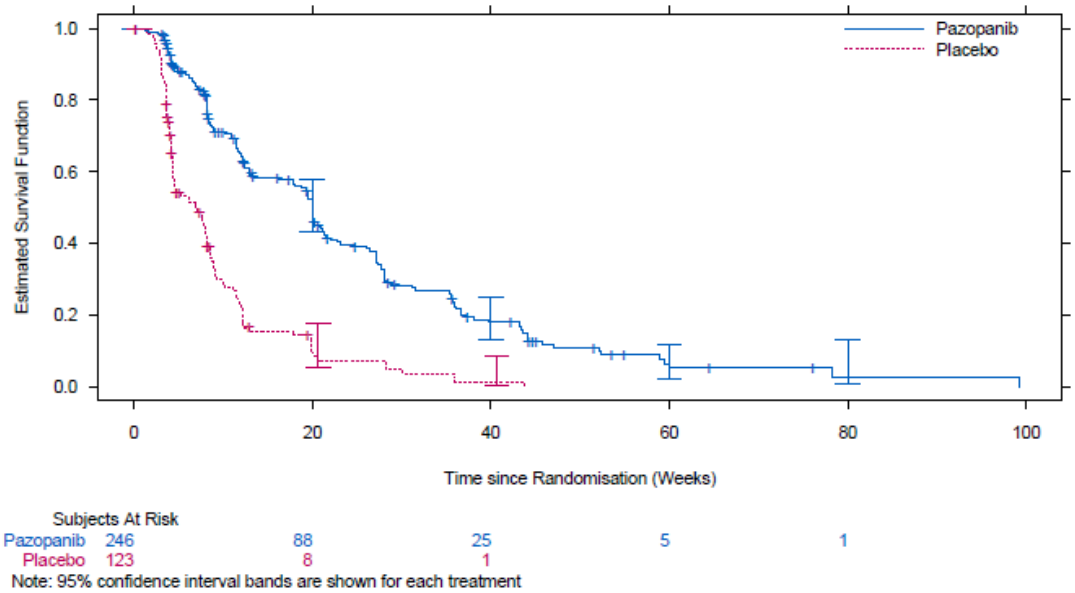
Tabela 6 Resultados globais de eficácia no STM, por avaliação independente (VEG110727)

Parâmetros de avaliação / População em estudo	Pazopanib	Placebo	HR (95 % IC)	Valor de P (bilateral)
PFS				
ITT global	N = 246	N = 123		
Mediana (semanas)	20,0	7,0	0,35 (0,26; 0,48)	<0,001
Leiomiossarcoma	N = 109	N = 49		
Mediana (semanas)	20,1	8,1	0,37 (0,23; 0,60)	<0,001
Subgrupos sarcoma sinovial	N = 25	N = 13		
Mediana (semanas)	17,9	4,1	0,43 (0,19; 0,98)	0,005
Subgrupos 'Outros STM'	N = 112	N = 61		
Mediana (semanas)	20,1	4,3	0,39 (0,25; 0,60)	<0,001
OS				
ITT global	N = 246	N = 123		
Mediana (meses)	12,6	10,7	0,87 (0,67; 1,12)	0,256
Leiomiossarcoma*	N = 109	N = 49		
Mediana (meses)	16,7	14,1	0,84 (0,56; 1,26)	0,363
Subgrupos sarcoma sinovial*	N = 25	N = 13		
Mediana (meses)	8,7	21,6	1,62 (0,79; 3,33)	0,115
Subgrupos 'Outros STM'	N = 112	N = 61		
Mediana (meses)	10,3	9,5	0,84 (0,59; 1,21)	0,325
Taxa de resposta (CR+PR)				
% (95% IC)	4 (2,3; 7,9)	0 (0,0; 3,0)		
Duração de resposta Mediana (semanas) (95% IC)	38,9 (16,7; 40,0)			

HR = taxa de risco (*Hazard ratio*); ITT = intenção de tratar; PFS = sobrevivência livre de progressão; CR = resposta completa; PR = resposta parcial. OS = sobrevivência global
* Sobrevivência global para os respetivos subgrupos histológicos de STM (leiomiossarcoma, sarcoma sinovial e "Outros" STM) devem ser interpretados com cuidado dado o reduzido números de indivíduos e os amplos intervalos de confiança.

Foi observada uma melhoria semelhante na PFS baseada na avaliação do investigador no braço de pazopanib comparativamente ao braço placebo (na população ITT global HR: 0,39; 95 % IC, 0,30 a 0,52; p <0,001).

Figura 5 Curva Kaplan-Meier para a sobrevivência livre de progressão no STM por avaliação independente para a população global (VEG110727)



Não foi observada diferença significativa na OS entre os dois braços de tratamento na análise de OS final realizada após 76 % (280/369) dos eventos terem ocorrido (HR 0,87; 95 % IC 0,67; 1,12 p = 0,256).

<u>População pediátrica</u>

Foi realizado um estudo de Fase I (ADVL0815) com pazopanib em 44 doentes pediátricos com vários tumores sólidos recorrentes ou refratários. O objetivo primário foi investigar a dose máxima tolerada (DMT), o perfil de segurança e as propriedades farmacocinéticas de pazopanib nas crianças. A duração de exposição mediana neste estudo foi 3 meses (1-23 meses).

Foi realizado um estudo de Fase II (PZP034X2203) com pazopanib em 57 doentes pediátricos com tumores sólidos refratários incluindo rabdomiosarcoma (N=12), sarcoma de tecidos moles não-rabdomiosarcoma (N=11), sarcoma de Ewing /pPNET (N=10), osteossarcoma (N=10), neuroblastoma (N=8) e hepatoblastoma (N=6). O estudo foi um estudo de agente único, não-controlado, aberto para determinar a atividade terapêutica de pazopanib em crianças e adolescentes com idades entre 1 a <18 anos. Pazopanib foi administrado diariamente na forma de comprimido a 450 mg/m^2/dose ou como suspensão oral a 225 mg/m^2/dose. A dose máxima diária permitida foi 800 mg para o comprimido e 400 mg para a suspensão oral. A duração de exposição mediana foi 1,8 meses (1 dia-29 meses).

Os resultados deste estudo não demonstraram qualquer atividade antitumoral com significado na população pediátrica respetiva. Como tal não se recomenda pazopanib para o tratamento destes tumores na população pediátrica (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Votrient em todos os subgrupos da população pediátrica no tratamento de carcinoma do rim e pélvis renal (excluíndo nefroblastoma, nefroblastomatose, sarcoma das células claras, nefroma mesoblástico, carcinoma renal medular, tumor rabdóide do rim) (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

<u>Absorção</u>

Após administração oral de uma dose única de 800 mg de pazopanib a doentes com tumores sólidos,

obteve-se uma concentração plasmática máxima (C_{max}) de aproximadamente 19 ± 13 µg/ml após, em média, 3,5 horas (intervalo 1,0-11,9 horas) e uma $AUC_{0-\infty}$ de aproximadamente 650 ± 500 µg.h/ml. A toma diária resulta num aumento da AUC_{0-T} em 1,23 a 4 vezes.
Não se verificou um aumento consistente da AUC ou da C_{max} com doses de pazopanib superiores a 800 mg.

A exposição sistémica ao pazopanib é aumentada quando administrado com alimentos. A administração de pazopanib com uma refeição rica ou pobre em gordura resulta num aumento de aproximadamente 2 vezes da AUC e da C_{max}. Por esse motivo, o pazopanib deverá ser administrado pelo menos 2 horas após, ou pelo menos 1 hora antes da refeição (ver secção 4.2).

A administração de um comprimido esmagado de 400 mg de pazopanib aumentou a $AUC_{(0-72)}$ em 46% e a C_{max} em aproximadamente 2 vezes e diminuiu o t_{max} em aproximadamente 2 horas quando comparado com a administração do comprimido inteiro. Estes resultados indicam que a administração do comprimido esmagado aumenta a biodisponibilidade e a taxa de absorção oral do pazopanib relativamente à administração do comprimido inteiro (ver secção 4.2).

Distribuição

A ligação do pazopanib às proteínas plasmáticas humanas *in vivo* foi superior a 99% sem dependência da concentração dentro do intervalo de 10-100 µg/ml. Estudos *in vitro* sugerem que o pazopanib é um substrato para a P-gp e para a BCRP.

Biotransformação

Os resultados de estudos *in vitro* demonstraram que o metabolismo do pazopanib é mediado principalmente pelo CYP3A4, com uma contribuição menor do CYP1A2 e CYP2C8. Os quatro metabolitos principais representam apenas 6% da exposição plasmática. Um destes metabolitos inibe a proliferação das células endoteliais do cordão umbilical humano estimuladas pelo VEGF, com uma potência semelhante à do pazopanib; os outros são 10 a 20 vezes menos ativos. Desta forma, a atividade do pazopanib é sobretudo dependente da exposição ao pazopanib não metabolizado.

Eliminação

O pazopanib é eliminado lentamente com um tempo de semivida de 30,9 horas após administração da dose recomendada de 800 mg. A eliminação é principalmente através das fezes com a eliminação renal a representar <4% da dose administrada.

Populações especiais

Compromisso renal
Os resultados indicam que menos de 4% de uma dose administrada por via oral é excretada na urina como pazopanib e metabolitos. Os resultados do modelo da população farmacocinética (dados de doentes com valores basais de depuração plasmática da creatinina no intervalo de 30,8 ml/min a 150 ml/min) indicaram que é improvável que o compromisso renal tenha um efeito clinicamente relevante na farmacocinética do pazopanib. Não é necessário ajuste da dose nos doentes com depuração plasmática da creatinina superior a 30 ml/min. Recomenda-se precaução em doentes com depuração plasmática da creatinina inferior a 30 ml/min uma vez que não existe experiência do uso de pazopanib nesta população de doentes (ver secção 4.2).

Compromisso hepático
Ligeiro
No estado estacionário, as medianas da C_{max} e da $AUC_{(0-24)}$ de pazopanib em doentes com alterações ligeiras nos parâmetros hepáticos (definidas como bilirrubina normal e qualquer grau de elevação de ALT ou como elevação de bilirrubina até 1,5 x LSN independentemente do valor de ALT) após administração de 800 mg uma vez por dia são similares às medianas em doentes com função hepática normal (ver Tabela 7). A dose recomendada em doentes com alterações ligeiras nos parâmetros séricos

hepáticos é de 800 mg the pazopanib uma vez por dia (ver secção 4.2).

Moderado
A dose máxima tolerada (DMT) de pazopanib em doentes com compromisso hepático moderado (definida como elevação de bilirrubina >1,5 x a 3 x o LSN independentemente do valor de ALT) foi de 200 mg uma vez por dia. No estado estacionário, os valores de mediana de C_{max} e da $AUC_{(0-24)}$ após administração de 200 mg de pazopanib uma vez por dia em doentes com compromisso hepático moderado foram de aproximadamente 44% e 39%, respetivamente, dos valores medianos correspondentes após administração de 800 mg uma vez por dia em doentes com função hepática normal (ver Tabela 7).

Com base nos dados de segurança e tolerabilidade, a dose de pazopanib deve ser reduzida para 200 mg uma vez por dia em indivíduos com compromisso hepático moderado (ver secção 4.2).

Grave
No estado estacionário, os valores de mediana de C_{max} e $AUC_{(0-24)}$ após administração de 200 mg de pazopanib uma vez por dia em doentes com compromisso hepático grave foram de aproximadamente 18% e 15%, dos valores medianos correspondentes após administração de 800 mg uma vez por dia em doentes com função hepática normal. Com base na exposição diminuída e na reserva hepática limitada, o pazopanib não é recomendado em doentes com compromisso hepático grave (definida como bilirrubina total >3 x o LSN independentemente de qualquer nível de ALT) (ver secção 4.2).

Tabela 7 Medianas da farmacocinética do pazopanib em estado estacionário, medida em indivíduos com compromisso hepático

Grupo	**Dose investigada**	**C_{max} (µg/ml)**	**AUC (0-24) (µg x hr/ml)**	**Dose recomendada**
Função hepática normal	800 mg 1x/dia	52,0 (17,1-85,7)	888,2 (345,5-1482)	800 mg 1x/dia
AH ligeira	800 mg 1x/dia	33,5 (11,3-104,2)	774,2 (214,7-2034,4)	800 mg 1x/dia
AH moderada	200 mg 1x/dia	22,2 (4,2-32,9)	256,8 (65,7-487,7)	200 mg 1x/dia
AH grave	200 mg 1x/dia	9,4 (2,4-24,3)	130,6 (46,9-473,2)	Não recomendado

População pediátrica
Após administração de 225 mg/m^2 de pazopanib (como suspensão oral) em doentes pediátricos, os parâmetros farmacocinéticos (C_{max}, T_{max} e AUC) foram semelhantes aos previamente reportados em doentes adultos tratados com 800 mg de pazopanib. Os resultados indicaram que não existe uma diferença marcada na eliminação de pazopanib, normalizada por área de superfície corporal, entre crianças e adultos.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

O perfil de segurança pré-clínico do pazopanib foi avaliado em ratinhos, ratos, coelhos e macacos. Em estudos da dose repetida em roedores, os efeitos numa variedade de tecidos (osso, dentes, leito das unhas, órgãos reprodutores, tecidos hematológicos, rins e pâncreas) afiguram-se relacionados com a farmacologia da inibição do VEGFR e/ou disrupção das vias de sinalização do VEGF, com a maioria dos efeitos a ocorrer a níveis de exposição plasmática inferiores aos observados na clínica. Outros efeitos observados incluem perda de peso corporal, diarreia e/ou morbilidade que foram, ou secundárias a efeitos gastrointestinais causados por elevada exposição local mucosa ao medicamento (macacos), ou por efeitos farmacológicos (roedores). Verificaram-se lesões hepáticas proliferativas (focos eosinofílicos e adenoma) em ratinhos fêmea a exposições 2,5 vezes a exposição humana baseada na AUC.

Nos estudos de toxicidade em juvenis, nos quais os ratos, antes do desmame, receberam tratamento

desde o 9º dia pós-parto até ao 14º dia pós-parto, o pazopanib provocou mortes e crescimento/maturação anormal dos órgãos, nomeadamente no rim, pulmão, fígado e coração, com doses correspondentes a aproximadamente 0,1 vezes a exposição clínica, com base na AUC de humanos adultos. Nos casos em que os ratos, após o desmame, receberam tratamento desde o 21º dia pós-parto até ao 62º dia pós-parto, os resultados toxicológicos foram semelhantes aos obtidos em ratos adultos, com exposições comparáveis. Os doentes pediátricos humanos têm um risco acrescido de efeitos nos ossos e dentes, comparativamente aos adultos, dado que estas alterações, incluindo inibição do crescimento (membros mais curtos), ossos frágeis e remodelação dos dentes, ocorreram em ratos juvenis com doses ≥10 mg/ kg/ dia (equivalente a aproximadamente 0,1 – 0,2 vezes a exposição clínica, com base na AUC de humanos adultos) (ver secção 4.4).

Efeitos sobre a reprodução, a fertilidade e teratogénicos

O pazopanib demonstrou ser embriotóxico e teratogénico quando administrado a ratos e coelhos a exposições mais de 300 vezes inferiores à exposição humana (baseada na AUC). Os efeitos incluíram redução da fertilidade feminina, aumento da perda pré- e pós-implantação, reabsorção precoce, letalidade do embrião, peso corporal fetal diminuído e malformação cardiovascular. Foram também observados em roedores diminuição do corpo lúteo, quistos aumentados e atrofia dos ovários. Num estudo de fertilidade masculina em ratos não houve efeitos no acasalamento ou fertilidade, mas foi verificada diminuição do peso testicular e do epididimo, com reduções da taxa de produção de esperma, da motilidade espermática, e das concentrações espermáticas testicular e no epididimo, observadas a exposições 0,3 vezes a exposição humana baseada na AUC.

Genotoxicidade

O pazopanib não causou alterações genéticas quando testado em ensaios de genotoxicidade (ensaio de Ames, ensaio de aberrações cromossómicas dos linfócitos periféricos humanos e em micronúcleos de rato *in vivo*). Um intermédio sintético do fabrico de pazopanib, que está também presente em pequenas quantidades na substância ativa final, não foi mutagénico no ensaio de Ames mas foi genotóxico no ensaio em linfoma de ratinhos e no ensaio em micronúcleos de ratinho *in vivo.*

Carcinogenicidade

Em estudos de carcinogenecidade de dois anos com pazopanib, observou-se um maior número de adenomas hepáticos em ratinhos e adenocarcinomas duodenais em ratos. Com base na patogénese específica dos roedores e no mecanismo destes resultados, não se considera que representem um risco carcinogénico acrescido para doentes a tomar pazopanib.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

Votrient 200 mg comprimidos revestidos por película

Núcleo
Estearato de magnésio
Celulose microcristalina
Povidona (K30)
Carboximetilamido sódico

Revestimento
Hipromelose
Óxido de ferro vermelho (E172)
Macrogol 400
Polissorbato 80
Dióxido de titânio (E171)

Votrient 400 mg comprimidos revestidos por película

Núcleo
Estearato de magnésio
Celulose microcristalina
Povidona (K30)
Carboximetilamido sódico

Revestimento
Hipromelose
Macrogol 400
Polissorbato 80
Dióxido de titânio (E171)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Votrient 200 mg comprimidos revestidos por película

Frascos de polietileno de alta densidade com sistema de fecho de polipropileno resistente à abertura por crianças, contendo 30 ou 90 comprimidos.

Votrient 400 mg comprimidos revestidos por película

Frascos de polietileno de alta densidade com sistema de fecho de polipropileno resistente à abertura por crianças, contendo 30 ou 60 comprimidos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Não existem requisitos especiais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlanda

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Votrient 200 mg comprimidos revestidos por película

EU/1/10/628/001
EU/1/10/628/002

Votrient 400 mg comprimidos revestidos por película

EU/1/10/628/003
EU/1/10/628/004

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 14 de junho de 2010
Data da última renovação: 08 de janeiro de 2018

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: http://www.ema.europa.eu/.

ANEXO II

A. FABRICANTES RESPONSÁVEIS PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

A. FABRICANTES RESPONSÁVEIS PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço dos fabricantes responsáveis pela libertação do lote

Lek Pharmaceuticals d.d.
Verovškova 57
1526 Ljubljana
Eslovénia

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovškova ulica 57
1000 Ljubljana
Eslovénia

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Nuremberga
Alemanha

Glaxo Wellcome, S.A.
Avda. Extremadura, 3
09400 Aranda De Duero, Burgos
Espanha

Novartis Farmacéutica S.A.
Gran Via de les Corts Catalanes, 764
08013 Barcelona
Espanha

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nuremberga
Alemanha

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos;
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

Se a apresentação de um relatório periódico de segurança (RPS) coincidir com a atualização de um PGR, ambos podem ser apresentados ao mesmo tempo.

ANEXO III

ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM – 200 mg comprimidos revestidos por película

1. NOME DO MEDICAMENTO

Votrient 200 mg comprimidos revestidos por película
pazopanib

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 200 mg de pazopanib (sob a forma de cloridrato).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimido revestido por película

30 comprimidos revestidos por película
90 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlanda

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/10/628/001	30 comprimidos revestidos por película
EU/1/10/628/002	90 comprimidos revestidos por película

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

votrient 200 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

RÓTULO DO FRASCO – 200 mg comprimidos revestidos por película

1. NOME DO MEDICAMENTO

Votrient 200 mg comprimidos revestidos por película
pazopanib

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 200 mg de pazopanib (sob a forma de cloridrato).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimido revestido por película

30 comprimidos revestidos por película
90 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Novartis Europharm Limited

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/10/628/001	30 comprimidos revestidos por película
EU/1/10/628/002	90 comprimidos revestidos por película

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM– 400 mg comprimidos revestidos por película

1. NOME DO MEDICAMENTO

Votrient 400 mg comprimidos revestidos por película
pazopanib

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 400 mg de pazopanib (sob a forma de cloridrato).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimido revestido por película

30 comprimidos revestidos por película
60 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlanda

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/10/628/003	30 comprimidos revestidos por película
EU/1/10/628/004	60 comprimidos revestidos por película

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

votrient 400 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

RÓTULO DO FRASCO – 400 mg comprimidos revestidos por película

1. NOME DO MEDICAMENTO

Votrient 400 mg comprimidos revestidos por película
pazopanib

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 400 mg de pazopanib (sob a forma de cloridrato).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimido revestido por película

30 comprimidos revestidos por película
60 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Novartis Europharm Limited

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/10/628/003	30 comprimidos revestidos por película
EU/1/10/628/004	60 comprimidos revestidos por película

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

Votrient 200 mg comprimidos revestidos por película
Votrient 400 mg comprimidos revestidos por película

pazopanib

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.
- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Votrient e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Votrient
3. Como tomar Votrient
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Votrient
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Votrient e para que é utilizado

Votrient é um tipo de medicamento chamado *inibidor das proteínas cinases*. Atua evitando a atividade das proteínas que estão envolvidas no crescimento e disseminação das células cancerígenas.

Votrient é usado em adultos no tratamento de:
- Cancro dos rins em estado avançado ou que se espalhou para outros órgãos
- Alguns tipos de sarcoma dos tecidos moles, que é um tipo de cancro que afeta os tecidos de suporte do corpo. Pode ocorrer em músculos, vasos sanguíneos, tecido adiposo ou outros tecidos que suportam, envolvem e protegem os órgãos.

2. O que precisa de saber antes de tomar Votrient

Não tome Votrient
- **se tem alergia** ao pazopanib ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

Consulte o seu médico se achar que isto se pode aplicar a si.

Advertências e precauções
Fale com o seu médico antes de tomar Votrient:
- se tem **problemas de coração.**
- se tem **problemas de fígado.**
- se teve **insuficiência cardíaca ou ataque cardíaco.**
- se teve previamente **colapso do pulmão.**
- se teve problemas de **hemorragias (sangramentos), formação de coágulos no sangue** ou **estreitamento das artérias.**
- se teve problemas de **estômago ou intestinos** como *perfuração* (buraco) ou *fístula* (formação de passagens anormais entre partes do intestino).
- se tem **problemas de tiróide**.
- se tem problemas com a sua **função renal.**

- se tiver ou tiver tido um **aneurisma** (dilatação ou enfraquecimento da parede de um vaso sanguíneo) ou uma rotura na parede de um vaso sanguíneo.

Informe o seu médico se algum destes se aplicar a si. O seu médico irá decidir se Votrient é adequado para si. Poderá necessitar **testes suplementares** para verificar se os seus rins, coração e fígado estão a trabalhar adequadamente.

Tensão arterial elevada e Votrient
Votrient poderá aumentar a sua tensão arterial. A sua tensão arterial será avaliada antes de começar a tomar Votrient e enquanto o estiver a tomar. Se sofrer de tensão arterial elevada será tratado com medicamentos para a reduzir.

- **Informe o seu médico** se tiver tensão arterial elevada.

Se for fazer uma operação
O seu médico irá parar o Votrient pelo menos 7 dias antes da sua operação uma vez que pode afetar a cicatrização de feridas. O seu tratamento será retomado quando a ferida estiver adequadamente cicatrizada.

Doenças a que deve prestar atenção
Votrient pode piorar algumas doenças ou causar efeitos indesejáveis graves. Enquanto estiver a tomar Votrient deverá ter atenção em relação a certos sintomas para reduzir o risco de algum problema. Ver **secção 4.**

Crianças e adolescentes
Votrient não é recomendado para pessoas com idade inferior a 18 anos. Ainda não se sabe se Votrient funciona igualmente bem neste grupo etário. Além disso, não deve ser utilizado em crianças com idade inferior a 2 anos devido a razões de segurança.

Outros medicamentos e Votrient
Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos. Isto inclui medicamentos à base de plantas e medicamentos obtidos sem receita médica.

Alguns medicamentos podem afetar a forma como Votrient atua ou podem tornar mais provável a ocorrência de efeitos indesejáveis. O Votrient pode também afetar a forma como os outros medicamentos atuam. Estes incluem:
- claritromicina, cetoconazol, itraconazol, rifampicina, telitromicina, voriconazol (usados no **tratamento de infeções**).
- atazanavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir (usados no **tratamento do VIH**).
- nefazodona (usado no **tratamento da depressão**).
- sinvastatina e possivelmente outras estatinas (utilizadas para **tratar níveis elevados de colesterol**).
- medicamentos que **reduzem a acidez do estômago.** O tipo de medicamento que está a tomar para reduzir a acidez do estômago (por ex. inibidor da bomba de protões, antagonistas H2 ou antiácidos) pode afetar a forma de tomar Votrient. Por favor consulte o seu médico ou enfermeiro para aconselhamento.

Informe o seu médico ou farmacêutico se tomar algum destes medicamentos.

Votrient com alimentos e bebidas
Não tome Votrient com alimentos, uma vez que estes afetam a forma como o medicamento é absorvido. Tome Votrient pelo menos duas horas após ou uma hora antes das refeições (ver secção 3).
Não beba sumo de toranja enquanto estiver a ser tratado com Votrient porque pode aumentar a possibilidade de efeitos indesejáveis.

Gravidez, amamentação e fertilidade
Votrient não é recomendado se estiver grávida. Não se conhece o efeito de Votrient durante a gravidez.

- **Informe o seu médico se estiver grávida** ou se está a planear engravidar.
- **Utilize um método de contraceção eficaz** enquanto estiver a tomar Votrient, e pelo menos durante 2 semanas após ter tomado, para prevenir a gravidez.
- **Se ficar grávida durante o tratamento** com Votrient informe o seu médico.

Não amamente enquanto estiver a tomar Votrient. Não se sabe se os componentes de Votrient passam para o leite materno. Fale com o seu médico acerca disto.

Os doentes do sexo masculino (incluindo os que foram sujeitos a vasectomia) que tenham parceiras grávidas ou que possam ficar grávidas (incluindo os que utilizam outros métodos contracetivos) devem utilizar preservativos durante as relações sexuais enquanto estiverem a tomar Votrient e até pelo menos 2 semanas após a última dose.

A fertilidade pode ser afetada pelo tratamento com Votrient. Fale com o seu médico sobre este assunto.

Condução de veículos e utilização de máquinas
Votrient pode ter efeitos indesejáveis que poderão afetar a sua capacidade de conduzir veículos ou utilizar máquinas.
- Evite conduzir ou utilizar máquinas se se sentir com tonturas, cansado ou fraco, ou se se sentir com pouca energia.

Votrient contém sódio
Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido revestido por película ou seja, é praticamente "isento de sódio".

3. Como tomar Votrient

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Quanto tomar
A dose habitual é 800 mg tomados uma vez por dia. A dose pode ser tomada com 2 comprimidos de 400 mg ou com 4 comprimidos de 200 mg. A dose de 800 mg uma vez por dia é a dose máxima por dia. Se tiver efeitos indesejáveis o seu médico poderá ter de reduzir a sua dose.

Quando tomar
Não tome Votrient com alimentos. Tome Votrient pelo menos duas horas após a refeição, ou uma hora antes da refeição. Por exemplo, poderá tomar Votrient duas horas após o pequeno almoço ou uma hora antes do almoço. Tome Votrient sempre à mesma hora todos os dias.

Engula os comprimidos inteiros com água, um após o outro. Não parta ou esmague os comprimidos uma vez que isso afeta a forma como o medicamento é absorvido e pode aumentar a possibilidade de efeitos indesejáveis.

Se tomar mais Votrient do que deveria
Se tomar demasiados comprimidos, **contacte um médico ou farmacêutico** para aconselhamento. Se possível mostre-lhes a embalagem ou este folheto.

Caso se tenha esquecido de tomar Votrient
Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar. Tome a próxima dose à hora habitual.

Não pare de tomar Votrient sem conselho
Tome Votrient enquanto o seu médico lhe recomendar. Não pare de tomar a menos que o seu médico assim o aconselhe.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Possíveis efeitos indesejáveis graves

Inchaço do cérebro (síndrome de leucoencefalopatia reversível posterior)
Votrient poderá, em raras ocasiões, provocar inchaço do cérebro o que poderá causar risco de vida. Os sintomas incluem:
- Perda da fala
- Alterações na visão
- Convulsão (ataques)
- Confusão
- Tensão arterial elevada

Pare de tomar Votrient e procure ajuda médica imediatamente se tiver algum destes sintomas ou se tiver dor de cabeça acompanhada por algum destes sintomas.

Crises hipertensivas (aumento repentino e grave da tensão arterial)
Votrient pode, ocasionalmente, causar um aumento repentino e grave da tensão arterial. Isso é conhecido como crise hipertensiva. O seu médico irá monitorizar a sua tensão arterial enquanto está a tomar Votrient. Os sinais e sintomas de uma crise hipertensiva podem incluir:
- dor no peito grave
- dor de cabeça grave
- visão turva
- confusão
- náuseas
- vómitos
- ansiedade grave
- dificuldade em respirar
- convulsões
- desmaio

Pare de tomar Votrient e procure ajuda médica imediatamente, se tiver uma crise hipertensiva.

Doenças cardíacas
Os riscos destes problemas podem ser maiores em pessoas com um problema cardíaco anterior ou que estejam a tomar outros medicamentos. Irá ser avaliado quanto a problemas cardíacos enquanto estiver a tomar Votrient.

Disfunção cardíaca/ Insuficiência cardíaca, ataque cardíaco
Votrient pode afetar a forma como o seu coração bombeia ou pode aumentar a probabilidade de ter um ataque cardíaco. Os sinais e sintomas incluem:
- batimento irregular ou rápido do coração
- vibração rápida do seu coração
- desmaio
- dor ou pressão no peito
- dor nos braços, costas, pescoço ou maxilar
- dificuldade em respirar
- inchaço das pernas

Procure ajuda médica imediatamente, se tiver algum destes sintomas.

Alterações no ritmo do coração (prologamento QT)
Votrient poderá afetar o ritmo do coração o que em algumas pessoas poderá causar uma doença cardíaca potencialmente grave conhecida como *Torsades de pointes*. Isto pode resultar num ritmo cardíaco muito acelerado provocando perda de consciência repentina.

Informe o seu médico se notar alguma **alteração não habitual no seu batimento cardíaco**, como batimento demasiado rápido ou demasiado lento.

Acidente vascular cerebral (AVC)
Votrient pode aumentar a probabilidade de ter um AVC. Os sinais e sintomas do AVC podem incluir:
- dormência ou fraqueza num lado do corpo
- dificuldade em falar
- dor de cabeça
- tonturas

Procure ajuda médica imediatamente, se tiver algum destes sintomas.

Hemorragias
Votrient pode causar hemorragias graves no sistema digestivo (como no estômago, esófago, reto ou intestino), ou nos pulmões, rins, boca, vagina e cérebro, apesar de ser pouco frequente. Os sintomas incluem:
- Sangue nas fezes ou fezes escuras
- Sangue na urina
- Dor no estômago
- Tosse ou vómitos com sangue

Procure ajuda médica imediatamente, se tiver algum destes sintomas.

Perfuração e fístula
Votrient pode causar rutura (perfuração) no estômago ou na parede do intestino ou o desenvolvimento de uma ligação anormal entre duas partes do trato digestivo (uma fístula). Os sinais e sintomas podem incluir:
- dor grave no estômago
- náuseas e/ou vómitos
- febre
- desenvolvimento de um buraco (perfuração) no estômago ou intestino a partir do qual é libertado um pus sangrento e com cheiro desagradável

Procure ajuda médica imediatamente, se tiver algum destes sintomas.

Problemas no fígado
Votrient pode causar problemas no fígado que podem evoluir para situações graves, como disfunção e insuficiência hepática, o que pode ser fatal. O seu médico irá avaliar as suas enzimas hepáticas enquanto estiver a tomar Votrient. Os sinais de que o seu fígado pode não estar a funcionar corretamente podem incluir:
- amarelecimento da pele e do branco dos olhos (icterícia)
- urina escura
- fadiga
- náuseas
- vómitos
- perda de apetite
- dor no lado direito da zona do estômago (abdómen)
- aparecimento de nódoas negras com facilidade

Procure ajuda médica imediatamente, se tiver algum destes sintomas.

Formação de coágulos no sangue
Trombose venosa profunda (TVP) e embolia pulmonar
Votrient pode causar a formação de coágulos de sangue nas veias, especialmente nas pernas (trombose venosa profunda ou TVP), que podem deslocar-se para os pulmões (embolia pulmonar). Os sinais e sintomas podem incluir:
- dor aguda no peito
- dificuldade em respirar
- respiração acelerada
- dor na perna
- inchaço dos braços e mãos ou das pernas e pés

Microangiopatia trombótica (TMA)
Votrient pode causar a formação de coágulos de sangue nos pequenos vasos sanguíneos dos rins e cérebro, acompanhada por uma diminuição nos glóbulos vermelhos e nas células envolvidas na coagulação (microangiopatia trombótica, TMA). Os sinais e sintomas podem incluir:
- aparecimento de nódoas negras com facilidade
- tensão arterial elevada
- febre
- confusão
- sonolência
- convulsões
- diminuição do débito urinário

Procure ajuda médica imediatamente, se tiver algum destes sintomas.

Síndrome de lise tumoral
Votrient pode causar uma destruição rápida das células cancerígenas resultando em síndrome de lise tumoral, a qual pode ser fatal em algumas pessoas. Os sintomas podem incluir batimento cardíaco irregular, crises (convulsões), confusão, câimbras ou espamos musculares, diminuição da quantidade de urina. **Procure ajuda médica imediatamente** se tiver qualquer um destes sintomas.

Infeções
As infeções que ocorrem enquanto está a tomar Votrient podem tornar-se graves. Os sintomas de infeções podem incluir:
- febre
- sintomas idênticos aos da gripe como tosse, fadiga e dores corporais que não desaparecem
- falta de ar e/ou pieira
- dor ao urinar
- cortes, arranhões ou feridas que são vermelhas, quentes, inchadas e dolorosas

Procure ajuda médica imediatamente, se tiver algum destes sintomas.

Inflamação pulmonar
Votrient pode, em raras ocasiões, causar inflamação pulmonar (doença pulmonar intersticial, pneumonite), o que pode ser fatal em algumas pessoas. Os sintomas incluem falta de ar ou tosse, que não desaparecem. Enquanto toma Votrient irá ser avaliado para quaisquer problemas pulmonares.
Procure ajuda médica imediatamente, se tiver algum destes sintomas.

Problemas na tiroide
Votrient pode baixar o nível das hormonas da tiroide produzidas no seu corpo. Isto pode resultar num aumento de peso e fadiga. Irá ser avaliado quanto a problemas na tiroide enquanto estiver a tomar Votrient.
Procure ajuda médica imediatamente, se tiver algum destes sintomas.

Visão turva ou diminuida
Votrient pode causar separação ou rutura do revestimento da parte posterior do olho (descolamento ou rutura da retina). Isto pode resultar em visão turva ou diminuida.
Informe o seu médico se notar alguma alteração na sua visão.

Efeitos indesejáveis possíveis (incluindo possíveis efeitos indesejáveis graves por ordem de categoria de frequência).

Efeitos indesejáveis muito frequentes (podem afetar **mais de 1 em cada 10** pessoas):
- tensão arterial elevada
- diarreia
- indisposição (*náuseas ou vómitos*)
- dor no estômago
- perda de apetite
- perda de peso

- alterações ou perda do paladar
- ferida da boca
- dor de cabeça
- dor tumoral
- falta de energia, sensação de fraqueza ou cansaço
- alterações na cor do cabelo
- queda de cabelo não habitual ou enfraquecimento do cabelo
- descoloração da pele
- erupção na pele, possivelmente envolvendo a descamação da pele
- vermelhidão e inchaço das palmas das mãos ou da planta dos pés

Informe o seu médico ou farmacêutico se algum destes efeitos indesejáveis se tornar incómodo.

Efeitos indesejáveis muito frequentes que podem aparecer nas análises ao sangue ou à urina
- Aumento das enzimas do fígado
- Diminuição da albumina no sangue
- Proteína na urina
- Diminuição do número de plaquetas (células que ajudam a coagular o sangue)
- Diminuição do número de células brancas no sangue

Efeitos indesejáveis frequentes (podem afetar **até 1 em cada 10** pessoas):
- indigestão, inchaço, flatulência (libertação de gases com mais frequência)
- hemorragia nasal
- boca seca ou feridas na boca
- infeções
- sonolência anormal
- dificuldade em dormir
- dor no peito, falta de ar, dor na perna e inchaço das pernas/pés. Podem ser sinais de um coágulo no sangue (tromboembolismo). Se o coágulo se libertar, pode dirigir-se aos pulmões e pode por em risco a sua vida ou mesmo ser fatal.
- diminuição da capacidade do coração para bombear o sangue (disfunção cardíaca)
- ritmo cardíaco lento
- hemorragias (sangramentos) na boca, reto ou pulmão
- tonturas
- visão turva
- afrontamentos
- inchaço da face, mãos, tornozelos, pés ou pálpebras causado por fluídos (líquidos)
- formigueiro, fraqueza ou dormência nas mãos, braços, pernas ou pés
- anomalia da pele, vermelhidão, comichão, pele seca
- anomalia nas unhas
- sensação de ardor, picada, comichão ou formigueiro na pele
- sensação de frio com arrepios
- transpiração excessiva
- desidratação
- dor nos músculos (muscular), articulações, tendões ou dor no peito, espasmos musculares
- rouquidão
- falta de ar
- tosse
- tosse com sangue
- soluços
- colapso do pulmão com ar preso no espaço entre o pulmão e o peito, causando frequentemente falta de ar (pneumotórax)

Informe o seu médico ou farmacêutico se tiver algum destes efeitos indesejáveis ou se algum se tornar incómodo

Efeitos indesejáveis frequentes que podem aparecer nas análises ao sangue ou à urina:
- diminuição da atividade da tiroide
- alteração da função do fígado

- aumento da bilirrubina (uma substância produzida pelo fígado)
- aumento da lipase (uma enzima envolvida na digestão)
- aumento da creatinina (uma substância produzida nos músculos)
- alterações nos níveis de outros químicos / enzimas no sangue. O seu médico irá informá-lo dos resultados das análises sanguíneas.

Efeitos indesejáveis pouco frequentes (podem afetar **até 1 em cada 100** pessoas):
- acidente vascular cerebral
- interrupção temporária do fornecimento de sangue ao cérebro (acidente isquémico transitório)
- interrupção do fornecimento de sangue a parte do coração ou ataque cardíaco (enfarte do miocárdio)
- interrupção parcial do fornecimento de sangue a parte do coração (isquemia do miocárdio)
- coágulos no sangue acompanhados por uma diminuição dos glóbulos vermelhos e das células envolvidas na coagulação (microangiopatia trombótica, TMA). O que pode danificar órgãos como por exemplo o cérebro e os rins
- aumento do número de glóbulos vermelhos
- falta de ar súbita, especialmente quando acompanhada de forte dor no peito e/ou respiração acelerada (embolismo pulmonar)
- hemorragia grave no sistema digestivo (como no estômago, esófago ou intestino), ou nos rins, vagina e cérebro
- alteração do ritmo cardíaco (prolongamento QT)
- buraco (perfuração) no estômago ou intestino
- formação de passagens anormais entre partes do intestino (fístula)
- períodos menstruais com muito fluxo ou irregulares
- aumento repentino da tensão arterial (crise hipertensiva)
- inflamação do pâncreas (pancreatite)
- fígado inflamado, a não trabalhar bem ou danificado
- olhos ou pele amarelados (icterícia)
- inflamação do revestimento da cavidade abdominal (peritonite)
- corrimento nasal
- erupções que podem ter comichão ou vermelhidão (sem relevo ou com pontos ou bolhas)
- evacuações frequentes
- aumento da sensibilidade da pele à luz solar
- diminuição da sensibilidade, especialmente na pele
- ferida na pele que não cicatriza (úlcera cutânea)

Efeitos indesejáveis raros (podem afetar **até 1 em cada 1.000** pessoas):
- inflamação do pulmão (pneumonite)
- uma dilatação ou enfraquecimento da parede de um vaso sanguíneo ou uma rotura da parede de um vaso sanguíneo (aneurismas e dissecções das artérias)

Desconhecida (não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)
- síndrome de lise tumoral resultante de uma destruição rápida das células cancerígenas
- insuficiência hepática (do fígado)

Comunicação de efeitos s indesejáveis
Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, **fale com o seu médico ou farmacêutico**. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V. Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Votrient

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade (EXP) impresso no frasco e na embalagem exterior. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

Não deite fora quaiquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Votrient

- A substância ativa é pazopanib (sob a forma de cloridrato).
  Cada Votrient 200 mg comprimido revestido por película contém 200 mg de pazopanib.
  Cada Votrient 400 mg comprimido revestido por película contém 400 mg de pazopanib.
- Os outros componentes nos comprimidos de 200 mg e 400 mg são: hipromelose, macrogol 400, estearato de magnésio, celulose microcristalina, polissorbato 80, povidona (K30), carboximetilamido sódico, dióxido de titânio (E171). Os comprimidos de 200 mg contêm ainda óxido de ferro vermelho (E172).

Qual o aspeto de Votrient e conteúdo da embalagem
Votrient 200 mg comprimidos revestidos por película são comprimidos em forma de cápsula, cor-de-rosa, com gravação "GS JT" numa face. São comercializados em frascos de 30 ou 90 comprimidos.

Votrient 400 mg comprimidos revestidos por película são comprimidos em forma de cápsula, brancos, com gravação "GS UHL" numa face. São comercializados em frascos de 30 ou 60 comprimidos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante
Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlanda

Fabricante
Lek Pharmaceuticals d.d.
Verovškova 57
1526 Ljubljana
Eslovénia

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovškova ulica 57
1000 Ljubljana
Eslovénia

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Nuremberga
Alemanha

Glaxo Wellcome, S.A.
Avda. Extremadura, 3
09400 Aranda De Duero, Burgos
Espanha

Novartis Farmacéutica S.A.
Gran Via de les Corts Catalanes, 764
08013 Barcelona
Espanha

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nuremberga
Alemanha

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien
Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

България
Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

Česká republika
Novartis s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Danmark
Novartis Healthcare A/S
Tlf: +45 39 16 84 00

Deutschland
Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti
SIA Novartis Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 66 30 810

Ελλάδα
Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

España
Novartis Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 93 306 42 00

France
Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

Lietuva
SIA Novartis Baltics Lietuvos filialas
Tel: +370 5 269 16 50

Luxembourg/Luxemburg
Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Magyarország
Novartis Hungária Kft.
Tel.: +36 1 457 65 00

Malta
Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland
Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 88 04 52 555

Norge
Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich
Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska
Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 375 4888

Portugal
Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

Hrvatska
Novartis Hrvatska d.o.o.
Tel. +385 1 6274 220

Ireland
Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia
Novartis Farma S.p.A.
Tel: +39 02 96 54 1

Κύπρος
Novartis Pharma Services Inc.
Τηλ: +357 22 690 690

Latvija
SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

România
Novartis Pharma Services Romania SRL
Tel: +40 21 31299 01

Slovenija
Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Slovenská republika
Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5542 5439

Suomi/Finland
Novartis Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

Sverige
Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação
Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: http://www.ema.europa.eu/