



RESPOSTA AO PEDIDO DE ESCLARECIMENTO

Birigui, 08 de setembro de 2026.

Trata-se de pedidos de esclarecimento apresentados pela empresa **ATIVA COMERCIAL HOSPITALAR LTDA**, referente ao **Pregão Eletrônico nº 131/2026 – Edital nº 153/2026**, cujo objeto consiste no “Registro de preços para aquisição de medicamentos destinados ao atendimento de processos judiciais, para suprir as necessidades do setor de processos judiciais da Divisão de Assistência Farmacêutica da Secretaria Municipal de Saúde de Birigui, pelo período de 12 (doze) meses, conforme especificações dos Anexos I e II – Termo de Referência”.

1) Prezados, boa tarde! Por gentileza, em relação ao item 57, que solicita Budesonida 50mcg em frasco com 120 doses, informamos que há apenas uma marca disponível no mercado com essa apresentação específica: BUSONID®. Contudo, existe produto concorrente com a mesma dosagem (50mcg), porém em frasco com 200 doses (NOEX®). Considerando jurisprudência já consolidada, solicitamos gentilmente a confirmação de que a apresentação com 200 doses será aceita para fins de habilitação? Em anexo encaminhamos a bula do medicamento para subsidiar eventuais dúvidas e facilitar a avaliação técnica. Agradecemos antecipadamente pela atenção e aguardamos retorno.

Resposta – Conforme manifestação da Secretaria Requisitante:

“Item 57 – Budesonida 50 mcg – frasco com 120 doses

A apresentação de Budesonida 50 mcg em frasco com 120 doses foi definida de acordo com a necessidade que fundamentou a aquisição, considerando as especificidades de demandas decorrentes de processos judiciais.

Dessa forma, a apresentação de 120 doses integra o descritivo do item e deverá ser observada na formulação das propostas. Assim, a apresentação em frasco com 200 doses não será considerada em conformidade com a especificação estabelecida para o item 57.”

2) Prezados, boa tarde! Em relação ao item 146 do edital, que solicita Cloridrato de Pazopanibe 400mg (Votrient), gostaria de confirmar se a menção ao nome comercial se trata apenas de uma referência, e se é possível ofertar o medicamento de outra marca que atenda às mesmas especificações técnicas e farmacológicas. Agradeço desde já pela atenção e aguardo orientação quanto à possibilidade de apresentação de produto equivalente.



Prefeitura Municipal de Birigui

CNPJ 46.151.718/0001-80

Resposta – Conforme manifestação da Secretaria Requisitante:

“Item 146 – Cloridrato de Pazopanibe 400 mg (Votrient)

Em relação ao item 146, esclarecemos que a indicação de Votrient no descritivo foi realizada considerando as necessidades que fundamentam a aquisição, inclusive aquelas relacionadas ao atendimento de demandas decorrentes de processos judiciais. Portanto, a menção ao Votrient não foi inserida apenas como referência comercial, devendo ser observada a especificação constante no descritivo do item.

Dessa forma, mantêm-se as especificações previstas no edital para os itens 57 e 146, devendo os licitantes considerar os respectivos descritivos na elaboração de suas propostas.”

Atenciosamente,

Rafael Naches Panini
Pregoeiro Oficial

Noex[®]
(budesonida)

Bula para profissional de saúde

Suspensão em spray estéril

32 mcg/dose

64 mcg/dose

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Noex[®]
(budesonida)

APRESENTAÇÕES

Suspensão em spray estéril 32 mcg/dose. Embalagem com frasco contendo 120 doses.

Suspensão em spray estéril 64 mcg/dose. Embalagem com frasco contendo 120 doses.

USO NASAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 6 ANOS

COMPOSIÇÃO:

Cada dose contém

budesonida 32 mcg
excipientes * q.s.p. 1 dose

*Excipientes: cloreto de sódio, polissorbato 80, celulose microcristalina, carmelose sódica, edetato dissódico, propilenoglicol, ácido clorídrico, hidróxido de sódio e água destilada.

budesonida 64 mcg
excipientes* q.s.p. 1 dose

*Excipientes: cloreto de sódio, polissorbato 80, celulose microcristalina, carmelose sódica, edetato dissódico, propilenoglicol, ácido clorídrico, hidróxido de sódio e água destilada.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Noex[®] (budesonida) é indicado para pacientes com rinites não-alérgica e alérgica perenes e alérgica sazonal, tratamento de pólipos nasais e prevenção de pólipos nasais após polipetomia.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Rinite

A budesonida uma vez ao dia é efetiva no tratamento de rinite sazonal e perene em adultos e crianças, como demonstrado pelos resultados de estudos randomizados, duplo-cegos, controlados por placebo. A budesonida possui um rápido início de ação, com efeitos significativos em sintomas específicos após 3-5 horas, com eficácia geral atingida muito rapidamente em 7 horas. A budesonida também possui duração de ação prolongada, permitindo a administração diária única.^(1,2)

Rinite alérgica sazonal

Na rinite sazonal diversos estudos clínicos suportam a efetividade de budesonida em dosagens de 32-64 mcg 1-2 doses em cada narina, administrado inicialmente em uma dose inicial maior e depois ajustado para a dose de manutenção mínima. Em um estudo em pacientes adultos e crianças com rinite alérgica sazonal induzida por ambrósia, 64 mcg de budesonida uma vez ao dia foi dose mínima efetiva durante a estação de polinização além de demonstrar melhora dos sintomas nasais em ambas as faixas etárias e ser bem tolerada.⁽³⁾

Rinite alérgica perene

A budesonida é também bem documentado na rinite perene com alívio de sintomas como, por exemplo, obstrução nasal, coriza, espirros, prurido nasal e melhoria na saúde relacionada ao escore de qualidade de vida

Rinite perene não-alérgica

Rinite perene não-alérgica é caracterizada por sintomas nasais persistentes que não resultam de eventos imunopatológicos mediados por IgE. O diagnóstico da rinite não alérgica é frequentemente um diagnóstico de exclusão, quando uma etiologia alérgica pode ser substanciada por testes diagnósticos. Os sintomas podem ser similares à rinite alérgica, mas com menor quantidade de prurido nasal, de número de episódios de espirros e queixas conjuntivais. Rinite vasomotora e rinite não-alérgica eosinofílica são causas comuns. A budesonida mostrou ser eficaz em vários estudos clínicos por até 12 meses em portadores de rinite perene não alérgica, demonstrando segurança e eficácia na redução dos sintomas nasais em doses de 200 a 400 mcg ao dia.⁽⁶⁾

Em um estudo com 143 adultos com duração de um ano, o uso de budesonida nasal se mostrou mais eficaz em controlar sintomas da rinite perene em comparação com a cetirizina oral.⁽⁷⁾

Tratamento de pólipos nasais. Prevenção de pólipos nasais após polipectomia

Pólipos nasais causam obstrução nasal e sintomas relacionados, como hiper-reatividade nasal não específica, rinorreia, espirros e perda do olfato. A maioria dos casos de pólipos nasais respondem bem ao tratamento de glicocorticosteroides nasais. Uma estratégia terapêutica combinada com cirurgia e tratamento com glicocorticosteroides nasais é comumente praticada. Após a remoção cirúrgica dos pólipos nasais, pode haver recidiva da polipose nasal sintomática.

Diversos estudos controlados demonstraram que a budesonida reduz o tamanho dos pólipos, melhora os sintomas nasais e reduz a frequência de recorrência de cirurgias.⁽⁸⁻¹⁰⁾

Referências bibliográficas

1. Day JH, Briscoe MP, Rafeiro E, Ellis AK, Pettersson E, Akerlund A. Onset of action of intranasal budesonide (Rhinocort aqua) in seasonal allergic rhinitis studied in a controlled exposure model. *J Allergy Clin Immunol.* 2000 Mar;105(3):489-94.
2. Pedersen, W., Hjuler, I., Bisgaard, H., & Mygind, N. (1998). Nasal inhalation of budesonide from a spacer in children with perennial rhinitis and asthma. *Allergy*, 53(4), 383–387.
3. Creticos P, Fireman P, Settipane G, Bernstein D, Casale T, Schwartz H. Intranasal budesonide aqueous pump spray (Rhinocort Aqua) for the treatment of seasonal allergic rhinitis. Rhinocort Aqua Study Group. *Allergy Asthma Proc.* 1998 Sep-Oct;19(5):285-94.
4. Meltzer EO. Clinical and antiinflammatory effects of intranasal budesonide aqueous pump spray in the treatment of perennial allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 1998 Aug;81(2):128-34.
5. Ståhl E, van Rompay W, Wang EC, Thomson DM. Cost-effectiveness analysis of budesonide aqueous nasal spray and fluticasone propionate nasal spray in the treatment of perennial allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2000 Apr;84(4):397-402.
6. Segboer C, Gevorgyan A, Avdeeva K, Chusakul S, Kanjanaumporn J, Aeumjaturapat S, Reeskamp LF, Snidvongs K, Fokkens W. Intranasal corticosteroids for non-allergic rhinitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019 Nov 2;2019(11):CD010592.
7. Rinne J, Simola M, Malmberg H, Haahtela T. Early treatment of perennial rhinitis with budesonide or cetirizine and its effect on long-term outcome. *J Allergy Clin Immunol.* 2002 Mar;109(3):426-32.
8. Lildholdt T, Rundcrantz H, Bende M, Larsen K. Glucocorticoid treatment for nasal polyps. The use of topical budesonide powder, intramuscular betamethasone, and surgical treatment. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1997 Jun;123(6):595-600.
9. Ruhno J, Andersson B, Denburg J, Anderson M, Hitch D, Lapp P, Vanzielegheem M, Dolovich J. A double-blind comparison of intranasal budesonide with placebo for nasal polyposis. *J Allergy Clin Immunol.* 1990 Dec;86(6 Pt 1):946-53.
10. Tos M, Svendstrup F, Arndal H, Orntoft S, Jakobsen J, Borum P, et al. Efficacy of an aqueous and a powder formulation of nasal budesonide compared in patients with nasal polyps. *Am J Rhinol.* 1998 May-Jun;12(3):183-9.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

A budesonida é um glicocorticosteroide com grande efeito anti-inflamatório local.

O mecanismo de ação exato dos glicocorticosteroides no tratamento da rinite não está totalmente elucidado. Ações anti-inflamatórias, como a inibição da liberação do mediador inflamatório e das respostas imunes mediadas pela citocina são provavelmente importantes. A potência intrínseca da budesonida, medida como a afinidade pelo receptor de glicocorticoide é cerca de 15 vezes maior que a da prednisolona.

Um estudo clínico em rinite sazonal comparando budesonida intranasal e oral com placebo mostrou que o efeito terapêutico da budesonida pode ser totalmente explicado pela ação local.

A budesonida administrada profilaticamente demonstrou ter efeito protetor contra a eosinofilia e a hiper-responsividade induzidas por provocação nasal.

As doses recomendadas de budesonida não causa qualquer alteração clínica importante, nem nos níveis de cortisol plasmático basal, nem na resposta a estimulação com hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) em pacientes com rinite. Entretanto, supressão dose-relacionada do cortisol plasmático e urinário tem sido observada em voluntários sadios após um curto período de administração de budesonida.

Propriedades Farmacocinéticas

Absorção:

A disponibilidade sistêmica da budesonida a partir da administração intranasal é de 6 -16%, enquanto a biodisponibilidade pulmonar é de 28%.

Distribuição:

A budesonida tem um volume de distribuição de aproximadamente 3 L/Kg. A taxa de ligação às proteínas plasmáticas é em média 85-90%.

Metabolização:

A budesonida sofre um extenso grau de metabolização hepática (aproximadamente 90%) na primeira passagem pelo fígado para metabólitos com baixa atividade glicocorticosteroide. A atividade glicocorticosteroide dos principais metabólitos, 6-beta-hidroxibudesonida e 16-alfa-hidroxiprednisolona, é menor que 1 % da atividade da budesonida. O metabolismo da budesonida é mediado principalmente pela CYP3A, uma subfamília do citocromo P450. A budesonida não sofre inativação metabólica local no nariz.

Eliminação:

Os metabólitos são excretados como tal ou na forma conjugada, principalmente pela via renal. Não foi detectada budesonida íntegra na urina. A budesonida tem uma depuração sistêmica de 0,92 a 1,4L/min) e a meia-vida plasmática da budesonida não modificada após a administração inalatória ou intravenosa é de 2-4 horas.

Linearidade:

A cinética da budesonida é proporcional às doses clinicamente relevantes.

Crianças

A disponibilidade sistêmica total em crianças de 3 a 6 anos é de aproximadamente 6% da dose administrada e o pico de concentração plasmática de 2,6 nmol/L é atingido de 10 a 30 minutos após a inalação. A depuração sistêmica é aproximadamente 50% mais alta que em adultos saudáveis.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Histórico de hipersensibilidade a budesonida ou qualquer componente da fórmula.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião- dentista.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

O uso de doses excessivas ou o tratamento a longo prazo com budesonida pode levar ao aparecimento de efeitos sistêmicos de corticosteroides. Esses efeitos são mais raros no uso de corticosteroides nasais se comparados com o uso de corticosteroides orais, e podem variar entre pacientes individualmente e entre diferentes preparações de corticosteroides. Os potenciais efeitos sistêmicos relacionados ao produto podem incluir sinais ou sintomas de Síndrome de Cushing (hipercortisolismo), supressão da função hipotálamo-hipófise-adrenal, retardo de crescimento em crianças e adolescentes, catarata, glaucoma e mais raramente, uma série de efeitos psicológicos e comportamentais, incluindo hiperatividade psicomotora, distúrbios do sono, ansiedade, depressão ou agressão (particularmente em crianças).

Os efeitos em longo prazo da budesonida em crianças não são totalmente conhecidos. Estes pacientes devem ser acompanhados de perto durante o tratamento.

Este produto pode reduzir a taxa de crescimento em crianças quando utilizado em combinação com outros esteroides.

Pacientes que estão fazendo uso de algum outro medicamento esteroideal para condições como asma, alergias ou erupções cutâneas devem ser cuidadosamente avaliados antes de utilizarem o produto a fim de evitar condições sistêmicas.

Pacientes que foram diagnosticados com glaucoma, catarata ou tem alguma infecção ocular ou diabetes devem ser cuidadosamente avaliados antes de utilizarem o produto, visto que, apesar de contraditórias, existem evidências a respeito do aumento de pressão intraocular relacionado ao uso de corticosteroides. O uso do produto deve ser interrompido caso haja alteração na visão.

Pacientes com função hepática reduzida

A função hepática reduzida pode afetar a eliminação dos glicocorticosteroides. A farmacocinética da budesonida intravenosa, entretanto, é similar em pacientes cirróticos e em indivíduos saudáveis. A farmacocinética após a ingestão oral da budesonida foi alterada devido ao comprometimento da função hepática, como evidenciado pelo aumento da disponibilidade sistêmica. Entretanto, esse fato é de importância clínica limitada para a budesonida, pois, após a inalação nasal, a contribuição oral para a disponibilidade sistêmica é relativamente pequena.

Pacientes que tiveram tuberculose, catapora ou sarampo devem ser avaliados antes de utilizar o produto já que pacientes que fazem uso de corticosteroides são mais suscetíveis a infecções devido ao mecanismo de ação pelos quais certas respostas imunes são reduzidas.

Pacientes com sangramentos nasais severos ou frequentes ou úlceras nasais recentes, se que tenham passado por cirurgia nasal ou se tiver alguma lesão nasal que não foi curada devem ser avaliados antes de utilizar o medicamento devido à possível epistaxe decorrente do modo de administração do produto.

Pacientes com sinais ou sintomas de infecção, como febre persistente, devem ser analisados antes do uso do medicamento para avaliação do melhor método de tratamento.

Gravidez, lactação e fertilidade

Não é conhecido se a budesonida atravessa a placenta, mas devido a seu peso molecular relativamente baixo, a transferência placentar pode ser possível. Quando administrado nas doses terapêuticas, a exposição sistêmica após a administração nasal é baixa.

A budesonida é excretada no leite materno. Entretanto, devido à exposição sistêmica negligenciável, é esperado que a exposição de lactentes à budesonida nasal seja mínima.

Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano.

Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano: O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista.

Não existe evidência que a budesonida administrada de forma intranasal tenha efeito na fertilidade.

Fator de risco: C

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Efeito na habilidade de conduzir máquinas e veículos

Não existe evidência que a budesonida tenha efeito na habilidade de conduzir máquinas e veículos.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

O uso concomitante de budesonida intranasal e inibidores de citocromo P450, especialmente da isoenzima CYP3A4 (i.e. produtos que contenham cobicistate, cetoconazol, ritonavir, atazanavir, claritromicina, indinavir, eritromicina, nefazodona, nelfinavir, saquinavir, telitromicina, itraconazol) causa o aumento da concentração de budesonida no plasma, levando a um risco aumento de eventos adversos sistêmicos, como Síndrome de Cushing e supressão adrenal. Se usados em conjunto, recomenda-se acompanhamento cuidadoso dos pacientes para qualquer efeito sistêmico. A combinação deve ser evitada a menos que os benefícios superem os riscos. O uso concomitante de cetoconazol e budesonida por períodos curtos (1 a 2 semanas) não foi associado a nenhuma interação medicamentosa clinicamente significativa.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Armazenar em temperatura ambiente (de 15 °C a 30°C). Proteger da luz. Sempre colocar a tampa protetora após o uso. O prazo de validade deste medicamento é de 24 meses.

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

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

Características do produto: suspensão homogênea, branca, viscosa e isenta de partículas estranhas.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Noex[®] (budesonida) possui um dispositivo de inalação que dispensa o uso de conservantes em sua composição, mantendo a integridade do produto quanto ao risco de contaminação.

Posologia

A dose deve ser individualizada e titulada para a menor dose necessária para a manutenção do controle dos sintomas.

Adultos, idosos e crianças a partir de 6 anos: recomenda-se iniciar com dose de 256 mcg/dia (**Apresentação de 32 mcg/dose:** 4 aplicações em cada narina ou **Apresentação de 64 mcg/dose:** 2 aplicações em cada narina).

A dose pode ser administrada 1 vez ao dia pela manhã, ou dividida em 2 administrações pela manhã e à noite.

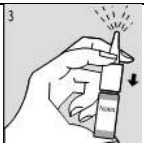
Idosos: recomenda-se a mesma dosagem que para adultos.

Depois que o efeito clínico desejado é obtido, a dose de manutenção deve ser reduzida à menor dose necessária para o controle dos sintomas.

NOTA: o tratamento da rinite sazonal, sempre que possível, deve ser iniciado antes da exposição aos alérgenos. Algumas vezes pode ser necessário tratamento concomitante para controlar os sintomas oculares causados pela alergia.

Modo de usar:

Leia cuidadosamente as instruções de uso de Noex[®] (budesonida), seguindo-as corretamente.

	1) Antes de usar, assoe seu nariz suavemente.
	2) Agite o frasco e então remova a tampa protetora do aplicador. Segure o frasco na posição vertical com o dedo médio e o indicador sobre o aplicador e o polegar na base do frasco.
	3) Antes de usar Noex[®] (budesonida) pela primeira vez, a válvula deve ser carregada. Para isso, pressione o aplicador na posição vertical com os dedos indicador e médio por 8 vezes e descarte o conteúdo das 8 primeiras atomizações. Inicie a administração do produto a partir da 9ª dose de acordo com o procedimento descrito no item 4.
	4) Pressione uma das narinas com o dedo indicador e na outra introduza a ponta do aplicador na posição vertical (com o bico para cima), conforme indicado na figura ao lado, pressionando o aplicador o número de vezes indicado pelo seu médico. Não inclinar a cabeça para trás no momento da aplicação.
	5) Retire o aplicador da narina e respire pela boca.
	6) Repetir na outra narina o mesmo procedimento.
	7) Limpe o aplicador com um lenço de papel, recolque a tampa protetora do aplicador e feche o frasco adequadamente. Mantenha o frasco em pé. Não congelar.

Noex[®] (budesonida) não deve entrar em contato com os olhos. Caso isto ocorra, enxágue os olhos imediatamente com água.

Crianças: as crianças somente devem utilizar Noex[®] (budesonida) sob supervisão de um adulto para assegurar que a dose seja corretamente administrada e esteja de acordo com a prescrição do médico.

Limpeza: limpe as partes plásticas regularmente. Lave o bico do aplicador com água. Seque e cubra com a tampa protetora.

Não se deve usar objetos perfurantes para tentar aumentar a saída do produto do aplicador. A abertura é padronizada para garantir a dosagem correta.

NÃO RETIRAR O APLICADOR.

NUNCA EMPRESTE SEU SPRAY NASAL PARA OUTRA PESSOA.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Comum ($<1/100$ e $\geq 1/10$):

- Alterações respiratória, torácica e no mediastino: secreção hemorrágica e epistaxe, irritação nasal, rinite, sinusite, dor de cabeça e tosse.

Incomum ($<1/1.000$ e $\geq 1/100$):

- Alterações no Sistema Imunológico: reações de hipersensibilidade imediata e tardia incluindo urticária, exantema, dermatite, angioedema e prurido.

Muito rara ($\leq 1/10.000$):

- Alterações respiratória, torácica e no mediastino: ulcerações da membrana da mucosa e perfuração de septo nasal;

- Alterações no Sistema Imunológico: reação anafilática.

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

10. SUPERDOSE

Não é esperado que a superdosagem aguda com budesonida suspensão spray, seja um problema clínico, mesmo em doses excessivas devido à sua baixa atividade sistêmica, principalmente a intoxicação aguda e não sendo dose-dependente.

De qualquer forma, a interrupção do tratamento seria suficiente para fazer desaparecer os sintomas de intoxicação.

Se em alguma circunstância especial aparecerem sintomas de hipercortisolismo ou de insuficiência adrenal, deve-se descontinuar gradualmente o uso do medicamento (como na corticoterapia sistêmica) e corrigir o desequilíbrio eletrolítico com diuréticos que não afetem o potássio, tais como a espironolactona e o triantereno.

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

DIZERES LEGAIS

Registro: 1.0043.0036

Registrado e produzido por:

EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A.

Rod. Pres. Castello Branco, 3.565 - Itapevi - SP

CNPJ: 61.190.096/0001-92

Indústria Brasileira

VENDA SOB PRESCRIÇÃO

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela ANVISA em 09/12/2025.



CENTRAL DE ATENDIMENTO
www.eurofarma.com
euroatende@eurofarma.com

0800-734-3576



Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
31/08/2016	2242738/16-4	1808 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	VPS	Suspensão Nasal 32 mcg, 64 mcg, 50 mcg e 100 mcg
03/08/2018	0764473/18-6	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	9. Reações adversas Dizeres legais	VPS	Suspensão Nasal 32 mcg, 64 mcg, 50 mcg e 100 mcg
09/11/2018	1072186/18-0	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Dizeres legais	VPS	Suspensão Nasal 32 mcg, 64 mcg, 50 mcg e 100 mcg
17/11/2020	4044648/20-4	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	9. Reações adversas	VPS	Suspensão Nasal 32 mcg, 64 mcg, 50 mcg e 100 mcg
07/07/2021	2639230/21-2	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	2. Resultados de eficácia 3. Características farmacológicas 5. Advertências e precauções 6. Interações medicamentosas 9. Reações adversas	VPS	Suspensão Nasal 32 mcg, 64 mcg, 50 mcg e 100 mcg
06/09/2022	4658843/22-6	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Dizeres Legais	VPS	Suspensão Nasal 32 mcg, 64 mcg, 50 mcg e 100 mcg
04/06/2025	0755379250	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	2. Resultados de eficácia 3. Características farmacológicas 4. Contraindicações 5. Advertências e precauções 6. Interações medicamentosas 7. Cuidados de armazenamento do medicamento 9. Reações adversas	VPS	Suspensão Nasal 32 mcg, 64 mcg, 50 mcg e 100 mcg
-	-	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	4. Contraindicações 5. Advertências e precauções	VPS	Suspensão Nasal 32 mcg, 64 mcg, 50 mcg e 100 mcg

Noex[®]
(budesonida)

Bula para profissional de saúde

Suspensão em spray estéril

50 mcg/dose
100 mcg/dose

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Noex[®]
(budesonida)

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA

APRESENTAÇÕES

Suspensão em spray estéril 50 mcg/dose. Embalagem com frasco contendo 200 doses.

Suspensão em spray estéril 100 mcg/dose. Embalagem com frasco contendo 100 doses.

USO NASAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 6 ANOS

COMPOSIÇÃO:

Cada dose contém

budesonida 50 mcg
excipientes* q.s.p.1 dose
*Excipientes: cloreto de sódio, polissorbato 80, celulose microcristalina, carmelose sódica, edetato dissódico, propilenoglicol, ácido clorídrico, hidróxido de sódio e água destilada.

budesonida 100 mcg
excipientes* q.s.p.1 dose
*Excipientes: cloreto de sódio, polissorbato 80, celulose microcristalina, carmelose sódica, edetato dissódico, propilenoglicol, ácido clorídrico, hidróxido de sódio e água destilada.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Noex[®] (budesonida) é destinado à profilaxia e tratamento de rinite alérgica sazonal e perene, rinites não alérgicas e no tratamento de pólipos nasais.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Day et al. (2000) desenharam um estudo duplo cego randomizado de grupos paralelos, a budesonida spray aquosa nasal foi testada nas doses de 64 a 256 mcg versus placebo, em 217 pacientes com história de sensibilidade a pólen há pelo menos 1 ano e com provocação nasal como teste de controle, observou-se que entre 7 a 12 horas os usuários da budesonida apresentaram redução na obstrução nasal e nos sintomas quando comparados ao grupo placebo, sendo que o início de ação (por volta de 3 horas) foi menor no grupo que fez uso das maiores doses de budesonida quando comparado ao placebo. O grupo que fez uso da dose de 64 mcg apresentou resultados semelhantes, porém com início de ação por volta de 3 a 5 horas. A eficácia do tratamento foi maior para budesonida em comparação ao placebo a partir de 5 horas. Todos os tratamentos foram bem tolerados e nenhum evento adverso específico foi relatado.

Com base no uso da budesonida tópica nasal para alívio dos sintomas da rinite alérgica, Gurevich et al. (2005) realizaram estudo cruzado, duplo-cego, placebo controlado com objetivo primário de avaliar a melhora do sono, diminuição da sonolência e da fadiga em pacientes tratados com budesonida intranasal spray. Os pesquisadores selecionaram 26 pacientes (n=26) que foram tratados com 128 mcg/dia de budesonida ou com placebo, e que foram avaliados segundo a Escala de Sonolência de Epworth, diário pessoal, e questionários com foco nos sintomas nasais, qualidade do sono, sonolência e fadiga diurna, durante o período de 8 semanas. Os resultados do estudo mostraram que os pacientes tratados com budesonida intranasal spray apresentaram melhora dos parâmetros analisados e que esta melhora foi estatisticamente significativa para a congestão nasal ($p = 0.04$), sonolência diurna ($p = 0.01$) e redução na fadiga diurna ($p = 0.08$) quando comparada ao controle. As medidas do sono também mostraram melhora estatisticamente significativa dos parâmetros analisados ($p=0,04$). Budesonida intranasal spray foi efetiva na redução da congestão nasal, sonolência e fadiga diurna, além de melhorar a qualidade do sono do paciente com rinite alérgica perene.

Em uma revisão de estudos no MEDLINE (abril de 1966 - 2003), Stanaland (2004) analisou os resultados de estudos clínicos controlados, duplo-cegos e randomizados, considerando a eficácia, perfil de segurança, efeitos sobre a qualidade de vida, preferência do paciente e custo-efetividade da budesonida aquosa intranasal spray, aplicada uma vez ao dia, no tratamento da Rinite Alérgica. Com base nos resultados dos estudos analisados, a budesonida intranasal administrada uma vez ao dia foi considerada um tratamento eficaz para rinite alérgica sazonal e perene, mesmo em doses baixas como 64 mcg (32 mcg em cada narina). A budesonida intranasal foi bem tolerada nos estudos analisados, com um perfil de eventos adversos similar ao placebo, e não causou, clinicamente, supressão significativa da função do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, em doses 4 vezes superiores à dose inicial recomendada.

Em conclusão, a budesonida intranasal uma vez por dia, é altamente eficaz e bem tolerada para a rinite alérgica sazonal e perene em adultos e crianças, com uma gama de eventos adversos similares a do placebo.

Referências Bibliográficas

Day, H. et al., Onset of action of intranasal budesonide (Rhinocort Aqua) in seasonal allergic rhinitis studies in a controlled exposure model. J Allergy Clin Immunol . 105:489-94,2000

Gurevich F. et al. The Effect of Intranasal Steroid Budesonide on the Congestion-Related Sleep Disturbance and Daytime Somnolence in Patients with Perennial Allergic Rhinitis . Allergy and Asthma Proc. 26:268 –274, 2005.

Stanaland, B. E. et al. Once-Daily Budesonide Aqueous Nasal Spray for Allergic Rhinitis: A Review. Clin Ther. vol. 26 (4):473-492,2004.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Modo de ação

Este medicamento contém em sua fórmula um único princípio ativo, a budesonida, glicocorticoide não halogenado de síntese, cuja principal propriedade consiste na elevada relação entre sua potente atividade anti-inflamatória local e atividade sistêmica muito baixa. Seu início de ação ocorre em cerca de 10 a 24 horas após a administração, com pico de ação de 1 dia a 2 semanas.

Os corticosteroides têm vários mecanismos de ação, incluindo atividade anti-inflamatória, propriedades imunossupressoras e ações antiproliferativas. Os efeitos anti-inflamatórios resultam da redução da formação, liberação e atividade dos mediadores inflamatórios (ex.: cininas, histamina, lipossomas, prostaglandinas e leucotrienos). Assim, ocorre a redução das manifestações iniciais do processo inflamatório.

Os corticoides inibem a marginação e subsequente migração celular para o sítio inflamatório e também revertem a dilatação e o aumento da permeabilidade vascular local, levando à redução do acesso celular ao sítio. Essa ação vasoconstritora reduz o extravasamento vascular, o edema e o desconforto local.

Propriedades Farmacodinâmicas

A budesonida é um glicocorticosteroide com grande efeito anti-inflamatório local.

O mecanismo de ação exato dos glicocorticosteroides no tratamento da rinite não está totalmente elucidado. Ações anti-inflamatórias, como a inibição da liberação do mediador inflamatório e das respostas imunes mediadas pela citocina são provavelmente importantes. A potência intrínseca da budesonida, medida como a afinidade pelo receptor de glicocorticoide é aproximadamente 15 vezes maior que da prednisolona.

Um estudo clínico em rinite sazonal comparando budesonida intranasal e oral com placebo mostrou que o efeito terapêutico da budesonida pode ser totalmente explicado pela ação local.

A budesonida administrada profilaticamente demonstrou ter efeito protetor contra a eosinofilia e a hiper-responsividade induzidas por provocação nasal.

Nas doses recomendadas, não causa qualquer alteração clínica importante, nem nos níveis de cortisol plasmático basal, nem na resposta a estimulação com hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) em pacientes com rinite. Entretanto, supressão dose-relacionada do cortisol plasmático e urinário tem sido observada em voluntários saudáveis após um curto período de administração de budesonida.

4. CONTRAINDICAÇÕES

O produto não deve ser administrado a pacientes sensíveis à budesonida, outros corticoides e também a outros componentes de sua fórmula.

Este medicamento é contraindicado para menores de 6 anos de idade.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

A budesonida deve ser administrada com cautela em pacientes com tuberculose pulmonar ativa ou quiescente; infecções fúngicas virais e bacterianas graves ou sem tratamento e herpes ocular simples.

Deve-se ter cautela em portadores de glaucoma, catarata, cirrose hepática, osteoporose e úlcera péptica.

A passagem de um tratamento oral com corticosteroides para um tratamento com budesonida inalatória deve ser lenta e gradual, devido principalmente à lenta normalização da função adrenal, previamente alterada pela corticoterapia oral. Essa transferência pode desmascarar condições alérgicas ocultas pela terapia sistêmica. Evitar esta transferência em situações de “stress” como cirurgia, infecção e trauma.

Pode ser utilizado em pacientes com úlceras de septo recentes, epistaxes recorrentes, trauma nasal e cirurgias nasais recentes, desde que o quadro esteja controlado e sob controle médico rigoroso.

A velocidade do crescimento em crianças que usaram budesonida inalatória foi diferente das que tomaram placebo durante o primeiro ano de tratamento. Após 4 anos de tratamento, no entanto, a velocidade de crescimento entre pacientes tratados com budesonida e placebo foi similar.

Deve-se tomar cuidado em caso de altas doses de corticosteroides inalatórios, como a budesonida, pois podem interferir no controle da diabetes, podendo causar hiperglicemia.

Pacientes que recebem tratamento em longo prazo devem tomar cuidado, pois os corticosteroides diminuem a absorção intestinal do cálcio e fósforo, além de aumentarem a excreção urinária do cálcio, podendo causar osteoporose.

Em casos de irritação, infecções fúngicas ou bacterianas locais pode-se descontinuar o tratamento com budesonida, enquanto o tratamento específico é instalado.

Crianças possuem tendência de absorver proporcionalmente maiores quantidades da medicação e estão mais suscetíveis à toxicidade sistêmica.

A terapia com corticosteroides pode aumentar o risco de desenvolvimento de infecção grave ou fatal em indivíduos expostos a patologias virais como varicela ou sarampo. Evitar o contato do produto com os olhos.

Gravidez e lactação

Os estudos em animais demonstraram que os corticosteroides podem produzir vários tipos de malformações fetais, mas que não foram confirmadas em estudos controlados com mulheres grávidas. GLUCK et cols. (2005), publicaram uma revisão sobre os efeitos da exposição à budesonida inalatória ou intranasal em gestantes. Concluiu-se que a exposição materna à budesonida inalatória durante a gestação não está associada a um aumento no risco de malformações congênitas ou outros

efeitos nocivos ao feto, em estudos com mais de 6600 recém-nascidos. Os dados disponíveis com o uso de budesonida nasal são limitados, porém as evidências indicam uma menor exposição sistêmica após a administração intranasal demonstrando um perfil de segurança ao menos similar à budesonida administrada por via inalatória.

Baseados nestes dados, a budesonida inalatória, esta poderá ser recomendada, caso um corticoide intranasal precise ser iniciado durante a gestação.

Os potenciais riscos e benefícios devem ser analisados antes de ser prescrito o tratamento às mulheres durante o período de aleitamento. A budesonida é excretada no leite materno. Assim, deve-se ter atenção quando o uso de budesonida spray nasal for prescrito durante o aleitamento.

GLUCK, P.A.; GLUCK, J.C. A review of pregnancy outcomes after exposure to orally inhaled or intranasal budesonide. Cur Med Res Opin, v. 21, n. 7, p. 1075-1084, 2005.

Categoria de risco na gravidez: B. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano.

O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Seguem as principais interações de budesonida:

Interação Medicamento-Medicamento:

Gravidade: Maior

Efeito da interação: diminuição do limiar convulsivo.

Medicamento: bupropiona.

Gravidade: Moderada

Efeito da interação: aumenta a concentração plasmática da budesonida.

Medicamento: claritromicina, eritromicina, itraconazol, cetoconazol.

Efeito da interação: aumenta o efeito mieloproliferativo do sargramostim.

Medicamento: sargramostim.

Gravidade: Menor

Efeito da interação: aumenta o risco de desenvolver a síndrome de Cushing.

Medicamento: amiodarona.

Interação medicamento-alimento: o uso concomitante de budesonida spray nasal e suco de grapefruit (toranja) pode aumentar os níveis séricos deste medicamento.

Não há dados que indiquem interação com álcool.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Armazenar em temperatura ambiente (de 15 °C a 30°C). Proteger da luz.

Sempre colocar a tampa protetora após o uso.

O prazo de validade deste medicamento é de 24 meses.

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

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

Características do produto: suspensão homogênea, branca, viscosa e isenta de partículas estranhas.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Noex[®] (budesonida) possui um dispositivo de inalação que dispensa o uso de conservantes em sua composição, mantendo a integridade do produto quanto ao risco de contaminação.

Posologia

A dose deve ser individualizada e titulada para a menor dose necessária para a manutenção do controle dos sintomas.

Adultos, idosos e crianças a partir de 6 anos: recomenda-se a dose de 400 mcg/dia (**Apresentação de 50 mcg/dose:** 2 aplicações de em cada narina, 2 vezes ao dia ou 4 aplicações em cada narina pela manhã ou **Apresentação de 100 mcg/dose:** 1 aplicação em cada narina, 2 vezes ao dia ou 2 aplicações em cada narina, 1 vez ao dia).

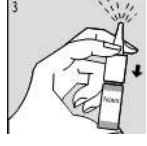
Idosos: recomenda-se a mesma dosagem que para adultos.

Quando o efeito clínico desejado for obtido, a dose de manutenção deve ser reduzida à menor dose necessária ao controle dos sintomas.

NOTA: o tratamento da rinite sazonal, sempre que possível, deve ser iniciado antes da exposição aos alérgenos. Algumas vezes pode ser necessário tratamento concomitante para controlar os sintomas oculares causados pela alergia.

Modo de usar:

Leia cuidadosamente as instruções de uso de Noex[®] (budesonida), seguindo-as corretamente.

	1) Antes de usar, assoe seu nariz suavemente.
	2) Agite o frasco e então remova a tampa protetora do aplicador. Segure o frasco na posição vertical com o dedo médio e o indicador sobre o aplicador e o polegar na base do frasco.
	3) Antes de usar Noex[®] (budesonida) pela primeira vez, a válvula deve ser carregada. Para isso, pressione o aplicador na posição vertical com os dedos indicador e médio por 8 vezes e descarte o conteúdo das 8 primeiras atomizações. Inicie a administração do produto a partir da 9ª dose de acordo com o procedimento descrito no item 4.
	4) Pressione uma das narinas com o dedo indicador e na outra introduza a ponta do aplicador na posição vertical (com o bico para cima), conforme indicado na figura ao lado, pressionando o aplicador o número de vezes indicado pelo seu médico. Não inclinar a cabeça para trás no momento da aplicação.
	5) Retire o aplicador da narina e respire pela boca.
	6) Repetir na outra narina o mesmo procedimento.

	7) Limpe o aplicador com um lenço de papel, recoloque a tampa protetora do aplicador e feche o frasco adequadamente. Mantenha o frasco em pé. Não congelar.
---	--

Noex[®] (budesonida) não deve entrar em contato com os olhos. Caso isto ocorra, enxágue os olhos imediatamente com água.

Crianças: as crianças somente devem utilizar Noex[®] (budesonida) sob supervisão de um adulto para assegurar que a dose seja corretamente administrada e esteja de acordo com a prescrição do médico.

Limpeza: limpe as partes plásticas regularmente. Lave o bico do aplicador com água. Seque e cubra com a tampa protetora.

Não se deve usar objetos perfurantes para tentar aumentar a saída do produto do aplicador. A abertura é padronizada para garantir a dosagem correta.

NÃO RETIRAR O APLICADOR.

NUNCA EMPRESTE SEU SPRAY NASAL PARA OUTRA PESSOA.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Efeitos Cardiovasculares

Reação comum (> 1/100 e < 1/10): palpitações, síncope e taquicardia.

Efeitos Dermatológicos

Reação rara (> 1/10.000 e < 1.000): dermatite de contato, dermatite, irritação e urticária.

Efeitos Endócrinos/Metabólicos

Reação comum (> 1/100 e < 1/10): hipocalcemia, ganho de peso.

Reação rara (> 1/10.000 e < 1.000): Síndrome de Cushing hipoglicemia, alteração na taxa de lipídios e hiperglicemia.

Efeitos Gastrointestinais

Reação muito comum (> 1/10): náusea.

Reação comum (> 1/100 e < 1/10): dor abdominal, candidíase oral, indigestão, gastroenterite viral, vômito e xerostomia.

Reação muito rara (< 1/10.000): candidíase do esôfago.

Efeitos Hematológicos

Reação comum (> 1/100 e < 1/10): equimose, leucocitose.

Efeitos Imunológicos

Reação comum (> 1/100 e < 1/10): doença infecciosa, doença viral.

Reação rara (> 1/10.000 e < 1.000): reação imune de hipersensibilidade.

Efeitos Musculoesqueléticos

Reação comum (> 1/100 e < 1/10): artralgia e mialgia.

Efeitos Neurológicos

Reação muito comum (> 1/10): dor de cabeça.

Reação comum (> 1/100 e < 1/10): astenia, sonolência, insônia, enxaqueca.

Efeitos Oftálmicos

Reação rara (> 1/10.000 e < 1.000): catarata, glaucoma e aumento de pressão ocular.

Efeitos Otológicos

Reação comum (> 1/100 e < 1/10): otite média.

Efeitos Psiquiátricos

Reação rara (> 1/10.000 e < 1.000): ansiedade, depressão, irritabilidade, problemas de comportamento e psicoses.

Efeitos Respiratórios

Reação muito comum (> 1/10): disfonia, infecção do trato respiratório, sinusite.

Reação comum (> 1/100 e < 1/10): rinite alérgica, alteração da voz, tosse, dificuldade na fala, epistaxe, congestão nasal, irritação nasal, nasofaringite, faringite, rinite.

Reação rara (> 1/10.000 e < 1.000): broncoespasmo, irritação da garganta.

Outros

Reação comum (> 1/100 e < 1/10): febre, dor e boca seca.

A literatura cita ainda as seguintes reações adversas, sem frequência conhecida: Acesso de espirros imediatamente após o uso do spray, rouquidão, aumento da tosse, alteração do paladar.

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

10. SUPERDOSE

Sua baixa atividade sistêmica faz com que o risco de intoxicação com a suspensão spray nasal seja muito improvável, principalmente a intoxicação aguda e não sendo dose-dependente.

De qualquer forma, a interrupção do tratamento seria suficiente para fazer desaparecer os sintomas de intoxicação.

Se em alguma circunstância especial aparecerem sintomas de hipercortisolismo ou de insuficiência adrenal, deve-se descontinuar gradualmente o uso de budesonida (como na corticoterapia sistêmica) e corrigir o desequilíbrio eletrolítico com diuréticos que não afetem o potássio, tais como a espironolactona e o triantereno.

DIZERES LEGAIS

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

Registro: 1.0043.0036

Registrado e produzido por:

EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A.

Rod. Pres. Castello Branco, 3.565 - Itapevi - SP

CNPJ: 61.190.096/0001-92

Indústria Brasileira

VENDA SOB PRESCRIÇÃO

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela ANVISA em 18/11/2025.



CENTRAL DE ATENDIMENTO
www.eurofarma.com
eurolendo@eurofarma.com

0800-704-3576



Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
31/08/2016	2242738/16-4	1808 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	VPS	Suspensão Nasal 32 mcg, 64 mcg, 50 mcg e 100 mcg
03/08/2018	0764473/18-6	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	9. Reações adversas Dizeres legais	VPS	Suspensão Nasal 32 mcg, 64 mcg, 50 mcg e 100 mcg
09/11/2018	1072186/18-0	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Dizeres legais	VPS	Suspensão Nasal 32 mcg, 64 mcg, 50 mcg e 100 mcg
17/11/2020	4044648/20-4	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	9. Reações adversas	VPS	Suspensão Nasal 32 mcg, 64 mcg, 50 mcg e 100 mcg
07/07/2021	2639230/21-2	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	2. Resultados de eficácia 3. Características farmacológicas 5. Advertências e precauções 6. Interações medicamentosas 9. Reações adversas	VPS	Suspensão Nasal 32 mcg, 64 mcg, 50 mcg e 100 mcg
06/09/2022	4658843/22-6	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Dizeres Legais	VPS	Suspensão Nasal 32 mcg, 64 mcg, 50 mcg e 100 mcg
04/06/2025	0755379250	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	2. Resultados de eficácia 3. Características farmacológicas 4. Contraindicações 5. Advertências e precauções 6. Interações medicamentosas 7. Cuidados de armazenamento do medicamento 9. Reações adversas 10. Superdose Dizeres Legais	VPS	Suspensão Nasal 50 mcg e 100 mcg
-	-	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	4. Contraindicações 5. Advertências e precauções	VPS	Suspensão Nasal 50 mcg e 100 mcg

cloridrato de pazopanibe

Bula para profissional da saúde

Comprimidos revestidos

200 mg e 400 mg

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

cloridrato de pazopanibe

Medicamento genérico Lei nº 9.787, de 1999.

APRESENTAÇÃO

Comprimidos revestidos 200 mg: embalagens 30 ou 90 comprimidos.

Comprimidos revestidos 400 mg: embalagens 30 ou 60 comprimidos.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido de 200 mg contém:

cloridrato de pazopanibe* 216,7 mg

Excipientes** q.s.p 1 comprimido

* Cada 216,7 mg de cloridrato de pazopanibe equivalem a 200 mg de pazopanibe

**Excipientes: celulose microcristalina, amidoglicolato de sódio, povidona, estearato de magnésio, água purificada, copolímero de álcool polivinílico e macrogol, talco, dióxido de titânio, monoestearato de glicerila, álcool polivinílico e óxido de ferro vermelho.

Cada comprimido revestido de 400 mg contém:

cloridrato de pazopanibe* 433,4 mg

Excipientes** q.s.p 1 comprimido

* Cada 433,4 mg de cloridrato de pazopanibe equivalem a 400 mg de pazopanibe

**Excipientes: celulose microcristalina, amidoglicolato de sódio, povidona, estearato de magnésio, água purificada, hipromelose, dióxido de titânio, hiprolose, macrogol.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÃO

Carcinoma de Células Renais (RCC)

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

Sarcoma de partes moles (STS)

O **cloridrato de pazopanibe** é indicado para o tratamento de pacientes adultos com subtipos específicos de sarcoma de partes moles (STS) avançado que receberam quimioterapia prévia para doença metastática ou que tenham progredido dentro de 12 meses após a terapia neoadjuvante ou adjuvante. A eficácia e a segurança foram estabelecidas apenas para certos subtipos histológicos de STS (ver Resultados de Eficácia).

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

ATENÇÃO: HEPATOTOXICIDADE. Casos de efeitos hepáticos graves e fatais foram observados em estudos clínicos. A função hepática deverá ser monitorada (ver Advertências e Precauções).

Estudos clínicos

Carcinoma de Células Renais (RCC)

A segurança e a eficácia de **cloridrato de pazopanibe** no carcinoma de células renais (RCC) foram avaliadas em um estudo multicêntrico, randômico, duplo-cego e controlado com placebo. Pacientes (N=435) com RCC localmente avançado e/ou metastático foram randomizados para receber **cloridrato de pazopanibe** 800 mg ou placebo uma vez ao dia. O *endpoint* primário do estudo foi avaliar e comparar os dois grupos de tratamento em relação à sobrevida livre de progressão da doença (SLP). O *endpoint* secundário foi a sobrevida global (SG). Os demais *endpoints* foram a avaliação da taxa de resposta global e da duração da resposta.

Do total de 435 pacientes desse estudo, 233 eram virgens de tratamento e 202 eram pacientes (de segunda linha) que receberam uma terapia prévia baseada em IL-2 ou INF- α . Observou-se semelhança no *performance status* (ECOG) entre o grupo de **cloridrato de pazopanibe** e o de placebo (ECOG 0: 42% vs 41%; ECOG 1: 58% vs 59%). Todos os pacientes

Bula_Profissional_cloridrato_de_pazopanibe_com_rev_V01

apresentavam histologia compatível com células clara ou predominantemente clara. Aproximadamente a metade dos pacientes tinha três ou mais órgãos envolvidos em sua doença e a maioria dos pacientes tinha o pulmão (74%) e/ou nódulos linfáticos (54%) como localização metastática da doença na randomização do estudo.

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

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

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

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

Endpoints / população do estudo	cloridrato de pazopanibe	Placebo	HR (IC de 95%)	Valor de P (<i>one-sided</i>)
SLG Geral Sem tratamento anterior Pré-tratados com citocina	Mediana (meses)		0,46 (0,34, 0,62) 0,40 (0,27, 0,60) 0,54 (0,35, 0,84)	<0,0000001 <0,0000001 <0,001
	N=290	N=145		
	9,2	4,2		
	N=155	N=78		
	11,1	2,8		
	N=135	N=67		
7,4	4,2			
Taxa de resposta	% (IC de 95%)		-	<0,001
Geral	N=290	N=145		
30 (25,1, 35,6)	3 (0,5, 6,4)			
IC: intervalo de confiança; HR: <i>Hazard Ratio</i> ; ITT: intenção de tratar; SLP: sobrevida livre de progressão da doença.				

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

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

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

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

Em um estudo de fase III aberto, randomizado, paralelo e de não inferioridade (VEG108844), foram avaliadas segurança, eficácia e qualidade de vida de **cloridrato de pazopanibe** comparado ao sunitinibe. Pacientes (N=1110) com RCC localmente avançado e/ou metastático que não tinham recebido terapia sistêmica prévia foram randomizados para receber

cloridrato de pazopanibe 800 mg uma vez ao dia, continuamente, ou sunitinibe 50 mg uma vez ao dia em ciclos de 6 semanas sendo 4 semanas de tratamento e 2 sem tratamento.

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

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

Tabela 2: Resultados Gerais de Eficácia (VEG108844)

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

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

a valor de P = 0.245 (2-sided)

Sarcoma de partes moles (STS):

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

Os seguintes tipos de tumor foram elegíveis:

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

Os seguintes tipos de tumor não foram elegíveis:

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

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

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

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

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

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

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

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

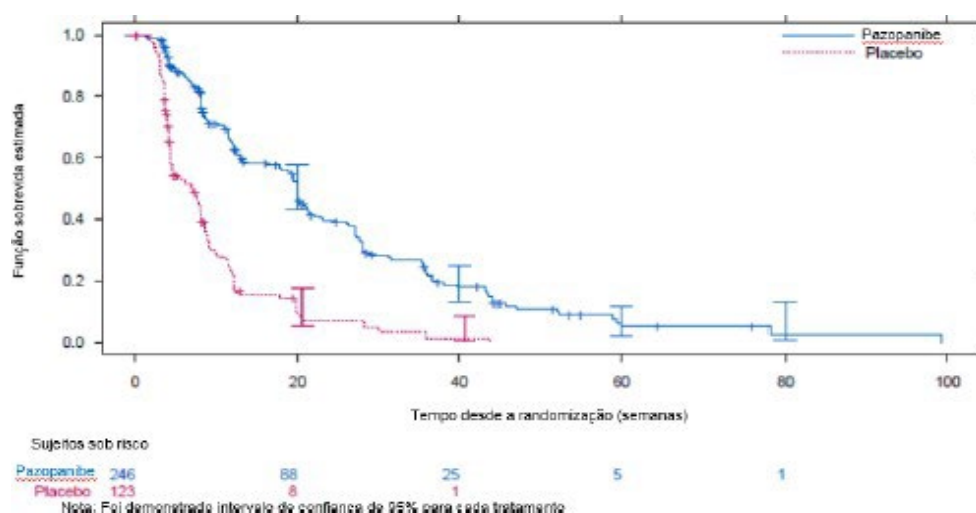
Duração da resposta	38,9 (16,7, 40,0)			
Mediana (semanas) (IC de 95 %)				

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

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

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

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



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

População pediátrica

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

Um estudo de Fase II (PZP034X2203) de pazopanibe foi conduzido em 57 pacientes pediátricos com tumores sólidos refratários incluindo rabdomiossarcoma (N = 12), sarcoma de tecidos moles não rabdomiossarcoma (N = 11), sarcoma de Ewing / pPNET (N = 10), osteossarcoma (N = 10), neuroblastoma (N = 8) e hepatoblastoma (N = 6). O estudo foi de agente único, não controlado e aberto para determinar a atividade terapêutica do pazopanibe em crianças e adolescentes com idade entre 1 e <18 anos. O pazopanibe foi administrado diariamente na forma de comprimido na dose de 450 mg/m²/dose ou como suspensão oral na dose de 225 mg/m²/dose. A dose diária máxima permitida foi de 800 mg para o comprimido e 400 mg para a suspensão oral. A duração média da exposição foi de 1,8 meses (1 dia-29 meses).

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

Referências bibliográficas

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

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Grupo farmacoterapêutico: agente antineoplásico – inibidor da proteína quinase – outro inibidor da proteína quinase.

Código ATC: L01EX03.

Propriedades Farmacodinâmicas

Mecanismo de ação

O **cloridrato de pazopanibe**, administrado por via oral, é um potente inibidor multialvo da tirosinoquinase (TKI) de receptores dos fatores de crescimento endotelial vascular 1, 2 e 3 (VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3), dos fatores de crescimento derivados de plaquetas α e β (PDGFR-alfa e PDGFR-beta) e do receptor do fator de célula-tronco (c-KIT), cujos valores IC₅₀ são, respectivamente, de 10, 30, 47, 71, 84 e 74 nM.

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

Farmacocinética

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

Propriedades Farmacocinéticas

Absorção

O pazopanibe é absorvido oralmente e alcança a sua concentração máxima no prazo mediano de duas a quatro horas após a administração. A dosagem diária resulta em aumento de AUC de 1,23 a 4 vezes. Não houve aumento consistente de AUC e de C_{máx} quando se usou uma dose de **cloridrato de pazopanibe** acima de 800 mg uma vez ao dia.

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

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

Distribuição

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

Metabolismo

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

Eliminação

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

Populações especiais

• Insuficiência Renal:

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

• Insuficiência Hepática:

A mediana no estado de equilíbrio da $C_{\text{máx}}$ e AUC(0-24) de pazopanibe, em pacientes com insuficiência hepática leve (definida tanto como bilirrubina normal e qualquer grau de elevação de ALT - alaninaminotransferase, quanto como elevação de bilirrubina até 1,5 X LSN - Limite Superior Normal, independente do valor de ALT), após uma dose diária de 800 mg/dia (30,9 micrograma/mL, no intervalo de 12,5 a 47,3 e 841,8 micrograma.h/mL, no intervalo de 600,4 a 1078), são similares a mediana dos pacientes sem insuficiência hepática (49,4 micrograma/mL, no intervalo de 17,1 a 85,7 e 888,2 micrograma. /mL, no intervalo de 345,5 a 1482) (ver “Posologia e Modo de Usar”).

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

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

• População pediátrica

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

4. CONTRAINDICAÇÕES

O **cloridrato de pazopanibe** é contraindicado a pacientes com hipersensibilidade a qualquer um dos componentes da formulação.

Categoria D de risco na gravidez:

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

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Efeitos hepáticos

Foram relatados casos de insuficiência hepática (inclusive com mortes) durante o uso de **cloridrato de pazopanibe**.

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

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

Este medicamento pode causar hepatotoxicidade. Por isso, requer uso cuidadoso, sob vigilância médica estrita e acompanhado por controles periódicos da função hepática antes de iniciar o tratamento, nas semanas 3, 5, 7 e 9, depois no mês 3 e no mês 4, com testes adicionais conforme clinicamente indicado. Os testes periódicos devem continuar após o mês 4.

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

Tabela 4: Modificações da dose para hepatotoxicidade induzida por medicamento

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

O uso concomitante de **cloridrato de pazopanibe** e sinvastatina aumenta o risco de elevações de ALT (ver item Interações Medicamentosas) e deve ser realizado com precaução e monitoramento rigoroso.

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

O tratamento com cloridrato de pazopanibe não é recomendado em pacientes com insuficiência hepática grave.

Hipertensão

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

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

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

Doença pulmonar intersticial (DPI)/pneumonite

DPI, que pode ser fatal, foi reportada e associada a **cloridrato de pazopanibe** (ver item Reações Adversas). Os pacientes

devem ser monitorados quanto a sintomas pulmonares indicativos de DPI/pneumonite e **cloridrato de pazopanibe** deve ser descontinuado em pacientes que desenvolvam essas doenças.

Disfunção cardíaca/Insuficiência cardíaca

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

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

Fatores de risco: Quatorze dos dezesseis indivíduos no braço de **cloridrato de pazopanibe** do estudo de STS de fase III tiveram hipertensão recorrente o que pode ter exacerbado a disfunção cardíaca em pacientes de risco pelo aumento da pós-carga cardíaca. 99% dos pacientes (243/216) recrutados no estudo de STS de fase III, incluindo os 15 indivíduos, receberam antraciclina. Terapia prévia com antraciclina pode ser um fato de risco para disfunção cardíaca.

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

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

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

Prolongamento do intervalo QT e torsades de pointes

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

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

Eventos trombóticos arteriais

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

Eventos tromboembólicos venosos:

Nos estudos clínicos com **cloridrato de pazopanibe**, ocorreram eventos tromboembólicos venosos incluindo trombose venosa e embolia pulmonar fatal. A incidência foi superior na população com STS (5%) do que na população com RCC (2%).

Microangiopatia trombótica

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

combinação com outros agentes.

Eventos hemorrágicos

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

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

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

Aneurismas e dissecções de artéria

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

Perfurações e fistulas gastrintestinais

Em estudos clínicos com **cloridrato de pazopanibe** ocorreram eventos de perfuração ou fistula gastrintestinal (GI) (ver Reações Adversas). Houve eventos de perfuração fatais.

cloridrato de pazopanibe deve ser usado com cautela em pacientes com risco de perfuração ou fistula gastrintestinal.

Cicatrização de feridas

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

Hipotireoidismo

Em estudos clínicos com **cloridrato de pazopanibe**, ocorreram eventos de hipotireoidismo (ver Reações Adversas). Recomenda-se realizar a monitorização pró ativa da função tireoidiana.

Proteinúria

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

Síndrome de lise tumoral (TLS)

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

Pneumotórax

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

Infecções

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

Combinação com outras terapias sistêmicas antineoplásicas

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

agentes antineoplásicos.

Toxicidade em animais juvenis

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

Infertilidade

Com bases nos resultados de estudos em animais, **cloridrato de pazopanibe** pode prejudicar a fertilidade de homens e mulheres com potencial reprodutivo enquanto recebem o tratamento.

Carcinogenicidade e mutagenicidade

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

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

Fertilidade

Em ratas, foi observada uma redução da fertilidade, (incluindo um aumento da perda de pré e pós-implantação e reabsorções precoces), em doses ≥ 10 mg / kg / dia (cerca de 0,2 vezes a AUC na DMRH de 800 mg/dia). Foi observado também diminuição no corpo lúteo de macacas, quando receberam 500 mg /kg/ dia durante até 34 semanas, em camundongos que receberam ≥ 100 mg / kg / dia durante 13 semanas e atrofia ovariana foi observado em ratas que receberam 300 mg / kg / dia durante 26 semanas (aproximadamente igual a 0,6, 1,4 e 0,9 vezes a AUC na DMRH de 800 mg/dia, respectivamente).

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

Toxicidade reprodutiva

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

Farmacologia de segurança e toxicidade de dose repetida

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

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

Estudos em animais juvenis

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

Gravidez, lactação, homens e mulheres com potencial reprodutivo

Gravidez

Com base nos estudos de reprodução animal e seu mecanismo de ação, **cloridrato de pazopanibe** pode causar dano fetal quando administrado em mulher grávida (ver Características farmacológicas). Não há dados adequados sobre o uso de **cloridrato de pazopanibe** em mulheres grávidas. Nos estudos de toxicidade para o desenvolvimento animal, a administração oral de pazopanibe em ratas grávidas e coelhos durante a organogênese resultou em teratogenicidade e aborto

em exposições sistêmicas inferiores às observadas na dose máxima recomendada humana de 800 mg/dia (com base na AUC). Este medicamento não deve ser usado durante a gravidez, a não ser que a condição clínica da mulher requeira o tratamento com **cloridrato de pazopanibe**. A paciente grávida ou mulheres com potencial reprodutivo devem ser informadas dos riscos potenciais ao feto.

Contracepção

Mulheres

As mulheres com potencial reprodutivo devem ser avisadas da necessidade de usar a contracepção efetiva durante o tratamento com **cloridrato de pazopanibe** e por pelo menos duas semanas após a última dose.

Homens

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

Dados em animais

Em um estudo de fertilidade feminina e desenvolvimento de embrião precoce em ratos, perda de pós-implantação, letalidade do embrião e diminuição do peso corporal fetal foi observado em doses ≥ 10 mg / kg / dia (cerca de 0,2 vezes a AUC na DMRH de 800 mg/dia) e aumento da perda de pré-implantação e reabsorção precoce foram observados em doses ≥ 30 mg/kg/dia (aproximadamente 0,4 vezes a AUC na DMRH de 800 mg/dia).

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

Lactação

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

Uso contraindicado no aleitamento ou na doação de leite humano. Este medicamento é contraindicado durante o aleitamento ou doação de leite, pois pode ser excretado no leite humano e pode causar reações indesejáveis no bebê. Seu médico ou cirurgião-dentista deve apresentar alternativas para o seu tratamento ou para a alimentação do bebê.

Categoria D de risco na gravidez:

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

Interações

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

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

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

cloridrato de pazopanibe 200 mg: Atenção: Contém os corantes dióxido de titânio e óxido de ferro vermelho.

cloridrato de pazopanibe 400 mg: Atenção: Contém o corante dióxido de titânio.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

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

Estudos *in vitro* sugeriram que o metabolismo oxidativo do **cloridrato de pazopanibe** em microsossomos do fígado humano

é mediado basicamente pelo CYP3A4, com contribuições menores do CYP1A2 e do CYP2C8. Por isso, os inibidores e indutores do CYP3A4 podem modificar o metabolismo do **cloridrato de pazopanibe**.

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

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

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

A administração de 1.500 mg de lapatinibe, um substrato e inibidor fraco de CYP3A4, Pgp e BCRP, com 800 mg de **cloridrato de pazopanibe** resultou em um aumento de 50% a 60% nos valores médios de AUC(0-24) e C_{máx}, em comparação com a administração de 800 mg de **cloridrato de pazopanibe** apenas. A coadministração de **cloridrato de pazopanibe** com um inibidor de CYP3A4, Pgp e BCRP como o lapatinibe resultará em aumento das concentrações plasmáticas de pazopanibe.

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

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

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

Efeitos de cloridrato de pazopanibe sobre os substratos CYP: Estudos *in vitro* com microsomos do fígado humano demonstraram que o **cloridrato de pazopanibe** inibiu as enzimas CYP 1A2, 3A4, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 e 2E1. Uma potencial indução de CYP3A4 humano foi demonstrada em um ensaio *in vitro* de PXR humano. Estudos clínicos farmacológicos que usaram **cloridrato de pazopanibe** 800 mg uma vez ao dia demonstraram que este não exerce efeito clínico relevante sobre a farmacocinética da cafeína (substrato de CYP1A2), da varfarina (substrato de CYP2C9) ou do omeprazol (substrato de CYP2C19) em pacientes com câncer. **cloridrato de pazopanibe** resultou em aumento de aproximadamente 30% na AUC e na C_{máx} médias de midazolam (substrato de CYP3A4) e em aumentos de 33% a 64% na razão das concentrações de dextrometorfano para dextroorfano na urina após a administração oral de dextrometorfano (substrato de CYP2D6). A administração concomitante de **cloridrato de pazopanibe** 800 mg uma vez ao dia com paclitaxel 80 mg/m² (substrato de CYP3A4 e CYP2C8) uma vez por semana resultou em aumento médio de 26% na AUC e 31% na C_{máx} do paclitaxel.

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

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

Interações com alimentos e bebidas

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

Combinação com outras terapias sistêmicas anti-neoplásicas:

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

Medicamentos que aumentam o pH gástrico

A administração concomitante de **cloridrato de pazopanibe** com omeprazol reduz a biodisponibilidade do pazopanibe em aproximadamente 40% (AUC e C_{máx}). A coadministração de **cloridrato de pazopanibe** com medicamentos que aumentam o pH gástrico deve ser evitada.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Cuidados de conservação

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

O prazo de validade de 24 meses a partir da data de fabricação impressa na embalagem do produto.

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

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

Aspectos físicos / características organolépticas

200 mg: Comprimido revestido oblongo, biconvexo, sem vinco, na cor rosa.

400 mg: Comprimido revestido oblongo, biconvexo, sem vinco, na cor branca.

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

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Modo de usar:

Os comprimidos de **cloridrato de pazopanibe** devem ser tomados inteiros, com água, e não devem ser partidos nem esmagados (ver Propriedades Farmacocinéticas, em Características Farmacológicas).

Posologia

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

cloridrato de pazopanibe deve ser ingerido sem alimentos (pelo menos uma hora antes ou duas horas após uma refeição) (ver Propriedades Farmacocinéticas, em Características Farmacológicas).

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

Alterações de dosagem

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

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

Populações Especiais

• Insuficiência renal

Não há experiência com o uso de **cloridrato de pazopanibe** em pacientes com insuficiência renal grave ou submetidos à

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

- Insuficiência hepática

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

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

- Pacientes pediátricos (abaixo de 18 anos)

O cloridrato de pazopanibe não é recomendado para uso em crianças e adolescentes com menos de 18 anos (ver Advertências e Precauções, Reações Adversas, Características Farmacológicas e Resultados de Eficácia).

- Pacientes geriátricos (acima de 65 anos)

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

Este medicamento não deve ser partido ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Resumo do perfil de segurança

A segurança e a eficácia de **cloridrato de pazopanibe** sobre o carcinoma de células renais (RCC) foram avaliadas em um estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego e controlado com placebo. Pacientes com RCC localmente avançado e/ou metastático foram randomizados para receber **cloridrato de pazopanibe** 800 mg uma vez ao dia (N=290) ou placebo (N=145). A duração média do tratamento foi de 7,4 meses no grupo de **cloridrato de pazopanibe** e 3,8 meses no de placebo. A segurança e a eficácia de **cloridrato de pazopanibe** no sarcoma de partes moles (STS) foram avaliadas em um estudo clínico randomizado, duplo-cego e multicêntrico. Foram randomizados pacientes (N=369) com STS avançado que receberam tratamento prévio com antraciclina, ou não se adequaram a essa terapia para receber **cloridrato de pazopanibe** 800 mg uma vez ao dia (N=246) ou placebo (N=123). A duração mediana do tratamento foi de 4,5 meses no grupo **cloridrato de pazopanibe** e 1,9 meses no grupo placebo.

Resumo tabulado das reações adversas de estudos clínicos

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

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

Estudo VEG105192, n=290

Reação muito comum ($>1/10$):

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

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

Reação comum ($>1/100$ e $<1/10$):

- Trombocitopenia****
- Neutropenia****
- Hipotireoidismo*

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

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

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

Reação incomum (>1/1000 e < 1/100):

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

*Ver Advertências e Precauções para informações adicionais

Reações Adversas reportadas nos estudos de Sarcoma de partes moles (STS).

Estudo VEG110727 n=240

Reação muito comum (>1/10):

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

Reação comum (>1/100 e <1/10):

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

Reação incomum (>1/1000 e < 1/100):

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

*Ver Advertências e Precauções para informações adicionais

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

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

A tabela 5 mostra as anormalidades laboratoriais que ocorreram em $\geq 15\%$ dos pacientes que receberam **cloridrato de pazopanibe** nos estudos pivotaes para RCC.

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

Parâmetros	cloridrato de pazopanibe (N=290)			Placebo (N=145)		
	Todos os graus %	Grau 3 %	Grau 4 %	Todos os graus %	Grau 3 %	Grau 4 %
Hematológico						
Leucopenia	37	0	0	6	0	0
Neutropenia	34	1	<1	6	0	0
Trombocitopenia	32	<1	<1	5	0	<1
Linfocitopenia	31	4	<1	24	1	0
Químico						
ALT aumentada	53	10	2	22	1	0
AST aumentada	53	7	<1	19	<1	0
Glicose aumentada	41	<1	0	33	1	0

Bilirrubina total aumentada	36	3	<1	10	1	<1
Fósforo reduzido	34	4	0	11	0	0
Cálcio reduzido	33	1	1	26	1	<1
Sódio reduzido	31	4	1	24	4	1
Potássio aumentado	27	4	<1	23	5	0
Creatinina aumentada	26	0	<1	25	<1	0
Magnésio reduzido	26	<1	1	14	0	0
Glicose reduzida	17	0	<1	3	0	0

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

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

Parâmetros	cloridrato de pazopanibe (N=290)			Placebo (N=145)		
	Todos os graus %	Grau 3 %	Grau 4 %	Todos os graus %	Grau 3 %	Grau 4 %
Hematológico						
Leucopenia	44	1	0	15	0	0
Neutropenia	33	4	0	7	0	0
Trombocitopenia	36	3	<1	6	0	0
Linfocitopenia	43	10	0	36	9	2
Anemia	27	27	27	27	27	27

Químico						
Fosfatase Alcalina (FA) aumentada	32	3	0	23	<1	0
ALT aumentada	46	8	2	18	2	<1
AST aumentada	51	5	3	22	2	0
Albumina reduzida	34	<1	0	21	0	0
Glicose aumentada	45	<1	0	35	2	0
Bilirrubina total aumentada	29	1	0	7	2	0
Sódio reduzido	31	4	0	20	3	0
Potássio aumentado	16	1	0	11	0	0

Dados pós-comercialização:

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

Reação muito comum (>1/10): artralgia

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

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

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

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

• Populações especiais

Pacientes pediátricos (abaixo de 18 anos)

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

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

10. SUPERDOSE

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

Sinais e Sintomas

A experiência atual com superdosagem de **cloridrato de pazopanibe** é limitada.

Tratamento

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

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

DIZERES LEGAIS

Registro: 1.0043.1547

Produzido e Registrado por:

EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A.

Rod. Pres. Castello Branco, 3565 – Itapevi – SP

CNPJ do titular do registro: 61.190.096/0001-92

Indústria Brasileira

VENDA SOB PRESCRIÇÃO

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela ANVISA em 16/09/2025



CENTRAL DE ATENDIMENTO
www.eurofarma.com
euroatende@eurofarma.com

0800-704-3876



Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
28/11/2025	1541321/25-1	10459 - GENÉRICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	Não Aplicável	Não Aplicável	Não Aplicável	Não Aplicável	Não Aplicável	VP/VPS	Comprimidos revestidos 200 mg e 400 mg
Não Aplicável	Não Aplicável	10452 – GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	Não Aplicável	Não Aplicável	Não Aplicável	Não Aplicável	Não Aplicável	VP/VPS	Comprimidos revestidos 200 mg e 400 mg