

VONJO[®]

citrato de pacritinibe

Pint Pharma

100 mg

Cápsulas duras

BULA PROFISSIONAL DA SAÚDE

VONJO®
citrato de pacritinibe

APRESENTAÇÃO:

VONJO® é apresentado na forma de cápsulas duras com 100 mg de pacritinibe em embalagens contendo 120 cápsulas.

VIA ORAL
USO ADULTO

COMPOSIÇÃO:

100 mg – cada cápsula dura contém 140,7 mg de citrato de pacritinibe (equivalente a 100 mg de pacritinibe).

Excipientes: conteúdo da cápsula: celulose microcristalina, macrogol, estearato de magnésio. Invólucro da cápsula: gelatina, dióxido de titânio, óxido de ferro preto, vermelho de eritrosina dissódica, óxido de ferro vermelho. Tinta de impressão: goma-laca, dióxido de titânio, propilenoglicol, hidróxido de sódio, povidona.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE:

1. INDICAÇÃO:

VONJO é indicado para o tratamento em pacientes adultos com mielofibrose (MF) primária ou secundária de risco intermediário ou alto (pós-policitemia vera ou pós-trombocitemia essencial) com contagem de plaquetas abaixo de $50 \times 10^9/L$.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA:

PERSIST-2

A eficácia do VONJO no tratamento de pacientes com Mielofibrose (MF) primária ou secundária de risco intermediário ou alto (pós-policitemia vera ou pós-trombocitemia essencial) foi estabelecida no estudo PERSIST-2.

O estudo PERSIST-2 incluiu pacientes com MF primária ou secundária (pós-policitemia vera ou pós-trombocitemia essencial) de risco intermediário ou alto, com esplenomegalia e contagem de plaquetas $\leq 100 \times 10^9/L$. Foram incluídos pacientes que nunca haviam sido tratados (naive) com JAK2 e pacientes com terapia prévia com inibidor de JAK2. Pacientes que receberam tratamento prévio com mais de 2 inibidores de JAK2 ou pacritinibe, e pacientes que completaram ou foram elegíveis e dispostos a concluir transplantes de células-tronco alogênico foram excluídos do estudo. Os pacientes foram randomizados 1:1:1 para receber VONJO 400 mg uma vez ao dia, VONJO 200 mg duas vezes ao dia ou a melhor terapia disponível (BAT (*best available therapy*)). Os agentes BAT poderiam ser usados isoladamente, em combinações, sequencialmente e intermitentemente, conforme indicado clinicamente pelos padrões de cuidados. A BAT incluiu qualquer tratamento selecionado pelo médico para a MF, podendo incluir ruxolitinibe, hidroxiureia, glicocorticoides, agentes eritropoiéticos, agentes imunomoduladores, mercaptopurina, danazol, interferons, citarabina, melfalano. O BAT também incluiu a ausência de tratamento (“observar e esperar” “*watch and wait*”) ou tratamento direcionado aos sintomas sem tratamento específico para MF.

Neste estudo, 311 pacientes foram randomizados para receber VONJO 400 mg uma vez ao dia (n=104), VONJO 200 mg duas vezes ao dia (n=107) ou BAT (n=100). A dose de VONJO de 400 mg administrada uma vez ao dia não foi estabelecida como segura e não é um regime posológico aprovado.

As características demográficas da população de eficácia foram idade mediana de 68 anos (variação de 32 a 91), 55% do sexo masculino, 86% caucasiano e 14% não caucasiano. Os braços de tratamento VONJO e BAT foram bem equilibrados em relação à idade, sexo, raça, etnia, índice de massa corporal e região geográfica. Sessenta e oito por cento dos pacientes apresentavam MF primária, 20% apresentavam MF pós-policitemia vera e 12% apresentavam MF pós-trombocitemia essencial. Quarenta e seis por cento e 51% dos pacientes nos braços de tratamento VONJO e BAT, respectivamente, receberam terapia prévia com

ruxolitinibe. O nível médio de hemoglobina basal foi de 9,5 g/dL e 23% dos pacientes eram dependentes de transfusão de glóbulos vermelhos (RBC) no início do estudo. A mediana da contagem inicial de plaquetas foi de $55 \times 10^9/L$; 45% dos pacientes apresentavam contagem de plaquetas $<50 \times 10^9/L$. Os pacientes tinham um comprimento médio basal do baço de 14 cm abaixo das costelas, na linha hemiclavicular esquerda, avaliada por palpação.

A eficácia foi estabelecida em pacientes que receberam 200 mg de VONJO duas vezes ao dia e apresentavam contagem de plaquetas $<50 \times 10^9$ (N = 31).

Os agentes mais comuns utilizados no braço de tratamento BAT em pacientes com contagens iniciais de plaquetas $<50 \times 10^9/L$ (N = 32) foram ruxolitinibe (39%), ausência de tratamento (esperar e observar) (32%) e hidroxiureia (26%).

Redução do volume do baço

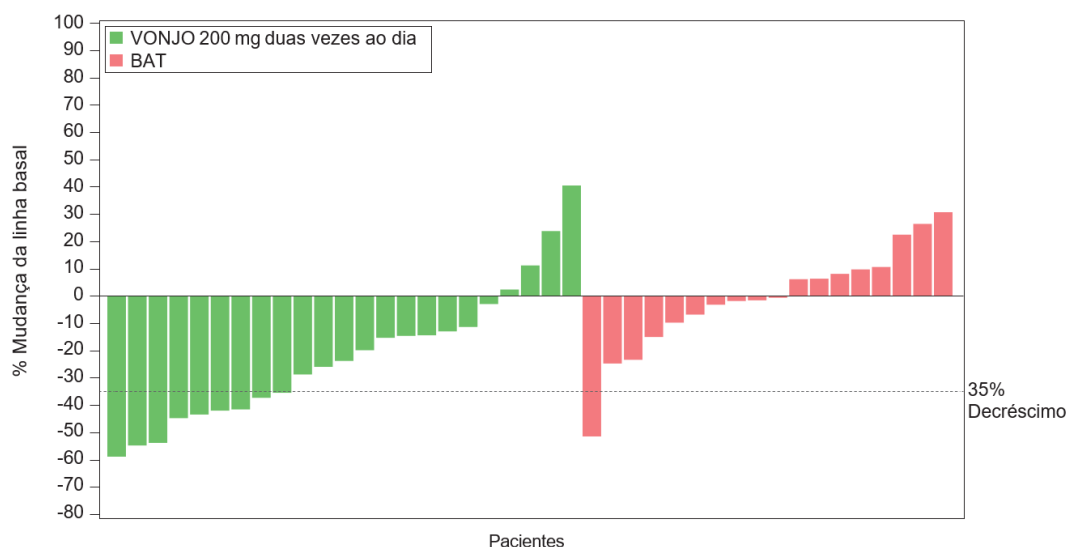
A eficácia de VONJO no tratamento de pacientes com MF primária ou secundária foi estabelecida com base na proporção de pacientes na população de eficácia que receberam VONJO 200 mg duas vezes ao dia ou BAT atingindo $\geq 35\%$ de redução do volume do baço desde o início até a semana 24, conforme medido por medição magnética, ressonância magnética ou tomografia computadorizada. Os resultados de eficácia para redução do volume do baço em pacientes com contagem de plaquetas $<50 \times 10^9/L$ são apresentados na Tabela 1.

Tabela 1: Porcentagem de pacientes que obtiveram redução $\geq 35\%$ no volume do baço desde o início até a semana 24 no estudo de fase 3, PERSIST-2 (população de eficácia)

População de Pacientes	VONJO 200 mg duas vezes ao dia N=31	Melhor terapia disponível N=32
Plaquetas de base $<50 \times 10^9/L$	9 (29,0%)	1 (3,1%)
95% Intervalo de confiança (IC)	14,2; 48,0	0,1; 16,2
Diferença (VONJO-BAT) 95% IC	25,9 (4,3;44,5)	

Um gráfico em cascata da porcentagem de alteração no volume do baço desde o início até a Semana 24 é apresentado na Figura 1 para os pacientes PERSIST-2 com contagens iniciais de plaquetas $<50 \times 10^9/L$. A redução mediana no volume do baço para pacientes com contagem de plaquetas $<50 \times 10^9/L$ foi de 27,3% para pacientes no grupo VONJO 200 mg duas vezes ao dia, em comparação com 0,9% no grupo BAT.

Figura 1: Gráfico em cascata da variação percentual mediana da linha basal no volume do baço na semana 24 em pacientes com contagens de plaquetas $<50 \times 10^9/L$ no PERSIST-2^a.



^a - As taxas de *dropout* (abandono) nos braços VONJO e BAT foram de 26% e 44%, respectivamente.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de ação:

O pacritinibe é um inibidor oral da quinase com atividade contra a Janus quinase 2 (JAK2) associada ao Janus do tipo selvagem (JAK2), o mutante JAK2V617F, a tirosina quinase 3, semelhante ao FMS (FLT3) e a quinase 1 associada ao receptor da interleucina 1 (IRAK1) que contribuem para a sinalização de um número de citocinas e fatores de crescimento que são importantes para a hematopoiese e a função imunológica. O pacritinibe também é um inibidor do receptor de ativina A, tipo 1/receptor de ativina semelhante a quinase 2 (ACVR1/ALK2).

A MF está frequentemente associada à sinalização desregulada de JAK2. Em concentrações clinicamente relevantes, o pacritinibe não inibe a JAK1. O pacritinibe tem maior atividade inibitória para JAK2 em comparação com JAK3 e tirosina quinase 2 (TYK2). O pacritinibe exibe atividade inibitória contra quinases celulares adicionais, como o receptor do fator 1 estimulador de colônias (CSF1R), cuja relevância clínica na mielofibrose é desconhecida.

Farmacodinâmica:

O pacritinibe inibiu a fosforilação da proteína transdutora de sinal e ativadora da transcrição 5 (STAT5) de uma forma dependente da dose (*ex vivo*) em células progenitoras eritróides expandidas derivadas de indivíduos saudáveis. A administração de doses únicas de 400 mg de pacritinibe resultou em uma inibição modesta da fosforilação de STAT3 induzida pela interleucina-6 no sangue total derivado de indivíduos saudáveis.

Eletrofisiologia Cardíaca

Em um estudo de 24 semanas com 54 pacientes com MF tratados com VONJO 200 mg duas vezes ao dia, a alteração média máxima (intervalo de confiança de 90%) no QTcF em relação ao valor basal foi de 11 (IC de 90%: 5-17) msec.

Propriedades farmacocinéticas:

A C_{max} média do estado de equilíbrio (CV%) do pacritinibe é de 8,4 mg/L (32,4%) e a AUC_{0-12} é de 95,6 mg×h/L (33,1%) após a administração de VONJO 200 mg duas vezes ao dia em pacientes com MF. A farmacocinética do pacritinibe aumenta de forma menos proporcional à dose. VONJO 200 mg duas vezes ao dia acumula 386% e atinge o estado de equilíbrio dentro de uma semana.

Absorção

O pacritinibe atinge a C_{max} dentro de aproximadamente 4 a 5 horas após a administração.

Efeito da alimentação

Não houve efeito significativo dos alimentos na farmacocinética do pacritinibe após administração oral de VONJO 200 mg duas vezes ao dia com uma refeição rica em gordura.

Distribuição

A mediana (intervalo) do volume aparente de distribuição de pacritinibe no estado de equilíbrio é de 229 L (156 a 591 L) em pacientes com MF a tomar 200 mg duas vezes por dia. A ligação do pacritinibe às proteínas plasmáticas é de aproximadamente 98,8%.

Metabolismo

O pacritinibe é predominantemente metabolizado pela isoenzima CYP3A4. O pacritinibe é o principal componente circulante e a atividade farmacológica é atribuída principalmente à molécula original. Dois metabólitos principais, M1 e M2, no plasma humano total representam 9,6% e 10,5% da exposição ao medicamento original, respectivamente.

Eliminação

A depuração aparente média no estado equilíbrio (CV%) do pacritinibe é de 2,09 L/h (33,1%) e a meia-vida efetiva média (CV%) é de 27,7 horas (17,0%).

Excreção

Após uma única administração oral de 400 mg de pacritinibe radiomarcado em indivíduos adultos saudáveis, 87% da radioatividade foi recuperada nas fezes e 6% foi recuperada na urina. Nenhum medicamento inalterado foi excretado nas fezes e 0,12% do medicamento inalterado foi excretado na urina.

Populações Específicas

Não foram observadas diferenças clinicamente significativas na farmacocinética do pacritinibe com base na idade, sexo, peso corporal ou raça.

Pacientes com insuficiência renal

A C_{max} e a AUC do pacritinibe foram semelhantes em indivíduos com TFG_e 30 a 89 ml/min, conforme estimado pela equação do estudo MDRD, em comparação com indivíduos com TFG_e ≥ 90 ml/min. A C_{max} e a AUC aumentaram aproximadamente 30% em indivíduos com TFG_e 15 a 29 mL/min e TFG_e < 15 mL/min em hemodiálise.

Pacientes com insuficiência hepática

O efeito da insuficiência hepática na farmacocinética do pacritinibe foi estudada em indivíduos com função hepática normal ou comprometida, que receberam 200 mg de VONJO duas vezes ao dia durante 14 dias. A média geométrica da AUC total de pacritinibe diminuiu em indivíduos com insuficiência hepática moderada [Child-Pugh B, n=8] ou grave [Child-Pugh C, n=6], em comparação com indivíduos com função hepática normal (n=11), devido à redução da ligação às proteínas plasmáticas. A média geométrica da AUC de pacritinibe não ligado, parâmetro farmacologicamente relevante, foi semelhante entre os indivíduos saudáveis e aqueles com insuficiência hepática moderada, e aumentou 23% nos indivíduos com insuficiência hepática grave (ver Tabela 2). Recomenda-se redução da dose para pacientes com insuficiência hepática grave devido ao aumento da exposição e à maior taxa de eventos adversos observados neste grupo de pacientes tratados com pacritinibe.

Tabela 2 — Alterações Farmacocinéticas em Estado de Equilíbrio do Pacritinibe - VONJO 200 mg duas vezes ao dia: Indivíduos com Insuficiência Hepática Moderada/Grave vs. Função Hepática Normal

Insuficiência Hepática	Proporção (IC 90%) da exposição ao pacritinibe ¹	
	C_{max} não ligado	AUC _{0-tau} não ligada
Insuficiência moderada [Child-Pugh B]	1,06 (0,72; 1,58)	1,05 (0,69; 1,60)

Insuficiência grave [Child-Pugh C]	1,24 (0,93; 1,65)	1,23 (0,91; 1,66)
------------------------------------	----------------------	----------------------

Notas:

AUC_{0-tau} = Área sob a curva do tempo zero até tau após 14 dias de dosagem duas vezes ao dia com VONJO 200 mg;

IC = Intervalo de Confiança;

C_{max} = Concentração plasmática máxima.

¹ Razões para C_{max} e AUC comparam a exposição ao pacritinibe não ligado em indivíduos com insuficiência hepática versus função hepática normal após administração de VONJO 200 mg duas vezes ao dia por 14 dias.

Interações medicamentosas

Efeitos de outros medicamentos na farmacocinética do VONJO

O efeito dos medicamentos coadministrados na exposição ao pacritinibe é mostrado na Tabela 3 e na Tabela 4.

Tabela 3: Alteração na farmacocinética do pacritinibe após administração de uma dose única de 400 mg de VONJO na presença de medicamentos coadministrados

Medicamentos coadministrados	Posologia do Medicamento coadministrado	Proporção (IC 90%) de exposição de pacritinibe ¹	
		C_{max}	AUC_{0-t}
Claritromicina (potente inibidor do CYP3A4)	500 mg a cada 12 horas por 5 dias	1,30 (1,22; 1,39)	1,80 (1,67; 1,94)
Rifampicina (potente indutor do CYP3A4)	600 mg uma vez ao dia por 10 dias	0,49 (0,43; 0,55)	0,13 (0,11; 0,15)

Notas: AUC_{0-t} = Área sob a curva de zero até a última concentração quantificável; IC = Intervalo de confiança; CYP = Citocromo P450

¹- As proporções para C_{max} e AUC comparam a coadministração do medicamento com VONJO versus a administração de dose única de 400 mg de VONJO sozinho.

Tabela 4: Alteração na farmacocinética de 200 mg de VONJO BID no estado de equilíbrio na presença de medicamentos coadministrados

Medicamentos coadministrados	Posologia do Medicamento coadministrado	Proporção (IC 90%) de exposição de pacritinibe ¹	
		C_{max}	AUC_{0-tau}
Fluconazol (inibidor moderado de CYP3A4)	200 mg 1 vez ao dia por 7 dias	1,41 (1,35; 1,48)	1,45 (1,39; 1,52)
Bosentana (indutor moderado de CYP3A4)	125 mg 2 vezes ao dia por 7 dias	0,84 (0,76; 0,92)	0,79 (0,72; 0,87)

Notas: AUC_{0-tau} = Área sob a curva durante um intervalo de dosagem; BID = Duas vezes ao dia; IC = Intervalo de confiança; C_{max} = Concentração plasmática máxima; CYP = Citocromo P450.

¹ As razões para C_{max} e AUC_{0-tau} comparam a coadministração do medicamento com VONJO 200 mg BID versus a administração de VONJO 200 mg isoladamente em estado de equilíbrio.

Efeitos de VONJO na Farmacocinética de outros Medicamentos

O efeito de pacritinibe na exposição a outros medicamentos coadministrados é demonstrado abaixo na tabela 5.

Tabela 5: Alteração na farmacocinética de medicamentos coadministrados com 200 mg de VONJO BID em estado de equilíbrio

Medicamentos coadministrados	Posologia do Medicamento coadministrado (dose única)	Proporção (IC 90%) de exposição do medicamento coadministrado ¹	
		C _{max}	AUC
Cafeína (substrato do CYP1A2)	100 mg	0,99 (0,92; ,.07)	1,22 (1,12;1,32)
Midazolam (substrato do CYP3A4)	2 mg	0,40 (0,34; 0,46)	0,40 (0,35; 0,46)
Omeprazol (substrato do CYP2C19)	20 mg	0,73 (0,46; 1,15)	0,49 (0,27; 0,89)

Notas: AUC = Área sob a curva de zero até a última concentração quantificável exibida para cafeína e AUC de zero extrapolada ao infinito exibida para midazolam e omeprazol; BID = Duas vezes ao dia; IC = Intervalo de confiança; C_{max} = Concentração plasmática máxima; CYP = Citocromo P450.

¹ As proporções para C_{max} e AUC comparam uma dose única do medicamento coadministrado com 200 mg de VONJO BID no estado de equilíbrio versus a administração de uma dose única do medicamento coadministrado isoladamente.

Estudos In Vitro

Enzimas do citocromo P450 (CYP): O pacritinibe é um inibidor dependente do tempo do CYP1A2 e CYP3A4 e um inibidor reversível do CYP3A4 e CYP2C19 ($K_i \leq 10 \mu\text{M}$). O pacritinibe apresenta inibição menos direta do CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 e CYP2D6 ($K_i > 10 \mu\text{M}$). O pacritinibe é um indutor do CYP1A2 e CYP3A4.

Sistemas de Transporte

Tabela 6: Alteração na farmacocinética de medicamentos coadministrados com 200 mg de VONJO BID no estado estacionário

Medicamentos coadministrados	Regime de Medicamento coadministrado (dose única)	Proporção (IC 90%) de exposição do medicamento coadministrado ¹	
		C _{max}	AUC
Metformina (substrato OCT1)	500 mg	0,96 (0,87, 1,07)	1,05 (0,96, 1,15)
Digoxina (substrato P-gp)	0,25 mg	1,29 (1,13, 1,47)	1,15 (1,05, 1,27)
Rosuvastatina (substrato BCRP)	5 mg	2,04 (1,79, 2,31)	1,80 (1,63, 1,99)

Notas: AUC = Área sob a curva de zero até a última concentração quantificável exibida para digoxina e rosuvastatina e AUC de zero extrapolada ao infinito exibida para metformina; BID = Duas vezes ao dia; IC = Intervalo de confiança; C_{max} = Concentração plasmática máxima; CYP = Citocromo P450.

¹- As proporções para C_{max} e AUC comparam uma dose única do medicamento coadministrado com 200 mg de VONJO BID no estado estacionário versus a administração de uma dose única do medicamento coadministrado isoladamente.

Estudos In Vitro

Sistemas transportadores: O pacritinibe não é um substrato de BCRP, MRP2, OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2 ou P-gp. O pacritinibe é um inibidor de BCRP, OCT1, OCT2 e P-gp. O pacritinibe não é um inibidor de BSEP, OAT1 ou OAT3.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes.

VONJO é contraindicado em pacientes que usam concomitantemente inibidores ou indutores potentes do

CYP3A4, pois esses medicamentos podem alterar significativamente a exposição ao pacritinibe, o que pode aumentar o risco de reações adversas ou prejudicar a eficácia (ver item 5. Advertências e Precauções, item 3. Características Farmacológicas e item 6. Interações medicamentosas).

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Hemorragia

No estudo PERSIST-2, ocorreram hemorragias graves (11%) e fatais (2%) em pacientes tratados com VONJO com contagem de plaquetas $<100 \times 10^9/L$. Ocorreram hemorragias graves (13%) e fatais (2%) em pacientes tratados com VONJO com contagem de plaquetas $<50 \times 10^9/L$. Eventos hemorrágicos de grau ≥ 3 (definidos como necessidade de transfusão ou intervenção invasiva) ocorreram em 16% dos pacientes tratados com VONJO em comparação com 7% dos pacientes tratados no braço controle. Devido à hemorragia, reduções de dose de VONJO, interrupções de dose ou descontinuações permanentes ocorreram em 3%, 3% e 5% dos pacientes, respectivamente.

VONJO não deve ser utilizado em pacientes com sangramento ativo e deve ser suspenso 7 dias antes de qualquer procedimento cirúrgico ou invasivo planejado. Evite o uso concomitante de VONJO com medicamentos que aumentem o risco de sangramento.

Avaliar a contagem de plaquetas periodicamente, conforme indicado clinicamente (ver item 5. Advertências e Precauções). Gerenciar a hemorragia interrompendo o tratamento e intervenção médica (ver item 8. Posologia e Modo de Usar).

Diarreia

No estudo PERSIST-2, VONJO causou diarreia em aproximadamente 48% dos pacientes, em comparação com 15% dos pacientes tratados no braço controle. O tempo médio de resolução em pacientes tratados com VONJO foi de 2 semanas. A incidência de diarreia relatada diminuiu ao longo do tempo, com 41% dos pacientes relatando diarreia nas primeiras 8 semanas de tratamento, 15% nas semanas 8 a 16 e 8% nas semanas 16 a 24. A diarreia resultou na interrupção do tratamento em 3% dos pacientes tratados com VONJO. Ocorreram reações adversas graves de diarreia em 2% dos pacientes tratados com VONJO, em comparação com nenhuma dessas reações adversas em pacientes no braço de controle. Em relatos pós-comercialização, foram observados casos de diarreia grave levando à lesão renal aguda e descontinuação do tratamento com VONJO.

Controlar a diarreia pré-existente antes de iniciar o tratamento com VONJO. Gerenciar a diarreia com medicamentos antidiarreicos, reposição de fluidos e modificação da dose. Ao iniciar a terapia, prescrever um medicamento antidiarreico (por exemplo, loperamida) e orientar os pacientes a tratarem a diarreia imediatamente ao primeiro sinal de sintomas (alteração na frequência ou consistência das evacuações) após o início do VONJO. Interromper ou reduzir a dose de VONJO em pacientes com diarreia significativa, apesar dos cuidados de suporte ideais (ver item 8. Posologia e Modo de Usar).

Trombocitopenia

No estudo PERSIST-2, VONJO pode causar agravamento da trombocitopenia. A dosagem de VONJO foi reduzida devido ao agravamento da trombocitopenia em 2% dos pacientes com trombocitopenia moderada a grave pré-existente (contagem de plaquetas $<100 \times 10^9/L$). A dosagem de VONJO foi reduzida devido ao agravamento da trombocitopenia em 2% dos pacientes com trombocitopenia grave pré-existente (contagem de plaquetas $<50 \times 10^9/L$).

Monitorar a contagem de plaquetas antes do tratamento com VONJO e conforme indicado clinicamente durante o tratamento (ver item 8. Posologia e Modo de Usar). Interromper VONJO em pacientes com piora clinicamente significativa da trombocitopenia que dura mais de 7 dias. Reiniciar o VONJO com 50% da última dose administrada assim que a toxicidade for resolvida. Se a toxicidade reaparecer, suspender VONJO. Reiniciar o VONJO com 50% da última dose administrada assim que a toxicidade for resolvida (ver item 8. Posologia e Modo de Usar).

Intervalo QT prolongado

No estudo PERSIST-2, VONJO pode causar prolongamento do intervalo QTc. O prolongamento do intervalo QTc > 500 msec foi maior nos pacientes tratados com VONJO do que nos pacientes do braço controle (1,4% vs 1%). O aumento do QTc em relação ao valor basal em 60 msec ou mais foi maior nos pacientes tratados com VONJO do que nos pacientes do braço controle (1,9% vs 1%). Foram relatadas reações adversas de prolongamento do intervalo QTc em 3,8% dos pacientes tratados com VONJO e 2% dos pacientes do braço controle. Nenhum caso de *torsades de pointes* foi relatado.

VONJO não deve ser utilizado em pacientes com QTc basal >480 msec. Evitar o uso de medicamentos com potencial significativo de prolongamento do intervalo QTc em combinação com VONJO. Corrigir a hipocalcemia antes e durante o tratamento com VONJO.

Gerenciar o prolongamento do QTc usando interrupção VONJO e gerenciamento de eletrólitos (ver item 8. Posologia e Modo de Usar).

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 Adversos Cardíacos Maiores (MACE)

No estudo PERSIST-2, outro inibidor da quinase associada ao Janus (JAK) aumentou o risco de MACE, incluindo morte cardiovascular, infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral (em comparação com aqueles tratados com bloqueadores de TNF) em pacientes com artrite reumatoide, uma condição para a qual VONJO não é indicado.

Considerar os riscos e benefícios para cada paciente antes de iniciar ou continuar a terapia com VONJO, especialmente em pacientes que são fumantes atuais ou anteriores e pacientes com outros fatores de risco cardiovascular. Os pacientes devem ser informados sobre os sintomas de eventos cardiovasculares graves e as medidas a tomar caso ocorram.

VONJO não deve ser utilizado por pacientes que tiveram um evento cardíaco grave nos 6 meses anteriores ao uso; o medicamento não deve ser usado por pacientes com insuficiência cardíaca sintomática; avaliações periódicas de ECG devem ser realizadas.

Trombose

No estudo PERSIST-2, outro inibidor de JAK aumentou o risco de trombose, incluindo trombose venosa profunda, embolia pulmonar e trombose arterial (em comparação com aqueles tratados com bloqueadores de TNF) em pacientes com artrite reumatoide, uma condição para a qual VONJO não é indicado.

Pacientes com sintomas de trombose devem ser imediatamente avaliados e tratados adequadamente.

Malignidades Secundárias

No estudo PERSIST-2, outro inibidor de JAK aumentou o risco de linfoma e outras doenças malignas, excluindo câncer de pele não melanoma (CPNM) (em comparação com aqueles tratados com bloqueadores de TNF) em pacientes com artrite reumatoide, uma condição para a qual VONJO não está indicado. Pacientes que são fumantes atuais ou anteriores apresentam risco adicional aumentado.

Considerar os riscos e benefícios para cada paciente antes de iniciar ou continuar a terapia com VONJO, particularmente em pacientes com malignidade conhecida (diferente de CPNM tratado com sucesso), pacientes que desenvolvem uma malignidade e pacientes que são fumantes atuais ou anteriores.

Risco de infecção

No estudo PERSIST-2, outro inibidor de JAK aumentou o risco de infecções graves (em comparação com a melhor terapia disponível - BAT) em pacientes com neoplasias mieloproliferativas. Podem ocorrer infecções bacterianas, micobacterianas, fúngicas e virais graves em pacientes tratados com VONJO. Adiar o início da terapia com VONJO até que as infecções graves ativas sejam resolvidas. Observar os pacientes que recebem VONJO quanto a sinais e sintomas de infecção e tratá-los imediatamente. Usar vigilância ativa e antibióticos profiláticos de acordo com as diretrizes clínicas.

Exacerbação dos Sintomas Após Interrupção ou Descontinuação do Tratamento

Após a descontinuação de inibidores de JAK, os sinais e sintomas de neoplasias mieloproliferativas podem se agravar. Alguns pacientes com MF apresentaram um ou mais dos seguintes sintomas após a descontinuação de inibidores de JAK: febre, insuficiência respiratória, hipotensão, coagulação intravascular disseminada ou falência múltipla de órgãos.

Se um ou mais desses sinais e sintomas ocorrerem após a descontinuação de VONJO, avalie e trate qualquer doença intercorrente e considere reiniciar o tratamento com VONJO. Instrua os pacientes a não interromperem ou descontinuarem a terapia sem consultar seu profissional de saúde. Ao descontinuar ou interromper a terapia com VONJO por motivos que não sejam toxicidades potencialmente fatais, considere reduzir a dose de VONJO gradualmente em vez de descontinuí-la abruptamente (ver item 8. Posologia e Modo de Usar).

Interações com inibidores ou indutores do CYP3A4

No estudo PERSIST-2, a coadministração de VONJO com fortes inibidores ou indutores do CYP3A4 é contraindicada. Monitorar o aumento de reações adversas de VONJO quando administrado com inibidores moderados do CYP3A4 (ver item 4. Contraindicações, item 6. Interações medicamentosas e item 3. Características Farmacológicas).

Fertilidade, gravidez e amamentação

Gravidez

Não há dados disponíveis sobre o uso de VONJO em mulheres grávidas para avaliar o risco associado ao medicamento de defeitos congênitos graves, aborto espontâneo ou resultados maternos ou fetais adversos. Em estudos de reprodução animal, a administração de pacritinibe a camundongos ou coelhos prenhes em exposições consideravelmente menores do que as observadas na dose humana recomendada foi associada à toxicidade materna e perda embrionária e fetal. Aconselhar as mulheres grávidas sobre o risco potencial para o feto. Considerar os benefícios e riscos de VONJO para a mãe e os possíveis riscos para o feto ao prescrever VONJO a uma mulher grávida.

Dados

Dados de animais

O pacritinibe foi administrado oralmente a camundongos prenhes em doses de 30, 100 ou 250 mg/kg/dia do dia 6 ao dia 15 da gestação. O pacritinibe também foi administrado oralmente a coelhas prenhes em doses de 15, 30 ou 60 mg/kg/dia do dia 7 ao dia 20 da gestação. Em ambas as espécies, o pacritinibe foi associado à toxicidade materna, o que resultou em perda pós-implantação em camundongos, abortos em coelhos e redução do peso corporal fetal em camundongos e coelhos em exposições de 0,1 vezes (camundongos) e 0,3 vezes (coelhos) a exposição na dose humana recomendada (com base na AUC). Em camundongos, a alta dose foi associada a um aumento na incidência de uma malformação externa (fenda palatina) na presença de toxicidade materna.

Em um estudo de desenvolvimento pré e pós-natal em camundongos, animais prenhes receberam doses de pacritinibe desde a implantação até a lactação a 30, 100 ou 250 mg/kg/dia. A toxicidade materna foi observada a 250 mg/kg e associada ao aumento da duração da gestação e distocia, redução do peso médio ao nascer e da sobrevivência neonatal, e atraso transitório na resposta de sobressalto, aprendizado e no desenvolvimento da memória ao desmame.

Categoria de gravidez – C – Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Amamentação

Não há dados sobre a presença de pacritinibe no leite humano ou animal, os efeitos na criança amamentada ou os efeitos na produção de leite. Não se sabe se VONJO é excretado no leite humano. Devido ao potencial de reações adversas graves na criança amamentada, avisar as pacientes que a amamentação não é recomendada durante o tratamento com VONJO e por 2 semanas após a última dose.

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.

Fertilidade**Homens**

Pacritinibe reduziu os índices de acasalamento e fertilidade masculinos em camundongos BALB/c. Pacritinibe pode prejudicar a fertilidade masculina em humanos.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas

Não se espera que o pacritinib prejudique a capacidade mental ou os sentidos, nem afete a coordenação.

Populações Especiais**Uso pediátrico**

A segurança e a eficácia em pacientes pediátricos não foram estabelecidas.

Uso em idosos

Os estudos clínicos de VONJO não incluíram um número suficiente de indivíduos com 65 anos ou mais para determinar se eles respondem de forma diferente de indivíduos mais jovens.

Insuficiência hepática

Em pacientes com insuficiência hepática grave [Child-Pugh C], a dose recomendada de VONJO é de 100 mg duas vezes ao dia. A dose pode ser aumentada para 200 mg duas vezes ao dia se o tratamento não for eficaz após 12 semanas e não houver preocupações de segurança. Pacientes com insuficiência hepática devem ser monitorados quanto a reações adversas, e ajustes na dose de VONJO devem ser considerados com base na segurança e eficácia do tratamento (ver item 8. Posologia e Modo de usar e item 3. Características Farmacológicas).

Não é recomendada modificação de dose para pacientes com insuficiência hepática leve [Child-Pugh A] ou moderada [Child-Pugh B] (ver item 3. Características Farmacológicas).

Insuficiência Renal

A administração de uma dose única de VONJO 400 mg a indivíduos com insuficiência renal resultou em aumento de aproximadamente 30% na C_{max} e AUC do pacritinibe em indivíduos com TFGe de 15 a 29 mL/min e TFGe <15 mL/min em hemodiálise em comparação a indivíduos com função renal normal (TFGe ≥ 90 mL/min). Evitar o uso de VONJO em pacientes com TFGe <30 mL/min (ver item 3. Características Farmacológicas).

Atenção: Contém os corantes óxido de ferro preto, dióxido de titânio, vermelho de eritrosina dissódica e óxido de ferro vermelho.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**Efeito de outros medicamentos no VONJO****Inibidores potentes e moderados do CYP3A4**

Pacritinibe é predominantemente metabolizado pelo CYP3A4. O uso concomitante de VONJO com inibidores potentes e moderados do CYP3A4 aumenta a exposição ao pacritinibe, o que pode aumentar o risco de reações adversas relacionadas à exposição (ver item 3. Características Farmacológicas).

A coadministração de VONJO com inibidores potentes do CYP3A4 é contraindicada (ver Item 4, Contraindicações e Item 5. Advertências e Precauções).

Monitorar pacientes recebendo concomitantemente inibidores moderados do CYP3A4 (por exemplo, fluconazol) para aumento de reações adversas e considerar modificações na dose de VONJO com base na segurança (ver item 8. Posologia e Modo de Usar). O uso concomitante de VONJO com doses de fluconazol maiores que 200 mg uma vez ao dia não foi estudado.

Indutores potentes do CYP3A4

Pacritinibe é predominantemente metabolizado pelo CYP3A4. O uso concomitante de VONJO com indutores potentes do CYP3A4 diminui a exposição ao pacritinibe, o que pode reduzir a eficácia do VONJO (ver item 3. Características Farmacológicas).

A coadministração de VONJO com indutores potentes do CYP3A4 é contraindicada (ver Item 4. Contraindicações).

Efeito de VONJO em outros medicamentos

Substratos CYP1A2

Pacritinibe é um inibidor de CYP1A2. VONJO aumenta as concentrações plasmáticas de substratos do CYP1A2 (ver Item 3. Características Farmacológicas), o que pode aumentar o risco de reações adversas dos substratos do CYP1A2.

Monitorar com mais frequência as reações adversas relacionadas aos substratos do CYP1A2, a menos que seja recomendado de outra forma nas Informações de Prescrição do substrato, quando VONJO for utilizado concomitantemente com substratos do CYP1A2, onde mudanças mínimas nas concentrações do substrato podem levar a reações adversas graves.

Substratos do CYP2C19

Pacritinibe é um indutor de CYP2C19. VONJO diminui as concentrações plasmáticas dos substratos do CYP2C19 (ver item 3. Características Farmacológicas), o que pode diminuir a eficácia do substrato do CYP2C19.

Monitorar a eficácia do substrato do CYP2C19 com mais frequência, a menos que seja recomendado de outra forma nas Informações de Prescrição do substrato, quando VONJO for utilizado concomitantemente com substratos do CYP2C19, onde mudanças mínimas nas concentrações do substrato podem levar a uma eficácia diminuída. Pode ser necessária a ajuste de dose dos substratos do CYP2C19.

Substratos do CYP3A4

Pacritinibe é um indutor do CYP3A4. VONJO diminui as concentrações plasmáticas dos substratos do CYP3A4 (ver Item 3. Características Farmacológicas), o que pode diminuir a eficácia do substrato do CYP3A4.

Monitorar a eficácia do substrato do CYP3A4 com mais frequência, a menos que seja recomendado de outra forma nas Informações de Prescrição do substrato, quando VONJO for utilizado concomitantemente com substratos do CYP3A4, onde mudanças mínimas nas concentrações do substrato podem levar a uma eficácia diminuída. Pode ser necessário ajustar a dose dos substratos do CYP3A4.

Contraceptivos Hormonais

Evitar o uso concomitante de VONJO com contraceptivos hormonais, exceto para sistemas intrauterinos que contenham levonorgestrel. A eficácia dos contraceptivos hormonais, exceto sistemas intrauterinos que contenham levonorgestrel, pode ser reduzida quando usados com VONJO.

Se a contracepção for necessária ou desejada, deve-se usar um método contraceptivo alternativo que não seja afetado por indutores do CYP3A4 (por exemplo, um sistema intrauterino) ou um método contraceptivo adicional não hormonal (por exemplo, preservativos) durante o tratamento concomitante com VONJO e por 30 dias após a última dose de VONJO.

Substratos de P-gp

Pacritinibe é um inibidor de P-gp.

VONJO aumenta as concentrações plasmáticas dos substratos do P-gp (ver Item 3. Características Farmacológicas), que podem aumentar o risco de reações adversas relacionadas ao substrato do P-gp..

Monitorar com mais frequência as reações adversas relacionadas a substratos do P-gp, a menos que seja recomendado de outra forma nas Informações de Prescrição do substrato, quando o VONJO for utilizado concomitantemente com substratos do P-gp, onde mudanças mínimas na concentração do substrato podem levar a reações adversas graves.

Digoxina: Medir as concentrações séricas de digoxina antes de iniciar o uso concomitante com VONJO e continuar monitorando as concentrações séricas de digoxina conforme recomendado nas Informações de Prescrição para digoxina (ver Item 3. Características Farmacológicas).

Substratos do BCRP

Pacritinibe é um inibidor do BCRP. O VONJO aumenta as concentrações plasmáticas de substratos do BCRP (ver Item 3. Características Farmacológicas), o que pode aumentar o risco de reações adversas relacionadas ao substrato do BCRP.

Quando usado concomitantemente com VONJO, monitorar com mais frequência as reações adversas relacionadas a substratos do BCRP e considerar a redução da dose do substrato do BCRP de acordo com suas Informações de Prescrição.

Rosuvastatina: A dose de rosuvastatina não deve exceder 20 mg uma vez ao dia quando usada concomitantemente com VONJO (ver Item 3. Características Farmacológicas).

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO

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

Manter o frasco bem fechado e proteger da luz. Armazenar na embalagem original. Dispensar na embalagem original ou em um recipiente resistente à luz.

Este medicamento tem o prazo de validade de 60 meses a partir da data de fabricação.

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 físicas e organolépticas:

VONJO é uma cápsula de gelatina dura, oblonga, tamanho 0, de 100 mg, com tampa escarlate opaca impressa com “Pacritinib 100 mg” e corpo cinza opaco impresso com “C78837”.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Posologia recomendada

A posologia recomendada de VONJO é de 200 mg por via oral duas vezes ao dia. VONJO pode ser administrado com ou sem alimentos.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

Pacientes que estejam em tratamento com outros inibidores de quinase antes do início de VONJO devem reduzir gradualmente a dose ou descontinuar de acordo com as informações de prescrição para esse medicamento.

Monitoramento para segurança

Realizar um hemograma completo (CBC; incluindo contagem diferencial de leucócitos e contagem de plaquetas), teste de coagulação (tempo de protrombina, tempo de tromboplastina parcial, tempo de trombina e razão normalizada internacional) e um eletrocardiograma (ECG) basal, antes de iniciar VONJO, e monitorar conforme clinicamente indicado enquanto o paciente estiver em tratamento.

Dose esquecida

Se uma dose de VONJO for esquecida, o paciente deve tomar a próxima dose prescrita no horário programado. Cápsulas extras não devem ser tomadas para compensar a dose esquecida.

Interrupção da dose para procedimentos cirúrgicos planejados ou outras intervenções

Descontinuar o VONJO 7 dias antes de cirurgia eletiva ou procedimentos invasivos devido ao risco de hemorragia e reiniciar somente após a hemostasia ser garantida.

Modificação da dose por reações adversas

As modificações da dose por diarreia, trombocitopenia, hemorragia e intervalo QT prolongado são descritas na Tabela 7, Tabela 8, Tabela 9 e Tabela 10, respectivamente. Consultar item 5. Advertências e precauções para recomendações adicionais de minimização de risco.

Os níveis de dosagem para VONJO são os seguintes: 200 mg duas vezes ao dia (dose inicial), 100 mg duas vezes ao dia (primeira redução da dose), 100 mg uma vez ao dia (segunda redução da dose). Descontinuar VONJO em pacientes incapazes de tolerar uma dose de 100 mg ao dia.

Tabela 7: Modificação da dosagem para diarreia

Toxicidade	Gerenciamento/Ação
Novo início de diarreia	• Iniciar medicamentos antidiarreicos. • Incentivar hidratação oral adequada.
Grau 3 ou 4 ^a	• Suspende VONJO até que a diarreia se resolva para Grau 1^b ou inferior ou linha de base. Reiniciar VONJO na última dose administrada. • Intensificar o regime antidiarreico. Fornecer reposição de fluidos. • Se a diarreia ocorrer novamente, Suspende VONJO até que a diarreia se resolva para Grau 1b ou inferior ou linha de base. Reiniciar VONJO em 50% da última dose administrada assim que a toxicidade tiver sido resolvida. • O tratamento antidiarreico concomitante é requerido para pacientes que reiniciam VONJO.

^a: Aumento de pelo menos 7 evacuações por dia acima da linha de base, ou hospitalização indicada, ou aumento grave na produção de ostomia acima da linha de base, ou se limitar o autocuidado.

^b: Aumento de <4 evacuações por dia acima da linha de base ou aumento leve na produção de ostomia em comparação à linha de base.

Tabela 8: Modificação de dosagem por trombocitopenia

Piora da trombocitopenia	Ação
Para piora clinicamente significativa da trombocitopenia que dura mais de 7 dias	• Suspende VONJO. Reiniciar VONJO em 50% da última dose administrada assim que a toxicidade tiver sido resolvida. • Se a toxicidade ocorrer novamente, suspende VONJO. Reiniciar VONJO em 50% da última dose administrada assim que a toxicidade tiver sido resolvida.

Tabela 9: Modificação de dosagem por hemorragia

Toxicidade	Ação
Sangramento moderado; intervenção indicada	• Suspende VONJO até a hemorragia se resolver. Reiniciar VONJO na última dose administrada.

	• Se a hemorragia ocorrer novamente, suspender VONJO até a resolução e reiniciar em 50% da última dose administrada.
Sangramento grave; transfusão, intervenção invasiva ou hospitalização indicada	• Suspender VONJO até que a hemorragia se resolva. • Reiniciar VONJO em 50% da última dose administrada. • Se o sangramento voltar a ocorrer, interromper VONJO.
Sangramento com risco de vida; intervenção urgente indicada.	• Descontinuar VONJO.

Tabela 10: Modificação de dosagem para intervalo QT prolongado

Toxicidade	Ação
Prolongamento do intervalo QTc >500 mseg ou >60 mseg da linha de base	• Suspender VONJO. • Se o prolongamento do QTc for resolvido para ≤ 480 mseg ou linha de base dentro de 1 semana, reiniciar VONJO na mesma dose. • Se o tempo para resolução for maior que 1 semana, reiniciar VONJO em uma dose reduzida.

Ajuste de Dose para Pacientes com Insuficiência Hepática Grave

A dose recomendada de VONJO para pacientes com insuficiência hepática grave [Child-Pugh C] é de 100 mg duas vezes ao dia. A dose pode ser aumentada para 200 mg duas vezes ao dia se o tratamento não for eficaz após 12 semanas e não houver preocupações de segurança; continue o monitoramento de segurança (ver item 5. Advertências e Precauções e item 3. Características Farmacológicas).

População pediátrica

A segurança e eficácia de pacritinibe em crianças não foram estabelecidas. Portanto, o uso nessa população não é recomendado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Resumo do Perfil de Segurança

A segurança do pacritinibe foi avaliada com base em pacientes que receberam pacritinibe 200 mg duas vezes ao dia na dose recomendada em dois estudos clínicos:

- PERSIST-2 (Fase 3, randomizado, controlado): 106 pacientes receberam VONJO 200 mg duas vezes ao dia.
- PAC203 (Fase 2, randomizado, de definição de dose): 54 pacientes receberam VONJO 200 mg duas vezes ao dia e foram acompanhados por 24 semanas.

As frequências das reações adversas foram derivadas das frequências de eventos adversos de qualquer causa observados nesses estudos clínicos com a posologia de 200 mg duas vezes ao dia.

As reações adversas mais comuns em $\geq 10\%$ dos pacientes (N = 160) foram: trombocitopenia, anemia, diarreia, vômito, dor abdominal, náusea, edema periférico, pirexia, redução do apetite e epistaxe.

Lista Tabulada de Reações Adversas

As reações adversas ao medicamento (RAMs) observadas estão listadas abaixo de acordo com a classe de sistema de órgãos MedDRA e por frequência: muito comum ($\geq 1/10$), comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), incomum ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muito rara ($< 1/10.000$), desconhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis).

Dentro de cada categoria de frequência, as reações adversas são apresentadas em ordem decrescente de gravidade.

Tabela 11: Reações adversas ao medicamento relatadas em estudos clínicos com pacientes tratados com pacritinibe

Classe de Sistema de Órgãos (MedDRA)	Frequência	Reação Adversa
Distúrbios do sangue e do sistema linfático	Muito comum	Trombocitopenia, Anemia
	Comum	Neutropenia
Distúrbios cardíacos	Comum	Insuficiência cardíaca
Distúrbios gastrintestinais	Muito comum	Diarreia, Vômito, Dor abdominal, Náusea
Distúrbios gerais e condições no local de administração	Muito comum	Edema periférico, Pirexia
Infecções e infestações	Comum	Pneumonia
Lesões, envenenamentos e complicações de procedimentos	Incomum	Hematoma subdural
Investigações	Comum	Prolongamento do intervalo QT no ECG
Distúrbios do metabolismo e da nutrição	Muito comum	Redução do apetite
Distúrbios do sistema nervoso	Comum	Disgeusia
	Incomum	Hemorragia cerebral
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino	Muito comum	Epístaxe

Experiência Pós-Comercialização

As seguintes reações adversas foram identificadas durante o uso de VONJO após sua aprovação. Como essas reações são relatadas voluntariamente por uma população de tamanho incerto, nem sempre é possível estimar sua frequência de forma confiável ou estabelecer uma relação causal com a exposição ao medicamento:

- Renal: Lesão renal aguda ou subaguda (secundária à diarreia) (ver item 5. Advertências e Precauções).
- Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo: Erupção cutânea (comum).

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

10. SUPERDOSE

A superdosagem pode levar a toxicidades gastrointestinais, mielossupressão, visão turva, tontura, piora do estado de desempenho e sepse. Não há antídoto conhecido para superdosagem com VONJO. Não se espera que a hemodiálise aumente a eliminação de VONJO.

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

DIZERES LEGAIS

Registro: 1.3900.0011

Produzido por:

Astrea Fontaine

Rue des Prés Potets, 21121



Fontaine-les-Dijon, França

Importado e registrado por:

Pint Pharma Produtos Médico-Hospitalares e Farmacêuticos Ltda

Rua Nelson Pontes, 125, Bloco 03, Jardim Margarida CEP 06739-024

Vargem Grande Paulista – SP

CNPJ nº 21.896.000/0001-91

SAC 0800 306 0686

sac.brasil@pint-pharma.com

Venda Sob Prescrição



VNJ_BR01_FDA_AUG-2025_CDS_V2

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
-	-	Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	01/11/2024	1507787/24-0	MEDICAMENTO NOVO - Registro de medicamento novo (novo IFA)- via de desenvolvimento completo	08/06/2026	Submissão inicial dos textos de bula	VP/VPS	100 MG CAP DURA CT FR PLAS PEAD OPC X 120