

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

ВОТРІЕНТ™
(VOTRIENT™)

Склад:

діюча речовина: пазопаніб;

1 таблетка містить 200 мг або 400 мг пазопаніб (у формі пазопаніб гідрохлориду);

допоміжні речовини: магнію стеарат, целюлоза мікрокристалічна, повідон К30, натрію крохмальгліколят (тип А); оболонка Opadry White YS-1-7706-G (для таблетки 400 мг): гіпромелоза, макрогол 400, полісорбат 80, титану діоксид (Е 171); оболонка Opadry Pink YS-1-14762-A (для таблетки 200 мг): гіпромелоза, заліза оксид червоний (Е 172), макрогол 400, полісорбат 80, титану діоксид (Е 171).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості:

таблетки по 400 мг: біла таблетка, вкрита плівковою оболонкою, капсулоподібної форми з маркуванням GS UHL з одного боку;

таблетки по 200 мг: рожева таблетка, вкрита плівковою оболонкою, капсулоподібної форми з маркуванням GS JT з одного боку.

Фармакотерапевтична група. Антинеопластичні засоби. Інгібітори протеїнкінази.
Код АТХ L01XE11.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Вотріент™ є засобом для перорального застосування, потужним багатомішеневим інгібітором тирозинкінази (ІТК) рецепторів фактора росту ендотелію судин [Vascular Endothelial Growth Factor Receptors, VEGFR]-1, -2 і -3, рецепторів тромбоцитарного фактора росту [Platelet-Derived Growth Factor Receptors, PDGFR] - α і - β та рецептора фактора стовбурових клітин (с-KIT), для яких IC₅₀ препарату становить 10, 30, 47, 71, 84 та 74 нмоль/мл відповідно. Під час доклінічних експериментальних досліджень пазопаніб дозозалежно інгібував ліганд-індуковане аутофосфорилування рецепторів VEGFR-2, с-Kit та PDGFR- β у клітинах. Під час досліджень *in vivo* пазопаніб інгібував VEGF-індуковане VEGFR-2 фосфорилування в легенях тварин, ангиогенез у тварин у різних експериментальних моделях та ріст множинних ксенотрансплантатів пухлини людини у тварин.

Фармакогенетика.

У фармакогенетичному метааналізі даних 31 клінічного дослідження пазопаніб, який призначили як монотерапію або сумісно з іншими препаратами, у 19 % пацієнтів з HLA-B*57:01 алелем та у 10 % пацієнтів без нього спостерігали рівень аланінамінотрансферази (АЛТ), у 5 разів вищий за верхню межу норми (ВМН) (3 ступінь), 133 з 2235 пацієнтів вказаних вище клінічних досліджень мали HLA-B*57:01 алель (див. розділ «Особливості застосування»).

Фармакокінетика.

Абсорбція

Після перорального прийому разової дози пазопаніб 800 мг пацієнтами з солідними пухлинами C_{max} приблизно 19 ± 13 мкг/мл у плазмі крові досягається в середньому через 3,5 години (діапазон: 1,0-11,9 години), а значення AUC_(0-∞) становить приблизно 650 ± 500 мкг×год/мл. Щоденний прийом препарату зумовлює зростання AUC_(0-T) в 1,23-4 рази.

При збільшенні дози Вотрієнту™ понад 800 мг відповідне зростання AUC та C_{max} відсутнє.

Системне всмоктування пазопанібуну зростає, якщо його приймати разом з їжею. Застосування Вотрієнту™ разом із їжею з високим або низьким вмістом жирів зумовлює збільшення його AUC та C_{max} приблизно в 2 рази. Тому Вотрієнт™ слід призначати принаймні за 1 годину до прийому їжі або через 2 години після нього (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Застосування однієї подрібненої таблетки пазопанібуну 400 мг збільшувало AUC₍₀₋₇₂₎ на 46 % та C_{max} приблизно в 2 рази і зменшувало t_{max} приблизно на 2 години порівняно з прийомом цілої таблетки препарату. Ці дані свідчать про те, що біодоступність пазопанібуну та рівень його абсорбції при пероральному прийомі зростають після застосування подрібненої таблетки порівняно з прийомом цілої таблетки препарату. У зв'язку з цим, беручи до уваги таке можливе збільшення всмоктування препарату, таблетки Вотрієнту™ не потрібно подрібнювати (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Розподіл

Зв'язування пазопанібуну з білками плазми крові у людини *in vivo* становило понад 99 % незалежно від концентрації препарату в крові в межах діапазону концентрацій 10-100 мкг/мл. Дослідження *in vitro* показали, що пазопанібун є субстратом для глікопротеїну Р (Р-gp) та білка резистентності раку молочної залози [Breast Cancer Resistance Protein, BCRP].

Метаболізм

Результати досліджень *in vitro* продемонстрували, що метаболізм пазопанібуну опосередкований переважно CYP3A4 з незначною участю CYP1A2 та CYP2C8.

Елімінація

Пазопанібун виводиться з організму повільно, з середнім періодом напіввиведення 30,9 години після прийому рекомендованої дози 800 мг. Елімінація препарату відбувається переважно з калом, при цьому виведення препарату нирками становить < 4 % від прийнятої дози.

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікування місцево розповсюдженої та/або метастатичної нирковоклітинної карциноми (НКК).

Лікування пацієнтів з розповсюдженою саркомою м'яких тканин, які попередньо отримували хіміотерапію, за винятком пацієнтів зі стромальною пухлиною шлунково-кишкового тракту або ліпосаркомою.

Протипоказання.

Гіперчутливість до будь-якого з компонентів препарату.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Лікарські засоби, які чинять інгібуючу або індукуючу дію на ферменти цитохрому P450 3A4.

За даними досліджень *in vitro* було зроблено припущення, що окисний метаболізм пазопанібуну у мікросомах печінки людини опосередкований переважно ферментом CYP3A4 з незначною участю CYP1A2 та CYP2C8. У зв'язку з цим інгібітори та індуктори CYP3A4 можуть змінювати метаболізм пазопанібуну.

Інгібітори CYP3A4, P-gp, BCRP: пазопанібун є субстратом для CYP3A4, P-gp та BCRP.

У результаті одночасного застосування пазопанібуну (400 мг 1 раз на добу) з сильним CYP3A4 та P-gp інгібітором кетоконазолом (400 мг 1 раз на добу) протягом 5 днів поспіль збільшуються середні значення AUC₍₀₋₂₄₎ та C_{max} пазопанібуну на 66 % та 45 % відповідно порівняно з застосуванням пазопанібуну (400 мг 1 раз на добу протягом 7 днів) окремо. AUC та C_{max} пазопанібуну збільшуються меншою мірою пропорційно до збільшення дози у межах

від 50 мг до 2000 мг. Тому в результаті зменшення дози пазопанібу до 400 мг 1 раз на добу у присутності сильного СYP3A4 інгібітора у більшості пацієнтів системна експозиція пазопанібу буде подібна до такої, що спостерігається після застосування 800 мг пазопанібу 1 раз на добу окремо. Однак у деяких пацієнтів системна експозиція пазопанібу буде вищою за ту, що спостерігається при застосуванні 800 мг пазопанібу окремо.

Одночасне застосування із Вотрієнтом™ інших сильних інгібіторів СYP3A4 (наприклад таких як ітраконазол, кларитроміцин, атазанавір, індинавір, нефазодон, нельфінавір, ритонавір, саквінавір, телітроміцин, вориконазол) може збільшувати концентрацію пазопанібу. Грейпфрутовий сік також може зумовлювати підвищення концентрацій пазопанібу у плазмі крові. Одночасне застосування з потужними інгібіторами P-*gp* або BCRP може також змінити експозицію та розподіл пазопанібу, включаючи розподіл у відділах центральної нервової системи.

Призначення 1500 мг лапатиніб, що є субстратом та слабким інгібітором СYP3A4, BCRP та P-*gp* разом із 800 мг Вотрієнту™ зумовило підвищення рівнів AUC₍₀₋₂₄₎ і C_{max} пазопанібу приблизно на 50-60 % порівняно із застосуванням лише 800 мг Вотрієнту™. Одночасне застосування Вотрієнту™ та інгібітору СYP3A4, переносників BCRP та P-*gp*, такого як лапатиніб, призводить до збільшення концентрацій пазопанібу у плазмі крові. Слід уникати сумісного застосування пазопанібу з сильними інгібіторами СYP3A4. Якщо немає клінічно прийнятної альтернативи сильному інгібітору СYP3A4 слід зменшувати дозу пазопанібу до 400 мг на добу під час їх сумісного застосування (див. розділ «Особливості застосування»). У разі появи побічних реакцій, пов'язаних із застосуванням препарату, слід далі зменшувати дозу препарату.

Комбінацій препарату із сильними інгібіторами P-*gp* або BCRP слід уникати, або в таких випадках рекомендовано підбирати для супутньої терапії альтернативні лікарські засоби – з відсутньою або мінімальною здатністю інгібувати P-*gp* або BCRP.

*Індуктори СYP3A4, P-*gp*, BCRP*

Індуктори СYP3A4, такі як рифампіцин, можуть знижувати концентрацію пазопанібу у плазмі крові. Одночасне застосування пазопанібу з потужними індукторами P-*gp* або BCRP може змінити експозицію та розподіл пазопанібу, включаючи розподіл у відділах центральної нервової системи. Рекомендовано підбирати для супутньої терапії альтернативні лікарські засоби – з відсутньою або мінімальною індукуючою дією на цей фермент.

Вплив Вотрієнту™ на інші лікарські засоби

Дослідження *in vitro* з печінковими мікросомами людини показали, що пазопаніб інгібує СYP-ферменти 1A2, 3A4, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 та 2E1. Під час дослідження *in vitro* з кількісним визначенням прегнан-Х-рецептору [Pregnane X Receptor, PXR] людини було продемонстровано потенційну індукуючу дію препарату на СYP3A4 людини. Клінічні фармакологічні дослідження, в яких Вотрієнт™ призначали по 800 мг 1 раз на добу, показали, що Вотрієнт™ не має клінічно значущого впливу на фармакокінетику кофеїну (маркерний субстрат СYP1A2), варфарину (маркерний субстрат СYP2C9) або омепразолу (маркерний субстрат СYP2C19) в онкологічних пацієнтів. Вотрієнт™ зумовлює збільшення середньої AUC та C_{max} мідазоламу (маркерний субстрат СYP3A4) приблизно на 30 %, а також підвищення на 33-64 % співвідношення концентрації декстрометорфану до концентрації його активного метаболіту декстрорфану у сечі після перорального прийому декстрометорфану (маркерний субстрат СYP2D6). Комбіноване застосування Вотрієнту™ по 800 мг 1 раз на добу та паклітакселу (субстрат СYP3A4 та СYP2C8) 80 мг/м² 1 раз на тиждень призводить до підвищення AUC та C_{max} паклітакселу в середньому на 25 % та 31 % відповідно.

Пазопаніб слід з обережністю застосовувати одночасно з іншими пероральними субстратами BCRP та P-*gp*, враховуючи його інгібіторний вплив на ці білки.

Дослідження *in vitro* також продемонстрували, що пазопаніб є потенційним інгібітором транспортних білків UGT1A1 та OATP1B1. Пазопаніб може збільшувати концентрацію лікарських засобів, які елімінуються переважно завдяки UGT1A1 та OATP1B1.

Сумісне застосування Вотрієнту™ та симвастатину

Сумісне застосування Вотрієнту™ та симвастатину збільшує частоту підвищення рівня АЛТ. Під час клінічних досліджень монотерапії Вотрієнтом™ збільшення рівня АЛТ у 3 рази вище ВМН спостерігалось у 126 із 895 пацієнтів (14 %), які не приймали статини, порівняно з 11 із 41 пацієнта (27 %), які супутньо приймали симвастатин. Якщо у хворого, який у якості супутнього препарату приймає симвастатин, виникне збільшення рівня АЛТ, слід керуватися рекомендаціями з дозування Вотрієнту™ та припинити застосування симвастатину (див. розділ «Особливості застосування»). Слід з обережністю застосовувати Вотрієнт™ з іншими статинами, оскільки даних стосовно оцінки ризику для таких комбінацій недостатньо.

Вплив їжі на Вотрієнт™

Застосування Вотрієнту™ разом із їжею з високим або низьким вмістом жирів зумовлює збільшення його АUC та C_{max} приблизно в 2 рази. Через це Вотрієнт™ слід призначати принаймні за 1 годину до прийому їжі або через 2 години після нього (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Лікарські засоби, що впливають на рН шлунка

Сумісне застосування пазопанібу з езомепразолом зменшує біодоступність пазопанібу приблизно на 40 % (АUC та C_{max}), тому слід уникати застосування пазопанібу разом з лікарськими засобами, що підвищують рН шлунка. У разі необхідності сумісного застосування з інгібітором протонного насоса рекомендується дозу пазопанібу приймати 1 раз на добу без їжі ввечері разом з інгібітором протонного насоса. У разі необхідності сумісного застосування з антагоністом H_2 -рецептора рекомендується дозу пазопанібу приймати без їжі хоча б за 2 години до або через 10 годин після прийому антагоніста H_2 -рецептора. Пазопаніб слід приймати хоча б за 1 годину до або через 2 години після прийому короткодіючих антацидів.

Особливості застосування.

Вплив на печінку.

Повідомлялося про випадки розвитку печінкової недостатності (в тому числі летальні) на тлі застосування Вотрієнту™. У клінічних дослідженнях з Вотрієнтом™ на тлі його прийому спостерігалось підвищення сироваткових рівнів трансаміназ (АЛТ, аспартатамінотрансферази [АСТ]) та білірубину (див. розділ «Побічні реакції»). У більшості випадків повідомлялося про ізольоване збільшення рівнів АЛТ та АСТ без супутнього підвищення рівнів лужної фосфатази або білірубину. У пацієнтів віком понад 60 років більший ризик помірного (АЛТ > 3 ВМН) або значного (АЛТ > 8 ВМН) підвищення АЛТ. Пацієнти, які є носіями HLA-B*57:01 алеля, також мають більший ризик підвищень рівня АЛТ, пов'язаного із застосуванням Вотрієнту™. Слід контролювати функцію печінки у всіх пацієнтів, які отримують лікування Вотрієнтом™ незалежно від їх генотипу або віку.

Необхідно визначати сироватковий вміст печінкових ферментів перед початком лікування Вотрієнтом™ та на 3-му, 5-му, 7-му та 9-му тижні лікування препаратом. Потім контроль слід проводити на 3-му та 4-му місяці лікування і додатково за клінічними показаннями. Після 4-го місяця терапії слід продовжувати періодичний контроль рівня печінкових ферментів, враховуючі клінічні показання.

Для пацієнтів з початковими (до початку лікування препаратом) рівнями загального білірубину $\leq 1,5$ ВМН та АСТ і АЛТ ≤ 2 ВМН слід дотримуватися таких рекомендацій.

Пацієнти з ізольованим підвищенням рівня АЛТ в діапазоні між 3 ВМН та 8 ВМН можуть продовжувати лікування Вотрієнтом™ за умов щотижневого контролю стану печінкової функції, поки рівень АЛТ не зменшиться до 1 ступеня або не повернеться до початкового рівня.

Пацієнти з АЛТ > 8 ВМН мають припинити прийом Вотрієнту™, поки рівень цього показника не зменшиться до 1 ступеня або не повернеться до початкового рівня. Якщо потенційні переваги повторного призначення Вотрієнту™ розцінені як такі, що переважають ризик гепатотоксичності препарату, можна знову розпочати лікування Вотрієнтом™ у меншій дозі (400 мг 1 раз на добу), визначаючи при цьому сироваткові рівні печінкових ферментів щотижня протягом 8 тижнів (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Якщо після повторного призначення Вотрієнту™ знову спостерігається підвищення рівня АЛТ > 3 ВМН, слід остаточно відмінити препарат.

Якщо підвищення рівня АЛТ > 3 ВМН спостерігається одночасно з підвищенням рівня білірубину > 2 ВМН, потрібно остаточно відмінити Вотрієнт™. У таких пацієнтів необхідно проводити моніторинг рівнів цих показників, поки останні не зменшаться до 1 ступеня або не повернуться до початкових значень. Пазопаніб є інгібітором UGT1A1. У пацієнтів із синдромом Жильберта на тлі прийому цього препарату може розвинутися легка непряма (незв'язана) гіпербілірубінемія. Ведення пацієнтів, які мають лише легку непряму гіпербілірубінемію, раніше діагностований або підозрюваний синдром Жильбера та підвищення рівня АЛТ > 3 ВМН, слід здійснювати відповідно до рекомендацій, що приводили для випадків ізольованого підвищення рівня АЛТ.

Сумісне застосування Вотрієнту™ та симвастатину збільшує ризик підвищення рівня АЛТ (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»), його слід здійснювати обережно і з ретельним наглядом.

Окрім рекомендацій, що пацієнтам з незначними змінами печінкових проб (визначається як підвищення рівня АЛТ при нормальному рівні білірубину або як підвищення рівня білірубину в 1,5 раза вище ВМН незалежно від рівня АЛТ) слід призначати 800 мг Вотрієнту™ 1 раз на добу та хворим з помірною печінковою недостатністю (рівень білірубину перевищує в 1,5-3 рази ВМН незалежно від рівня АЛТ) слід зменшувати початкову дозу до 200 мг на добу, подальших рекомендацій щодо модифікації дози з огляду на результати печінкових тестів для хворих з уже існуючою печінковою недостатністю поки що не розроблено. Пазопаніб не рекомендується пацієнтам з тяжким порушенням функції печінки (загальний білірубін більш ніж у 3 рази вищий за ВМН незалежно від рівня АЛТ) (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Артеріальна гіпертензія.

Під час клінічних досліджень пазопаніб спостерігалися випадки артеріальної гіпертензії, включаючи гіпертонічні кризи. Артеріальний тиск має бути добре контрольованим ще до початку лікування пазопанібом. У пацієнтів потрібно контролювати рівень артеріального тиску на самому початку лікування (не пізніше ніж за тиждень після початку лікування Вотрієнтом™) і потім з частотою, необхідною для забезпечення контролю за артеріальним тиском крові та швидко призначати стандартну антигіпертензивну терапію у комбінації зі зниженням дози або перервою у лікуванні Вотрієнтом™ відповідно до клінічного стану хворого (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Побічні реакції»). Артеріальна гіпертензія (рівень систолічного тиску крові ≥ 150 або діастолічного ≥ 100 мм рт.ст.) на тлі лікування Вотрієнтом™ розвивається у ранні строки (у приблизно у 40 % випадків вона розвивається до 9 доби, у приблизно 90 % випадків – у перші 18 тижнів). Вотрієнт™ необхідно відмінити, якщо є ознаки гіпертонічного кризу або артеріальна гіпертензія тяжка і при цьому персистує, незважаючи на антигіпертензивну терапію і зниження дози Вотрієнту™.

Синдром задньої оберненої енцефалопатії/задньої оберненої лейкоенцефалопатії.

Під час застосування Вотрієнту™ повідомлялося про випадки синдрому задньої оберненої енцефалопатії/задньої оберненої лейкоенцефалопатії. Синдром може проявлятися

головним болем, артеріальною гіпертензією, судомами, летаргією, сплутаністю свідомості, сліпотою та іншими розладами зору та неврологічними порушеннями і може мати летальний наслідок. У разі виникнення цього синдрому лікування Вотрієнтом™ слід припинити назавжди.

Інтерстиційне захворювання легенів (ІЗЛ)/пневмоніт

Щодо ІЗЛ, яке може бути з летальним наслідком, було повідомлення про розвиток ІЗЛ, що пов'язано з пазопанібом (див. розділ «Побічні реакції»). Слід встановити пильний нагляд за пацієнтами з індикативними симптомами щодо ІЗЛ/пневмоніту та припинити лікування пазопанібом пацієнтів, у яких встановлений розвиток ІЗЛ або пневмоніту.

Порушення функції серця/серцева недостатність

Слід оцінити співвідношення ризиків та користі лікування пазопанібом перед початком терапії у пацієнтів, у яких в анамнезі спостерігалися порушення функції серця. Безпека та фармакокінетика пазопанібому у пацієнтів з помірною або тяжкою серцевою недостатністю або у пацієнтів з фракцією викиду лівого шлуночка нижче нормального рівня не досліджувались.

У клінічних дослідженнях з пазопанібом спостерігалися випадки порушення функції серця, такі як застійна серцева недостатність та зменшення фракції викиду лівого шлуночка. У рандомізованому клінічному дослідженні лікування хворих на нирковоклітинну карциному пазопанібом порівняно з сунітинібом, у пацієнтів, які мали контроль за фракцією викиду лівого шлуночка з початку та протягом дослідження, порушення функції міокарда спостерігали у 13 % (47/362) пацієнтів групи пазопанібому порівняно з 11% (42/369) пацієнтів групи сунітинібому. Застійна серцева недостатність спостерігалася у 0,5 % пацієнтів у кожній групі пацієнтів. Застійна серцева недостатність спостерігалася у 3 з 240 пацієнтів (1 %) у ході клінічних досліджень III фази хворих на саркому м'яких тканин. У цьому дослідженні зменшення фракції викиду лівого шлуночка у суб'єктів дослідження, які проходили вимірювання на початку та у процесі лікування, спостерігалось у 11 % (15/140) у групі, що отримувала Вотрієнт™, порівняно з 3 % (1/39) у групі, що отримувала плацебо. У 13 з 15 суб'єктів, які отримували Вотрієнт™, була супутня артеріальна гіпертензія, що могла загострювати серцеві порушення у пацієнтів з факторами ризику (наприклад попередньо лікованих антрациклінами) шляхом збільшення серцевого постнавантаження. Слід контролювати тиск крові та швидко його корегувати, застосовуючи комбінацію антигіпертензивних засобів та Вотрієнту™, змінюючи дозування (перерва у лікуванні та повторний початок у зменшеній дозі відповідно до клінічного стану). Слід ретельно контролювати стан пацієнта для виявлення симптомів застійної серцевої недостатності. У пацієнтів з факторами ризику порушення функції серця рекомендується перевіряти початковий рівень фракції викиду лівого шлуночка та контролювати його потім.

Подовження інтервалу QT і поліморфна шлуночкова тахікардія типу «пірует» (torsade de pointes).

Під час клінічних досліджень щодо вивчення Вотрієнту™ були випадки подовження інтервалу QT і розвитку torsade de pointes на тлі прийому препарату (див. розділ «Побічні реакції»). Вотрієнт™ слід застосовувати з обережністю пацієнтам, які мали подовження інтервалу QT в анамнезі, які приймають протиаритмічні препарати або інші лікарські засоби, що можуть бути потенційною причиною подовження інтервалу QT, або які мають значущі серцево-судинні захворювання. При застосуванні Вотрієнту™ рекомендовано зробити електрокардіограму перед початком лікування і повторювати її періодично протягом терапії та підтримувати рівні електролітів (кальцію, магнію, калію) у межах нормального діапазону значень цих показників.

Артеріальний тромбоз.

Під час клінічних досліджень щодо вивчення Вотрієнту™ спостерігалися випадки розвитку інфаркту міокарда, стенокардії, ішемічного інсульту та транзиторних ішемічних атак на тлі прийому препарату (див. розділ «Побічні реакції»). Мали місце летальні

випадки в результаті цих ускладнень. Вотрієнт™ слід застосовувати з обережністю пацієнтам, які мають підвищений ризик тромботичних явищ або мали такі явища в анамнезі. Пазопаніб не вивчали для лікування пацієнтів, які мали тромботичні явища за попередні 6 місяців. Рішення про призначення лікування цим препаратом має ґрунтуватися на оцінці співвідношення користь/ризик для кожного окремого пацієнта.

Венозна тромбоемболія.

Під час клінічних досліджень дії Вотрієнту™ спостерігалися випадки розвитку венозної тромбоемболії, включаючи венозний тромбоз та летальні випадки тромбоемболії легеневої артерії. Частота цих випадків у групі пацієнтів із карциномою м'яких тканин була вищою (5 %), ніж у групі з нирковоклітинною карциномою (2 %).

Тромботична мікроангіопатія.

Повідомлялось про випадки тромботичної мікроангіопатії у ході клінічних досліджень застосування Вотрієнту™ як монотерапії, у комбінації з бевацизумабом та у комбінації з топотеканом (див. розділ «Побічні реакції»). У разі виникнення у хворого тромботичної мікроангіопатії лікування Вотрієнтом™ слід припинити назавжди. Після припинення лікування Вотрієнтом™ спостерігався зворотний розвиток ефекту від тромботичної мікроангіопатії. Вотрієнт™ не призначений для лікування у комбінації з іншими лікарськими засобами.

Геморагічні ускладнення.

За даними клінічних досліджень, щодо вивчення Вотрієнту™ повідомлялося про випадки появи геморагічних ускладнень на тлі прийому препарату (див. розділ «Побічні реакції»). Мали місце летальні наслідки у результаті геморагічних ускладнень. Вотрієнт™ не вивчали у пацієнтів, які в анамнезі мали епізоди кровохаркання, внутрішньочерепні крововиливи або клінічно значущі шлунково-кишкові кровотечі протягом попередніх 6 місяців. Вотрієнт™ слід застосовувати з обережністю пацієнтам, які мають суттєвий ризик геморагічних явищ.

Перфорації та фістули шлунково-кишкового тракту (ШКТ).

Під час клінічних досліджень щодо вивчення Вотрієнту™ були випадки перфорацій та утворення фістул ШКТ на тлі прийому препарату (див. розділ «Побічні реакції»). Мали місце летальні випадки після перфорацій. Вотрієнт™ слід застосовувати з обережністю пацієнтам, які мають ризик виникнення перфорацій та утворення фістул ШКТ.

Загоєння ран.

Дослідження щодо вивчення впливу Вотрієнту™ на загоєння ран відсутні. Оскільки інгібітори фактора росту ендотелію судин можуть погіршувати процес загоєння ран, терапію Вотрієнтом™ слід припинити принаймні за 7 днів до запланованого хірургічного втручання. Рішення про відновлення терапії Вотрієнтом™ має ґрунтуватися на клінічній оцінці, яка свідчатиме про адекватне загоєння операційної рани. Вотрієнт™ необхідно відмінити пацієнтам із відкритими ранами.

Гіпотиреозидизм.

Під час клінічних досліджень щодо вивчення Вотрієнту™ були випадки розвитку гіпотиреозидизму на тлі прийому препарату (див. розділ «Побічні реакції»).

Рекомендований проактивний (упереджуючий) моніторинг функції щитовидної залози.

Протеїнурія.

За даними клінічних досліджень щодо вивчення Вотрієнту™ повідомлялося про випадки появи протеїнурії на тлі прийому препарату (див. розділ «Побічні реакції»).

Рекомендовано робити аналіз сечі до початку лікування та періодично під час терапії, а також контролювати можливе посилення вже існуючої протеїнурії. Вотрієнт™ слід відмінити, якщо у пацієнта розвивається нефротичний синдром.

Пневмоторакс.

У клінічних дослідженнях із залученням пацієнтів із розповсюдженою саркомою м'яких тканин повідомлялося про випадки пневмотораксу (див. розділ «Побічні реакції»). Під час

лікування пазопанібом пацієнтів слід ретельно обстежувати на наявність ознак та симптомів пневмотораксу.

Інфекції.

Повідомлялося про випадки серйозних інфекцій (з нейтропенією або без неї), іноді летальні.

Комбінація з іншими системними протипухлинними препаратами.

Клінічні дослідження дії Вотрієнту™ у комбінації з пеметрекседом (недрібноклітинний рак легенів) та лапатинібом (рак шийки матки) були припинені раніше через застереження щодо перевищеної токсичності та/або летальності. Безпечної та ефективної комбінації доз цих препаратів встановити не вдалося. Вотрієнт™ не призначений для застосування у комбінації з цими препаратами.

Ювенільна токсичність у тварин.

З огляду на механізм дії, Вотрієнт™ може сильно впливати на розвиток органів та дозрівання у ранньому постнатальному періоді, тому Вотрієнт™ не можна призначати дітям до 2 років.

Вагітність.

Доклінічні дослідження на тваринах показали репродуктивну токсичність препарату. Якщо Вотрієнт™ застосовувати у період вагітності або якщо пацієнтка завагітніла під час лікування цим препаратом, необхідно інформувати пацієнтку про потенційну небезпеку препарату для плода. Жінкам репродуктивного віку слід рекомендувати запобігати вагітності під час лікування пазопанібом та протягом 2 тижнів після його припинення (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Взаємодії.

Слід уникати сумісного застосування з сильними інгібіторами CYP3A4, P-gp або BCRP через ризик підвищення експозиції пазопанібуму (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Слід розглянути можливість застосування альтернативних лікарських засобів з відсутнім або мінімальним потенціалом інгібіції CYP3A4, P-gp або BCRP.

Слід уникати сумісного застосування з індукторами CYP3A4 через ризик зменшення експозиції пазопанібуму (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

При сумісному застосуванні з кетоконазолом спостерігалися випадки гіперглікемії.

З обережністю слід застосовувати пазопаніб із субстратами UGT1A1 (наприклад іринотеканом), оскільки пазопаніб є інгібітором UGT1A1 (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Слід уникати прийому грейпфрутового соку під час лікування пазопанібом.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Фертильність.

Вотрієнт™ може порушувати фертильність у чоловіків та жінок. При дослідженнях на щурах спостерігалось зниження фертильності тварин жіночої статі.

Вагітність.

Дотепер відсутні переконливі доказові дані щодо застосування Вотрієнту™ вагітним жінкам. Експериментальні дослідження у тварин продемонстрували репродуктивну токсичність препарату. Потенційний ризик препарату для людини поки що залишається невідомим. Вотрієнт™ не слід застосовувати у період вагітності, за винятком випадків, коли потенційна користь від застосування переважає ризик. Якщо Вотрієнт™ застосовувати у період вагітності або якщо пацієнтка завагітніла на тлі прийому даного препарату, необхідно пояснити пацієнтці про потенційну небезпеку препарату для плода. З метою запобігання вагітності при терапії пазопанібом жінкам репродуктивного віку слід рекомендувати застосовувати ефективні методи контрацепції під час застосування пазопанібуму та протягом 2 тижнів після припинення застосування пазопанібуму.

Період годування груддю.

На даний час безпека застосування Вотрієнту™ у період годування груддю не досліджена. Невідомо, чи екскретується пазопаніб у грудне молоко людини, тому під час лікування Вотрієнтом™ необхідно припинити годування груддю.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Дотепер не проводили досліджень щодо впливу Вотрієнту™ на здатність керувати автомобілем або на можливість працювати з різними механізмами. Враховуючи фармакологічні властивості пазопаніб, його несприятливий вплив на такі види діяльності малоімовірний. При оцінці здатності пацієнта вирішувати завдання, що потребують прийняття рішень, рівня його моторних і когнітивних навичок, слід враховувати клінічний статус хворого та профіль побічних реакцій Вотрієнту™.

Спосіб застосування та дози.

Лікування Вотрієнтом™ призначає лише лікар, який має досвід застосування протипухлинних препаратів.

Рекомендована доза Вотрієнту™ для лікування нирковоклітинної карциноми та саркоми м'яких тканин становить 800 мг перорально 1 раз на добу. Лікування триває до прогресування захворювання або до розвитку неприйнятної токсичності.

Вотрієнт™ слід приймати поза прийомами їжі (принаймні за 1 годину до їди або через 2 години після неї) (див. розділ «Фармакокінетика»).

Вотрієнт™ слід приймати не розжовуючи та запивати водою, впевнившись у тому, що таблетка не поламана та не роздавлена (див. розділ «Фармакокінетика»).

Якщо черговий прийом препарату пропущений, його не потрібно приймати менше ніж за 12 годин до наступного прийому.

Модифікації дози.

З метою контролю за побічними реакціями та у випадку підвищеної індивідуальної чутливості до препарату можлива модифікація дози. Зміни дозування – як при збільшенні, так і при зменшенні дози – виконуються поетапно, з «кроком» у 200 мг, враховуючи індивідуальну переносимість препарату, щоб забезпечити належний нагляд за побічними реакціями. Доза Вотрієнту™ не повинна перевищувати 800 мг.

Особливі групи пацієнтів.

Ниркова недостатність.

Дотепер відсутній досвід застосування Вотрієнту™ пацієнтам з тяжкою нирковою недостатністю або пацієнтам, які отримують перитонеальний діаліз або гемодіаліз, тому призначення Вотрієнту™ таким пацієнтам не рекомендується. Ниркова недостатність не повинна мати клінічно значущого впливу на фармакокінетику пазопаніб, враховуючи низький рівень екскреції пазопаніб та його метаболітів через нирки, коригування дози препарату при цьому не потрібне хворим з кліренсом креатиніну ≥ 30 мл/хв (див. розділ «Фармакокінетика»).

Печінкова недостатність.

Безпечність застосування пазопаніб та особливості його фармакокінетики у пацієнтів з існуючою печінковою недостатністю дотепер вивчені недостатньо (див. розділ «Особливості застосування»).

Усім пацієнтам слід зробити печінкові проби щодо порушення функції печінки перед початком та під час лікування пазопанібом. Пацієнтам з порушенням функції печінки легкого та помірного ступеня слід застосовувати пазопаніб з обережністю, а також проводити ретельний контроль переносимості.

Для хворих з незначними змінами печінкових проб, що визначаються як підвищення рівня АЛТ при нормальному рівні білірубіну або як підвищення рівня білірубіну в 1,5 раза вище ВМН незалежно від рівня АЛТ, доза препарату становить 800 мг 1 раз на добу.

У пацієнтів з помірною дисфункцією печінки (загальний білірубін в 1,5-3 рази вищий за ВМН незалежно від рівня АЛТ) дозу Вотрієнту™ необхідно зменшити до 200 мг на добу. Дотепер недостатньо даних про застосування препарату пацієнтам з тяжкою печінковою недостатністю (загальний білірубін більш ніж у 3 рази вищий за ВМН незалежно від рівня АЛТ); у зв'язку з цим призначення Вотрієнту™ таким пацієнтам не рекомендується.

Хворі літнього віку.

Пацієнти віком від 65 років не потребують корекції дози, частоти та способу прийому препарату.

Діти.

Безпека та ефективність застосування Вотрієнту™ дітям дотепер не вивчені (див. розділ «Особливості застосування»).

Передозування.

У клінічних дослідженнях вивчали дози Вотрієнту™ до 2000 мг. В одного з трьох пацієнтів, які отримували препарат у дозах 2000 мг та 1000 мг на добу, спостерігалися підвищена втомлюваність III ступеня тяжкості (дозолімітуюча токсичність) та артеріальна гіпертензія III ступеня відповідно.

Симптоми та ознаки.

Дотепер досвід передозування Вотрієнту™ обмежений.

Лікування.

Специфічного антидоту при передозуванні пазопанібу немає. Застосовують звичайні підтримуючі засоби залежно від клінічних показань. Гемодіаліз навряд чи буде сприяти покращенню елімінації пазопанібу, оскільки цей препарат суттєво не екскретується нирками та значною мірою зв'язується з білками плазми крові.

Побічні реакції.

Нижче наведені побічні реакції відповідно до термінології «система-орган-клас» MedDRA. Для класифікації за частотою були використані такі умовні позначення: дуже часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), рідко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$).

Категорії визначені на підставі абсолютної частоти побічних реакцій за даними клінічних досліджень.

Органи та системи	Частота	
	Нирковоклітинна карцинома	Саркома м'яких тканин
Інфекції та інвазії		
інфекції (з нейтропенією або без неї)* [#]	нечасто	•
інфекції ясен	нечасто	часто
інфекційний перитоніт	нечасто	•
З боку доброякісних новоутворень, злоякісних та неспецифічних (включаючи кісти та поліпи)		
пухлинний біль	нечасто	дуже часто
З боку крові та лімфатичної системи		
нейтропенія	часто	дуже часто
тромбоцитопенія	часто	дуже часто
лейкопенія	часто	дуже часто
тромботична мікроангіопатія (включаючи тромботичну	рідко	нечасто

тромбоцитопенічну пурпуру та гемолітичний уремичний синдром)* [#]		
З боку ендокринної системи		
гіпотиреозидизм [#]	часто	часто
Метаболічні та аліментарні розлади		
зниження апетиту, включаючи анорексію	дуже часто	дуже часто
гіперальбумінемія	•	дуже часто
дегідратація	часто	часто
гіпофосфатемія	часто	•
гіпомагnezіємія	нечасто	нечасто
Психічні розлади		
безсоння	часто	часто
З боку нервової системи		
запаморочення	часто	часто
дисгевзія (включаючи агеvзію та гіпогевзію)	дуже часто	дуже часто
головний біль	дуже часто	дуже часто
летаргія	часто	•
парестезія	часто	нечасто
периферична сенсорна нейропатія	часто	часто
гіпестезія	нечасто	•
ішемічний інсульт [#]	нечасто	•
транзиторні ішемічні атаки [#]	нечасто	•
церебральний інфаркт	нечасто	нечасто
сонливість	нечасто	нечасто
синдром задньої оберненої енцефалопатії/задньої оберненої лейкоенцефалопатії)* [#]	рідко	•
З боку органів зору		
відшарування/розрив сітківки*	нечасто	нечасто
знебарвлення вій	нечасто	•
погіршення зору	часто	часто
З боку серця		
дисфункція серця (дисфункція лівого шлуночка, серцева недостатність, облітеруюча кардіоміопатія) [#]	нечасто	часто
брадикардія	нечасто	часто
інфаркт міокарда [#]	нечасто	нечасто
ішемія міокарда [#]	нечасто	•
поліморфна шлункова тахікардія типу «пірует» (Torsade de pointes) [#]	нечасто	•
З боку судин		
артеріальна гіпертензія [#]	дуже часто	дуже часто
венозні тромбоемболічні ускладнення (включаючи тромбоз глибоких вен, легеневий тромбоз)	часто	часто
припливи	часто	часто

приплив крові до обличчя (почервоніння обличчя)	часто	часто
кровотечі	нечасто	нечасто
гіпертонічний криз	нечасто	•
З боку дихальної системи		
кашель	•	часто
дисфонія	часто	часто
носові кровотечі	часто	часто
легенева емболія [#]	нечасто	•
кровохаркання	часто	нечасто
легеневі кровотечі [#]	нечасто	часто
диспное	часто	часто
пневмоторакс	нечасто	часто
гикавка	•	часто
орофарингеальний біль	•	нечасто
bronхіальна кровотеча	•	нечасто
ринорея	нечасто	нечасто
інтерстиціальне захворювання легенів/пневмоніт* [#]	рідко	рідко
З боку травної системи		
діарея	дуже часто	дуже часто
нудота	дуже часто	дуже часто
блювання	дуже часто	дуже часто
біль у животі	дуже часто	дуже часто
диспепсія	часто	часто
стоматит	часто	дуже часто
метеоризм	часто	часто
здуття живота	часто	часто
сухість у роті	часто	часто
виразки ротової порожнини	часто	•
часті випорожнення	нечасто	•
шлунково-кишкова кровотеча [#]	нечасто	нечасто
шлункова кровотеча	•	нечасто
ректальна кровотеча	нечасто	нечасто
анальна кровотеча	нечасто	часто
перфорація товстої кишки [#]	нечасто	•
кровотечі ротової порожнини	нечасто	часто
фістула шлунково-кишкового тракту [#]	нечасто	нечасто
блювання кров'ю	нечасто	•
випорожнення з домішками крові	нечасто	•
гемороїдальна кровотеча	нечасто	•
перфорація клубової кишки	нечасто	нечасто
мелена	нечасто	нечасто

кровотеча стравоходу	нечасто	нечасто
панкреатит*	нечасто	•
перитоніт	•	нечасто
ретроперитонеальна кровотеча	нечасто	нечасто
кровотеча з верхніх ділянок шлунково-кишкового тракту	нечасто	нечасто
З боку печінки та жовчовивідних шляхів		
порушення печінкової функції	часто	нечасто
гіпербілірубінемія	часто	•
гепатотоксичність	часто	•
жовтяниця	нечасто	•
медикаментозно індуковане ураження печінки	нечасто	•
печінкова недостатність	нечасто	•
З боку шкіри та її похідних		
зміна кольору волосся	дуже часто	дуже часто
висипання	дуже часто	нечасто
алопеція	дуже часто	часто
синдром долонно-підшовної еритродизестезії	дуже часто	нечасто
гіпопігментація шкіри	часто	дуже часто
еритема	часто	часто
свербіж	часто	часто
депігментація шкіри	часто	•
сухість шкіри	часто	часто
гіпергідроз	часто	часто
реакції фоточутливості	нечасто	нечасто
ексфоліативний висип	нечасто	дуже часто
порушення з боку нігтів	нечасто	часто
запалення шкіри	нечасто	часто
висипання везикулярні	нечасто	•
висипання папульозні	нечасто	нечасто
висипання еритематозні	нечасто	•
висипання генералізовані	нечасто	•
висипання макулярні	нечасто	•
висипання сверблячі	нечасто	•
свербіж генералізований	нечасто	•
еритема долонь	нечасто	•
виразки шкіри	•	нечасто
З боку скелетно-м'язової системи та сполучної тканини		
біль у скелетно-м'язовій системі	нечасто	часто
міалгія	часто	часто
м'язові спазми	часто	часто
артралгія	часто	нечасто

З боку нирок та сечовидільної системи		
протеїнурія [#]	дуже часто	нечасто
кровотеча сечовивідного тракту	нечасто	•
З боку репродуктивної системи та молочних залоз		
менорагія	нечасто	нечасто
метрорагія	нечасто	•
вагінальна кровотеча	нечасто	нечасто
Загальні розлади		
підвищена втомлюваність	дуже часто	дуже часто
хібні результати огляду вуха, горла, носа	•	часто
астенія	часто	нечасто
запалення слизової оболонки	часто	нечасто
набряк (периферичний набряк, набряк очей, локалізований набряк та набряк обличчя)	часто	часто
біль у грудях [#]	часто	часто
озноб	нечасто	часто
порушення слизової оболонки	нечасто	•
Дані лабораторних досліджень		
підвищення рівня аланінамінотрансферази [#]	дуже часто	часто
підвищення рівня аспартатамінотрансферази [#]	дуже часто	часто
зменшення маси тіла	часто	дуже часто
зміна рівня холестерину крові	•	часто
підвищення рівня креатиніну крові	часто	•
підвищення рівня білірубіну крові [#]	часто	нечасто
зменшення кількості білих кров'яних клітин, включаючи зменшення рівня нейтрофілів та лейкоцитів	часто	•
зменшення рівня тромбоцитів	нечасто	нечасто
збільшення рівня ліпази крові	часто	•
підвищення артеріального тиску крові	часто	•
збільшення рівня тиреоїдних гормонів	часто	•
збільшення рівня гамма-глутамілтрансферази	часто	часто
збільшення рівня сечовини крові	часто	•
подовження інтервалу QT на електрокардіограмі [#]	нечасто	нечасто
підвищення рівня амілази крові	часто	•
зменшення рівня глюкози крові	нечасто	•
зменшення рівня альбуміну крові	•	часто
зменшення рівня магнію крові	часто	•
підвищення діастолічного тиску крові	нечасто	•
анормальні тести щитовидної залози	нечасто	•
підвищення систолічного тиску крові	нечасто	•
анормальні печінкові проби	часто	•
підвищення рівня печінкових ферментів	нечасто	•

підвищення рівня трансаміназ	нечасто	•
зміна рівня аланінамінотрансферази	•	нечасто
зміна рівня аспартатамінотрансферази	•	нечасто

• Побічна дія не вважається пов'язаною із застосуванням пазопанібуну у пілотному клінічному дослідженні для цього показання.

* Побічна дія за даними постмаркетингового застосування.

#Для докладної інформації див. розділ «Особливості застосування».

У пацієнтів східно-азійського походження частіше спостерігали нейтропенію, тромбоцитопенію та синдром долонно-підшовної еритродизестезії.

Термін придатності. 2 роки.

Умови зберігання.

Зберігати препарат при температурі нижче 30 °С. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 30 таблеток у непрозорому флаконі з поліетилену високої щільності білого кольору з поліпропіленовою кришкою, що має захист від дітей. По 1 флакону в картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. 1. Глаксо Оперейшнс ЮК Лімітед, Велика Британія/
Glaxo Operations UK Limited, United Kingdom.
2. Глаксо Веллком С.А., Іспанія/
Glaxo Wellcome S.A., Spain.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

1. Глаксо Оперейшнс ЮК Лімітед,
Прайорі Стріт, Веа, Хертфордшир, SG12, 0DJ Велика Британія/
Glaxo Operations UK Limited,
Priory Street, Ware, Hertfordshire, SG12 0DJ, United Kingdom

2. Глаксо Веллком С.А.,
Авеніда де Екстремадура 3, 09400 Аранда де Дуеро, Бургос, Іспанія/
Glaxo Wellcome S.A.,
Avenida de Extremadura 3, 09400 Aranda de Duero, Burgos, Spain.