

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування препарату

ВОТРІЄНТ™ (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): іпромелоза, макрогол 400, полісорбат 80, титану діоксид (Е 171); оболонка Opadry Pink YS-1-14762-A (для таблетки 200 мг): іпромелоза, заліза оксид червоний (Е 172), макрогол 400, полісорбат 80, титану діоксид (Е 171).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Фармакотерапевтична група. Антинеопластичні засоби. Інгібітори протеїнкінази.
Код АТС L01X E11.

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.

Спосіб застосування та дози.

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

Вотрієнт слід приймати поза прийомами їжі (принаймні за одну годину до їди або через дві 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 менш 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, що 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 пазопанібу та особливості його фармакокінетики у пацієнтів з існуючою печінковою недостатністю дотепер вивчені недостатньо (див. розділ «Особливості застосування»). Хворим з легкою печінковою недостатністю, що визначається за рівнем аланінамінотрансферази (АЛТ) та білірубіну, дозу препарату змінювати не треба (див. розділ «Фармакологічні властивості»). У пацієнтів з помірною дисфункцією печінки дозу Вотрієнту необхідно знизити 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 верхню межу норми [ВМН] незалежно від рівня АЛТ); у зв'язку з цим призначення Вотрієнту таким пацієнтам не рекомендується.

Хворі літнього віку.

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

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
<i>Інфекції та інвазії</i>		
інфекції (з нейтропенією або без неї)*#	нечасто	☐
інфекції ясен	нечасто	часто
інфекційний перитоніт	нечасто	☐
<i>З боку доброякісних новоутворень, злоякісних та неспецифічних (включаючи кістки та поліпи)</i>		
пухлинна біль	нечасто	дуже часто
<i>З боку крові та лімфатичної системи</i>		
нейтропенія	часто	дуже часто
тромбоцитопенія	часто	дуже часто
лейкопенія	часто	дуже часто
тромботична мікроангіопатія (включаючи тромботичну тромбоцитопенічну пурпуру та гемолітичний уремічний синдром)*#	рідко	нечасто
<i>З боку ендокринної системи</i>		
гіпотиреозидизм#	часто	часто
<i>Метаболічні та аліментарні розлади</i>		
зниження апетиту, включаючи анорексію	дуже часто	дуже часто
гіперальбумінемія	☐	дуже часто
дегідратація	часто	часто
гіпофосфатемія	часто	☐
гіпомагнеземія	нечасто	нечасто
<i>Психічні розлади</i>		
безсоння	часто	часто
<i>З боку нервової системи</i>		
запаморочення	часто	часто
дизгевзія (включаючи агевзію та гіпогевзію)	дуже часто	дуже часто
головний біль	дуже часто	дуже часто
летаргія	часто	☐
парестезія	часто	нечасто
периферична сенсорна нейропатія	часто	часто
гіпоестезія	нечасто	☐

ішемічний інсульт [#]	нечасто	☐
транзиторні ішемічні атаки [#]	нечасто	☐
церебральний інфаркт	нечасто	нечасто
сонливість	нечасто	нечасто
синдром задньої оберненої енцефалопатії/ задньої оберненої лейкоенцефалопатії [#]	рідко	☐
<i>З боку органів зору</i>		
відшарування/розрив сітківки*	нечасто	нечасто
знебарвлення вій	нечасто	☐
погіршення зору	часто	часто
<i>З боку серця</i>		
дисфункція серця (дисфункція лівого шлуночка, серцева недостатність, облітеруюча кардіоміопатія) [#]	нечасто	часто
брадикардія	нечасто	часто
інфаркт міокарда [#]	нечасто	нечасто
ішемія міокарда [#]	нечасто	☐
поліморфна шлунокова тахікардія типу «пірует» (Torsade de pointes) [#]	нечасто	☐
<i>З боку судин</i>		
артеріальна гіпертензія [#]	дуже часто	дуже часто
венозні тромбоемболічні ускладнення (включаючи тромбоз глибоких вен, легеневий тромбоз)	часто	часто
Приливи	часто	часто
прилив крові до обличчя (почервоніння обличчя)	часто	часто
кровотечі	нечасто	нечасто
гіпертонічний криз	нечасто	☐
<i>З боку дихальної системи</i>		
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
орофарингіальний біль	☐	нечасто
бронхіальна кровотеча	☐	нечасто
ринорея	нечасто	нечасто
інтерстиційне захворювання легенів /пневмоніт* [#]	рідко	рідко
<i>З боку травної системи</i>		
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
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
<i>З боку печінки та жовчовивідних шляхів</i>		
порушення печінкової функції	часто	нечасто
гіпербілірубінемія	часто	☐
гепатотоксичність	часто	☐
жовтяниця	нечасто	☐
медикаментозно індуковане ураження печінки	нечасто	☐
печінкова недостатність	нечасто	☐
<i>З боку шкіри та її похідних</i>		
зміна кольору волосся	дуже часто	дуже часто
висипання	дуже часто	нечасто
алопеція	дуже часто	часто
синдром долонно-підшовної еритродизестезії	дуже часто	нечасто
гіпопигментація шкіри	часто	дуже часто
еритема	часто	часто
свербіж	часто	часто
депигментація шкіри	часто	☐
сухість шкіри	часто	часто
гіпергідроз	часто	часто
реакції фоточутливості	нечасто	нечасто
ексфоліативний висип	нечасто	дуже часто
порушення з боку нігтів	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

<i>З боку скелетно-м'язової системи та сполучної тканини</i>		
біль у скелетно-м'язовій системі	нечасто	часто
міальгія	часто	часто
м'язові спазми	часто	часто
артралгія	часто	нечасто
<i>З боку нирок та сечовидільної системи</i>		
протеїнурія [#]	дуже часто	нечасто
кровотеча сечовивідного тракту	нечасто	☐
<i>З боку репродуктивної системи та молочних залоз</i>		
менорагія	нечасто	нечасто
метрорагія	нечасто	☐
вагінальна кровотеча	нечасто	нечасто
<i>Загальні розлади</i>		
підвищена втомлюваність	дуже часто	дуже 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	☐
<i>Дані лабораторних досліджень</i>		
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	часто
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 гамаглутамілтрансферази	часто	часто
збільшення рівня сечовини крові	нечасто	☐
подовження інтервалу QT на електрокардіограмі [#]	нечасто	нечасто
підвищення рівня амілази крові	нечасто	☐
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	нечасто	☐

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

* Побічна дія за даними післямаркетингового застосування.

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

У пацієнтів східно-азіатського походження частіше спостерігали нейтропенію, тромбоцитопенію та синдром долонно-подошовної еритродизестезії

Передозування.

У клінічних дослідженнях вивчалися дози Вотрієнту до 2000 мг/У 1 з 3 пацієнтів, що отримували препарат у дозах 2000 мг та 1000 мг на добу, спостерігалися підвищена втомлюваність 3-го ступеня тяжкості (дозолімітуюча токсичність) та артеріальна гіпертензія 3-го ступеня тяжкості відповідно.

Симптоми та ознаки.

Дотепер досвід передозування Вотрієнту обмежений.

Лікування.

Специфічного антидоту при передозуванні пазопанібу немає. Застосовуються 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.

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 повинен застосовуватися під час вагітності, за винятком випадків, коли потенційна користь від застосування переважає ризик. Якщо Вотрієнт застосовується під час вагітності або якщо пацієнтка завагітніла на фоні прийому даного препарату, необхідно пояснити пацієнтці про потенційну небезпеку препарату для плода. Жінкам дітородного віку слід рекомендувати застосовувати ефективні методи контрацепції.

Період годування груддю.

На сьогодні безпечність застосування Вотрієнту у період годування груддю не досліджена. Не відомо, чи екскретується пазопаніб у грудне молоко людини, тому під час лікування Вотрієнтом необхідно припинити годування груддю.

Діти.

Безпечність та ефективність застосування Вотрієнту у дітей дотепер не вивчені (див. розділ «Особливості застосування»).

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 більше 60 років більший ризик, що АЛТ > 3 ВМН. В абсолютній більшості випадків (понад 90 %) підвищення рівнів трансаміназ будь-якого ступеня тяжкості розвивалося в перші 18 тижнів застосування препарату.

Необхідно визначати сироватковий вміст печінкових ферментів перед початком лікування Вотрієнтом та на 3, 5, 7 та 9 тижні лікування препаратом. Потім контроль слід проводити кожні 4 тижні протягом 3 та 4 місяців лікування, а також за наявності клінічних показань. Після цього слід продовжувати періодичне визначення цих показників.

Для пацієнтів з вихідними (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 знизиться до 1 ступеня або не повернеться до вихідного рівня.

Пацієнти з АЛТ > 8 ВМН мають припинити прийом Вотрієнту, поки рівень цього показника не знизиться до 1 ступеня або не повернеться до вихідного 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 білірубіну > 2 ВМН, потрібно остаточно відмінити Вотрієнт. У таких пацієнтів необхідно проводити моніторинг рівнів цих показників, поки останні не знизяться до 1 ступеня або не повернуться до вихідних значень. Пазопаніб є інгібітором UGT1A1. У пацієнтів із синдромом Жильберта на тлі прийому цього препарату може розвинутиися 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 приводилися 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») і повинно здійснюватися обережно і з ретельним спостереженням.

Окрім рекомендацій, що пацієнтам з легким ступенем печінкової недостатності слід призначати 800 мг Вотрієнту 1 раз на день та хворим з помірною печінковою недостатністю слід зменшувати початкову дозу до 200 мг на день, подальших рекомендацій щодо модифікації дози, базуючись на результатах печінкових тестів для хворих з уже існуючою печінковою недостатністю, поки що не розроблено.

Артеріальна гіпертензія.

Під час клінічних досліджень пазопанібу 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 повідомлялось про випадки синдрому задньої оберненої енцефалопатії / задньої оберненої лейкоенцефалопатії. Синдром може проявлятися головним болем, артеріальною гіпертензією, судомами, летаргією, сплутаністю свідомості, сліпотю 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 зі смертельним наслідком, було повідомлення про розвиток ІЗЛ, щопов'язано з пазопанібом (див. розділ «Побічні реакції»). Слід встановити пильний нагляд за пацієнтами з індикативними симптомами щодо ІЗЛ/пневмоніту та припинити лікування пазопанібом пацієнтів, в яких встановлений розвиток ІЗЛ або пневмоніту.

Порушення функції серця.

У клінічних дослідженнях з пазопанібом спостерігались випадки порушення функції серця, такі як застійна серцева недостатність та зменшення фракції викиду лівого шлуночка. В рандомізованому клінічному дослідженні лікування хворих на нирковоклітинну карциному пазопанібом в порівнянні 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 пазопаніб, в порівнянні з 11% (42/369) пацієнтів групи сунітиніб. 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 суб'єктів дослідження, які проходили післявихідні вимірювання, спостерігалось у 11 % (16/142) у групі, що отримувала Вотрієнт, порівняно з 5 % (2/40) у групі, що отримувала плацебо. У 14 з 16 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 вихідний рівень фракції викиду лівого шлуночка та контролювати його потім.

Подовження інтервалу QT і поліморфна шлуночкова тахікардія типу «niruet» (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) в 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 вивчався 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.

Гіпотиреоїдизм.

Під час клінічних досліджень щодо вивчення Вотрієнту були випадки розвитку гіпотиреоїдизму 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 повідомлялось про випадки пневмотораксу (див. розділ «Побічні реакції»). Під час лікування пазопанібом пацієнтів слід ретельно обстежувати на наявність ознак та симптомів пневмотораксу.

Інфекції.

Повідомлялось 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 смертності. Безпечної та ефективної комбінації доз цих препаратів встановити не вдалося. Вотрієнт не призначений для застосування у комбінації з цими препаратами.

Ювенільна токсичність 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 застосовується під час вагітності або якщо пацієнтка завагітніла під час лікування цим препаратом, необхідно інформувати пацієнтку про потенційну небезпеку препарату для плода. Жінкам дітородного віку слід рекомендувати запобігати вагітності під час лікування пазопанібом (див. розділ «Вагітність та період годування груддю»).

Взаємодії.

Слід уникати сумісного застосування з сильними інгібіторами CYP3A4, Р-глікопротеїном (Р-gp) або білком резистентності раку молочної залози (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 інгібування CYP3A4, Р-gp або BCRP.

При сумісному застосуванні з кетоконазолом спостерігались 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.

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

Дотепер не проводилося 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, повинен враховуватися клінічний статус хворого та профіль побічних реакцій Вотрієнту.

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 пазопаніб у мікросомах печінки людини опосередкований переважно ферментом CYP3A4 за незначної участі CYP1A2 та CYP2C8. У зв'язку з цим інгібітори та індуктори CYP3A4 можуть змінювати метаболізм пазопаніб.

Інгібітори CYP3A4, P-гр, білок резистентності раку молочної залози (BCRP): пазопаніб є субстратом для CYP3A4, P-гр та BCRP.

В результаті одночасного застосування пазопаніб (400 мг 1 раз на добу) з сильним CYP3A4 та P-гр інгібітором кетоконазолом (400 мг 1 раз на добу) протягом 5 днів поспіль збільшуються середні значення AUC та C_{max} пазопаніб на 66 % та 45 % відповідно у порівнянні із застосуванням пазопаніб (400 мг 1 раз на добу протягом 7 днів) окремо. AUC та C_{max} пазопаніб збільшуються меншою мірою пропорційно збільшенню дози у межах від 50 мг до 2000 мг. Тому в результаті зменшення дози пазопаніб до 400 мг 1 раз на добу у присутності сильного CYP3A4 інгібітора у більшості пацієнтів системна експозиція пазопаніб буде подібна до такої, що спостерігається після застосування 800 мг пазопаніб 1 раз на добу окремо. Однак у деяких пацієнтів системна експозиція пазопаніб буде вищою за ту, що спостерігається при застосуванні 800 мг пазопаніб окремо.

Одночасне застосування із Вотрієнтом інших сильних інгібіторів CYP3A4 (наприклад таких, як ітраконазол, кларитроміцин, атазанавір, індинавір, нефазодон, нельфінавір, ритонавір, саквінавір, телітроміцин, вориконазол) може збільшувати концентрацію пазопаніб. Грейпфрутовий сік також може зумовлювати підвищення концентрацій пазопаніб у плазмі крові.

Призначення 1500 мг лапатиніб, що є субстратом та слабким інгібітором CYP3A4, переносників білка резистентності раку молочної залози [Breast Cancer Resistance Protein BCRP] та глікопротеїну Р разом із 800 мг Вотрієнту зумовило підвищення рівнів $AUC_{(0-24)}$ і C_{max} пазопаніб приблизно на 50-60 % порівняно із застосуванням лише 800 мг Вотрієнту. Одночасне застосування Вотрієнту та інгібітору CYP3A4, переносників BCRP та глікопротеїну Р (Pgp), такого як лапатиніб, призводить до збільшення концентрацій пазопаніб у плазмі крові.

Слід уникати сумісного застосування пазопаніб з сильними інгібіторами CYP3A4. Якщо немає клінічно прийнятної альтернативи сильному інгібітору CYP3A4 слід зменшувати дозу пазопаніб 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-гр слід уникати, або в таких випадках рекомендовано підбирати для супутньої терапії альтернативні лікарські засоби – з відсутньою або мінімальною здатністю інгібувати P-гр.

Індуктори CYP3A4

Індуктори CYP3A4, такі як рифампіцин, можуть знижувати концентрацію пазопаніб в плазмі крові. Рекомендовано підбирати для супутньої терапії альтернативні лікарські засоби – з відсутньою або мінімальною індукуючою дією на цей фермент.

Вплив Вотрієнту на субстрати CYP

Дослідження *in vitro* з печінковими мікросомами людини показали, що пазопаніб інгібує CYP-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 CYP3A4 людини. Клінічні фармакологічні дослідження, в яких Вотрієнт призначався по 800 мг 1 раз на добу, показали, що Вотрієнт не має клінічно значущого впливу на фармакокінетику кофеїну (маркерний субстрат CYP1A2), варфарину (маркерний субстрат CYP2C9) або омепразолу (маркерний

субстрат CYP2C19) в онкологічних пацієнтів. Вотрієнт зумовлює збільшення середньої AUC та $C_{\max}$ мідазоламу (маркерний субстрат CYP3A4) приблизно на 30 %, а також підвищення на 33-64 % співвідношення концентрації декстрометорфану до концентрації його активного метаболіту дексторфану у сечі після перорального прийому декстрометорфану (маркерний субстрат CYP2D6). Комбіноване застосування Вотрієнту по 800 мг 1 раз на добу та паклітакселу (субстрат CYP3A4 та CYP2C8) 80 мг/м² 1 раз на тиждень призводить до підвищення AUC та $C_{\max}$ паклітакселу в середньому на 26 % та 31 % відповідно.

Вплив Вотрієнту на інші ензими та транспортні білки

Дослідження *in vitro* також продемонстрували, що пазопаніб є потенційним інгібітором транспортних білків UGT1A1 та OATP1B1 з IC_{50} (50-процентна максимальна інгібуюча концентрація) на рівні 1,2 та 0,79 мкмоль/мл відповідно. 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 верхньої межі норми спостерігалось у 126 із 896 пацієнтів (14 %), які не приймали статини, порівняно з 11 із 41 пацієнта (27 %), які супутньо приймали симвастатин. Якщо у хворого, який як супутній препарат приймає симвастатин, виникне збільшення рівня АЛТ, слід керуватися рекомендаціями з дозування Вотрієнту та припинити застосування симвастатину (див. розділ «Особливості застосування»). Даних стосовно оцінки ризику сумісного застосування Вотрієнту та альтернативних статинів недостатньо.

Вплив їжі на Вотрієнт

Застосування Вотрієнту разом із їжею з високим або низьким вмістом жирів зумовлює збільшення його AUC та $C_{\max}$ приблизно в 2 рази. Через це Вотрієнт повинен призначатися 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 пазопаніб з езомепразолом зменшує біодоступність пазопаніб приблизно на 40 % (AUC та $C_{\max}$), тому слід уникати застосування пазопаніб разом з лікарськими засобами, що підвищують рН шлунка. У разі необхідності сумісного застосування з інгібітором протонного насоса рекомендується дозу пазопаніб приймати 1 раз на день без їжі ввечері разом з інгібітором протонного насоса. У разі необхідності сумісного застосування з антагоністом H_2 -рецептора рекомендується дозу пазопаніб 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.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Вотрієнт є засобом для перорального застосування, потужним багатомішеним 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 IC_{50} 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, ангіогенез у тварин у різних експериментальних моделях та ріст множинних ксенотрансплантатів пухлини людини у тварин.

Фармакокінетика.

Абсорбція

Пазопаніб всмоктується з медіаною часу, необхідного до досягнення максимальної концентрації препарату у крові, від 2 до 4 годин після перорального прийому препарату. Щоденний прийом препарату зумовлює зростання AUC в 1,23-4 рази. При збільшенні дози Вотрієнту понад 800 мг відповідне зростання AUC та $C_{\max}$ відсутнє.

Системне всмоктування пазопанібу зростає, якщо він приймається 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 повинен призначатися принаймні за 1 годину до прийому їжі або через 2 години після нього (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Застосування однієї подрібненої таблетки пазопанібу 400 мг збільшувало $AUC_{(0-72)}$ на 46 % та $C_{\max}$ приблизно в 2 рази і зменшувало $t_{\max}$ приблизно на 1,5 години порівняно з прийомом цілої таблетки препарату. Ці дані свідчать про те, що біодоступність пазопанібу 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 пазопанібу 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 пазопаніб є субстратом для глікопротеїну P (Pgp) та білка резистентності раку молочної залози [Breast Cancer Resistance Protein, BCRP].

Метаболізм

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

Елімінація

Пазопаніб 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.

Фармацевтичні характеристики.

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.

Термін придатності. 2 роки.

Умови зберігання.

Зберігати препарат при температурі нижче 30 °C. 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.

Виробники. Глаксо Оперейшнс ЮК Лімітед, Велика Британія/

Glaxo Operations UK Limited, United Kingdom.

Глаксо Веллком С.А., Іспанія/

Glaxo Wellcome S.A., Spain.

Місцезнаходження. Глаксо Оперейшнс ЮК Лімітед.

Прайорі Стріт, Веа, SG12 0DJ, Велика Британія/

Glaxo Operations UK Limited.

Priory Street, Ware, SG12 0DJ, United Kingdom.

Глаксо Веллком С.А., Аранда де Дуєро, 09400 Бургос, Іспанія/

Glaxo Wellcome S.A., Aranda de Duero, 09400 Burgos, Spain.