Инструкция по применению
Вотриент таблетки покрытые оболочкой 200мг N30

Характеристики

Форма выпуска: Таблетки
Страна: Россия
Производитель: Новартис Фарма
Порядок отпуска: по рецепту
Действующее вещество: Пазопаниб
Количество в упаковке: 30
Дозировка действующего вещества: 200 мг



Описание

Противоопухолевое средство, ингибитор протеинтирозинкиназы

Действующее вещество

Пазопаниб

Состав

пазопаниба гидрохлорид 216.7 мг, что соответствует содержанию пазопаниба 200 мг Вспомогательные вещества: карбоксиметилкрахмал натрия - 21.2 мг, магния стеарат - 2.1 мг, повидон К30 - 16 мг, целлюлоза микрокристаллическая - 64.1 мг. Состав пленочной оболочки: опадрай® розовый YS-1-14762-A - 9.6 мг (гипромеллоза - 5.66 мг, титана диоксид - 2.98 мг, макрогол 400 - 0.77 мг, полисорбат 80 - 0.1 мг, краситель железа оксид красный - 0.09 мг).

Форма выпуска

Таблетки

Фармакокинетика

Всасывание Пазопаниб всасывается, достигая Cmax, в среднем, через 2-4 ч после приема внутрь. Ежедневный прием приводит к 1-, 2-, 3, 4-кратному увеличению AUC. При ежедневном приеме 800 мг пазопаниба значение AUC и Cmax составляло 1.037 ч×мкг/мл и 58.1 мкг/мл (эквивалентно 132 мкМ), соответственно. Существенного

увеличения AUC и Cmax не наблюдалось при повышении дозы пазопаниба более 800 мг. Системная экспозиция пазопаниба увеличивалась при приеме с пищей. Назначение пазопаниба с пищей с высоким и низким содержанием жира приводит приблизительно к 2-кратному увеличению AUC и Cmax. Таким образом, пазопаниб следует принимать, по меньшей мере, за 1 ч до или через 2 ч после приема пищи. Назначение 400 мг пазопаниба в виде раскрошенной таблетки вызывает увеличение AUC(0-72) и Cmaxприблизительно в 2 раза и вызывает уменьшение Tmax приблизительно на 1.5 часа по сравнению с назначением целой таблетки. Данные результаты показывают, что биодоступность и степень абсорбции пазопаниба при пероральном приеме увеличивается при приеме раскрошенной таблетки по сравнению с целой таблеткой. Поэтому из-за такой возможности повышенного воздействия таблетки пазопаниба не следует измельчать. Распределение Связывание пазопаниба с белками плазмы крови in vivo составляло более 99% вне зависимости от концентрации в диапазоне 10-100 мкг/мл. Данные in vitro позволяют предполагать, что пазопаниб является субстратом для Р-гликопротеина (P-gp) и белка резистентности рака молочной железы (BCRP). Метаболизм Исследования in vitro показали, что метаболизм пазопаниба опосредован преимущественно изоферментом CYP3A4, а также в незначительной степени CYP1A2 и CYP2C8. Выведение Пазопаниб выводится медленно со средним значением T1/2 30.9 ч после приема в рекомендованной дозе 800 мг. Выведение осуществляется, в основном, кишечником, при этом только менее 4% принятой дозы выводится почками. Фармакокинетика у особых групп пациентов Пациенты с нарушением функции почек Выведение пазопаниба не зависит от клиренса креатинина (30–150 мл/мин). Нарушение функции почек не должно повлиять на системное воздействие пазопаниба, поэтому пациентам с клиренсом креатинина ⩾ 30 мл/мин коррекции дозы не требуется. Пациенты с нарушением функции печени У пациентов с легким нарушением функции печени (нормальная концентрация билирубина при повышении активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) любой степени или повышение концентрации билирубина до 1,5 × верхней границы нормы (ВГН), независимо от уровня АЛТ) после однократной дозы пазопаниба 800 мг один раз в сутки средние значения (Cmax30,9 мкг/мл, интервал 12,5–47,3 и AUC(0-24)841,8 мкг × ч/мл, интервал 600,4–1078) сопоставимы со средними значениями у пациентов с нормальной функцией печени (Cmax49,4 мкг/мл, интервал 17,1–85,7 и AUC(0-24)888,2 мкг × ч/мл, интервал 345,5–1482). Максимальная переносимая доза пазопаниба у пациентов с умеренным нарушением функции печени (повышение концентрации билирубина > 1,5 × до 3 × ВГН, независимо от уровня АЛТ) составляла 200 мг один раз в сутки. Средние значения Cmax(22,4 мкг/мл, интервал 6,4–32,9) и AUC(0-24)(350,0 мкг × ч/мл, интервал 131,8–487,7) после приема 200 мг пазопаниба один раз в сутки у пациентов с умеренным нарушением функции печени составляли приблизительно 45 % и 39 %,

соответственно, от средних значений у пациентов с нормальной функцией печени после приема препарата в дозе 800 мг один раз в сутки. Недостаточно данных о пациентах с тяжелым нарушением функции печени(концентрация общего билирубина> 3 × ВГН, независимо от уровня АЛТ), поэтому не рекомендовано применять пазопаниб у этих пациентов.

Показания

лечение распространенного почечно-клеточного рака, лечение распространенной саркомы мягких тканей (кроме гастроинтестинальных стромальных опухолей и липосаркомы) у пациентов, ранее получавших химиотерапию.

Способ применения и дозы

Рекомендуемая доза препарата Вотриент составляет 800 мг внутрь 1 раз/сут. Вотриент следует принимать не менее чем за 1 ч до или через 2 ч после приема пищи. Таблетки следует проглатывать целиком, не нарушая их целостности (не разламывать, не разжевывать). Пропущенные дозы восполнять не следует, если до приема очередной дозы осталось менее 12 ч. Подбор дозы В зависимости от индивидуальной переносимости суточная доза препарата может быть уменьшена или увеличена с шагом 200 мг, при этом максимальная суточная доза не должна превышать 800 мг. Особые группы пациентов Безопасность и эффективность применения препарата у детей не установлены. Коррекции режима дозирования и частоты приема у пациентов в возрасте старше 65 лет не требуется. В связи с низкой степенью выведения пазопаниба и его метаболитов почками, почечная недостаточность не имеет клинически значимого влияния на фармакокинетику пазопаниба, поэтому у пациентов с КК ⩾30 мл/мин коррекция режима дозирования не требуется. Опыт применения Вотриента у пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени или у пациентов, находящихся на перитонеальном диализе или гемодиализе, отсутствует, поэтому применение Вотриента у таких пациентов не рекомендуется. Безопасность применения и фармакокинетика пазопаниба у пациентов с уже имеющимися нарушениями функции печени полностью не установлены. Пациентам с легким нарушением функции печени, установленным по значениям АЛТ и билирубина, коррекции дозы не требуется. У пациентов с печеночной недостаточностью средней степени тяжести следует снизить дозу Вотриента до 200 мг/сут. Данных о применении пазопаниба у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью (концентрация общего билирубина >3×ВГН при любом уровне АЛТ) недостаточно, поэтому применение Вотриента у таких пациентов не рекомендуется.

Противопоказания

тяжелая печеночная недостаточность (в связи с недостаточностью данных), тяжелая почечная недостаточность (в связи с недостаточностью данных), детский возраст (в связи с недостаточностью данных), беременность, период грудного вскармливания, повышенная чувствительность к пазопанибу или любому другому компоненту препарата. С осторожностью следует применять у пациентов с печеночной недостаточностью легкой и средней степени тяжести, заболеваниями ЖКТ, заболеваниями сердечно-сосудистой системы (включая артериальную гипертензию, удлинение интервала QT, желудочковую тахикардию типа "пируэт" в анамнезе, у пациентов, принимающих антиаритмические средства и препараты, удлиняющие интервал QT), цереброваскулярными заболеваниями, артериальными тромбозами, нарушениями функции щитовидной железы, у пациентов из группы повышенного риска кровотечений.

Применение при беременности и кормлении грудью

Препарат противопоказан при беременности и в период лактации (грудного вскармливания).

Побочные действия

Безопасность пазопаниба при лечении распространенного почечно-клеточного рака (ПКР) оценивалась в ходе рандомизированного, двойного слепого, плацебо-контролируемого многоцентрового исследования. Пациенты с распространенным и /или метастатическим ПКР были рандомизированы на 2 группы, получавшие пазопаниб в дозе 800 мг 1 раз/сут (n=290) и плацебо (n=145). Безопасность пазопаниба при лечении саркомы мягких тканей (СМТ) оценивалась в ходе рандомизированного, двойного слепого, плацебо-контролируемого многоцентрового исследования. Пациенты с распространенной СМТ (n=369), получавшие ранее терапию антрациклинами либо не подлежащие терапии антрациклинами, были рандомизированы в 2 группы, получавшие пазопаниб в дозе 800 мг 1 раз/сут (n=246) и плацебо (n=123). Нежелательные реакции перечислены в таблице 1 в соответствии с поражением органов и систем органов и частотой встречаемости. Частота встречаемости определяется следующим образом:очень часто (≥1/10), часто (≥1/100 и Таблица 1. Побочные реакции Распространенный почечно-клеточный рак Саркома мягких тканей Инфекционные и паразитарные заболевания Инфекции (с или без нейтропении) нечасто нечасто Инфекции десен • часто Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы) Боли в новообразованиях • очень часто Со стороны системы кроветворения Нейтропения часто очень часто Тромбоцитопения часто очень часто Лейкопения часто очень часто

Со стороны эндокринной системы Гипотиреоз* часто часто Повышение активности тиреотропных гормонов в крови часто • Снижение концентрации глюкозы в крови нечасто • Со стороны нервной системы Головокружение часто очень часто Бессонница • часто Геморрагический инсульт нечасто • Гипестезия нечасто • Периферическая сенсорная нейропатия нечасто часто Парестезия часто нечасто Заторможенность часто • Слабость часто нечасто Сонливость часто • Дисгевзия (расстройство вкуса) часто очень часто Головная боль очень часто очень часто Нарушение мозгового кровообращения нечасто • Ишемический инсульт* нечасто нечасто Транзиторная ишемическая атака (преходящее нарушение мозгового кровообращения)* часто • Синдром обратимой задней энцефалопатии редко редко Со стороны сердца Нарушения сердечной деятельности (такие как снижение фракции выброса левого желудочка и хроническая сердечная недостаточность)* нечасто часто Брадикардия (протекает бессимптомно)** очень часто очень часто Инфаркт миокарда* нечасто часто Ишемия миокарда часто • Удлинение интервала QT* часто часто Желудочковая тахикардия типа «пируэт» (torsade de pointes)* нечасто • Дисфункция сердца нечасто часто Со стороны сосудов Кровоизлияние в головной мозг* нечасто нечасто Носовое кровотечение часто часто Желудочно-кишечное кровотечение* нечасто нечасто Пищеводное кровотечение нечасто нечасто Гематурия часто нечасто Артериальная гипертензия* очень часто очень часто Легочное кровотечение* нечасто часто Венозные тромбоэмболические осложнения* нечасто часто Забрюшинное кровотечение нечасто нечасто Ректальное кровотечение нечасто нечасто Тромботическая микроангиопатия (в т.ч. тромботическая тромбоцитопеническая пурпура и гемолитико-уремический синдром) редко редко Кровотечение из полости рта нечасто часто Геморроидальное кровотечение нечасто • Анальное кровотечение • часто Приливы часто часто Гипертонический криз нечасто • Со стороны дыхательной системы Кашель • очень часто Дисфония часто часто Диспноэ (одышка) • очень часто Пневмоторакс • часто Ринорея • нечасто Боли в ротоглотке • нечасто Икота • часто Кровохарканье нечасто нечасто Легочная эмболия нечасто • Бронхиальное кровотечение • нечасто Нарушения со стороны обмена веществ Анорексия очень часто очень часто Снижение массы тела часто очень часто Снижение аппетита очень часто очень часто Обезвоживание • часто Со стороны пищеварительной системы Метеоризм часто часто Язвенный стоматит нечасто • Частое опорожнение кишечника нечасто • Кровавая рвота нечасто • Гематохезис нечасто • Перфорация подвздошной кишки нечасто нечасто Мелена нечасто нечасто Панкреатит нечасто нечасто Перитонит нечасто нечасто Кровотечение из верхних отделов желудочно-кишечного тракта нечасто нечасто Желудочно-кишечное кровотечение нечасто нечасто Боль в животе очень часто очень часто Анорексия очень часто очень часто Диарея очень часто очень часто Диспепсия часто часто Перфорация желудка или кишечника* нечасто • Образование желудочных и/или кишечных свищей* нечасто нечасто

Наружный брюшной свищ нечасто нечасто Повышение активности липазы*** часто • Тошнота очень часто очень часто Стоматит часто очень часто Рвота очень часто очень часто Сухость слизистой оболочки полости рта • часто Со стороны печени и желчевыводящих путей Гепатотоксичность нечасто • Желтуха нечасто • Печеночная недостаточность нечасто • Гепатит нечасто • Повышение активности АЛТ очень часто часто Повышение активности АСТ очень часто часто Нарушение функции печени часто нечасто Гипербилирубинемия часто нечасто Со стороны кожи и подкожной клетчатки Воспаление кожи • часто Алопеция часто очень часто Эксфолиация кожи нечасто • Генерализованный зуд нечасто • Сухость кожи часто часто Эксфолиативная сыпь • очень часто Депигментация волос очень часто очень часто Обесцвечивание ресниц нечасто • Поражение ногтей • часто Пальмарно-плантарная эритродизэстезия (ладонно-подошвенный синдром) часто очень часто Подошвенная эритема нечасто • Язвы кожи • нечасто Фоточувствительность нечасто нечасто Гипергидроз часто часто Сыпь часто нечасто Везикулярная сыпь нечасто • Папулезная сыпь нечасто нечасто Эритематозная сыпь нечасто • Генерализованная сыпь нечасто • Макулярная сыпь нечасто • Зудящая сыпь нечасто • Зуд часто нечасто Эритема часто часто Гиперемия нечасто часто Депигментация кожи часто очень часто Гипопигментация кожи часто очень часто Со стороны мочевыделительной системы Протеинурия* часто нечасто Со стороны костно-мышечной системы Скелетно-мышечная боль • очень часто Мышечный спазм часто часто Артралгия очень часто очень часто Миалгия часто очень часто Со стороны половых органов и молочной железы Менорргия нечасто нечасто Метроррагия нечасто • Влагалищное кровотечение нечасто нечасто Лабораторные и инструментальные данные Изменение концентрации холестерина крови • часто Повышение концентрации креатинина в крови часто • Повышение концентрации мочевины в крови нечасто • Гиперальбуминемия • очень часто Гипофосфатемия нечасто • Гипомагниемия нечасто нечасто Повышение активности ГГТ часто часто Изменение активности гормонов щитовидной железы нечасто • Общие расстройства и нарушения в месте введения Воспаление слизистой оболочки часто нечасто Отек (периферические отеки, локальные отеки, отеки глаз, лица) часто часто Астения очень часто нечасто Боль в грудной клетке* часто очень часто Озноб • часто Повышенная утомляемость очень часто очень часто Периферический отек • очень часто Снижение остроты зрения • часто

Передозировка

В клинических исследованиях пазопаниб применялся в дозах до 2000 мг. Симптомы: дозолимитирующая токсичность (повышенная утомляемость 3 степени) и артериальная гипертензия 3 степени наблюдались у 1 из 3 пациентов, принявших 2000 мг и 1000 мг пазопаниба в сутки, соответственно. Возможно усиление описанных выше побочных реакций. Лечение: проведение симптоматической терапии. Вследствие высокой степени связывания пазопаниба с белками плазмы его выведение при гемодиализе незначительно.

Взаимодействие с другими препаратами

Индукторы или ингибиторы изофермента CYP3A4 На основании данных исследований in vitro можно полагать, что окислительный метаболизм пазопаниба в микросомах печени человека протекает, в основном, при участии изофермента CYP3A4, с незначительным вкладом CYP1A2 и CYP2C8. Таким образом, ингибиторы и индукторы изофермента CYP3A4 могут изменять метаболизм пазопаниба. Ингибиторы изофермента CYP3A4, P-gp и BCRP Пазопаниб является субстратом для изофермента CYP3A4, P-gp и BCRP. Одновременное применение пазопаниба (400 мг 1 раз/сут) с мощным ингибитором изофермента CYP3A4 и P-gp, кетоконазолом (400 мг 1 раз/сут) последовательно в течение 5 дней приводило к 66% и 45%-ному повышению средних значений AUC(0-24) и Cmax пазопаниба, соответственно, по сравнению с применением пазопаниба без сопутствующих препаратов (400 мг 1 раз/сут в течение 7 дней). При повышении дозы в диапазоне от 50 мг до 2000 мг препарата величины Cmax и AUC пазопаниба возрастали в меньшей степени, чем пропорционально дозе. Таким образом, у большинства пациентов после снижения дозы пазопаниба до 400 мг 1 раз/сут в присутствии мощных ингибиторов изофермента CYP3A4 наблюдаются величины экспозиции, аналогичные таковым, как после введения пазопаниба без сопутствующих препаратов в дозе 800 мг 1 раз/сут. Однако у некоторых пациентов величина системной экспозиции к пазопанибу при этом может оказаться более значительной, чем наблюдаемая после введения пазопаниба без сопутствующих препаратов в дозе 800 мг. Совместное применение пазопаниба с другими мощными ингибиторами изофермента CYP3A4 (такими как итраконазол, кларитромицин, атазанавир, индинавир, нефозадон, нелфинавир, ритонавир, саквинавир, телитромицин и вориконазол) может приводить к повышению концентрации пазопаниба. Грейпфрутовый сок также может увеличивать концентрацию пазопаниба. Применение 1500 мг лапатиниба-субстрата и слабого ингибитора изофермента CYP3A4, P-gp и BCRP - с 800 мг пазопаниба приводит к увеличению примерно на 50–60% средних величин AUC(0-24) и Cmax пазопаниба по сравнению с применением одного пазопаниба в дозе 800 мг. Совместное применение пазопаниба с

ингибиторами изофермента CYP3A4, P-gp и BCRP (например, лапатиниб) приводит к повышению концентрации пазопаниба в плазме. Одновременное применение с мощным P-gp или BCRP ингибиторами может изменить экспозицию и распределение пазопаниба, в т.ч. числе распределение в ЦНС. Следует избегать одновременного применения пазопаниба с мощным ингибитором изофермента CYP3A4. Если клинически приемлемой альтернативы мощному ингибитору изофермента CYP3A4 не имеется, доза пазопаниба должна быть снижена до 400 мг/сут на весь период применения сопутствующей терапии. В случае развития нежелательных явлений, связанных с лекарственными препаратами, может рассматриваться возможность дальнейшего снижения дозы. Следует избегать совместного применения препарата с мощными ингибиторами P-gp, либо применять альтернативные препараты, не обладающие или обладающие минимальным ингибирующим действием на P-gp. Индукторы изофермента CYP3A4 Индукторы изофермента CYP3A4, например рифампицин, могут уменьшать плазменную концентрацию пазопаниба. Одновременное применение с мощным P-gp или BCRP индукторами может изменить экспозицию и распределение пазопаниба, в т.ч. распределение в ЦНС. Рекомендуется выбор альтернативных препаратов, не обладающих или обладающих минимальной ингибирующей активностью в отношении изофермента CYP3A4. Влияние пазопаниба на субстраты цитохрома P450 В исследованиях in vitro микросом печени человека было доказано, что пазопаниб ингибирует изоферменты CYP1A2, 3A4, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 и 2E1. Способность к индукции изофермента CYP3A4 у человека была продемонстрирована в исследованиях in vitro с использованием человеческого X-рецептора прегнана (PXR). В исследованиях фармакологических свойств пазопаниба, где препарат применялся в дозе 800 мг 1 раз/сут, было показано, что пазопаниб не имеет клинически значимого влияния на фармакокинетику кофеина (субстрат CYP1A2), варфарина (субстрат CYP2C9) или омепразола (субстрат CYP2C19) у пациентов со злокачественными новообразованиями. Пазопаниб приводил к увеличению средних значений AUC и Cmax мидазолама (субстрат CYP3A4) примерно на 30% и повышению на 33-64% соотношения концентраций декстрометорфана и декстрорфана в моче после приема внутрь декстрометорфана (субстрат CYP2D6). Совместное применение пазопаниба в дозе 800 мг 1 раз/сут и паклитаксела в дозе 80 мг/м2 (субстрат CYP3A4 и CYP2C8) 1 раз в неделю приводило, в среднем, к увеличению AUC и Cmax паклитаксела на 26% и 31% соответственно. Одновременное применение пазопаниба с субстратами изоферментов CYP3A4, 2D6, 2C8 с узким терапевтическим диапазоном не рекомендуется. Влияние пазопаниба на другие ферменты и транспортные белки Исследования in vitro также показали, что пазопаниб является мощным ингибитором UGT1A1 и OATP1B1 с подавляющей дозой (IC50) 1.2 мкМ и 0.79 мкМ соответственно. Пазопаниб может повышать концентрации лекарственных препаратов, выведение которых осуществляется в основном при

участии UGT1A1 и OATP1B1. Одновременное применение пазопаниба и симвастатина Одновременное применение пазопаниба и симвастатина увеличивает частоту повышения активности АЛТ. В объединенной популяции пациентов, участвовавших в исследованиях при монотерапии пазопанибом, о повышении активности АЛТ>3×ВГН сообщалось у 126 из 895 (14%) пациентов, которые не принимали статин, и у 11 из 41 (27%) пациентов, одновременно принимавших симвастатин (p = 0.038). Если у пациента, одновременно принимающего симвастатин, повышается активность АЛТ, следует выполнить рекомендации по дозированию пазопаниба и отменить симвастатин. Данных для оценки риска одновременного применения альтернативных статинов и пазопаниба недостаточно. Влияние приема пищи на фармакокинетику пазопаниба Прием пазопаниба вместе с насыщенной или бедной жирами пищей приводит к примерно двукратному увеличению AUC и Cmax препарата. Лекарственные препараты, которые повышают pH желудочного сока Одновременное применение пазопаниба и эзомепразола снижает биодоступность пазопаниба приблизительно на 40% (AUC и Cmax). Следует избегать одновременного применения пазопаниба с лекарственными препаратами, которые повышают pH желудочного сока. При необходимости одновременного применения ингибитора протонной помпы (ИПП) рекомендуется принимать дозу пазопаниба вне приема пищи, 1 раз/сут вечером, одновременно с ИПП. При необходимости одновременного применения антагониста H2-рецепторов, пазопаниб следует принимать вне приема пищи, как минимум, за 2 ч до или, по меньшей мере, через 10 ч после приема антагониста H2-рецепторов. Пазопаниб следует принимать, по меньшей мере, за 1 ч до или через 2 ч после применения антацидов короткого действия. Рекомендации по одновременному применению ИПП и антагонистов H2-рецепторов основаны на физиологических особенностях человеческого организма.

Особые указания

Влияние на функцию печени При применении Вотриента отмечены случаи развития печеночной недостаточности (повышение активности АЛТ, АСТ и концентрации билирубина), включая случаи с летальным исходом. В большинстве случаев отмечалось изолированное повышение активности АЛТ и АСТ, не сопровождавшееся одновременным повышением активности ЩФ или концентрации билирубина. Необходимо проводить мониторинг активности печеночных ферментов перед назначением Вотриента и, как минимум, 1 раз в 4 недели или чаще (по клиническим показаниям) в течение, как минимум, первых 4 месяцев лечения. Периодический мониторинг следует проводить и по истечении первых 4 месяцев. Данные указания касаются пациентов с исходными значениями общего билирубина ⩽ 1.5×ВГН, а также значениями активности АЛТ и АСТ⩽ 2×ВГН. Пациенты с изолированным повышением

активности АЛТ выше ВГН в 3-8 раз могут продолжать прием Вотриента, при этом следует еженедельно мониторировать показатели функции печени до тех пор, пока активность АЛТ не снизится до 1-й степени токсичности или до исходного значения. Пациентам с повышением активности АЛТ>8×ВГН следует прервать прием Вотриента до снижения активности АЛТ до 1-й степени токсичности или до исходного значения. Если потенциальная польза возобновления приема Вотриента превышает риск развития гепатотоксичности, то прием Вотриента может быть возобновлен в уменьшенной дозе до 400 мг 1 раз/сут под еженедельным контролем показателей функции печени в течение 8 недель. При последующих приемах Вотриента, в случае повторного повышения активности АЛТ>3×ВГН, Вотриент следует полностью отменить. У пациентов с повышением активности АЛТ>3×ВГН и одновременным повышением концентрации билирубина >2×ВГН Вотриент следует полностью отменить. Пациенты должны находиться под наблюдением врача до снижения активности АЛТ до 1-й степени токсичности или до исходного значения. Пазопаниб является ингибитором UGT1A1. У пациентов с синдромом Жильбера может возникать непрямая (неконъюгированная) гипербилирубинемия легкой степени. Пациентам только с непрямой гипербилирубинемией легкой степени, имеющим синдром Жильбера, или с подозрением на его наличие, с повышением активности АЛТ>3×ВГН препарат назначают также, как пациентам с изолированным повышением активности АЛТ. Одновременное применение пазопаниба и симвастатина увеличивает риск повышения активности АЛТ и требует особой осторожности и тщательного наблюдения. Пациентам с умеренным нарушением функции печени рекомендовано снижать начальную дозу пазопаниба до 200 мг/сут. Дополнительные рекомендации по коррекции дозы в процессе лечения на основании результатов печеночных тестов у пациентов с уже имеющимся нарушением функции печени отсутствуют. Артериальная гипертензия При лечении пазопанибом наблюдались повышение АД и случаи гипертонического криза. Перед назначением пазопаниба следует добиться адекватного контроля АД. Не позднее 1 недели после начала лечения пазопанибом следует проводить мониторинг АД и, при необходимости, проводить гипотензивную терапию, при этом снижение дозы или перерыв в приеме пазопаниба должны быть клинически обоснованы. Артериальная гипертензия (систолическое давление ⩾ 150 мм рт.ст. или диастолическое давление ⩾ 100 мм рт.ст.) возникает в начале курса лечения (примерно в 40% случаев к 9-му дню и в 90% случаев в течение первых 18 недель). В случае появления признаков гипертонического криза или в случае тяжелой артериальной гипертензии или постоянно повышенных значений АД (140/90 мм рт. ст.), резистентных к гипотензивным средствам и снижению дозы пазопаниба, пазопаниб следует отменить. Синдром обратимой задней энцефалопатии (СОЗЭ) /обратимый лейкоэнцефалопатический синдром (ЛЭПС) При применении пазопаниба сообщалось о возникновении СОЗЭ/ЛЭПС. СОЗЭ/ЛЭПС проявляется следующими

симптомами: головная боль, артериальная гипертензия, судороги, сонливость, спутанность сознания, слепота, другие нарушения зрения и неврологические нарушения. Сообщалось о случаях с летальным исходом. Пазопаниб следует отменить у пациентов с СОЗЭ/ЛЭПС. Нарушения функции сердца В ходе клинических исследований были зарегистрированы следующие нарушения функции сердца: хроническая сердечная недостаточность, снижение фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ). Хроническая сердечная недостаточность была отмечена у 3 из 240 пациентов (1.0%) в 3-й фазе клинического исследования СМТ. В данных клинических исследованиях снижение ФВЛЖ у пациентов, проходивших обследование после исходного этапа исследования, было отмечено в 11% случаев (16/142) в группе, получавшей пазопаниб, по сравнению с 5% (2/40) - в группе плацебо. 14 из 16 пациентов в группе, получавшей пазопаниб, страдали от сопутствующей артериальной гипертензии, которая могла способствовать ухудшению сердечной функции у предрасположенных пациентов (например, получавших ранее терапию антибиотиками антрациклина) за счет повышения постнагрузки. Необходимо проводить мониторинг и своевременную коррекцию АД с применением сочетания антигипертензивной терапии и подбора дозы пазопаниба (отмена и повторное назначение терапии уже в меньшей дозе, исходя из клинической ситуации). Следует тщательно выявлять у пациентов клинические признаки застойной сердечной недостаточности. У пациентов с риском развития нарушения сердечной деятельности рекомендуется определять исходную ФВЛЖ, а также проводить регулярные повторные измерения ФВЛЖ. Удлинение интервала QT и желудочковая тахикардия типа "пируэт" При применении пазопаниба отмечались случаи удлинения интервала QT и желудочковой тахикардии типа "пируэт". У пациентов, имеющих в анамнезе удлинение интервала QT, принимающих антиаритмические и другие препараты, удлиняющие интервал QT, а также у пациентов с заболеваниями сердца, которые могут осложняться нарушениями ритма, рекомендуется применять пазопаниб в условиях периодического контроля ЭКГ и концентрации электролитов (кальций, магний, калий). Артериальный тромбоз Зарегистрированы случаи инфаркта миокарда, стенокардии, ишемического инсульта и преходящей ишемии головного мозга. Сообщалось о случаях с летальным исходом. Пазопаниб должен назначаться с осторожностью пациентам с повышенным риском возникновения артериального тромбоза или с артериальным тромбозом в анамнезе. Пазопаниб не изучался у пациентов, у которых эти события наблюдались в течение предшествующих 6 месяцев. Таким образом, решение о назначении пазопаниба следует принимать индивидуально на основании оценки соотношения риск/польза. Венозные тромбоэмболические осложнения В ходе клинических исследований были зарегистрированы случаи венозных тромбоэмболических осложнений, включая венозный тромбоз и фатальную эмболию легочной артерии. Частота развития этих

событий была выше в популяции с СМТ (5%) в сравнении с популяцией с ПКР (2%). Тромботическая микроангиопатия В ходе клинических исследований пазопаниба (где пазопаниб использовался в качестве монотерапии, в комбинации с бевацизумабом и в комбинации с топотеканом) были зарегистрированы случаи тромботической микроангиопатии. Пазопаниб следует отменить у пациентов с тромботической микроангиопатией. Восстановление последствий тромботической микроангиопатии наблюдалось после отмены препарата. Кровотечения В связи с тем, что при применении пазопаниба зарегистрированы случаи кровотечений (в т.ч. с летальным исходом), пациентам, у которых отмечались эпизоды кровохарканья, внутричерепные или желудочно-кишечные кровотечения в течение последних 6 месяцев Вотриент следует назначать с осторожностью. Перфорация и образование свищей ЖКТ Отмечались случаи перфорации ЖКТ и формирования свищей. Сообщалось о случаях с летальным исходом. В связи с этим Вотриент следует назначать с осторожностью пациентам с повышенным риском перфорации ЖКТ и формирования свищей. Заживление ран Исследования влияния пазопаниба на заживление ран не проводились. Поскольку ингибиторы VEGFR могут ухудшать заживление ран, пазопаниб следует отменить как минимум за 7 дней перед плановым оперативным вмешательством. Решение о возобновлении лечения пазопанибом после операции следует принимать на основании клинической оценки адекватности заживления послеоперационной раны. Вотриент следует отменить у пациентов с расхождением краев раны. Гипотиреоз Рекомендуется профилактический мониторинг функции щитовидной железы. Протеинурия На фоне терапии пазопанибом отмечены случаи возникновения протеинурии. Рекомендуется периодический мониторинг динамики протеинурии у таких пациентов. В случае развития почечного синдрома пазопаниб следует отменить. Инфекции Имеются сообщения о серьезных инфекциях (с нейтронением или без нее), в некоторых случаях с летальным исходом. Сочетание с другими видами системной противоопухолевой терапии Клинические исследования применения пазопаниба в сочетании с пеметрекседом (немелкоклеточный рак легкого) и лапатинибом (рак шейки матки) были прекращены досрочно в связи с ростом токсических проявлений и/или смертности. В связи с этим установить безопасную и эффективную дозу при применении данных комбинаций не удалось. В настоящее время пазопаниб не показан для применения в сочетании с другими противоопухолевыми препаратами. Взаимодействия Следует избегать одновременного применения с мощными ингибиторами изофермента CYP3A4 или P-gp в связи с риском повышения экспозиции к пазопанибу. Рекомендуется рассмотреть возможность одновременного применения пазопаниба с альтернативными лекарственными препаратами, которые либо не влияют, либо оказывают минимальное влияние на изофермент CYP3A4 или P-gp. Пневмоторакс В клинических исследованиях применения пазопаниба при распространенной саркоме мягких

тканей наблюдались случаи пневмоторакса. Пациентов, получающих лечение пазопанибом, следует тщательно наблюдать в отношении возникновения признаков и симптомов пневмоторакса. Репродуктивная токсичность Доклинические исследования на животных показали репродуктивную токсичность. Пациентке необходимо разъяснить потенциальный риск для плода. Женщинам детородного возраста рекомендуется избегать наступления беременности во время лечения пазопанибом. Использование в педиатрии Поскольку механизм действия пазопаниба может способствовать развитию выраженных нарушений роста и созревания органов в период раннего постнатального развития (по данным доклинических исследований), пазопаниб не следует назначать детям в возрасте до 2 лет. Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами Влияние пазопаниба на способность управлять автотранспортом не изучалось. Учитывая фармакологические свойства препарата, влияния на деятельность такого рода не ожидается. Следует принимать во внимание общее состояние пациента и профиль побочного действия препарата.