

УТВЕРЖДЕНА
Приказом председателя Комитета
контроля медицинской и
фармацевтической деятельности
Министерства здравоохранения и
социального развития
Республики Казахстан
от «30» мая 2016 г.
№ N002172, N002173

**Инструкция по медицинскому применению
лекарственного средства
Вотриент**

Торговое название

Вотриент

Международное непатентованное название

Пазопаниб

Лекарственная форма

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 200 мг и 400 мг

Состав

Одна таблетка содержит

активное вещество - пазопаниба гидрохлорида 216,70 мг или 433,40 мг
(эквивалентно пазопанибу 200 мг и 400 мг),

<i>вспомогательные вещества:</i>	200 мг	400 мг
целлюлоза микрокристаллическая	64,10 мг	128,10 мг
повидон К30	16,00 мг	32,00 мг
натрия крахмала гликолят	21,20 мг	42,40 мг
магния стеарат	2,10 мг	4,20 мг

состав оболочки:

<i>Опадрай® розовый YS-1-14762-A</i>	9,60 мг	
титана диоксид (E171)	2,98 мг	
гипромеллоза	5,66 мг	
макрогол/полиэтиленгликоль (ПЭГ) 400	0,77 мг	
полисорбат 80	0,10 мг	
железа оксид красный (E172)	0,09 мг	
<i>Опадрай® белый YS-1-7706-G</i>		19,20 мг
титана диоксид (E171)		6,00 мг
гипромеллоза		11,47 мг
макрогол/ПЭГ 400		1,54 мг
полисорбат 80		0,19 мг

Описание

Таблетки 200 мг: Капсуловидные таблетки, покрытые пленочной оболочкой розового цвета, с гравировкой «GS JT» на одной стороне и гладкие с другой стороны.

Таблетки 400 мг: Капсуловидные таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета, с гравировкой «GS UHL» на одной стороне и гладкие с другой стороны.

Фармакотерапевтическая группа

Противоопухолевые препараты. Ингибиторы протеинкиназы. Пазопаниб.
Код АТХ L01XE11

Фармакологические свойства

Фармакокинетика

Всасывание

Пазопаниб всасывается, достигая максимальных концентраций (C_{max}), в среднем, через 2-4 часа после приема внутрь. Ежедневный прием приводит к 1,23-4-кратному увеличению площади под фармакокинетической кривой «концентрация-время» (AUC). При приеме 800 мг пазопаниба значение AUC и C_{max} составляло 650 ± 500 ч*мкг/мл и 19 ± 13 мкг/мл, соответственно и достигалось в среднем через 3,5 часа. Существенного увеличения AUC и C_{max} 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 C_{max} . В связи с чем, пазопаниб следует принимать, по меньшей мере, за 1 час до или через 2 часа после приема пищи.

Назначение 400 мг пазопаниба в измельченном виде приводит к увеличению AUC на 46 % и C_{max} – в два раза и снижает период полувыведения в два раза по сравнению с приемом целой таблетки. Во избежание усиления действия препарата, таблетки пазопаниба измельчать не следует.

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 периода полувыведения 30,9 часов после приема в рекомендованной дозе 800 мг. Выведение осуществляется, в основном, кишечником, при этом только менее 4 % принятой дозы выводится почками.

Пациенты с нарушением функции почек

У пациентов с клиренсом креатинина ≥ 30 мл/мин коррекция дозы не требуется.

Пациенты с нарушением функции печени

Данные по фармакокинетике показали, что у пациентов с легкой степенью печеночной недостаточности коррекция дозы пазопаниба не требуется, так как показатели AUC и C_{\max} схожи с показателями пациентов с нормальной функцией печени.

При печеночной недостаточности средней степени тяжести клиренс пазопаниба снижался приблизительно на 50 % по сравнению с пациентами, не страдающими печеночной недостаточностью. Максимальная доза пазопаниба для пациентов с печеночной недостаточностью средней степени тяжести составляет 200 мг в сутки.

Пазопаниб не применяется у пациентов с тяжелой степенью печеночной недостаточности.

Пазопаниб не рекомендуется пациентам с острым нарушением функции печени (определено, как более чем трехкратное повышение уровня общего билирубина, независимо от уровня АЛТ).

Фармакодинамика

Механизм действия

Пазопаниб является активным, влияющим на многие рецепторы-мишени, ингибитором тирозинкиназы для приема внутрь.

Пазопаниб является ингибитором множества тирозинкиназ, в том числе тирозинкиназы рецептора эндотелиального фактора роста-1, 2, 3 (VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3), рецептора фактора роста тромбоцитов альфа и бета (PDGFR- α и PDGFR- β), рецептора фактора клеточного роста (c-Kit) со значениями IC_{50} 10, 30, 47, 71, 84 и 74 нмоль соответственно. *In vitro* пазопаниб ингибирует лиганд-индуцируемое автофосфорилирование рецепторов VEGFR-2, c-Kit и PDGFR- β . *In vivo* пазопаниб ингибирует VEGF-индуцируемое фосфорилирование VEGFR-2, ангиогенез и рост некоторых человеческих опухолевых ксенотрансплантатов.

Показания к применению

- лечение взрослых пациентов с распространенным почечно-клеточным раком в качестве препарата первой линии и пациентов, предварительно получавших цитотиновую терапию в связи с прогрессированием заболевания

- лечение взрослых пациентов с определенными подтипами распространенной саркомы мягких тканей, у которых отмечалось прогрессирование заболевания в течение 12 месяцев после начала

(нео)адьювантной терапии или у взрослых пациентов, предварительно получавших стандартную химиотерапию по поводу метастатической саркомы мягких тканей.

Эффективность и безопасность определялась только для отдельных гистологических подтипов саркомы мягких тканей.

Способ применения и дозы

Лечение Вотриентом должно назначаться врачом, имеющим опыт применения противоопухолевых препаратов.

Взрослые

Рекомендуемая доза препарата Вотриент для лечения почечно-клеточного рака или саркомы мягких тканей составляет 800 мг внутрь один раз в сутки. Вотриент следует принимать не менее чем за один час до или через два часа 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 часов.

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

Дети

Безопасность и эффективность применения препарата у детей и подростков до 18 лет не установлены.

Пациенты пожилого возраста

Коррекции режима дозирования у пациентов в возрасте старше 65 лет не требуется.

Пациенты с нарушением функции почек

Принимая во внимание низкую степень выведения пазопаниба и его метаболитов почками, маловероятно, что почечная недостаточность имеет клинически значимое влияние на фармакокинетику пазопаниба, поэтому коррекции режима дозирования не требуется.

Опыт применения препарата Вотриент у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью или у пациентов, находящихся на перитонеальном диализе или гемодиализе, отсутствует, поэтому применение Вотриента у таких пациентов не рекомендуется.

У пациентов с клиренсом креатинина ≥ 30 мл/мин коррекция дозы не требуется.

Пациенты с нарушением функции печени

Рекомендации по подбору дозы пациентам с нарушениями функции печени основаны на изучении фармакокинетики пазопаниба у пациентов с различной степенью печеночной недостаточности. У пациентов с легкой или средней степенью печеночной недостаточности Вотриент следует назначать с осторожностью и проводить тщательный мониторинг

переносимости препарата. У пациентов с легкой степенью печеночной недостаточности рекомендуется принимать 800 мг Вотриента один раз в сутки при нормальных показателях билирубина и разных уровнях повышения АЛТ, либо при увеличении билирубина (> 35 % прямого билирубина) до 1,5 раз выше нормы вне зависимости от уровня АЛТ. Снижение суточной дозы до 200 мг рекомендуется у пациентов со средней степенью печеночной недостаточности (показатель билирубина выше в 1,5-3 раза от нормы вне зависимости от уровня АЛТ).

Вотриент не рекомендуется применять у пациентов с тяжелой степенью печеночной недостаточности (общий билирубин больше чем в 3 раза превышает нормальные показатели).

Побочные действия

Краткие результаты исследования безопасности препарата

Безопасность и переносимость пазопаниба оценивалась у 1149 пациентов с распространенным почечно-клеточным раком (ПКР), и у 382 пациентов с саркомой мягких тканей (СМТ).

При исследованиях ПКР или СМТ были выявлены следующие наиболее важные серьезные побочные реакции: транзиторная ишемическая атака, ишемический инсульт, миокардиальная ишемия, инфаркт миокарда и церебральный инфаркт, дисфункция сердца, перфорация и образование свищей ЖКТ, удлинение интервала QT, легочные кровотечения, кровотечения желудочно-кишечного тракта и внутримозговое кровоизлияние. Зарегистрировано < 1 % пациентов, испытавших побочные реакции. Другие важные серьезные побочные реакции, выявленные в исследованиях СМТ, включали в себя венозные тромбоэмболические осложнения, дисфункцию левого желудочка и пневмоторакс.

Рассмотренные случаи летального исхода, которые, возможно, были связаны с применением пазопаниба, включали желудочно-кишечное кровотечение, легочное кровотечение/кровохарканье, нарушение функции печени, перфорацию кишечника и ишемический инсульт.

Следующие наиболее распространенные побочные реакции любой степени были выявлены, по крайней мере, у 10 % пациентов в ходе исследований ПКР и СМТ: диарея, изменение цвета волос, гипопигментация кожи, эксфолиативная сыпь, артериальная гипертензия, тошнота, головная боль, усталость, отсутствие аппетита, рвота, дисгевзия, стоматит, снижение веса, боль, повышение уровня аланинаминотрансферазы и аспаратамино-трансферазы.

Нежелательные явления перечислены в зависимости от частоты встречаемости: *очень часто* ($\geq 1/10$), *часто* ($\geq 1/100$ и $< 1/10$), *нечасто* ($\geq 1/1000$ и $< 1/100$), *редко* ($\geq 1/10\ 000$ и $< 1/1000$), *очень редко* ($< 1/10\ 000$, включая отдельные случаи). Категории частоты были сформированы на основании клинических исследований, постмаркетингового наблюдения и спонтанных сообщениях при приеме препарата.

Пациенты с почечно-клеточным раком

Очень часто

- снижение аппетита, извращение вкуса
- головная боль
- повышение артериального давления
- тошнота, рвота, диарея, боли в области живота
- изменение цвета волос
- выпадение волос
- утомляемость
- кожные высыпания
- пальмарно-плантарная эритродизестезия (ладонно-подошвенный синдром)
- вздутие живота
- протенинурия
- повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), гиперальбуминемия

Часто

- тромбоцитопения, нейтропения, лейкопения, лимфоцитопения
- гипотиреоз
- головная боль, головокружение
- повышение артериального давления
- бессонница
- вялость, парестезии
- периферическая сенсорная нейропатия
- нечеткое зрение
- приливы, гиперемия
- венозные тромботические осложнения
- носовое кровотечение
- дисфония, сухость во рту
- стоматит, в т.ч. язвенный стоматит
- диспепсия, метеоризм, нарушение функции печени
- сыпь, алопеция
- нарушение целостности кожных покровов, эритема, зуд, повышенная сухость кожных покровов, гипергидроз
- миалгия, мышечные спазмы
- астения
- воспаление слизистых оболочек
- отеки
- боль в грудной клетке
- одышка
- кровохарканье
- снижение массы тела
- гипофосфатемия
- обезвоживание
- повышение уровня креатинина в плазме крови
- гипербилирубинемия

- повышение активности липазы
- повышение амилазы в сыворотке крови
- повышение активности гормонов, стимулирующих деятельность щитовидной железы
- повышение активности гамма-глутамилтрансферазы
- повышение активности печеночных ферментов, повышение уровня мочевины в крови
- понижение количества лейкоцитов в сыворотке крови

Нечасто

- инфекционные заболевания (с нейтропенией или без)
- снижение концентрации магния в крови
- гипоастения
- гипестезия
- сонливость
- транзиторная ишемическая атака (преходящее нарушение мозгового кровообращения)
- острое нарушение мозгового кровообращения
- ишемический инсульт
- отслоение сетчатки, разрыв сетчатки
- брадикардия, нарушение сердечной деятельности, инфаркт миокарда, ишемия, удлинение интервала QT
- гипертонический криз
- изменение цвета ресниц
- кровотечения
- ринорея
- пневмоторакс
- легочная эмболия, легочное кровотечение
- язвы ротовой полости, инфекционные поражения десен
- панкреатит
- повышенная перистальтика тонкого кишечника
- ротовые кровотечения, эзофагальное кровотечение, желудочно-кишечное кровотечение, забрюшинное кровоизлияние, ректальное кровотечение
- перфорация желудочно-кишечного тракта, образование желудочно-кишечных свищей, наружный брюшной свищ
- мелена
- частое опорожнение кишечника
- перитонит
- токсический гепатит, желтуха, печеночная недостаточность, гепатит
- меноррагия, метроррагия, вагинальные кровотечения
- фоточувствительность, везикулярная сыпь, папулезная сыпь, макулезная сыпь, эритематозная сыпь, зудящая сыпь, генерализованная сыпь, генерализованный зуд, подошвенная эритема, изъязвление кожных покровов
- нарушения со стороны слизистых оболочек
- поражение ногтей, шелушение кожи

- боли в новообразованиях
- боли в костях и мышцах
- озноб
- увеличение уровня мочевины в крови
- повышение активности трансаминазы и амилазы в сыворотке крови
- снижение концентрации глюкозы в сыворотке крови
- повышение диастолического или систолического артериального давления
- нарушение функции щитовидной железы
- повышение диастолического артериального давления
- повышение систолического артериального давления
- отклонения в пробах печеночных ферментов

Редко

- тромботическая микроангиопатия (в том числе тромботическая тромбоцитопеническая пурпура и гемолитический уремический синдром)
- задняя обратимая энцефалопатия/задний реверсивный лейкоэнцефалопатический синдром
- интерстициальная болезнь легких/пневмонит

Нейтропения, тромбоцитопения, пальмарно-плантарная эритродизестезия (ладонно-подошвенный синдром) чаще наблюдались у пациентов, восточно-азиатского происхождения.

Пациенты с саркомой мягких тканей

Очень часто

- онкологические боли (боли в новообразованиях)
- тромбоцитопения, нейтропения, лейкопения
- снижение аппетита, извращение вкуса
- гиперальбуминемия
- головная боль
- повышение артериального давления
- стоматит, тошнота, рвота, диарея, боли в области живота
- депигментация кожи, изменение цвета волос
- эксфолиативная сыпь
- утомляемость
- снижение массы тела

Часто

- гингивит (инфекционные поражения десен)
- гипотиреоз
- дегидратация
- бессонница
- периферическая нейропатия
- головокружение
- расстройство зрения (нечеткое зрение)
- нарушение сердечной деятельности, нарушение сердечной функции по левожелудочковому типу, брадикардия, венозные тромбозы
- приливы, гиперемия
- кровохарканье, носовые кровотечения

- икота, дисфония, одышка, кашель, пневмоторакс, легочные кровотечения
- метеоризм, вздутие живота, сухость во рту, диспепсия
- ротовые кровотечения, анальные кровотечения
- алопеция, дерматит, пальмарно-плантарная эритродизестезия, повышенная сухость кожных покровов, гипергидроз, патологии ногтевой пластины
- зуд, эритема
- мышечные боли, миалгия, мышечный спазм, артралгия
- протеинурия
- вагинальные кровотечения, меноррагии
- отеки
- боли в грудной клетке, озноб
- нарушения со стороны ЛОР-органов
- повышение АЛТ, АСТ, гамма-глутамилтрансферазы и холестерина

Нечасто

- тромботическая микроангиопатия (в том числе тромботическая тромбоцитопеническая пурпура и гемолитический уремический синдром)
- сонливость
- парестезии
- инсульт
- инфаркт миокарда
- инсульт
- геморрагии
- боли в горле, орофарингеальная боль
- бронхиальные кровотечения, ринорея, кровохарканье, интерстициальная болезнь легких/пневмонит
- эзофагальные кровотечения, желудочно-кишечные кровотечения, ректальные кровотечения, кишечные фистулы (в т.ч. наружный брюшной свищ), желудочные кровотечения, кровотечения из верхних отделов желудочно-кишечного тракта, забрюшинное кровотечение, мелена
- перфорация подвздошной кишки, перитонит
- изменение показателей печеночных проб
- изъязвление кожных покровов
- сыпь, образование папул, реакции фоточувствительности, пальмарно-плантарная эритродизестезия (ладонно-подошвенный синдром)
- вагинальные кровотечения, меноррагии
- протеинурия
- артралгия
- воспаление слизистых оболочек
- астения
- нарушение функции печени, повышение уровня билирубина, АСТ, АЛТ
- гипомагниемия
- тромбоцитопения
- удлинение интервала QT на электрокардиограмме

Редко

- интерстициальная болезнь легких/пневмонит

Нейтропения, тромбоцитопения, пальмарно-плантарная эритродизестезия (ладонно-подошвенный синдром) чаще наблюдались у пациентов, восточно-азиатского происхождения.

Противопоказания

- повышенная чувствительность к пазопанибу или любому другому составному компоненту препарата
- тяжелая печеночная недостаточность (в связи с недостаточностью данных)
- тяжелая почечная недостаточность (в связи с недостаточностью данных)
- детский и подростковый возраст до 18 лет (в связи с недостаточностью данных)
- беременность и период лактации

Лекарственные взаимодействия

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 ингибиторы

Пазопаниб является субстратом для CYP3A4, P-gp и BCRP.

Совместное применение Вотриента (400 мг однократно в день) с мощными ингибиторами изофермента CYP3A4 и P-gp ингибиторами (кетоконазол в дозе 400 мг в сутки) на протяжении 5 дней показало увеличение AUC и C_{max} на 66 % и 45 % соответственно по сравнению с приемом исключительно пазопаниба в дозе 400 мг на протяжении 7 дней. После перехода с данной комбинированной терапии на прием пазопаниба в дозе 800 мг один раз в сутки фармакотерапевтические параметры AUC и C_{max} были схожи.

Совместное применение с другими мощными ингибиторами изофермента CYP3A4 (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 Вотриента приводит к увеличению примерно на 50-60 % средних величин $AUC_{(0-24)}$ и C_{max} пазопаниба по сравнению с применением одного Вотриента в дозе 800 мг. Совместное применение Вотриента с ингибиторами изофермента CYP3A4, P-gp и BCRP (например, лапатиниб) приводит к повышению плазменной концентрации пазопаниба, а P-gp и BCRP могут также влиять на распределение пазопаниба в центральной нервной системе.

Таким образом, следует избегать совместного применения препарата с мощными ингибиторами изофермента CYP3A4, либо следует применять альтернативные препараты, не обладающие или обладающие минимальным ингибирующим действием на изофермент CYP3A4.

В случае необходимости совместного применения Вотриента с мощными ингибиторами изофермента CYP3A4 следует снизить дозу Вотриента до 400 мг в сутки. Необходимо обратить внимание на побочные реакции, возникающие в процессе приема препаратов, и в случае возникновения препарат-индуцированных нежелательных явлений, рассмотреть возможность снижения дозы пазопаниба.

Следует избегать совместного применения препарата с мощными ингибиторами P-гр или VCRP, либо применять альтернативные препараты, не обладающие или обладающие минимальным ингибирующим действием на P-гр и VCRP.

Индукторы изофермента CYP3A4, P-гр и VCRP

Индукторы изофермента CYP3A4, например рифампицин, могут уменьшать плазменную концентрацию пазопаниба. Индукторы P-гр и VCRP могут также влиять на распределение пазопаниба в центральной нервной системе. Рекомендуется выбор альтернативных препаратов, не обладающих или обладающих минимальной ингибирующей активностью в отношении изофермента CYP3A4.

Влияние Вотриента на другие субстраты цитохрома P450

В исследованиях *in vitro* микросом печени человека было доказано, что пазопаниб ингибирует ферменты цитохрома 1A2, 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 один раз в сутки, 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 C_{max} мидазолама (субстрат CYP3A4) примерно на 30 % и повышению на 33-64 % соотношения концентраций декстрометорфана и дексторфана в моче после приема внутрь декстрометорфана (субстрат CYP2D6).

Совместное применение 800 мг пазопаниба один раз в сутки и паклитаксела 80 мг/м² (субстрат CYP3A4 и CYP2C8) один раз в неделю приводило, в среднем, к повышению AUC и C_{max} паклитаксела на 26 % и 31 % соответственно.

Нельзя исключить ингибирование P-гр и VCRP пазопанибом в желудочно-кишечном тракте, в связи с чем совместный прием Вотриента и данным препаратов должен назначаться с осторожностью

In vitro пазопаниб ингибирует транспортный полипептид органических анионов (OATP1B1). Нельзя исключить влияние пазопанибана фармакокинетику субстрата OATP1B1 (статины).

Симвастатин

Совместное применение Вотриента и симвастатина может привести к повышению уровня АЛТ. Если у пациента при сопутствующем приеме симвастатина увеличился уровень АЛТ, прием симвастатина необходимо отменить.

Также необходимо соблюдать осторожность при назначении Вотриента с другими статинами (аторвастатин, флувастатин, правастатин, розувастатин), так как недостаточно данных по их влиянию на уровень АЛТ и воздействию пазопаниба на их фармакокинетику.

Другие препараты

Вотриент не рекомендуется применять в комбинации с бевацизумабом и топотеканом.

Следует избегать сопутствующего лечения мощными ингибиторами CYP3A4, Р-гликопротеином (P-gp) или белком резистентности рака молочной железы (BCRP) в связи с риском повышения экспозиции к пазопанибу. Необходимо рассмотреть возможность выбора альтернативных сопутствующих лекарственных средств, которые не имеют или имеют минимальный потенциал для ингибирования CYP3A4, P-GP или BCRP.

Следует избегать сопутствующего лечения индукторами CYP3A4 из-за риска снижения экспозиции к пазопанибу.

Наблюдались случаи гипергликемии в ходе сопутствующей терапии кетоконазолом.

Следует с осторожностью принимать пазопаниб одновременно с субстратами уридиндифосфат-глюкуронозилтрансферазы 1A1 (UGT1A1) (например, иринотекан), так как пазопаниб является ингибитором UGT1A1.

Влияние приема пищи на фармакокинетику пазопаниба

Прием Вотриента вместе с насыщенной и бедной жирами пищей приводит к примерно двукратному увеличению AUC и C_{max} препарата. Таким образом, Вотриент необходимо принимать как минимум за час или через 2 часа после еды.

Лекарственные препараты, которые повышают pH желудочного сока

Одновременное применение пазопаниба и эзомепразола снижает биодоступность пазопаниба приблизительно на 40 % (AUC и C_{max}). 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 часа до или, по меньшей мере, через 10 ч после приема антагониста H₂-рецепторов. Пазопаниб следует принимать, по меньшей мере, за 1 час до или через 2 часа 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, включая случаи с летальным исходом.

Прием пазопаниба пациентами с легкой или умеренной печеночной недостаточностью следует проводить с осторожностью и под тщательным контролем. 800 мг пазопаниба один раз в день – это рекомендуемая доза для пациентов с легкими нарушениями печеночных проб в сыворотке крови (определяется как нормальный показатель билирубина и любая степень повышения АЛТ или как повышение показателя билирубина до 1,5 x ВГН, независимо от значения АЛТ). Пациентам с умеренным нарушением функции печени (повышение показателя билирубина > 1,5 до 3 x ВГН независимо от значений АЛТ) рекомендуется сниженная доза пазопаниба 200 мг один раз в день. Пазопаниб не рекомендуется пациентам с тяжелым нарушением функции печени (общий билирубин > 3 x ВГН, независимо от любого уровня АЛТ). У таких пациентов, имеющих показатели, которые считаются недостаточными для получения клинически значимого эффекта, концентрация при дозе 200 мг заметно снижается, хотя и сильно варьируется.

В клинических исследованиях пазопаниба наблюдалось увеличение сывороточных трансаминаз (АЛТ, аспартатаминотрансферазы [АСТ]) и билирубина. В большинстве случаев отмечалось изолированное повышение активности АЛТ и АСТ, не сопровождавшееся одновременным повышением активности щелочной фосфатазы или концентрации билирубина. Пациенты старше 60 лет имеют повышенный риск увеличения АЛТ от умеренной (> 3 x ВГН) до тяжелой степени (> 8 x ВГН).

Необходимо проводить мониторинг активности «печеночных» ферментов перед назначением Вотриента и, как минимум, один раз в 3, 5, 7 и 9 недель 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 $\leq 1,5$ x верхнюю границу нормы (ВГН), а также АЛТ и АСТ ≤ 2 x ВГН.

- Пациенты с изолированным повышением активности АЛТ выше верхней границы нормы 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 степени токсичности или до исходного значения.

- Пациентам с повышением активности АЛТ > 8 x ВГН следует прервать прием Вотриента до снижения активности АЛТ до 1 степени токсичности или до исходного значения. Если потенциальная польза возобновления приема Вотриента перевешивает риск развития гепатотоксичности, то прием Вотриента может быть возобновлен в уменьшенной дозе до 400 мг один раз в сутки под еженедельным контролем показателей функции печени в течение 8 недель. При последующих приемах Вотриента в случае повторного повышения активности АЛТ > 3 x ВГН, Вотриент следует полностью отменить.

- У пациентов с повышением активности АЛТ > 3 x ВГН и одновременным повышением концентрации билирубина > 2 x ВГН, необходимо оценить процентное соотношение фракций билирубина до 1 степени токсичности или до исходного значения. Пазопаниб является ингибитором тирозинкиназы. Незначительная, косвенная (неконъюгированная) гипербилирубинемия может вызвать у пациентов синдром Жильбера. Если у пациентов развивается таковой синдром и прямой билирубин превышает 35 % от общего билирубина, препарат Вотриент следует полностью отменить.

Совместное применение Вотриента с симвастатином увеличивает риск повышения уровня АЛТ, в связи с чем, необходим тщательный мониторинг и осторожность при комбинированной терапии.

Артериальная гипертензия

При лечении Вотриентом наблюдались явления артериальной гипертензии и гипертонического криза. Перед назначением Вотриента следует добиться адекватного контроля АД. Следует начинать мониторинг АД сразу по мере назначения Вотриента (не позднее, чем через неделю после начала терапии) и, при необходимости, проводить гипотензивную терапию в сочетании со снижением дозы Вотриента.

Артериальная гипертензия (систолическое давление ≥ 150 или диастолическое давление ≥ 100 мм рт ст) возникает в начале курса лечения (в 40 % случаев к 9-му дню и в 90 % случаев в течение первых 18 недель). В случае тяжелой артериальной гипертензии, резистентной к гипотензивным средствам, или при появлении признаков гипертонического криза, Вотриент следует отменить.

Синдром задней обратимой энцефалопатии / синдром задней обратимой лейкоэнцефалопатии (PRES/RPLS)

Развитие синдрома задней обратимой энцефалопатии/синдрома задней обратимой лейкоэнцефалопатии (PRES/RPLS) было отмечено на фоне приема Вотриента, который проявлялся в виде головной боли, гипертензии, судорог, вялости, спутанности сознания, слепоты и других визуальных и неврологических нарушений, которые могут приводить к летальному исходу. Необходимо временно приостановить прием Вотриента при развитии PRES/RPLS.

Интерстициальная болезнь легких/Пневмонит

Имеются сообщения о ИБЛ (вплоть до летального исхода), связанные с приемом пазопаниба. Необходим мониторинг пациентов для выявления респираторных симптомов, свидетельствующих об ИБЛ или пневмоните и прекращения применения препарата Вотриент в случае развития у пациентов ИБЛ или пневмонита.

Нарушение работы сердца/сердечная недостаточность

Необходимо оценить соотношение пользы и риска перед началом приема Вотриента у пациентов с существующей сердечной дисфункцией. Безопасность применения и фармакокинетика пазопаниба у пациентов с умеренной и тяжелой формами сердечной недостаточности или со снижением фракции выброса левого желудочка (СФВЛЖ) ниже нормы не изучалась.

В клинических исследованиях были зафиксированы случаи нарушения работы сердца, такие как застойная сердечная недостаточность и сниженная фракция выброса левого желудочка (СФВЛЖ). Застойная сердечная недостаточность отмечалась у 3 из 240 пациентов (1%), снижение фракции выброса левого желудочка – у 11% (16/142) в группе, принимающей пазопаниб, против 5% (2/40) в группе плацебо.

Факторами риска являются сопутствующая гипертензия и предварительное лечение антрациклином.

Необходимо приостановить прием Вотриента или снизить принимаемую дозу в комбинации с лечением гипертензии у пациентов со значительным снижением ФВЛЖ.

Необходимо осуществлять постоянное наблюдение за пациентами на предмет развития клинических симптомов застойной сердечной недостаточности. Для пациентов, относящихся к группе риска по возникновению нарушений работы сердца, рекомендуется проводить оценку исходного состояния и периодическую оценку ФВЛЖ.

Удлинение интервала QT и желудочковая тахикардия типа «пируэт»

При применении Вотриента 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 Вотриент в условиях периодического контроля электрокардиограммы 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.

Вотриент должен назначаться с осторожностью пациентам с повышенным риском возникновения артериального тромбоза или с артериальным тромбозом в анамнезе. Таким образом, решение о назначении Вотриента

следует принимать индивидуально на основании оценки соотношения риск/польза.

Тромбоэмболия венозных сосудов

Во время клинических исследований пазопаниба наблюдались случаи тромбоэмболии, включая венозный тромбоз и легочную эмболию с летальным исходом. При исследовании почечно-клеточной карциномы и саркомы мягких тканей частота появления таких осложнений была выше в группе пациентов с саркомой мягких тканей (5 %), чем в группе пациентов с почечно-клеточной карциномой (2 %).

Тромботическая микроангиопатия

Сообщалось о случаях тромботической микроангиопатии (ТМА) в клинических исследованиях пазопаниба, принимаемого в качестве монотерапии, в сочетании с бевацизумабом и в сочетании с топотеканом. Пациенты с развивающейся ТМА должны немедленно прекратить лечение пазопанибом. После прекращения лечения наблюдалось прекращение симптомов ТМА. Пазопаниб не показан к применению в сочетании с другими препаратами.

Кровотечения

В связи с тем, что при применении Вотриента зарегистрированы случаи кровотечений (в том числе 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 желудочно-кишечного тракта (ЖКТ)

Отмечались случаи перфорации ЖКТ и формирования свищей. Сообщалось о случаях с летальным исходом. В связи с этим Вотриент должен назначаться с осторожностью пациентам с повышенным риском перфорации ЖКТ и формирования свищей.

Заживление ран

Исследования влияния Вотриента на заживление ран не проводились.

Поскольку ингибиторы фактора роста эндотелия сосудов (VEGFR) могут ухудшать заживление ран, Вотриент следует отменить как минимум за 7 дней перед плановым оперативным вмешательством.

Решение о возобновлении лечения Вотриентом после операции следует принимать на основании клинической оценки адекватности заживления послеоперационной раны. Вотриент следует отменить у пациентов с расхождением краев раны.

Гипотиреоз

В клинических исследованиях пазопаниба имели место случаи гипотиреоза. Рекомендуется провести исходное лабораторное исследование функции щитовидной железы; пациентам с гипотиреозом следует провести лечение в соответствии со стандартной медицинской практикой до начала лечения пазопанибом. При лечении пазопанибом все пациенты должны обследоваться на предмет наличия признаков и симптомов дисфункции щитовидной железы. Необходимо периодически

проводить лабораторный контроль функции щитовидной железы и принимать меры в соответствии со стандартной медицинской практикой.

Протеинурия

На фоне терапии Вотриентом отмечены случаи возникновения протеинурии. Рекомендуется периодический мониторинг динамики протеинурии у таких пациентов. В случае развития почечного синдрома Вотриент следует отменить.

Пневмоторакс

В клинических исследованиях наблюдались случаи развития пневмоторакса, что требует тщательного наблюдения на предмет развития признаков и симптомов пневмоторакса.

Инфекции

Наблюдалось развитие серьезных инфекций (с нейтропенией и без) на фоне приема Вотриента, в некоторых случаях с летальным исходом.

Совместное применение с другими противоопухолевыми препаратами

Клинические испытания Вотриента в комбинации с пеметрекседом (лечение немелкоклеточного рака легких) и лапатинибом (лечение рака шейки матки) были остановлены досрочно ввиду риска высокой токсичности и/или смертности, а безопасная и эффективная комбинированная доза не была определена.

Ингибиторы изофермента CYP3A4

Следует избегать сопутствующего применения мощных ингибиторов изофермента CYP3A4, BCRP или P-gp, так как это может привести к повышению концентрации пазопаниба. Не рекомендуется совместный прием Вотриента с индукторами CYP3A4.

Совместный прием Вотриента и кетоконазола может привести к развитию гипергликемии.

С осторожностью следует применять Вотриент в комбинации с иринотеканом.

При лечении препаратом Вотриент следует избегать приема грейпфрутового сока.

Фертильность

Исследования на животных показывают, что лечение препаратом Вотриент может оказать воздействие на репродуктивную функцию мужчин и женщин.

Беременность

Нет соответствующих данных об использовании пазопаниба у беременных женщин. Исследования на животных показали репродуктивную токсичность. Потенциальный риск для человека неизвестен.

Препарат Вотриент не следует применять во время беременности, если клиническое состояние женщины не требует лечения пазопанибом.

Если препарат Вотриент принимался женщиной во время беременности или женщина забеременела на фоне приема препарата Вотриент, необходимо донести информацию о потенциальном вредном воздействии препарата на плод. Женщины детородного возраста должны использовать

надежные методы контрацепции и избегать беременности при лечении препаратом Вотриент.

Период лактации

Безопасность использования препарата Вотриент в период лактации не установлена. Нет данных в отношении экскреции препарата Вотриент в материнское молоко. Нет данных в отношении экскреции пазопаниба в молоко животных. Риск для ребенка, находящегося на грудном вскармливании, не может быть исключен. Во время лечения пазопанибом следует прекратить грудное вскармливание.

Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами

Влияние Вотриента на способность управлять автотранспортом не изучалось.

Следует принимать во внимание общее состояние пациента и профиль побочного действия препарата. Пациенты должны избегать управления транспортными средствами или потенциально опасными механизмами в случае появления головокружения, усталости или слабости.

Передозировка

Симптомы: возможно развитие артериальной гипертензии 3 степени, повышенной утомляемости, усиление степени нежелательных побочных явлений.

Лечение: симптоматическое, специфического антидота не существует.

Только незначительная часть препарата может выводиться посредством гемодиализа, поскольку высока степень его связывания с белками плазмы крови.

Форма выпуска и упаковка

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 200 мг и 400 мг.

Дозировка 200 мг: по 30 или 90 таблеток помещают в белые непрозрачные флаконы из полиэтилена высокой плотности, укупоренные навинчивающимися крышками с защитой от детей.

По 1 флакону вместе с инструкцией по применению на государственном и русском языках помещают в пачку из картона.

Дозировка 400 мг: по 30 или 60 таблеток помещают в белые непрозрачные флаконы из полиэтилена высокой плотности, укупоренные навинчивающимися крышками с защитой от детей.

По 1 флакону вместе с инструкцией по применению на государственном и русском языках помещают в пачку из картона.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 30 °С.

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок хранения

2 года

Не использовать после истечения срока годности

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Производитель

Глаксо Оперэйшенс Великобритания Лимитед. Глаксо Веллком
Оперэйшенс, Великобритания
Priory Street, Ware, Hertfordshire, SG12 0DJ, Великобритания

Упаковщик

Глаксо Веллком С.А.
Avda.Extremadura 3, Aranda de Duero, Burgos 09400, Испания

Владелец регистрационного удостоверения

Новартис Фарма АГ, Базель, Швейцария

*Адрес организации, принимающей претензии от потребителя по качеству
продукта (товара) и ответственной за пострегистрационное наблюдение
за безопасностью лекарственного средства на территории Республики
Казахстан*

Филиал Новартис Фарма Сервисэз АГ в Казахстане
050051 г. Алматы, ул. Луганского, 96
тел.: (727) 258-24-47
факс: (727) 244-26-51
e-mail: drugsafety.cis@novartis.com