

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

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості:

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

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

Фармакотерапевтична група. Антинеопластичні засоби, інгібітори протеїнкінази, інші інгібітори протеїнкінази.

Код АТХ L01E X03.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Вотрієнт™ є засобом для перорального застосування, потужним багатомішеневим інгібітором тирозинкінази (ІТК) рецепторів фактора росту ендотелію судин [Vascular Endothelial Growth Factor Receptors, VEGFR]-1, -2 і -3, рецепторів тромбоцитарного фактора росту [Platelet-Derived Growth Factor Receptors, PDGFR]- α і - β та рецептора фактора стовбурових клітин (c-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, c-Kit та PDGFR- β у клітинах. Під час досліджень *in vivo* пазопаніб інгібував VEGF-індуковане VEGFR-2 фосфорилування в легенях тварин, ангиогенез у тварин у різних експериментальних моделях та ріст множинних ксенотрансплантатів пухлини людини у тварин.

Фармакогеноміка

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

Фармакокінетика.

Абсорбція

Після перорального прийому разової дози пазопаніб 800 мг пацієнтами з солідними пухлинами C_{max} приблизно 19 ± 13 мкг/мл в плазмі крові досягається в середньому через 3,5 години (діапазон: 1,0-11,9 годин), а значення $AUC_{(0-\infty)}$ становить приблизно 650 ± 500 мкг \times год/мл. Щоденний прийом препарату зумовлює зростання $AUC_{(0-T)}$ в 1,23-4 рази. При збільшенні дози Вотрієнту™ понад 800 мг відповідне зростання AUC та C_{max} відсутнє.

Системне всмоктування пазопаніб 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 пазопаніб 400 мг збільшувало $AUC_{(0-72)}$ на 46 % та C_{max} приблизно в 2 рази і зменшувало t_{max} приблизно на 2 години порівняно з прийомом цілої таблетки препарату. Ці дані свідчать про те, що біодоступність пазопаніб 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 пазопаніб 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 Р (P-gp) та білка резистентності раку молочної залози [Breast Cancer Resistance Protein, BCRP].

Метаболізм

Результати досліджень *in vitro* продемонстрували, що метаболізм пазопаніб 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.

Клінічні характеристики.

Показання.

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

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

Протипоказання.

Гіперчутливість до будь-якого з компонентів препарату.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

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

За даними досліджень *in vitro* було зроблено припущення, що окисний метаболізм пазопаніб у мікосомах 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, 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 $AUC_{(0-24)}$ 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 Вотріентом™ 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. Одночасне застосування з потужними інгібіторами P-гр або BCRP може також змінити експозицію та розподіл пазопаніб, включаючи розподіл у відділах центральної нервової системи.

Призначення 1500 мг лапатинібу, що є субстратом та слабким інгібітором CYP3A4, BCRP та P-гр разом із 800 мг Вотрієнту™ зумовило підвищення рівнів $AUC_{(0-24)}$ і C_{max} пазопанібу приблизно на 50-60 % порівняно із застосуванням лише 800 мг Вотрієнту™. Одночасне застосування Вотрієнту™ та інгібітору CYP3A4, переносників BCRP та P-гр, такого як лапатиніб, призводить до збільшення концентрацій пазопанібу у плазмі крові.

Слід уникати сумісного застосування пазопанібу з сильними інгібіторами CYP3A4. Якщо немає клінічно прийнятної альтернативи сильному інгібітору CYP3A4 слід зменшувати дозу пазопанібу до 400 мг на добу під час їх сумісного застосування (див. розділ «Особливості застосування»). У разі появи побічних реакцій, пов'язаних із застосуванням препарату, слід далі зменшувати дозу препарату.

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

Індуктори CYP3A4, P-гр, BCRP

Індуктори CYP3A4, такі як рифампіцин, можуть знижувати концентрацію пазопанібу в плазмі крові. Одночасне застосування пазопанібу з потужними індукторами P-гр або BCRP може змінити експозицію та розподіл пазопанібу, включаючи розподіл у відділах центральної нервової системи. Рекомендовано підбирати для супутньої терапії альтернативні лікарські засоби – з відсутньою або мінімальною індукуючою дією на цей фермент.

Вплив Вотрієнту™ на інші лікарські засоби

Дослідження *in vitro* з печінковими мікросомами людини показали, що пазопаніб інгібує 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.

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

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

Сумісне застосування Вотрієнту™ та симвастатину

Сумісне застосування Вотрієнту™ та симвастатину збільшує частоту підвищення рівня АЛТ. Під час клінічних досліджень монотерапії Вотрієнтом™ збільшення рівня АЛТ у 3 рази вище

ВМН спостерігалось у 126 із 895 пацієнтів (14 %), які не приймали статини, порівняно з 11 із 41 пацієнта (27 %), які супутньо приймали симвастатин. Якщо у хворого, який як супутній препарат приймає симвастатин, виникне збільшення рівня АЛТ, слід керуватися рекомендаціями з дозування Вотрієнту™ та припинити застосування симвастатину (див. розділ «Особливості застосування»). Слід з обережністю застосовувати Вотрієнт™ з іншими статинами, оскільки даних стосовно оцінки ризику для таких комбінацій недостатньо.

Вплив їжі на Вотрієнт™

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

H_2 -рецептора рекомендується дозу пазопанібу приймати без їжі хоча б за 2 години до або через 10 годин після прийому антагоніста H_2 -рецептора. Пазопаніб слід приймати хоча б за 1 годину до або через 2 години після прийому короткодіючих антацидів.

Особливості застосування.

Вплив на печінку.

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

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

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

Артеріальна гіпертензія.

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

незважаючи на антигіпертензивну терапію і зниження дози Вотрієнту™.

Синдром задньої оберненої енцефалопатії/ задньої оберненої лейкоенцефалопатії.

Під час застосування Вотрієнту™ 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, що пов'язано з пазопанібом (див. розділ «Побічні реакції»). Слід встановити пильний нагляд за пацієнтами з індикативними симптомами щодо ІЗЛ/пневмоніту та припинити лікування пазопанібом пацієнтів, в яких встановлений розвиток ІЗЛ або пневмоніту.

Порушення функції серця / серцева недостатність

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

У клінічних дослідженнях з пазопанібом 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 пазопанібому, в порівнянні з 11% (42/369) пацієнтів групи сунітинібому. Застійна серцева недостатність спостерігалася у 0,5 % пацієнтів у кожній групі пацієнтів. Застійна серцева недостатність спостерігалася у 3 з 240 пацієнтів (1 %) у ході клінічних досліджень III фази хворих на саркому м'яких тканин. У цьому дослідженні зменшення фракції викиду лівого шлуночка у суб'єктів дослідження, які проходили вимірювання на початку та в процесі лікування, спостерігалось у 11 % (15/140) у групі, що отримувала Вотрієнт™, порівняно з 3 % (1/39) у групі, що отримувала плацебо.

Фактори ризику

13 з 15 суб'єктів у групі пазопанібому під час дослідження фази III при СМТ мали супутню гіпертензію, що могло посилити серцеву дисфункцію у пацієнтів групи ризику внаслідок збільшення серцевого постнавантаження. 99 % пацієнтів (243/246), які брали участь у дослідженні фази III при СМТ, включаючи 15 суб'єктів, отримували антрациклін. Попередня терапія антрациклінами може бути фактором ризику серцевої дисфункції.

Результати

4 з 15 суб'єктів повністю одужали (у межах 5 % від вихідного рівня), а 5 одужали частково (у межах норми, але на > 5 % нижче вихідного рівня). Один суб'єкт не одужав, а щодо інших 5 суб'єктів дані спостереження були недоступні.

Лікування

У пацієнтів зі значним зниженням фракції викиду лівого шлуночка (ФВЛШ) переривання застосування та/або зниження дози пазопанібуну слід поєднувати з лікуванням гіпертензії (якщо вона присутня, див. попередження про гіпертензію вище) відповідно до клінічних показань.

Подовження інтервалу QT і поліморфна шлуночкова тахікардія типу «niruyet» (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, ішемії 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. Пазопанібун 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.

Аневризми та розшарування артерій

Застосування інгібіторів VEGF у пацієнтів з артеріальною гіпертензією або без неї може сприяти утворенню аневризм та/або розшаруванню артерій. Перш ніж застосовувати пазопаніб, цей ризик слід ретельно розглянути у пацієнтів з такими факторами ризику, як артеріальна гіпертензія або аневризми в анамнезі.

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.

Гіпотиреоз.

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

Синдром лізису пухлин (СЛП)

Виникнення СЛП, включаючи летальні випадки, було пов'язано із застосуванням пазопаніб (див. розділ «Побічні реакції»). Пацієнти з підвищеним ризиком розвитку СЛП – це пацієнти зі швидкозростаючими пухлинами, високим пухлинним навантаженням, порушенням функції нирок або зневодненням. Перед початком застосування Вотрієнту™ слід розглянути запобіжні заходи, такі як лікування високого рівня сечової кислоти та внутрішньовенна гідратація. Пацієнти групи ризику повинні перебувати під ретельним наглядом і лікуватися відповідно до клінічних показань.

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, лапатинібом та пембролізумабом) були припинені раніше через застереження щодо перевищеної токсичності та/або смертності. Безпечної та ефективною комбінації доз цих препаратів встановити не вдалося. Вотрієнт™ не призначений для застосування у комбінації з цими препаратами.

Ювенільна токсичність у тварин.

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

Вагітність.

Доклінічні дослідження на тваринах показали репродуктивну токсичність препарату. Якщо Вотрієнт™ 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 та протягом 2 тижнів після його припинення (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Взаємодії.

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

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

При сумісному застосуванні з кетоконазолом 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.

Вміст натрію

Цей лікарський засіб містить менше 1 ммоль натрію (23 мг)/таблетку, вкриту плівковою оболонкою, тобто практично вільний від натрію.

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.

З метою запобігання вагітності при терапії пазопанібом жінкам репродуктивного віку слід рекомендувати застосовувати ефективні методи контрацепції під час застосування пазопанібубу та протягом 2 тижнів після припинення застосування пазопанібубу.

Пацієнти чоловічої статі (в тому числі ті, кому проводили вазектомію) повинні використовувати презервативи під час статевого акту в період лікування пазопанібом і протягом принаймні 2 тижнів після прийому останньої дози пазопанібубу, щоб уникнути можливого впливу препарату на партнерів – вагітних жінок репродуктивного віку.

Період годування груддю.

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

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 пазопанібубу, 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™.

Спосіб застосування та дози.

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

Рекомендована доза Вотрієнту™ для лікування нирковоклітинної карциноми та саркоми м'яких тканин становить 800 мг перорально 1 раз на 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 пазопанібу, враховуючи низький рівень екскреції пазопанібу 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»).

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

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

У пацієнтів з помірною дисфункцією печінки (загальний білірубін в 1,5-3 рази вищий за ВМН незалежно від рівня АЛТ) 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 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.

Діти.

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

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

Побічні реакції.

Зведені дані, отримані в основному дослідженні у пацієнтів з НКК (VEG105192, n=290), розширеному дослідженні (VEG107769, n=71), допоміжному дослідженні фази II (VEG102616, n=225) та рандомізованому відкритому дослідженні неменшої ефективності в паралельних групах фази III (VEG108844, n=557), були проаналізовані в межах загальної оцінки безпеки та переносимості пазопанібуну (всього n=1149) в осіб з НКК.

Зведені дані, отримані в базовому дослідженні у пацієнтів з саркомою м'яких клітин (СМТ) (VEG110727, n=369) і допоміжному дослідженні фази II (VEG20002, n=142), були проаналізовані в межах загальної оцінки безпеки та переносимості пазопанібуну (загальна популяція для оцінки безпеки n=382) в осіб з СМТ.

Найбільш важливими серйозними небажаними реакціями, ідентифікованими в дослідженнях у пацієнтів з НКК або СМТ, були транзиторна ішемічна атака, ішемічний інсульт, ішемія міокарда, інфаркт міокарда та інфаркт мозку, серцева дисфункція, перфорація та фістули в ШКТ, подовження інтервалу QT, шлуночкова тахікардія типу «пірует» та крововилив в легенях, ШКТ і головному мозку. Всі небажані реакції виникали у <1% пацієнтів, які отримували лікування. Інші важливі серйозні небажані реакції, ідентифіковані в дослідженнях у пацієнтів з СМТ, включали венозні тромбоемболічні явища, дисфункцію лівого шлуночка та пневмоторакс.

Смертельні явища, які вважались можливо пов'язаними з пазопанібом, включали крововилив у ШКТ, крововилив у легенях/кровохаркання, відхилення показників функції печінки, перфорацію кишечника та ішемічний інсульт.

Найбільш поширені небажані реакції (виникли щонайменше у 10% пацієнтів) будь-якого ступеня, які були зареєстровані у випробуваннях у пацієнтів з НКК та СМТ: діарея, зміна кольору волосся, гіпопигментація шкіри, ексфолюативний висип, гіпертензія, нудота, головний біль, втомлюваність, анорексія, блювання, дисгевзія, стоматит, зменшення маси тіла, біль, підвищення рівнів аланінамінотрансферази та аспартатамінотрансферази.

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 ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), частота невідома.

Категорії визначені на підставі абсолютної частоти побічних реакцій за даними клінічних досліджень. Також оцінювалися післяреєстраційні дані з безпеки та переносимості у всіх клінічних дослідженнях пазопанібуну і спонтанні повідомлення. В межах кожного системно-органного класу небажані реакції з аналогічною частотою представлено в порядку зменшення серйозності.

Небажані реакції, пов'язані з лікуванням, які були зареєстровані в дослідженнях у пацієнтів з НКК (n=1149) або під час післяреєстраційного застосування

Системно-органний клас	Частота (всі ступені)	Небажані реакції	Всі ступені n (%)	Ступінь 3 n (%)	Ступінь 4 n (%)
Інфекції та інвазії	часто	Інфекції (з нейтропенією чи без неї)†	частота невідома	частота невідома	частота невідома
	нечасто	Інфекція ясен	1 (< 1 %)	0	0
		Інфекційний перитоніт	1 (< 1 %)	0	0
Доброякісні, злоякісні та неуточнені новоутворення (включаючи кістки та поліпи)	нечасто	Пухлинна біль	1 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
Порушення з боку крові та лімфатичної системи	часто	Тромбоцитопенія	80 (7 %)	10 (< 1 %)	5 (< 1 %)
		Нейтропенія	79 (7 %)	20 (2 %)	4 (< 1 %)
		Лейкопенія	63 (5 %)	5 (< 1 %)	0
	нечасто	Збільшення кількості еритроцитів	6 (0,03 %)	1	0
	Рідко	Тромботична мікроангіопатія (включаючи тромботичну тромбоцитопенічну пурпуру та гемолітичний уремічний синдром)†	частота невідома	частота невідома	частота невідома

Ендокринні порушення	часто	Гіпотиреоз	83 (7 %)	1 (< 1 %)	0	
Порушення з боку обміну речовин і харчування	дуже часто	Знижений апетит ^д	317 (28 %)	14 (1 %)	0	
	часто	Гіпофосфатемія	21 (2 %)	7 (< 1 %)	0	
		Зневоднення	16 (1 %)	5 (< 1 %)	0	
	нечасто	Гіпомагніемія	10 (< 1 %)	0	0	
	частота невідома	Синдром лізису пухлин*	частота невідома	частота невідома	частота невідома	
Психіатричні порушення	часто	Безсоння	30 (3 %)	0	0	
Порушення з боку нервової системи	дуже часто	Дисгевзія ^в	254 (22 %)	1 (< 1 %)	0	
		Головний біль	122 (11 %)	11 (< 1 %)	0	
	часто	Запаморочення	55 (5 %)	3 (< 1 %)	1 (< 1 %)	
		Летаргія	30 (3 %)	3 (< 1 %)	0	
		Парестезія	20 (2 %)	2 (< 1 %)	0	
		Периферична сенсорна нейропатія	17 (1 %)	0	0	
	нечасто	Гіпестезія	8 (< 1 %)	0	0	
		Транзиторна ішемічна атака	7 (< 1 %)	4 (< 1 %)	0	
		Сонливість	3 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0	
		Гостре порушення мозкового кровообігу	2 (< 1 %)	1 (< 1 %)	1 (< 1 %)	
		Ішемічний інсульт	2 (< 1 %)	0	1 (< 1 %)	
	Рідко		Синдром зворотної задньої енцефалопатії/синдром зворотної задньої лейкоенцефалопатії†	частота невідома	частота невідома	частота невідома
	Порушення з боку органу зору	часто	Затуманення зору	19 (2 %)	1 (< 1 %)	0
нечасто		Відшарування сітківки†	1 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0	
		Розрив сітківки†	1 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0	
		Знебарвлення вій	4 (< 1 %)	0	0	
Порушення з боку серця	нечасто	Брадикардія	6 (< 1 %)	0	0	
		Інфаркт міокарда	5 (< 1 %)	1 (< 1 %)	4 (< 1 %)	
		Серцева дисфункція ^е	4 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0	
		Ішемія міокарда	3 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0	
Порушення з боку судин	дуже часто	Артеріальна гіпертензія	473 (41 %)	115 (10 %)	1 (< 1 %)	
	часто	Припливи	16 (1 %)	0	0	
		Венозне тромбоемболічне явище ^ж	13 (1 %)	6 (< 1 %)	7 (< 1 %)	
		Почервоніння обличчя	12 (1 %)	0	0	
	нечасто	Гіпертензивний криз	6 (< 1 %)	0	2 (< 1 %)	
		Крововилив	1 (< 1 %)	0	0	
рідко		Аневризми та розшарування артерій	Частота невідома	Частота невідома	Частота невідома	
Порушення з боку дихальної системи, грудної клітки та середостіння	часто	Носова кровотеча	50 (4 %)	1 (< 1 %)	0	
		Дисфонія	48 (4 %)	0	0	
		Задишка	42 (4 %)	8 (< 1 %)	1 (< 1 %)	
		Кровохаркання	15 (1 %)	1 (< 1 %)	0	
	нечасто	Ринорея	8 (< 1 %)	0	0	
		Легеневий крововилив	2 (< 1 %)	0	0	
		Пневмоторакс	1 (< 1 %)	0	0	
	Рідко		Інтерстиціальна хвороба легень/пневмоніт†	частота невідома	частота невідома	частота невідома

Порушення з боку шлунково-кишкового тракту	Дуже часто	Діарея	614 (53 %)	65 (6 %)	2 (< 1 %)
		Нудота	386 (34 %)	14 (1 %)	0
		Блювання	225 (20 %)	18 (2 %)	1 (< 1 %)
		Біль в шлунку ^a	139 (12 %)	15 (1 %)	0
	часто	Стоматит	96 (8 %)	4 (< 1 %)	0
		Диспесія	83 (7 %)	2 (< 1 %)	0
		Метеоризм	43 (4 %)	0	0
		Здуття живота	36 (3 %)	2 (< 1 %)	0
		Утворення виразок в ротовій порожнині	28 (2 %)	3 (< 1 %)	0
		Сухість в роті	27 (2 %)	0	0
	нечасто	Панкреатит	8 (< 1 %)	4 (< 1 %)	0
		Ректальний крововилив	8 (< 1 %)	2 (< 1 %)	0
		Наявність свіжої крові в калі	6 (< 1 %)	0	0
		Крововилив в шлунково-кишковому тракті	4 (< 1 %)	2 (< 1 %)	0
		Мелена	4 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
		Часті випорожнення	3 (< 1 %)	0	0
		Ректальний крововилив	2 (< 1 %)	0	0
		Перфорація товстого кишечника	2 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
		Крововилив в ротовій порожнині	2 (< 1 %)	0	0
		Крововилив у верхніх відділах шлунково-кишкового тракту	2 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
		Зовнішня кишкова фістула	1 (< 1 %)	0	0
		Криваве блювання	1 (< 1 %)	0	0
		Гемороїдальний крововилив	1 (< 1 %)	0	0
Перфорація клубової кишки		1 (< 1 %)	0	1 (< 1 %)	
Крововилив в стравоході		1 (< 1 %)	0	0	
Ретроперитонеальний крововилив		1 (< 1 %)	0	0	
Порушення з боку гепатобілярної системи	часто	Гіпербілірубінемія	38 (3 %)	2 (< 1 %)	1 (< 1 %)
		Відхилення показників функції печінки	29 (3 %)	13 (1 %)	2 (< 1 %)
		Гепатотоксичність	18 (2 %)	11 (< 1 %)	2 (< 1 %)
	нечасто	Жовтяниця	3 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
		Медикаментозне ураження печінки	2 (< 1 %)	2 (< 1 %)	0
		Печінкова недостатність†	1 (< 1 %)	0	1 (< 1 %)

Порушення з боку шкіри та підшкірних тканин	Дуже часто	Зміна кольору волосся	404 (35 %)	1 (< 1 %)	0
		Долонно-підшовний синдром	206 (18 %)	39 (3 %)	0
		Алопеція	130 (11 %)	0	0
		Висип	129 (11 %)	7 (< 1 %)	0
	часто	Гіпопігментація шкіри	52 (5 %)	0	0
		Сухість шкіри	50 (4 %)	0	0
		Свербіж	29 (3 %)	0	0
		Еритема	25 (2 %)	0	0
		Депігментація шкіри	20 (2 %)	0	0
		Гіпергідроз	17 (1 %)	0	0
	нечасто	Ураження нігтів	11 (< 1 %)	0	0
		Лущення шкіри	10 (< 1 %)	0	0
		Реакція фоточутливості	7 (< 1 %)	0	0
		Еритематозний висип	6 (< 1 %)	0	0
		Ураження шкіри	5 (< 1 %)	0	0
		Макулярний висип	4 (< 1 %)	0	0
		Висип зі свербіжем	3 (< 1 %)	0	0
		Пузирчастий висип	3 (< 1 %)	0	0
Генералізований свербіж		2 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0	
Генералізований висип		2 (< 1 %)	0	0	
Папулярний висип		2 (< 1 %)	0	0	
Підшовна еритема		1 (< 1 %)	0	0	
Виразка шкіри†	частота невідома	частота невідома	частота невідома		
Порушення з боку скелетно-м'язової та сполучної тканини	часто	Артралгія	48 (4 %)	8 (< 1 %)	0
		Міалгія	35 (3 %)	2 (< 1 %)	0
		М'язові спазми	25 (2 %)	0	0
	нечасто	Скелетно-м'язовий біль	9 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
Порушення з боку нирок і сечовивідних шляхів	Дуже часто	Протеїнурія	135 (12 %)	32 (3 %)	0
	нечасто	Крововилив в сечовивідних шляхах	1 (< 1 %)	0	0
Порушення з боку репродуктивної системи та молочної залози	нечасто	Менорагія	3 (< 1 %)	0	0
		Вагінальний крововилив	3 (< 1 %)	0	0
		Метрорагія	1 (< 1 %)	0	0
Загальні розлади та реакції в місці застосування	Дуже часто	Втомлюваність	415 (36 %)	65 (6 %)	1 (< 1 %)
	часто	Запалення слизової оболонки	86 (7 %)	5 (< 1 %)	0
		Астенія	82 (7 %)	20 (2 %)	1 (< 1 %)
		Набряк ^б	72 (6 %)	1 (< 1 %)	0
		Біль в грудях	18 (2 %)	2 (< 1 %)	0
	нечасто	Озноб	4 (< 1 %)	0	0
		Порушення слизової оболонки	1 (< 1 %)	0	0

Лабораторні та інструментальні дані	Дуже часто	Підвищення рівнів аланінамінотрансферази	246 (21 %)	84 (7 %)	14 (1 %)
		Підвищення рівнів аспартатамінотрансферази	211 (18 %)	51 (4 %)	10 (< 1 %)
	часто	Зменшення маси тіла	96 (8 %)	7 (< 1 %)	0
		Підвищення рівнів білірубину в крові	61 (5 %)	6 (< 1 %)	1 (< 1 %)
		Підвищення рівнів креатиніну в крові	55 (5 %)	3 (< 1 %)	0
		Підвищення рівнів ліпази	51 (4 %)	21 (2 %)	7 (< 1 %)
		Зменшення кількості лейкоцитів [†]	51 (4 %)	3 (< 1 %)	0
		Підвищення рівнів тиреотропного гормону в крові	36 (3 %)	0	0
		Підвищення рівнів амілази	35 (3 %)	7 (< 1 %)	0
		Підвищення рівнів гамма-глутамілтрансферази	31 (3 %)	9 (< 1 %)	4 (< 1 %)
		Підвищення артеріального тиску	15 (1 %)	2 (< 1 %)	0
		Підвищення рівнів сечовини в крові	12 (1 %)	1 (< 1 %)	0
		Відхилення показників функціонування печінки	12 (1 %)	6 (< 1 %)	1 (< 1 %)
		нечасто	Підвищення рівнів печінкових ферментів	11 (< 1 %)	4 (< 1 %)
	Підвищення рівнів глюкози в крові		7 (< 1 %)	0	1 (< 1 %)
	Подовження інтервалу QT на електрокардіограмі		7 (< 1 %)	2 (< 1 %)	0
	Підвищення рівнів трансамінази		7 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
	Відхилення показників функції щитовидної залози		3 (< 1 %)	0	0
	Підвищення діастолічного артеріального тиску		2 (< 1 %)	0	0
	Підвищення систолічного артеріального тиску		1 (< 1 %)	0	0

[†]Небажані реакції, пов'язані з лікуванням, які були зареєстровані протягом післяреєстраційного застосування (спонтанні повідомлення та серйозні небажані реакції, зареєстровані в усіх клінічних дослідженнях пазопанібу).

* Пов'язані з лікуванням побічні реакції, про які повідомлялося лише протягом постмаркетингового періоду. Частоту не можна оцінити за наявними даними.

Були об'єднані такі терміни:

^aБіль у шлунку, біль у верхніх відділах шлунка та біль у нижніх відділах шлунка.

^bНабряк, периферичний набряк, набряк очей, локалізований набряк та набряк обличчя.

^vДисгевзія, агевзія та гіпогевзія.

[†]Зменшення кількості білих клітин крові, зменшення кількості нейтрофілів та зменшення кількості лейкоцитів.

[†]Знижений апетит та анорексія.

^eСерцева дисфункція, дисфункція лівого шлуночка, серцева недостатність та рестриктивна кардіоміопатія.

^жВенозне тромбоемболічне явище, тромбоз глибоких вен, легенева емболія та легеневий тромбоз.

Нейтропенія, тромбоцитопенія та долонно-підшовний синдром частіше спостерігалися у пацієнтів східно-азіатського походження.

Небажані реакції, пов'язані з лікуванням, які були зареєстровані в дослідженнях у пацієнтів з СМТ (n=382)

Системно-органний клас	Частота (всі ступені)	Небажані реакції	Всі ступені n (%)	Ступінь 3 n (%)	Ступінь 4 n (%)
Інфекції та інвазії	часто	Інфекція ясен	4 (1 %)	0	0
Доброякісні, злоякісні та неуточнені новоутворення (включаючи кісти та поліпи)	Дуже часто	Пухлинна біль	121 (32%)	32 (8 %)	0
Порушення з боку крові та лімфатичної системи ^e	Дуже часто	Лейкопенія	106 (44%)	3 (1 %)	0
		Тромбоцитопенія	86 (36 %)	7 (3 %)	2 (< 1 %)
		Нейтропенія	79 (33 %)	10 (4 %)	0
	нечасто	Тромботична мікроангіопатія (включаючи тромботичну тромбоцитопенічну пурпуру та гемолітичний уремичний синдром)	1 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
Ендокринні порушення	часто	Гіпотиреоз	18 (5 %)	0	0
Порушення з боку обміну речовин і харчування	Дуже часто	Знижений апетит	108 (28%)	12 (3 %)	0
		Гіпоальбумінемія ^e	81 (34 %)	2 (< 1 %)	0
	часто	Зневоднення	4 (1 %)	2 (1%)	0
	нечасто	Гіпомагніємія	1 (< 1 %)	0	0
	частота невідома	Синдром лізису пухлин*	частота невідома	частота невідома	частота невідома
Психіатричні порушення	часто	Безсоння	5 (1 %)	1 (< 1 %)	0
Порушення з боку нервової системи	Дуже часто	Дисгевзія ^b	79 (21%)	0	0
		Головний біль	54 (14%)	2 (<1%)	0
	часто	Периферична сенсорна нейропатія	30 (8%)	1 (<1%)	0
		Запаморочення	15 (4 %)	0	0
	нечасто	Сонливість	3 (< 1 %)	0	0
		Парестезія	1 (< 1 %)	0	0
		Інфаркт мозку	1 (< 1 %)	0	1 (< 1 %)
Порушення з боку органу зору	часто	Затуманення зору	15 (4 %)	0	0
Порушення з боку серця	часто	Серцева дисфункція ^x	21 (5 %)	3 (< 1 %)	1 (< 1 %)
		Дисфункція лівого шлуночка	13 (3 %)	3 (< 1 %)	0
		Брадикардія	4 (1 %)	0	0
	нечасто	Інфаркт міокарда	1 (< 1 %)	0	0

Порушення з боку судин	дуже часто	Гіпертензія	152 (40%)	26 (7 %)	0
	часто	Венозне тромбоемболічне явище [†]	13 (3 %)	4 (1 %)	5 (1 %)
		Припливи	12 (3 %)	0	0
		Почервоніння обличчя	4 (1 %)	0	0
	нечасто	Крововилив	2 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
невідомо	Аневризми та розшарування артерій	Частота невідома	Частота невідома	Частота невідома	
Порушення з боку дихальної системи, грудної клітки та середостіння	часто	Носова кровотеча	22 (6 %)	0	0
		Дисфонія	20 (5 %)	0	0
		Задишка	14 (4 %)	3 (< 1 %)	0
		Кашель	12 (3 %)	0	0
		Пневмоторакс	7 (2 %)	2 (< 1 %)	1 (< 1 %)
		Гикавка	4 (1 %)	0	0
		Крововилив в легенях	4 (1 %)	1 (< 1 %)	0
	нечасто	Біль в ротоглотці	3 (< 1 %)	0	0
		Крововилив в бронхах	2 (< 1 %)	0	0
		Ринорея	1 (< 1 %)	0	0
		Кровохаркання	1 (< 1 %)	0	0
	рідко	Інтерстиціальна хвороба легень/пневмоніт [†]	частота невідома	частота невідома	частота невідома
	Порушення з боку шлунково-кишкового тракту	дуже часто	Діарея	174 (46%)	17 (4 %)
Нудота			167 (44%)	8 (2 %)	0
Блювання			96 (25 %)	7 (2 %)	0
Біль в шлунку ^a			55 (14 %)	4 (1 %)	0
Стоматит			41 (11 %)	1 (< 1 %)	0
часто		Здуття живота	16 (4 %)	2 (1 %)	0
		Сухість в роті	14 (4 %)	0	0
		Диспесія	12 (3 %)	0	0
		Крововилив в ротовій порожнині	5 (1 %)	0	0
		Метеоризм	5 (1 %)	0	0
		Анальний крововилив	4 (1 %)	0	0
		Крововилив в ШКТ	2 (< 1 %)	0	0
нечасто		Ректальний крововилив	2 (< 1 %)	0	0
		Зовнішня кишкова фістула	1 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
		Крововилив в шлунку	1 (< 1 %)	0	0
		Мелена	2 (< 1 %)	0	0
		Крововилив в стравоході	1 (< 1 %)	0	1 (< 1 %)
		Перитоніт	1 (< 1 %)	0	0
		Ретроперитонеальний крововилив	1 (< 1 %)	0	0
		Крововилив у верхніх відділах шлунково-кишкового тракту	1 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
Перфорація клубової кишки	1 (< 1 %)	0	1 (< 1 %)		
Порушення з боку гепатобілярної системи	нечасто	Відхилення показників функції печінки	2 (< 1 %)	0	1 (< 1 %)
	частота невідома	Печінкова недостатність*	частота невідома	частота невідома	частота невідома

Порушення з боку шкіри та підшкірних тканин	Дуже часто	Зміна кольору волосся	93 (24 %)	0	0	
		Гіпопігментація шкіри	80 (21 %)	0	0	
		Ексфолювативний висип	52 (14 %)	2 (< 1 %)	0	
	часто	Алопеція	30 (8 %)	0	0	
		Ураження шкіри ^в	26 (7 %)	4 (1 %)	0	
		Сухість шкіри	21 (5 %)	0	0	
		Гіпергідроз	18 (5 %)	0	0	
		Ураження нігтів	13 (3 %)	0	0	
		Свербіж	11 (3 %)	0	0	
		Еритема	4 (1 %)	0	0	
	нечасто	Виразки на шкірі	3 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0	
		Висип	1 (< 1 %)	0	0	
		Папулярний висип	1 (< 1 %)	0	0	
		Реакція фоточутливості	1 (< 1 %)	0	0	
Долонно-підшовний синдром		2 (< 1 %)	0	0		
Порушення з боку скелетно-м'язової та сполучної тканини	часто	Скелетно-м'язовий біль	35 (9 %)	2 (< 1 %)	0	
		Міалгія	28 (7 %)	2 (< 1 %)	0	
		М'язові спазми	8 (2 %)	0	0	
Порушення з боку нирок і сечовивідних шляхів	нечасто	Протеїнурія	2 (< 1 %)	0	0	
Порушення з боку репродуктивної системи та молочної залози	нечасто	Вагінальний крововилив	3 (< 1 %)	0	0	
		Менорагія	1 (< 1 %)	0	0	
Загальні розлади та реакції в місці застосування	дуже часто	Втомлюваність	178 (47%)	34 (9 %)	1 (< 1 %)	
	часто	Набряк ^б	18 (5 %)	1 (< 1 %)	0	
		Біль в грудях	12 (3 %)	4 (1 %)	0	
		Озноб	10 (3 %)	0	0	
	нечасто	Запалення слизової оболонки ^д	1 (< 1 %)	0	0	
Астенія		1 (< 1 %)	0	0		
Лабораторні та інструментальні дані^з	дуже часто	Зменшення маси тіла	86 (23 %)	5 (1 %)	0	
	часто	Патології, виявлені при огляді ЛОР-органів ^д	29 (8 %)	4 (1 %)	0	
		Підвищення рівнів аланінамінотрансферази	8 (2 %)	4 (1 %)	2 (< 1 %)	
		Відхилення рівня холестерину в крові	6 (2 %)	0	0	
		Підвищення рівнів аспартатамінотрансферази	5 (1 %)	2 (< 1 %)	2 (< 1 %)	
		Підвищення рівнів гамма-глутамілтрансферази	4 (1 %)	0	3 (< 1 %)	
		нечасто	Підвищення рівнів білірубину в крові	2 (< 1 %)	0	0
			Зміна рівня Аспартатамінотрансферази	2 (< 1 %)	0	2 (< 1 %)
	Зміна рівня Аланінамінотрансферази		1 (< 1 %)	0	1 (< 1 %)	
	Зменшення кількості тромбоцитів		1 (< 1 %)	0	1 (< 1 %)	
	Подовження інтервалу QT на електрокардіограмі		2 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0	

† Небажані реакції, пов'язані з лікуванням, які були зареєстровані протягом післяреєстраційного застосування (спонтанні повідомлення та серйозні небажані реакції, зареєстровані в усіх клінічних дослідженнях пазопанібу).

* Пов'язані з лікуванням побічні реакції, про які повідомлялося лише протягом постмаркетингового періоду. Частоту не можна оцінити за наявними даними.

Були об'єднані такі терміни:

^aБіль у шлунку, біль у верхніх відділах шлунка та шлунково-кишковий біль.

^bНабряк, периферичний набряк та набряк повік.

^cБільшість цих випадків описували долонно-підшовний синдром.

^fВенозні тромбоемболічні явища включають терміни тромбоз глибоких вен, легенева емболія та легеневий тромбоз.

^dБільшість цих випадків описували мукозит.

^eЧастота базується на лабораторних значеннях дослідження VEG110727 (N=240). Вони рідше повідомлялися як небажані явища дослідниками, ніж на це вказували дані лабораторних аналізів.

^жЯвища серцевої дисфункції включають терміни дисфункція лівого шлуночка, серцева недостатність та рестриктивна кардіоміопатія.

^зЧастота базується на небажаних явищах, повідомлених дослідниками. Відхилення лабораторних показників реєструвалися як небажані явища дослідниками рідше, ніж на це вказували дані лабораторних аналізів.

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

Звітування про підозрювані небажані реакції

Звітування про підозрювані небажані реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це забезпечує постійний моніторинг співвідношення користь/ризик застосування лікарського засобу. Спеціалістів сфери охорони здоров'я просять звітувати про будь-які підозрювані небажані реакції через національну систему звітності (автоматизована інформаційна система з фармаконагляду).

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання.

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

Упаковка.

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

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробники.

Глаксо Оперейшнс ЮК Лімітед, Велика Британія/

Glaxo Operations UK Limited, United Kingdom.

Глаксо Веллком С.А., Іспанія/

Glaxo Wellcome S.A., Spain.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Глаксо Оперейшнс ЮК Лімітед,

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

Glaxo Operations UK Limited,

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

Глаксо Веллком С.А.,

Авда. Екстремадура, 3, Пол. Інд. Аллендедуеро, Аранда де Дуеро, Бургос, 09400, Іспанія/

Glaxo Wellcome S.A.,

Avda. Extremadura, 3, Pol. Ind. Allendeduero, Aranda de Duero, Burgos, 09400, Spain.