

# Инструкция по применению препарата Votrient

АТХ

L01XE11 Пазопаниб

## Фармакологическая группа

- Противоопухолевое средство — протеинтирозинкиназы ингибитор

## Состав и форма выпуска

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой	1 табл.
активное вещество:	
пазопаниба гидрохлорид	216,7 мг
(в пересчете на пазопаниб 200 мг)	
вспомогательные вещества: натрия карбоксиметилкрахмал — 21,2 мг; магния стеарат — 2,1 мг; повидон К30 — 16 мг; МКЦ — 64,1 мг	
оболочка пленочная: Opadry® розовый YS-1-14762-A (гипромеллоза — 5,66 мг; титана диоксид — 2,98 мг; макрогол 4000 — 0,77 мг; полисорбат 80 — 0,1 мг, краситель железа оксид красный — 0,09 мг) — 9,6 мг	

по 30 или 90 шт. (таблетки 200 мг) во флаконах из ПЭ высокой плотности, укупоренных крышкой из полипропилена с защитой от детей и пленкой из ПЭ, покрытой фольгой; в пачке картонной 1 флакон.

## Описание лекарственной формы

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 200 мг: капсуловидные, розового цвета. На одной стороне таблетки имеется гравировка «GS JT».

## Фармакологическое действие

Фармакологическое действие - противоопухолевое.

## Фармакодинамика

### Механизм действия

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

Пазопаниб связывается с рецепторами эндотелиального фактора роста сосудов, выделенного из тромбоцитов фактора роста, и рецептором фактора стволовых клеток, при

этом значения 50% ингибирующей концентрации ( $IC_{50}$ ) составляют 10, 30, 47, 71, 84 и 74 нмоль/л соответственно.

Пазопаниб является ингибитором множества тирозинкиназ, в т.ч. тирозинкиназы рецептора эндотелиальных факторов роста-1, -2, -3 (VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3), рецептора фактора роста тромбоцитов альфа и бета (PDGFR- $\alpha$  и PDGFR- $\beta$ ), рецептора фактора роста фибробластов-1 и -3 (FGFR-1, -3), рецептора цитокина (Kit), рецептора ИЛ-2, индуцируемого киназой Т-клеток (Itk), лейкоцитспецифической протеинтирозинкиназы (Lck) и трансмембранного гликопротеинового рецептора тирозинкиназы (c-Fms). *In vitro* пазопаниб ингибирует лигандиндуцируемое аутофосфорилирование VEGFR-2, Kit и PDGFR- $\beta$ . *In vivo* пазопаниб ингибирует VEGF-индуцируемое фосфорилирование VEGFR-2 в тканях легкого мышей, ангиогенез на мышинных моделях и рост некоторых человеческих опухолевых ксенотрансплантатов у мышей.

Наблюдалось повышение АД при  $C_{ss}$  пазопаниба.

### Фармакокинетика

**Всасывание.** Пазопаниб всасывается, достигая  $C_{max}$  в среднем через 2–4 ч после приема внутрь. Ежедневный прием приводит к 1-, 2-, 3-, 4-кратному увеличению AUC. При ежедневном приеме 800 мг пазопаниба значение AUC и  $C_{max}$  составляло 1,037 мкг·ч/мл и 58,1 мкг/мл (эквивалентно 132 мкмоль/л) соответственно. 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  $C_{max}$ . Таким образом, пазопаниб следует принимать по меньшей мере за 1 ч до или через 2 ч после приема пищи.

Назначение 400 мг пазопаниба в виде раскрошенной таблетки вызывает увеличение  $AUC_{0-72}$  и  $C_{max}$  приблизительно в 2 раза и уменьшение  $T_{max}$  в плазме приблизительно на 1,5 ч по сравнению с назначением целой таблетки. Данные результаты показывают, что биодоступность и степень абсорбции пазопаниба при пероральном приеме увеличиваются при приеме раскрошенной таблетки по сравнению с целой таблеткой. Поэтому из-за такой возможности повышенного воздействия таблетки пазопаниба не следует измельчать.

**Распределение.** Связывание пазопаниба с белками плазмы крови *in vivo* составляло более 99% вне зависимости от концентрации в диапазоне 10–100 мкг/мл.

Данные *in vitro* позволяют предполагать, что пазопаниб является субстратом для Р-гликопротеина (P-gp) и белка резистентности рака молочной железы (BCRP).

**Метаболизм.** Исследования *in vitro* показали, что метаболизм пазопаниба опосредован преимущественно изоферментом CYP3A4, а также в незначительной степени изоферментами CYP1A2 и CYP2C8.

**Выведение.** Пазопаниб выводится медленно, со средним значением  $T_{1/2}$  30,9 ч, после приема в рекомендованной дозе 800 мг. Выведение осуществляется в основном кишечником, при этом только менее 4% принятой дозы выводится почками.

### Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек. Выведение пазопаниба не зависит от С1 креатинина (30–150 мл/мин). Нарушение функции почек не должно повлиять на системное воздействие пазопаниба, поэтому пациентам с С1 креатинина  $\geq 30$  мл/мин коррекции дозы не требуется.

Пациенты с нарушением функции печени. У пациентов с легким нарушением функции печени (нормальная концентрация билирубина при повышении активности АЛТ любой степени или повышение концентрации билирубина до  $1,5 \times$  ВГН, независимо от уровня АЛТ) после однократной дозы пазопаниба 800 мг 1 раз в сутки средние значения ( $C_{\max}$  — 30,9 мкг/мл, интервал — 12,5–47,3 и  $AUC_{0-24}$  841,8 мкг·ч/мл, интервал 600,4–1078) сопоставимы со средними значениями у пациентов с нормальной функцией печени ( $C_{\max}$  49,4 мкг/мл, интервал 17,1–85,7 и  $AUC_{0-24}$  — 888,2 мкг·ч/мл, интервал 345,5–1482).

Максимальная переносимая доза пазопаниба у пациентов с умеренным нарушением функции печени (повышение концентрации билирубина  $>1,5 \times$  до  $3 \times$  ВГН, независимо от уровня АЛТ) составляла 200 мг 1 раз в сутки. Средние значения ( $C_{\max}$  — 22,4 мкг/мл, интервал — 6,4–32,9) и  $AUC_{0-24}$  — 350 мкг·ч/мл, интервал — 131,8–487,7) после приема 200 мг пазопаниба 1 раз в сутки у пациентов с умеренным нарушением функции печени составляли приблизительно 45 и 39% соответственно от средних значений у пациентов с нормальной функцией печени после приема препарата в дозе 800 мг 1 раз в сутки. Недостаточно данных о пациентах с тяжелым нарушением функции печени (концентрация общего билирубина  $>3 \times$  ВГН, независимо от уровня АЛТ), поэтому не рекомендовано применять пазопаниб у этих пациентов.

## Показания препарата Вотриент

Лечение распространенного почечно-клеточного рака (ПКР).

## 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);

беременность и период кормления грудью;

детский возраст (в связи с недостаточностью данных).

*С осторожностью:* пациенты с печеночной недостаточностью легкой и средней степени тяжести; заболеваниями ЖКТ; заболеваниями ССС (включая артериальную гипертензию, удлинение интервала QT, желудочковую тахикардию типа «пируэт» в анамнезе, пациенты, принимающие антиаритмические средства и препараты, удлиняющие интервал QT); цереброваскулярными заболеваниями; артериальными тромбозами; нарушениями функции щитовидной железы; пациенты из группы повышенного риска кровотечений.

## Побочные действия

Нежелательные явления перечислены в зависимости от анатомо-физиологической классификации и частоты встречаемости: очень часто ( $\geq 1/10$ ), часто ( $\geq 1/100$  и  $< 1/10$ ), нечасто ( $\geq 1/1000$  и  $< 1/100$ ), редко ( $\geq 1/10000$  и  $< 1/1000$ ), очень редко ( $< 1/10000$ , включая отдельные случаи). Категории частоты были сформированы на основании клинических исследований препарата и постмаркетингового наблюдения.

*Со стороны кроветворной и лимфатической системы:* очень часто — тромбоцитопения, нейтропения, лейкопения, лимфоцитопения.

*Со стороны эндокринной системы:* часто — гипотиреоз.

*Со стороны нервной системы:* очень часто — головная боль; часто — транзиторная ишемическая атака (преходящее нарушение мозгового кровообращения), дисгевзия; нечасто — ишемический инсульт.

*Со стороны ССС:* очень часто — повышение АД; часто — ишемия миокарда, удлинение интервала QT; нечасто — желудочковая тахикардия типа «пируэт» (torsade de pointes), инфаркт миокарда, нарушение сердечной деятельности (такие как снижение фракции выброса левого желудочка и хроническая сердечная недостаточность).

*Кровотечения:* часто — носовое кровотечение, гематурия; нечасто — легочное кровотечение, желудочно-кишечное кровотечение, кровоизлияние в головной мозг.

*Со стороны ЖКТ:* очень часто — диарея, тошнота, рвота, анорексия, боль в животе; часто — диспепсия; нечасто — перфорация ЖКТ, образование желудочно-кишечных свищей.

*Со стороны печени и желчевыводящих путей:* очень часто — повышение активности АЛТ, АСТ, гипербилирубинемия; часто — нарушение функции печени.

*Со стороны кожи и подкожно-жировой клетчатки:* очень часто — депигментация волос; часто — сыпь, алопеция, депигментация кожи, пальмарно-плантарная эритродизестезия (ладонно-подошвенный синдром).

*Со стороны почек и мочевыводящих путей:* очень часто — повышение концентрации креатинина в сыворотке крови; часто — протеинурия.

*Со стороны лабораторных показателей:* очень часто — повышение или снижение концентрации глюкозы в сыворотке крови, снижение концентрации фосфора, кальция, натрия, магния, повышение концентрации калия, повышение активности липазы.

*Прочие:* очень часто — повышенная утомляемость, астения; часто — снижение массы тела, боль в грудной клетке.

## **Взаимодействие**

### *Индукторы или ингибиторы изофермента CYP3A4*

На основании данных исследований *in vitro* можно полагать, что окислительный метаболизм пазопаниба в микросомах печени человека протекает в основном при участии изофермента CYP3A4, с незначительным вкладом изоферментов CYP1A2 и CYP2C8.

Таким образом, ингибиторы и индукторы изофермента CYP3A4 могут изменять метаболизм пазопаниба.

#### *Ингибиторы изофермента CYP3A4*

Совместное применение пазопаниба с мощными ингибиторами изофермента CYP3A4 (такими как кетоконазол, итраконазол, кларитромицин, атазанавир, индинавира сульфат, нефазодон, нелфинавир, ритонавир, саквинавир, телитромицин и вориконазол) может приводить к повышению концентрации пазопаниба. Грейпфрутовый сок также может увеличивать концентрацию пазопаниба.

Применение 1500 мг лапатиниба — субстрата и слабого ингибитора изофермента CYP3A4, P-gp и BCRP — с 800 мг пазопаниба приводит к увеличению примерно на 50–60% средних величин  $AUC_{0-24}$  и  $C_{max}$  пазопаниба по сравнению с применением одного пазопаниба в дозе 800 мг. Совместное применение пазопаниба с ингибиторами изофермента CYP3A4, P-gp и BCRP (например лапатиниб) приводит к повышению плазменной концентрации пазопаниба.

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

В случае необходимости совместного применения пазопаниба с мощными ингибиторами изофермента CYP3A4 следует рассмотреть возможность снижения дозы препарата.

#### *Индукторы изофермента CYP3A4*

Индукторы изофермента CYP3A4, например рифампицин, могут уменьшать плазменную концентрацию пазопаниба. Рекомендуется выбор альтернативных препаратов, не обладающих или обладающих минимальной ингибирующей активностью в отношении изофермента CYP3A4.

#### *Влияние пазопаниба на субстраты цитохрома P450*

В исследованиях *in vitro* микросом печени человека было доказано, что пазопаниб ингибирует 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 изофермента CYP1A2), варфарина (субстрат изофермента CYP2C9) или омепразола (субстрат изофермента CYP2C19) у пациентов со злокачественными новообразованиями.

Пазопаниб приводил к увеличению средних значений AUC и  $C_{max}$  мидазолама (субстрат изофермента CYP3A4) примерно на 30% и повышению на 33–64% соотношения концентраций декстрометорфана и дексторфана в моче после приема внутрь декстрометорфана (субстрат изофермента CYP2D6).

Совместное применение 800 мг пазопаниба один раз в сутки и паклитаксела 80 мг/м<sup>2</sup> (субстрат изоферментов CYP3A4 и CYP2C8) один раз в неделю приводило, в среднем, к повышению AUC и C<sub>max</sub> паклитаксела на 26 и 31% соответственно.

Одновременное применение пазопаниба с субстратами изоферментов CYP3A4, 2D6, 2C8 с узким терапевтическим диапазоном не рекомендуется.

#### *Влияние пазопаниба на другие ферменты и транспортные белки*

Исследования *in vitro* также показали, что пазопаниб является мощным ингибитором UGT1A1 и OATP1B1 с подавляющей дозой (IC<sub>50</sub>) 1,2 мкМ и 0,79 мкМ соответственно. Пазопаниб может повышать концентрации лекарственных препаратов, выведение которых осуществляется в основном при участии UGT1A1 и OATP1B1.

#### *Одновременное применение пазопаниба и симвастатина*

Одновременное применение пазопаниба и симвастатина увеличивает частоту повышения активности АЛТ. В объединенной популяции пациентов, участвовавших в исследованиях монотерапии пазопанибом, о повышении активности АЛТ >3 × ВГН сообщалось у 126 из 895 (14%) пациентов, которые не принимали статины, и у 11 из 41 (27%) пациентов, одновременно принимавших симвастатин (p=0,038). Если у пациента, одновременно принимающего симвастатин, повышается активность АЛТ, следует выполнить рекомендации по дозированию пазопаниба и отменить симвастатин. Данных для оценки риска одновременного применения альтернативных статинов и пазопаниба недостаточно.

#### *Влияние приема пищи на фармакокинетику пазопаниба*

Прием пазопаниба вместе с насыщенной и бедной жирами пищей приводит к примерно 2-кратному увеличению AUC и C<sub>max</sub> препарата.

### **Способ применения и дозы**

**Внутрь.** Рекомендуемая доза препарата Вотриент составляет 800 мг 1 раз в сутки. Препарат Вотриент следует принимать не менее чем за 1 ч до или через 2 ч после приема пищи. Таблетки следует проглатывать целиком, не нарушая их целостности (не разламывать, не разжевывать). Пропущенные дозы восполнять не следует, если до приема очередной дозы осталось менее 12 ч.

#### *Подбор дозы*

В зависимости от индивидуальной переносимости, суточная доза препарата может быть уменьшена или увеличена с шагом 200 мг, при этом максимальная суточная доза не должна превышать 800 мг и минимальная суточная доза не должна быть меньше 400 мг.

#### *Ингибиторы изофермента CYP3A4*

Следует избегать сопутствующего применения мощных ингибиторов изофермента CYP3A4 (например кетоконазол, итраконазол, кларитромицин, атазанавир, индинавира сульфат, нефазодон, нелфинавир, ритонавир, саквинавир, телитромицин, вориконазол), т.к. это может привести к повышению концентрации препарата Вотриент.

При необходимости совместного применения мощных ингибиторов изофермента CYP3A4 и пазопаниба, в соответствии с фармакокинетическими данными, рекомендуется уменьшение дозы препарата Вотриент до 400 мг (и ниже, если наблюдается проявление побочных эффектов). Ожидается, что при применении данной дозы значения AUC будут находиться в тех пределах, которые наблюдаются при применении стандартной дозы в отсутствие мощных ингибиторов изофермента CYP3A4. Тем не менее, клинические данные по коррекции дозы у пациентов, получающих мощные ингибиторы изофермента CYP3A4, отсутствуют.

### *Особые группы пациентов*

**Дети.** Безопасность и эффективность применения препарата у детей не установлена.

**Пациенты пожилого возраста.** Коррекция режима дозирования у пациентов в возрасте старше 65 лет не требуется.

**Пациенты с нарушением функции почек.** В связи с низкой степенью выведения пазопаниба и его метаболитов почками, почечная недостаточность не имеет клинически значимого влияния на фармакокинетику пазопаниба, поэтому коррекции режима дозирования не требуется у пациентов с Cl креатинина  $\geq 30$  мл/мин.

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

**Пациенты с нарушением функции печени.** Безопасность применения и фармакокинетика пазопаниба у пациентов с уже имеющимися нарушениями функции печени полностью не установлены. У пациентов с легким нарушением функции печени, установленным по значениям АЛТ и билирубина, коррекция дозы не требуется.

Пациентам с печеночной недостаточностью средней степени тяжести следует снизить дозу пазопаниба до 200 мг/сут.

Данных о применении пазопаниба у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью (концентрация общего билирубина  $>3 \times$  ВГН при любом уровне АЛТ) недостаточно, поэтому применение пазопаниба у таких пациентов не рекомендуется.

### **Передозировка**

В клинических исследованиях пазопаниб применялся в дозах до 2000 мг.

**Симптомы:** дозолимитирующая токсичность (повышенная утомляемость 3-й степени) и артериальная гипертензия 3-й степени наблюдались у 1 из 3 пациентов, принявших 2000 и 1000 мг пазопаниба в сутки соответственно. Возможно усиление вышеописанных нежелательных явлений.

**Лечение:** симптоматическое. Только незначительная часть пазопаниба может выводиться посредством гемодиализа, поскольку высока степень его связывания с белками плазмы крови.

### **Особые указания**



### *Влияние на функцию печени*

При применении пазопаниба отмечены случаи развития печеночной недостаточности (повышение активности АЛТ, АСТ и концентрации билирубина), включая случаи с летальным исходом. В большинстве случаев отмечалось изолированное повышение активности АЛТ и АСТ, не сопровождавшееся одновременным повышением активности щелочной фосфатазы или концентрации билирубина.

Необходимо проводить мониторинг активности печеночных ферментов перед назначением пазопаниба и как минимум один раз в 4 нед или чаще (по клиническим показаниям) в течение как минимум первых 4 мес лечения. Периодический мониторинг следует проводить и по истечении первых 4 мес. Данные указания касаются пациентов с исходными значениями общего билирубина  $\leq 1,5 \times \text{ВГН}$ , а также активность АЛТ и АСТ  $\leq 2 \times \text{ВГН}$ .

- Пациенты с изолированным повышением активности АЛТ выше ВГН в 3–8 раз могут продолжать прием пазопаниба, при этом следует еженедельно мониторировать показатели функции печени до тех пор, пока активность АЛТ не снизится до 1-й степени токсичности или до исходного значения.

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

- У пациентов с повышением активности АЛТ  $> 3 \times \text{ВГН}$  и одновременным повышением концентрации билирубина  $> 2 \times \text{ВГН}$  пазопаниб следует полностью отменить.

Одновременное применение пазопаниба и симвастатина увеличивает риск повышения активности АЛТ и требует особой осторожности и тщательного наблюдения.

Помимо назначения пациентам с легким нарушением функции печени пазопаниба в дозе 800 мг один раз в сутки, а пациентам с умеренным нарушением функции печени снижения начальной дозы пазопаниба до 200 мг в сутки, никаких рекомендаций по дополнительной коррекции дозы в процессе лечения на основании результатов печеночных тестов сыровотки у пациентов с уже имеющимся нарушением функции печени не разработано.

### *Артериальная гипертензия*

При лечении пазопанибом наблюдалось повышение АД и случаи гипертонического криза. Перед назначением пазопаниба следует добиться адекватного контроля АД. Следует проводить мониторинг АД и, при необходимости, проводить гипотензивную терапию.

Гипертензия (сАД  $\geq 150$  или дАД  $\geq 100$  мм.рт.ст.) возникает в начале курса лечения (в 39% случаев к 9-му дню и в 88% случаев в течение первых 18 нед). В случае резистентной артериальной гипертензии (несмотря на проводимую гипотензивную терапию) доза пазопаниба может быть уменьшена. В случае тяжелой артериальной гипертензии,



резистентной к гипотензивным средствам, или появления признаков гипертонического криза, пазопаниб следует отменить.

#### *Удлинение интервала QT и желудочковая тахикардия типа «пируэт»*

При применении пазопаниба отмечались случаи удлинения интервала QT и желудочковой тахикардии типа «пируэт». У пациентов, имеющих в анамнезе удлинение интервала QT, принимающих антиаритмические и другие препараты, удлиняющие интервал QT, а также у пациентов с заболеваниями сердца, которые могут осложняться нарушениями ритма, рекомендуется применять пазопаниб в условиях периодического контроля ЭКГ и концентрации электролитов (кальций, магний, калий).

#### *Артериальный тромбоз*

Зарегистрированы случаи инфаркта миокарда, стенокардии, ишемического инсульта и преходящей ишемии головного мозга. Сообщалось о случаях с летальным исходом.

Пазопаниб должен назначаться с осторожностью пациентам с повышенным риском возникновения артериального тромбоза или с артериальным тромбозом в анамнезе. Таким образом, решение о назначении пазопаниба следует принимать индивидуально, на основании оценки соотношения риск/польза.

#### *Кровотечения*

В связи с тем, что при применении пазопаниба зарегистрированы случаи кровотечений (в т.ч. с летальным исходом), пациентам, у которых отмечались эпизоды кровохарканья, внутричерепные или желудочно-кишечные кровотечения в течение последних 6 мес, пазопаниб следует назначать с осторожностью.

#### *Перфорация и образование свищей ЖКТ*

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

#### *Заживление ран*

Исследования влияния пазопаниба на заживление ран не проводились.

Поскольку ингибиторы VEGFR могут ухудшать заживление ран, пазопаниб следует отменить как минимум за 7 дней перед плановым оперативным вмешательством.

Решение о возобновлении лечения пазопанибом после операции следует принимать на основании клинической оценки адекватности заживления послеоперационной раны. Пазопаниб следует отменять у пациентов с расхождением краев раны.

#### *Гипотиреоз*

Рекомендуется профилактический мониторинг функции щитовидной железы.

#### *Протеинурия*

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

*Влияние на способность управлять автомобилем или выполнять работы, требующие повышенной скорости физических и психических реакций.* Влияние пазопаниба на способность управлять автотранспортом не изучалось. Учитывая фармакологические свойства препарата, его влияние на деятельность такого рода не ожидается. Следует принимать во внимание общее состояние пациента и профиль побочного действия препарата.

#### **Условия отпуска из аптек**

По рецепту.

#### **Условия хранения препарата Вотриент**

При температуре не выше 30°C.

*Хранить в недоступном для детей месте.*

#### **Срок годности препарата Вотриент**

2 года.

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.