

Применение пазопаниба при распространенных сосудистых саркомах

Ретроспективный анализ исследования, выполненного Группой по изучению сарком мягких тканей и костей EORTC

Саркомы мягких тканей (СМТ) представляют собой гетерогенную группу злокачественных новообразований, различающихся по своей природе, клиническому течению и ответу на системную терапию [1]. На долю сосудистых сарком (таких как ангиосаркома – АС, эпителиоидная гемангиоэндотелиома – ЭГ – и интимальная саркома – ИС) приходится лишь около 2-3% всех случаев развития СМТ у взрослых [2]. Стандартизированная по возрасту заболеваемость АС в мире составляет примерно 0,1 на 100 тыс. в год [3].

В настоящее время имеется весьма ограниченное количество данных проспективных исследований относительно возможной пользы системной терапии при сосудистых саркомах. Большинство проспективных исследований, в которых оценивали системную терапию при саркомах, в целом охватывали сразу все (или многие) подтипы СМТ и при этом использовался единый подход к ведению пациентов. Таким образом, количество пациентов с сосудистыми саркомами в таких исследованиях было небольшим. Данные ретроспективных исследований свидетельствуют о том, что назначаемая по поводу АС стандартная терапия 1-й и 2-й линии включает режимы на основе доксорубина и таксанов. Кроме того, был проведен ряд клинических испытаний II фазы при участии пациентов с АС. Так, в исследовании II фазы AngioTax выявлено, что частота ответа на еженедельное введение паклитаксела составила 20%, а частота стабилизации заболевания – 75% спустя 3 мес и 24% – спустя 6 мес лечения [4]. Монотерапия 1-й линии доксорубином и еженедельное введение паклитаксела, по-видимому, характеризовались аналогичной эффективностью при метастатической АС [5, 6]. Химиотерапия 1-й линии на основе антрациклина была ассоциирована с достижением частичного ответа у 15% пациентов, а медиана выживаемости без прогрессирования заболевания (ВБПЗ) на фоне такого лечения составляла 4,9 мес [7].

Известно, что сосудистые саркомы экспрессируют проангиогенные факторы роста, такие как фактор роста эндотелия сосудов (ФРЭС) [8]. Поэтому особый интерес представляет оценка

эффективности при сосудистых опухолях (таких как АС, ЭГ и ИС) лекарственных препаратов, оказывающих целенаправленное воздействие на клетки эндотелия сосудов. Так, ранее было изучено применение бевацизумаба в лечении пациентов с АС и ГЭ. В ходе исследования были получены многообещающие результаты в плане эффективности: медиана ВБПЗ составила 12 и 52,7 недели соответственно [9]. В двух исследованиях II фазы по изучению применения сорафениба у пациентов с АС, проведенных Makі и Ray-Coquard и соавт., медиана ВБПЗ охватывала диапазон 1,8-3,8 мес [10, 11].

Пазопаниб представляет собой ингибитор тирозинкиназы, оказывающий целевое воздействие на несколько ангиогенных факторов, включая рецепторы ФРЭС (1-го, 2-го и 3-го типа) и рецепторы тромбоцитарного фактора роста. Пазопаниб был одобрен Европейским агентством лекарственных средств (ЕМА) для лечения пациентов с распространенной неадипоцитарной СМТ, которым ранее проводилась химиотерапия на основе антрациклина или ифосфамида [12]. В отношении эффективности пазопаниба при сосудистых саркомах имеется ограниченное количество опубликованных данных [13]. Ввиду незначительного количества пациентов с сосудистыми саркомами, включенных в проведенные Европейской организацией по изучению и лечению онкологических заболеваний (EORTC) исследования II и III фазы, полноценная оценка его активности при этих подтипах сарком невозможна [14, 15]. Имеются сообщения о клинических случаях и небольших сериях клинических случаев, документально зафиксировавшие потенциальную эффективность

пазопаниба при сосудистых саркомах [16-19]. Кроме того, пазопаниб является единственным ингибитором тирозинкиназы, одобренным для лечения неадипоцитарных СМТ (наряду с иматинибом при выбухающей дерматофибросаркоме), поэтому дальнейшая оценка применения этого препарата при сосудистых саркомах представляет дополнительную ценность. Цель этого исследования состояла в том, чтобы документально зафиксировать эффективность применения пазопаниба в когорте пациентов с распространенными сосудистыми саркомами, получавшими лечение в ряде центров EORTC и в рамках двух исследований EORTC, а также предоставить ориентиры для дальнейших исследований и клинической практики.

Материалы и методы

Популяция пациентов и сбор данных

Этическое одобрение исследования было получено в соответствии с локальными и национальными регуляторными нормами. Был выполнен ретроспективный поиск пациентов с распространенными сосудистыми саркомами, получавших лечение пазопанибом в центрах Группы по изучению сарком мягких тканей и костей EORTC. Кроме того, были идентифицированы пациенты с сосудистыми саркомами, получавшие лечение в рамках исследований EORTC по изучению пазопаниба II и III фазы (62043/62072). Данные пациентов были включены в анализ независимо от той линии терапии, в которой использовался препарат. У некоторых пациентов пазопаниб применялся в качестве терапии первой линии, поскольку в ряде стран стоимость этого препарата возмещается в ситуации, когда пациентам в силу тех или иных причин не может быть назначено лечение антрациклинами. Пазопаниб назначался в соответствии со стандартными рекомендациями Европейского общества клинических онкологов (ESMO) и локальной политикой медицинского учреждения. Клинические, патологические данные и данные об исходе были получены из индивидуальных карт

пациентов и из базы данных EORTC (в отношении пациентов, получавших лечение в рамках клинических исследований). Во всех случаях диагноз был подтвержден патоморфологом, обладающим опытом в диагностике СМТ. Почти у всех пациентов (за исключением одного) до лечения было констатировано прогрессирующее заболевание.

Конечные точки

Конечными точками в этом исследовании являлись частота ответа на терапию пазопанибом, ВБПЗ и общая выживаемость (ОВ). Частоту объективного ответа оценивали в соответствии с Критериями оценки объективного ответа при солидных опухолях (RECIST 1.1). Частота достижения контроля заболевания определялась как сумма показателей частоты полного ответа, частичного ответа и стабилизации заболевания. ВБПЗ определялась как интервал времени от начала применения пазопаниба до первой документальной фиксации факта прогрессирования заболевания или смертельного исхода. Для данных, полученных в исследованиях EORTC, прогрессирование заболевания устанавливалось в соответствии с радиологической оценкой главного исследователя; при отсутствии задокументированных сведений о радиологическом прогрессировании во внимание также принималось клиническое прогрессирование.

ОВ рассчитывали с даты начала применения пазопаниба до даты смерти пациента. У пациентов с АС, получавших лечение пазопанибом, сравнивали исход при наличии кожных и нежных типов опухолей, а также ассоциированных с облучением и не ассоциированных с ним АС.

Результаты

Характеристики пациентов и опухолей

В целом было идентифицировано 52 пациента, включая 9 пациентов, принимавших участие в исследованиях EORTC II и III фазы (62043 и 62072). Свой вклад в этот анализ внесли 16 онкологических медицинских учреждений из 8 стран мира. Исходные характеристики пациентов и опухолей представлены в таблице 1.

Среди включенных в исследование пациентов с сосудистыми саркомами у 40 (76,9%) была диагностирована АС,

Характеристика	АС (N=40), количество (%)	ЭГ (N=10), количество (%)	ИС (N=2), количество (%)
Медиана возраста (лет)	62,4	47,2	67,2
Пол			
Женский	15 (37,5)	4 (40)	1 (50)
Мужской	25 (62,5)	6 (60)	1 (50)
Стадия заболевания			
Местнораспространенная	8 (20)	2 (20)	1 (50)
Метастатическая	32 (80)	8 (80)	1 (50)
Локализация первичной опухоли			
Грудная железа	15 (37,5)	0 (0)	0 (0)
Волосистая часть кожи головы/голова	6 (15)	1 (10)	0 (0)
Живот	8 (20)	4 (40)	0 (0)
Грудная клетка	7 (17,5)	4 (40)	1 (50)
Конечность	4 (10)	1 (10)	1 (50)
Локализация			
Кожа	15 (37,5)	0 (0)	0 (0)
Не кожа	24 (60)	10 (100)	2 (100)
Неизвестно	1 (2,5)	0 (0)	0 (0)
Вызвана облучением			
Да	14 (35)	0 (0)	0 (0)
Нет	26 (65)	10 (100)	2 (100)

Характеристика	АС (N=40), количество (%)	ЭГ (N=10), количество (%)	ИС (N=2), количество (%)	Итого (N=52), количество (%)
Количество предшествующих линий терапии				
0	4 (10)	1 (10)	0 (0)	5 (9,6)
1	14 (35)	2 (20)	2 (100)	18 (34,6)
2	12 (30)	5 (50)	0 (0)	17 (32,7)
>2	10 (25)	2 (20)	0 (0)	12 (23,1)
Количество линий терапии после применения пазопаниба	N=36	N=5	N=2	N=43
0	18 (50,0)	3 (60,0)	0 (0,0)	21 (48,8)
1	15 (41,7)	2 (40,0)	1 (50,0)	18 (41,9)
2	3 (8,3)	0 (0,0)	1 (50,0)	4 (9,3)

у 10 (19,2%) – ЭГ и у 2 (3,8%) – ИС. В когорте пациентов с АС медиана возраста на момент установления диагноза составляла 62,4 года (диапазон 30,0–83,4 года); 62,5% пациентов составляли лица мужского пола. Наиболее частой локализацией первичной опухоли являлась грудная железа (n=15) и волосяная часть кожи головы (n=6). Кроме того, АС была диагностирована в органах брюшной полости (надпочечные железы, печень, органы мочеполовой системы; n=8), органах грудной полости (включая легочную артерию; n=7) и на конечностях (n=4). У 24 (60%) пациентов имела место некожная форма АС, а у 14 (35%) пациентов – АС, ассоциированная с облучением.

Подробные сведения о лечении до и после применения пазопаниба

У 5 (9,6%) пациентов пазопаниб назначали в качестве 1-й линии терапии (табл. 2).

Наиболее часто назначали паклитаксел (54,5%, n=25) и доксорубин (43,5%, n=20). Среди пациентов, находившихся в периоде последующего наблюдения на момент проведения анализа, 21 (48,8%) пациент не получал какой-либо дополнительной терапии, 18 (41,9%) – одну последующую линию терапии, а 4 (9,3%) пациента – две последующие линии терапии (табл. 2). После прогрессирования заболевания на фоне лечения пазопанибом наиболее часто назначали гемцитабин (21,1%, n=8) и паклитаксел (18,4%, n=7).

Клинический исход и прогностические факторы

У большинства пациентов (за исключением одного) было подтверждено наличие прогрессирующего заболевания до лечения. Медиана длительности периода последующего наблюдения составляла 15,9 мес (95% доверительный интервал – ДИ – 12,8–38,2); у 3 (5,8%) пациентов было невозможно получить данные об ответе. В целом у 26 (50%) пациентов отмечалось прогрессирование заболевания, у 11 (21,2%) – стабилизация течения заболевания, у 11 (21,2%) – частичный ответ и у 1 (1,9%) пациента – полный ответ на лечение (табл. 3). Таким образом, частота достижения контроля заболевания в группе в целом составила 44,3%.

В когорте пациентов с АС частота достижения частичного ответа и стабилизации

заболевания составляла 20,0 и 17,5% соответственно. Следовательно, частота клинической эффективности (доля пациентов с улучшением клинических показателей) равнялась 37,5% (табл. 3). Частота ответа была аналогичной при кожных и некожных формах АС – 26,7 и 16,7% (p=0,54) соответственно. Более того, частота ответа составляла 28,6% в когорте пациентов с АС, ассоциированной с облучением, и 15,4% – в когорте пациентов с АС, не ассоциированной с облучением (p=0,39) соответственно (табл. 4).

В когорте пациентов с ЭГ частота достижения клинической эффективности составила 60%; у 67% (т.е. у 4 из 6) пациентов отмечалась стабилизация заболевания в качестве наилучшего ответа. Следует отметить, что у обоих пациентов с ИС имел место частичный ответ (табл. 3).

Медиана ВБПЗ составляла 3 мес (95% ДИ 2,1–4,4) в когорте АС и 26,3 мес (0,2 – не определено) в когорте ЭГ соответственно (рис.).

Медиана ОВ от начала лечения составляла 9,9 мес (95% ДИ 6,5–11,3) и 26,3 мес (95% ДИ 0,5 – не установлено) для АС и ЭГ соответственно.

Обсуждение

СМТ представляют собой группу редких и гетерогенных злокачественных опухолей мезенхимального происхождения, каждый подтип в которой имеет различную биологическую основу, клиническое течение и ответ на системную терапию. Ввиду редкости этих опухолей их часто группировали вместе при проведении клинических исследований. Следовательно, результаты таких испытаний часто было трудно интерпретировать в плане преимуществ отдельного лекарственного препарата или схемы лечения при том или ином специфическом подтипе опухоли. Цель данного анализа состояла в получении большего количества информации о нескольких видах сосудистых сарком у пациентов, получавших лечение пазопанибом в рамках первых клинических исследований и в повседневной клинической практике после регистрации этого препарата.

Данное исследование документально зафиксировало частоту достижения контроля заболевания, равную 40%, и медиану ВБПЗ, составляющую 3 мес у пациентов с АС, получавших лечение пазопанибом. Эти результаты согласуются

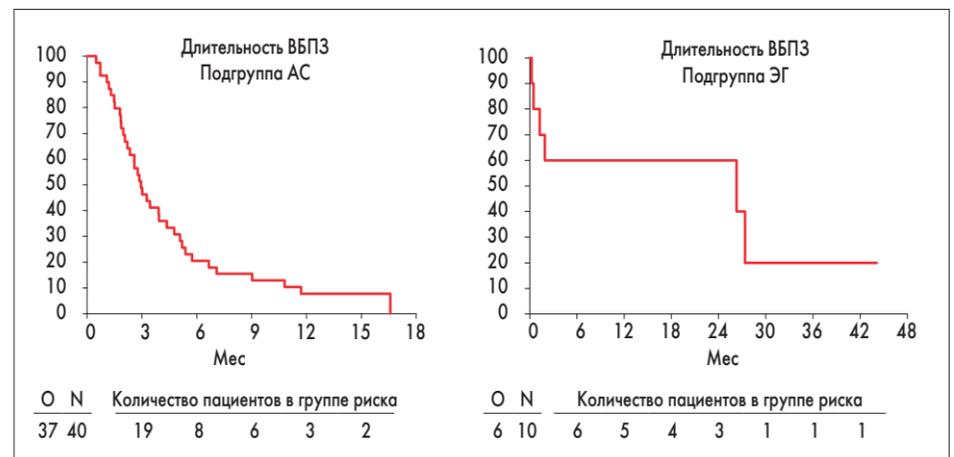


Рис. ВБПЗ в подгруппах АС и ЭГ

с данными исследования II фазы по изучению применения сорафениба при АС [10]. В исследовании PALETTE медиана ВБПЗ, равная 4,6 мес, была несколько выше в группе СМТ в целом [15]. Считается, что активация ангиогенных факторов роста играет основную роль в патофизиологическом механизме развития ряда опухолей, в том числе – АС. В последней работе Itakura и соавт. сообщалось об иммуногистохимической экспрессии определенных типов ФРЭС и их рецепторов более чем у 90% пациентов [20]. Следовательно, у пациентов с АС можно ожидать более высокой частоты ответа на применение препаратов, влияющих на ангиогенез, чем при других видах СМТ. Однако результаты данного исследования не подтверждают это предположение. Следует отметить, что пациентам в нашей когорте проводили интенсивное предшествующее лечение, при этом 25% из них получили более двух линий системной терапии до начала применения пазопаниба. Наиболее часто применяемыми химиотерапевтическими препаратами были паклитаксел, гемцитабин и липосомальный доксорубин.

Результаты нескольких ретроспективных исследований свидетельствуют о том, что кожная форма АС является относительно чувствительным к химиотерапии (в частности, к паклитакселу) подтипом сосудистых сарком, но данных о применении в этой клинической ситуации таргетных препаратов пока недостаточно [21]. Однако в нашем исследовании не наблюдалось какого-либо значимого различия в эффективности пазопаниба у пациентов с кожной и некожной локализацией первичной опухоли. Известно, что ассоциированная с облучением АС экспрессирует несколько ангиогенных биомаркеров (в частности ФРЭС), что обосновывает применение ингибиторов ангиогенеза у пациентов с этими новообразованиями [8]. Однако не наблюдалось достоверного различия в частоте ответа у пациентов с ассоциированной с облучением АС и с не ассоциированной с ним АС, хотя количество пациентов слишком мало для того, чтобы сделать четкие выводы.

Что касается ЭГ, то ее клиническое течение может быть весьма разным – от медленного роста до крайне агрессивного прогрессирования. Избыточная экспрессия рецепторов ФРЭС (ФРЭС, ФРЭС-2 и -3) наблюдалась в образцах легочной ЭГ [22]. Учитывая ее сосудистое происхождение, ингибирование ангиогенеза может быть рациональным терапевтическим подходом к ведению пациентов с этим подтипом сосудистой опухоли. Сообщалось, что применение интерферона-2, который обладает определенной антиангиогенной активностью, в некоторых клинических случаях способствовало получению ответов [23]. В исследовании,

проведенном Agulnik и соавт., была оценена эффективность бевацизумаба при ЭГ и АС. В него было включено 7 пациентов с ЭГ; у двоих был зафиксирован частичный ответ, а у 4 – стабилизация заболевания [9].

Исследование II фазы по изучению сорафениба, проведенное Французской группой по изучению саркомы (French Sarcoma Group), включало 15 пациентов с ЭГ; у 2 пациентов имел место частичный ответ, а у 5 – стабилизация заболевания [24]. Результаты нашего исследования согласуются с данными исследования Французской группы по изучению саркомы, и демонстрируют, что терапия пазопанибом у некоторых пациентов с ЭГ может способствовать достижению ответа согласно критериям RECIST. Кроме того, полученные нами данные о выживаемости согласуются с упоминаемой средней выживаемостью в течение примерно 4,6 года, включающей широкий диапазон – от 6 мес до 24 лет [25]. Однако все эти наблюдения ограничены небольшим количеством пациентов ввиду редкости этого заболевания.

Имеется небольшое количество опубликованных данных, касающихся системной терапии при ИС, хотя таким пациентам часто назначается лечение антрациклинами и ифосфамидом [26]. Насколько нам известно, какие-либо данные в отношении антиангиогенной терапии при этом подтипе сосудистых сарком недоступны. Ввиду того, что в данном исследовании оба пациента достигли частичного ответа на терапию пазопанибом, необходима дальнейшая оценка возможностей его применения при этом подтипе сосудистой саркомы.

Проведенное нами исследование ограничено его ретроспективной природой и небольшим размером выборки. Однако насколько нам известно, оно включает наибольшую опубликованную серию клинических случаев относительно пациентов с распространенными сосудистыми саркомами, применявших пазопаниб. Полученные нами результаты свидетельствуют, что пазопаниб обладает активностью при АС, но ответы, наблюдавшиеся у пациентов с ЭГ и ИС, требуют дальнейшего изучения. Большой интерес будет представлять исследование на молекулярном уровне потенциальных прогностических маркеров, которые позволят установить предполагаемые различия в чувствительности к лечению АС, ЭГ и ИС, а также различия между пациентами в когорте АС с последующим ответом на терапию и без такового.

Статья печатается в сокращении.

Список литературы находится в редакции.

Acta Oncologica, 56: 1, 88-92,
doi: 10.1080/0284186X.2016.1234068.

Перевела с англ. Елена Терещенко



Таблица 3. Наилучший ответ на терапию пазопанибом

Характеристика	АС (N=40), количество (%)	ЭГ (N=10), количество (%)	ИС (N=2), количество (%)	Итого (N=52), количество (%)
Полный ответ	0 (0,0)	1 (10,0)	0 (0,0)	1 (1,9)
Частичный ответ	8 (20,0)	1 (10,0)	2 (100,0)	11 (21,2)
Стабилизация заболевания	7 (17,5)	4 (40,0)	0 (0,0)	11 (21,2)
Прогрессирование заболевания	23 (57,5)	3 (30,0)	0 (0,0)	26 (50,0)
Неизвестно	2 (5,0)	1 (10,0)	0 (0,0)	3 (5,8)

Таблица 4. Частота ответа (полного и частичного) в соответствии с критериями RECIST 1.1 у пациентов с АС

Характеристика	Пациенты (N=40)	Частота ответа, количество (%)	Критерий хи-квадрат, значение p
Локализация первичной опухоли			
Кожа	15	4 (26,7%)	0,54
Не кожа	24	4 (16,7%)	
Данные отсутствуют	1	0 (0,0%)	
Ассоциирована с облучением			
Да	14	4 (28,6%)	0,39
Нет	26	4 (15,4%)	
Итого	40	8 (20%)	

Після попередньої хіміотерапії саркоми
М'яких тканин пізньої стадії

ВОТРИЄНТ СТАНЕ
НАСТУПНИМ КРОКОМ



Вотрієнт™

пазопаніб

Затверджений для лікування пацієнтів з розповсюдженою саркомою м'яких тканин, які попередньо отримували хіміотерапію, за винятком пацієнтів зі стромальною пухлиною ШКТ або ліпосаркомою.

Важливо: перед призначення лікарського засобу слід ознайомитись із Інструкцією для медичного застосування лікарського засобу.

Склад: діюча речовина: пазопаніб; 1 таблетка містить 200 мг або 400 мг пазопаніб (у формі пазопаніб гідрохлориду).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Фармакотерапевтична група. Антинеопластичні засоби. Інгібітори протеїнкінази.

Код АТС L01X E11.

Показання. Лікування пацієнтів з розповсюдженою саркомою м'яких тканин, які попередньо отримували хіміотерапію, за винятком пацієнтів зі стромальною пухлиною ШКТ або ліпосаркомою.

Дозування. 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.

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.

Протипоказання. Гіперчутливість до будь-якого з компонентів препарату.

Побічні реакції. Дуже часто: зниження апетиту, включаючи анорексію; дизгезія (включаючи агезію та гіпогезію); головний біль; артеріальна гіпертензія; діарея; нудота; блювання; біль у животі зміна кольору волосся; висипання; алопеція; синдром долонно-підшовної еритродизестезії протеїнури; підвищена втомлюваність; підвищення рівня аланінамінотрансферази; підвищення рівня аспартатамінотрансферази. Часто: нейтропенія; запалення шкіри, хибні результати огляду вуха, горла, носа; тромбоцитопенія; лейкопенія; гіпотиреоїдизм; дегідратація; гіпофосфатемія; безсоння; запаморочення; летаргія; парестезія; периферична сенсорна нейропатія; погіршення зору; венозні тромбоемболічні ускладнення (включаючи тромбоз глибоких вен, легеневий тромбоз); приливи, прилив крові до обличчя; (почервоніння обличчя); дисфонія; носові кровотечі; кровохаркання; диспное; диспепсія; стоматит; метеоризм; здуття живота; сухість у роті; виразки ротової порожнини; порушення печінкової функції; гіпербілірубінемія; гепатотоксичність; гіполігментация шкіри; еритема; свербіж; депігментация шкіри; сухість шкіри; гіпергідроз; міальгія; м'язові спазми; артралгія; астенія; запалення слизової оболонки; набряк (периферичний набряк, набряк очей, локалізований набряк та набряк обличчя); біль у грудях; зменшення маси тіла; підвищення рівня креатиніну крові; підвищення рівня білірубину крові; зменшення кількості білих кров'яних клітин, включаючи зменшення рівня нейтрофілів та лейкоцитів; збільшення рівня ліпази крові; підвищення артеріального тиску крові; збільшення рівня тиреоїдних гормонів; збільшення рівня гамаглутамілтрансферази; зменшення рівня магнію крові. Нечасто: інфекції (з нейтропенією або без неї); інфекції ясен; інфекційний перитоніт; пухлинна біль; гіпомагнеземія гіпоестезія; ішемічний інсульт; транзиторні ішемічні атаки; церебральний інфаркт сонливості; відшарування/розрив сітківки; знебарвлення вій; дисфункція серця (дисфункція лівого шлуночка, серцева недостатність, облітеруюча кардіоміопатія); брадикардія; інфаркт міокарда; ішемія міокарда; поліморфна шлункова тахікардія типу «пірует» (Torsade de pointes); кровотечі; гіпертонічний криз; легенева емболія; легеневі кровотечі; пневмоторакс; ринорея; часті випорожнення; шлунково-кишкова кровотеча; ректальна кровотеча; анальна кровотеча; перфорація товстої кишки; кровотечі ротової порожнини; фістула шлунково-кишкового тракту; блювання кров'ю; випорожнення з домішками крові; гемороїдальна кровотеча; перфорація клубової кишки; мелена; кровотеча стравоходу; панкреатит; ретроперитонеальна кровотеча; кровотеча з верхніх ділянок шлунково-кишкового тракту; шлункова кровотеча, підвищення білірубину крові, зміна рівня аланінамінотрансферази, зміна рівня аспартатамінотрансферази; жовтяниця; медикаментозно індуковане ураження печінки; печінкова недостатність; реакції фоточутливості; ексfolіативний висип; порушення з боку нігтів; висипання везикулярні; висипання папульозні; висипання еритематозні; висипання генералізовані; висипання макулярні; висипання сверблячі; свербіж генералізований; еритема долонь; біль у скелетно-м'язовій системі; кровотеча сечовивідного тракту; менорагія; метрорагія; вагінальна кровотеча; озноб; порушення слизової оболонки; зменшення рівня тромбоцитів; збільшення рівня сечовини крові; подовження інтервалу QT на електрокардіограмі; підвищення рівня амілази крові; зменшення рівня глюкози крові; підвищення діастолічного тиску крові; аномальні тести щитовидної залози; підвищення систолічного тиску крові; аномальні печінкові проби. Рідко: тромботична мікроангіопатія (включаючи тромботичну тромбоцитопенічну пурпуру та гемолітичний уремійний синдром); синдром задньої оберненої енцефалопатії/ задньої оберненої лейкоенцефалопатії; інтерстиційне захворювання легенів /пневмоніт. **Перед призначенням лікарського засобу слід ознайомитись із повною Інструкцією для медичного застосування препарату Вотрієнт™.**

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.

Інформація для фахівців сфери охорони здоров'я. Ця інформація призначена для ознайомлення зареєстрованих/ідентифікованих фахівців сфери охорони здоров'я в межах спеціалізованих семінарів, конгресів та/або симпозиумів з медичною тематикою. Реєстраційне посвідчення № UA/12035/01/01; UA/12035/01/02. Поширення цієї інформації будь-якими способами, які дають доступ до неї невизначеному колу людей, заборонено. Затверджено Наказ МОЗ №295 від 20/03/2017, Зміни внесені Наказ МОЗ № 907 від 11/05/2018

1. Escudier B, Porta C, Bono P, et al. J Clin Oncol. 2014; 32 (14):1412-1418. 2. Escudier B, Porta C, Schmidinger M, et al; Ann Oncol. 2014; 25 (suppl 3): iii49-iii56. 3. Ljungberg B, Bensalah K, Bex A, et al. EAU guidelines. Updated March 2016. <http://uroweb.org/guideline/renal-cell-carcinoma/>. 4. NCCN NCCN Guidelines®; Kidney Cancer. V 2.2016. <http://www.nccn.org>. 5. Інструкція по медичному застосуванню препарату Вотрієнт. 6. Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J, et al. J Clin Oncol. 2010; 28(6): 1061-1068. 7. Sternberg CN, Hawkins RE, Wagstaff J, et al. Eur J Cancer. 2013; 49(6): 1287-1296. 8. Motzer RJ, Hutson TE, McCann L, Deen K, N Engl J Med. 2014;370(18):1769-1770. 9. Motzer RJ, Hutson TE, Cella D, et al. N Engl J Med. 2013;369(8):722-731.

Представництво компанії «Новартіс Фарма Сервісез АГ» в Україні. Адреса: 04073, м. Київ, пр-т. Степана Бандери 28-А (літера Г)

тел.: +38 (044) 389 39 30, факс: +38 (044) 389 39 33

1040753/VOR/10.18/A3/12 000

