

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

ПОТАРБИН®

Регистрационный номер:

Торговое наименование: ПОТАРБИН®

Международное непатентованное наименование: Пазопаниб

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав: 1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит:

Дозировка 200 мг: действующее вещество: Пазопаниба гидрохлорид 216,7 мг (в пересчете на пазопаниб 200,0 мг);

вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая 102, карбоксиметилкрахмал натрия, повидон-К30, магния стеарат;

пленочная оболочка: Опадрай розовый YS-1-14762-A [гипромеллоза, титана диоксид (E171), макрогол, полисорбат-80, краситель железа оксид красный (E172)].

Дозировка 400 мг: действующее вещество: Пазопаниба гидрохлорид 433,4 мг (в пересчете на пазопаниб 400,0 мг);

вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая 102, карбоксиметилкрахмал натрия, повидон-К30, магния стеарат;

пленочная оболочка: Опадрай белый YS-1-7706-G [гипромеллоза, титана диоксид (E171), макрогол, полисорбат-80].

Описание

Дозировка 200 мг: Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой розового цвета с коричневатым оттенком. Ядро таблетки от белого до почти белого цвета.

Дозировка 400 мг: Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета. Ядро таблетки от белого до почти белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа: Противоопухолевые средства; ингибиторы протеинкиназ; другие ингибиторы протеинкиназ

Код АТХ: L01EX03

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Механизм действия

Пазопаниб является мощным ингибитором множества тирозинкиназ для приема внутрь, в т.ч., тирозинкиназ рецепторов эндотелиальных факторов роста сосудов (VEGFR) -1, -2, -3;

рецепторов фактора роста тромбоцитов (PDGFR)- α и - β ; рецепторов фактора роста фибробластов (FGFR) -1 и -3; рецептора фактора стволовых клеток (Kit), а также Т-клеточной киназы, индуцируемой интерлейкином 2 (Itk); лейкоцитспецифической протеин-тирозинкиназы (Lck) и тирозинкиназы рецептора колониестимулирующего фактора макрофагов (c-Fms). *In vitro* пазопаниб ингибирует лиганд-индуцируемое аутофосфорилирование VEGFR-2, Kit и PDGFR- β . *In vivo* пазопаниб ингибирует VEGF-индуцируемое фосфорилирование VEGFR-2 в тканях легкого у животных, ангиогенез у животных и рост некоторых человеческих опухолевых ксенотрансплантатов у животных. Значения ингибирующей концентрации в 50 % (IC_{50}) при связывании пазопаниба с рецепторами эндотелиального фактора роста сосудов, фактора роста тромбоцитов и фактора стволовых клеток составляют 10, 30, 47, 71, 84 и 74 нмоль/л соответственно.

Фармакокинетика

Всасывание

Максимальная концентрация (C_{max}) пазопаниба, в среднем, достигается через 2–4 ч после приема внутрь. Ежедневный прием приводит к 1-, 2-, 3-, 4-кратному увеличению площади под фармакокинетической кривой «концентрация-время» (AUC). При ежедневном приеме 800 мг пазопаниба значение AUC и C_{max} составляли 1,037 мкг $\times$ 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. Применение пазопаниба с пищей с высоким и низким содержанием жиров 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 (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Применение 400 мг пазопаниба в виде раскрошенной таблетки вызывает увеличение $AUC_{(0-72)}$ и C_{max} приблизительно в 2 раза и вызывает уменьшение t_{max} (время достижения максимальной концентрации в плазме крови) приблизительно на 1,5 ч по сравнению с применением в виде целой таблетки. Биодоступность и степень абсорбции пазопаниба при пероральном приеме увеличивается при приеме раскрошенной таблетки по сравнению с целой таблеткой. В связи с вышесказанным таблетки пазопаниба не следует измельчать (см. раздел «Способ применения и дозы»).

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 (Р-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 периода полувыведения ($T_{1/2}$) 30,9 ч после приема в рекомендованной дозе 800 мг. Выведение осуществляется в основном через кишечник, и только менее 4 % принятой дозы выводится почками.

Фармакокинетика в особых группах пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

Выведение пазопаниба не зависит от клиренса креатинина (КК) (30–150 мл/мин).

Не ожидается изменения системной экспозиции пазопаниба у пациентов с КК ≥ 30 мл/мин, в связи с чем коррекции дозы у пациентов данной категории не требуется.

Пациенты с нарушением функции печени

У пациентов с нарушением функции печени легкой степени (концентрация билирубина в пределах нормы при повышении активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) любой степени или повышение концентрации билирубина менее чем в 1,5 раза выше верхней границы нормы (ВГН) независимо от активности АЛТ) после однократного приема пазопаниба в дозе 800 мг 1 раз в сутки средние значения фармакокинетических параметров ($C_{\max}$ 30,9 мкг/мл (12,5–47,3 мкг/мл) и $AUC_{(0-24)}$ 841,8 мкг×ч/мл (600,4–1078 мкг×ч/мл)) сопоставимы со средними значениями у пациентов с нормальной функцией печени ($C_{\max}$ 49,4 мкг/мл (17,1–85,7 мкг/мл) и $AUC_{(0-24)}$ 888,2 мкг×ч/мл (345,5–1482 мкг×ч/мл)).

Максимальная переносимая доза пазопаниба у пациентов с умеренным нарушением функции печени (повышение концентрации билирубина от 1,5 до 3 раз выше ВГН независимо от активности АЛТ) составляла 200 мг 1 раз в сутки. Средние значения $C_{\max}$ (22,4 мкг/мл (6,4–32,9 мкг/мл)) и $AUC_{(0-24)}$ (350,0 мкг×ч/мл (131,8–487,7 мкг×ч/мл)) после приема 200 мг пазопаниба 1 раз в сутки у пациентов с умеренным нарушением функции печени составляли приблизительно 45 % и 39 % соответственно по сравнению со средними значениями у

пациентов с нормальной функцией печени после приема препарата в дозе 800 мг 1 раз в сутки. Недостаточно данных о применении пазопаниба у пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени (концентрация общего билирубина более чем в 3 раза превышает ВГН, независимо от активности АЛТ), в связи с чем применение у пациентов данной категории не рекомендовано (см. раздел «Противопоказания»).

Показания к применению

Лечение распространенного почечно-клеточного рака (ПКР).

Лечение распространенной саркомы мягких тканей (СМТ) (кроме гастроинтестинальных стромальных опухолей и липосаркомы) у пациентов, ранее получавших химиотерапию.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к пазопанибу или любому другому компоненту препарата.
- Нарушение функции печени тяжелой степени (в связи с недостаточностью данных).
- Нарушение функции почек тяжелой степени (в связи с недостаточностью данных).
- Одновременное применение с другими противоопухолевыми препаратами.
- Беременность и период кормления грудью.
- Детский возраст (в связи с недостаточностью данных).

С осторожностью

Применять с осторожностью у пациентов с нарушениями функции печени легкой и средней степени тяжести; заболеваниями желудочно-кишечного тракта; заболеваниями сердечно-сосудистой системы (включая артериальную гипертензию, удлинение интервала QT, желудочковую тахикардию типа «пируэт» в анамнезе, у пациентов, принимающих антиаритмические средства и препараты, удлиняющие интервал QT); цереброваскулярными заболеваниями; артериальным тромбозом; нарушениями функции щитовидной железы; у пациентов с повышенным риском развития кровотечений, а также у пациентов, несущих аллель HLA-B*57:01 (см. раздел «Особые указания»).

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Противопоказано применение препарата ПОТАРБИН® при беременности и в период грудного вскармливания.

Беременность

По данным исследований на животных и исходя из механизма действия, пазопаниб может наносить вред плоду при применении у беременных. В исследованиях у животных пазопаниб вызывал самопроизвольное прерывание беременности и оказывал тератогенный эффект у

крыс и кроликов при системной экспозиции меньшей, чем при применении в максимальной рекомендованной дозе у человека – 800 мг (исходя из AUC).

Следует информировать беременных, а также пациенток с сохраненным репродуктивным потенциалом о потенциальном риске для плода.

Лактация

Неизвестно, проникает ли пазопаниб или его метаболиты в грудное молоко, нет данных о влиянии пазопаниба на младенцев, получающих грудное молоко, а также о влиянии на продукцию грудного молока.

В связи с возможностью развития серьезных нежелательных реакций у младенцев, получающих грудное молоко, связанных с воздействием пазопаниба, в период лактации пациентке следует рекомендовать отказаться от грудного вскармливания на время терапии препаратом.

Женщины с сохраненным репродуктивным потенциалом

Пациенткам с сохраненным репродуктивным потенциалом следует использовать надежные методы контрацепции в период лечения пазопанибом и в течение 2 недель после приема последней дозы.

Способ применения и дозы

Рекомендуемая доза препарата ПОТАРБИН® составляет 800 мг внутрь 1 раз в сутки. Препарат ПОТАРБИН® 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). При пропуске приема очередной дозы препарата пропущенную дозу следует принять только в случае, если до следующего запланированного приема осталось более 12 ч.

Подбор дозы

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

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Коррекции режима дозирования и частоты приема 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, нарушение функции почек клинически значимо не влияет на фармакокинетику пазопаниба, поэтому коррекции режима дозирования у пациентов с КК ≥ 30 мл/мин не требуется.

Опыт применения пазопаниба у пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени или у пациентов, находящихся на перитонеальном диализе или гемодиализе, отсутствует, в связи с чем применение пазопаниба у таких пациентов противопоказано.

Пациенты с нарушением функции печени

Безопасность применения и фармакокинетика пазопаниба у пациентов с уже имеющимися нарушениями функции печени полностью не установлены. Пациентам с нарушением функции печени легкой степени (определяют по данным активности АЛТ и концентрации билирубина) коррекции дозы не требуется.

У пациентов с нарушениями функции печени средней степени следует снизить дозу пазопаниба до 200 мг в сутки.

Данных о применении пазопаниба у пациентов с нарушением функции печени, сопровождающейся повышением концентрации общего билирубина более чем в 3 раза выше ВГН (при любой активности АЛТ) недостаточно, в связи с чем применение пазопаниба у таких пациентов противопоказано.

Побочное действие

Ниже представлены нежелательные лекарственные реакции (НЛР), возникавшие при применении пазопаниба в клинических исследованиях с указанием частоты их возникновения (таблица 1). НЛР сгруппированы в соответствии с классификацией органов и систем органов MedDRA.

Частота встречаемости определяется следующим образом: *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), *частота неизвестна* (частота не может быть определена на основе имеющихся данных).

Таблица 1

	ПКР	СМТ
<i>Инфекции и инвазии</i>		
Инфекции (с или без нейтропении) ¹	Часто	♦
Инфекции десен	Нечасто	Часто
<i>Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)</i>		
Боль в новообразованиях	Нечасто	Очень часто
Синдром лизиса опухоли	♦	♦

	ПКР	СМТ
<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i>		
Нейтропения	Часто	Очень часто
Тромбоцитопения	Часто	Очень часто
Лейкопения	Часто	Очень часто
Полицитемия	Нечасто	♦
<i>Эндокринные нарушения</i>		
Гипотиреоз ¹	Часто	Часто
Повышение активности тиреотропных гормонов в крови	Часто	♦
Снижение концентрации глюкозы в крови	Нечасто	♦
<i>Нарушения метаболизма и питания</i>		
Снижение массы тела	Часто	Очень часто
Снижение аппетита	Очень часто	Очень часто
Гипофосфатемия	Часто	♦
Обезвоживание	Часто	Часто
Гипомагниемия	Нечасто	Нечасто
<i>Психические нарушения</i>		
Бессонница	♦	Часто
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>		
Головокружение	Часто	Часто
Гипестезия	Нечасто	♦
Периферическая сенсорная нейропатия	Часто	Часто
Парестезия	Часто	Нечасто
Заторможенность	Часто	♦
Сонливость	Нечасто	Нечасто
Дисгевзия (расстройство вкуса)	Очень часто ²	Очень часто
Головная боль	Очень часто	Очень часто
Ишемический инсульт ¹	Нечасто	Нечасто
Транзиторная ишемическая атака ¹	Нечасто	♦
Синдром обратимой задней энцефалопатии ¹	Редко	♦
Геморрагический инсульт	Нечасто	Нечасто
<i>Нарушения со стороны органа зрения</i>		
Нечеткость зрения	Часто	Часто
Обесцвечивание ресниц	Нечасто	♦
Отслойка/разрыв сетчатки	Нечасто	♦
<i>Нарушения со стороны сердца</i>		
Нарушения сердечной деятельности (снижение фракции выброса левого желудочка, хроническая сердечная недостаточность, ограниченная кардиомиопатия) ¹	Нечасто	Часто
Брадикардия	Нечасто ³	Часто ³
Инфаркт миокарда ¹	Нечасто	Нечасто
Ишемия миокарда ¹	Нечасто	♦
Желудочковая тахикардия типа «пируэт» (torsade de pointes) ¹	Нечасто	♦
<i>Нарушения со стороны сосудов</i>		
Артериальная гипертензия ¹	Очень часто	Очень часто
Ощущение прилива жара к лицу	Часто	Часто
Венозная тромбоземболия	Часто	Часто
Геморрагия	Нечасто	Нечасто
Кровотечение из верхних отделов желудочно-кишечного тракта	Нечасто	Нечасто
Ретроперитонеальное кровотечение	Нечасто	Нечасто
Ректальное кровотечение	Нечасто	Нечасто

	ПКР	СМТ
Тромботическая микроангиопатия (в т.ч. тромботическая тромбоцитопеническая пурпура и гемолитико-уремический синдром) ¹	Редко	Нечасто
Кровотечение из полости рта	Нечасто	Часто
Геморроидальное кровотечение	Нечасто	♦
Анальное кровотечение	Нечасто	Часто
Бронхиальное кровотечение	♦	Нечасто
Кровотечения из мочевыводящих путей	Нечасто	♦
«Приливы»	Часто	Часто
Гипертонический криз	Нечасто	♦
<i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i>		
Кашель	♦	Часто
Дисфония	Часто	Часто
Диспноэ (одышка)	Часто	Часто
Пневмоторакс	Нечасто	Часто
Ринорея	Нечасто	Нечасто
Боли в ротоглотке	♦	Нечасто
Икота	♦	Часто
Кровохарканье	Часто	Нечасто
Интерстициальная болезнь легких/пневмонит ¹	Редко	Редко
Носовое кровотечение	Часто	Часто
Легочное кровотечение	Нечасто	Часто
<i>Желудочно-кишечные нарушения</i>		
Метеоризм	Часто	Часто
Вздутие живота	Часто	Часто
Язвенный стоматит	Часто	♦
Частая дефекация	Нечасто	♦
Рвота с кровью	Нечасто	♦
Гематокезия	Нечасто	♦
Перфорация толстой кишки	Нечасто	♦
Перфорация подвздошной кишки	Нечасто	Нечасто
Мелена	Нечасто	Нечасто
Панкреатит	Нечасто	♦
Перитонит	Нечасто	Нечасто
Боль в животе (в т.ч. в эпигастрии и по ходу кишечника)	Очень часто	Очень часто
Диарея	Очень часто	Очень часто
Диспепсия	Часто	Часто
Перфорация желудка или кишечника ¹	Нечасто	♦
Образование желудочных и/или кишечных свищей ¹	Нечасто	Нечасто
Наружный брюшной свищ	Нечасто	Нечасто
Повышение активности липазы	Часто ⁴	♦
Тошнота	Очень часто	Очень часто
Стоматит	Часто	Очень часто
Рвота	Очень часто	Очень часто
Сухость слизистой оболочки полости рта	Часто	Часто
Кровотечение из желудочно-кишечного тракта	Часто	Часто
<i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</i>		
Гепатотоксичность	Часто	♦
Желтуха	Нечасто	♦
Лекарственное поражение печени	Нечасто	♦

	ПКР	СМТ
Печеночная недостаточность	Нечасто	♦
Отклонение печеночной функции от нормы ¹	Часто	Нечасто
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>		
Поражения кожи	Нечасто	Часто ⁵
Алопеция	Очень часто	Часто
Эксфолиация кожи	Нечасто	♦
Генерализованный зуд	Нечасто	♦
Сухость кожи	Часто	Часто
Эксфолиативная сыпь	♦	Очень часто
Изменение цвета волос	Очень часто	Очень часто
Поражение ногтей	Нечасто	Часто
Пальмарно-плантарная эритродизестезия (ладонно-подошвенный синдром)	Очень часто	Нечасто
Подошвенная эритема	Нечасто	♦
Язвы кожи	♦	Нечасто
Реакция фотосенсибилизации	Нечасто	Нечасто
Гипергидроз	Часто	Часто
Кожная сыпь	Очень часто	Нечасто
Везикулярная сыпь	Нечасто	♦
Папулезная сыпь	Нечасто	Нечасто
Эритематозная сыпь	Нечасто	♦
Генерализованная сыпь	Нечасто	♦
Макулярная сыпь	Нечасто	♦
Зудящая сыпь	Нечасто	♦
Кожный зуд	Часто	Часто
Эритема	Часто	Часто
Депигментация кожи	Часто	♦
Гипопигментация кожи	Часто	Очень часто
<i>Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани</i>		
Скелетно-мышечная боль	Нечасто	Часто
Мышечный спазм	Часто	Часто
Артралгия	Часто	Нечасто
Миалгия	Часто	Часто
<i>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей</i>		
Протеинурия ¹	Очень часто	Нечасто
Гематурия	Часто	Нечасто
<i>Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез</i>		
Меноррагия	Нечасто	Нечасто
Метроррагия	Нечасто	♦
Влагалищное кровотечение	Нечасто	Нечасто
<i>Общие нарушения и реакции в месте введения</i>		
Воспаление слизистой оболочки	Часто	Нечасто
Отеки	Часто ⁶	Часто ⁷
Астения	Часто	Нечасто
Боль в грудной клетке ¹	Часто	Часто
Озноб	Нечасто	Часто
Повышенная утомляемость	Очень часто	Очень часто
<i>Лабораторные и инструментальные данные</i>		
Повышение активности АЛТ ¹	Очень часто	Часто
Повышение активности АСТ ¹	Очень часто	Часто

	ПКР	СМТ
Гипербилирубинемия ¹	Часто	Нечасто
Изменение концентрации холестерина в крови	♦	Часто
Повышение концентрации креатинина в крови	Часто	♦
Повышение активности амилазы	Часто	♦
Повышение концентрации мочевины в крови	Часто	♦
Гипоальбуминемия	♦	Очень часто
Повышение активности гамма-глутамилтранспептидазы	Часто	Часто
Изменение активности гормонов щитовидной железы	Нечасто	♦
Удлинение интервала QT ¹	Нечасто	Нечасто
Снижение веса	Часто	Очень часто

♦ — в ходе регистрационных клинических исследований связь нежелательного явления с приемом пазопаниба не установлена;

¹ — подробная информация приведена в разделе «Особые указания»;

² — агевзия (утрата вкусовой чувствительности), гипогевзия (понижение вкусовой чувствительности);

³ — брадикардия определяется на основании частоты сердечного ритма (менее 60 ударов в минуту).

Брадикардия с клиническими проявлениями встречается реже, и ее частота основана на отчетах баз данных о безопасности пазопаниба;

⁴ — для показания ПКР частота встречаемости основана на данных, полученных при проведении дополнительных исследований;

⁵ — в большинстве случаев пальмарно-плантарная эритродизестезия (ладонно-подошвенный синдром);

⁶ — периферические отеки, локальные отеки, отеки глаз, лица;

⁷ — периферические отеки, отечность век.

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

В таблице 2 представлены отклонения лабораторных показателей, встречавшиеся у $\geq 15\%$ пациентов с ПКР, принимавших пазопаниб в ходе клинических исследований. Степень отклонения основывается на классификации общих критериев терминологии нежелательных явлений (СТСАЕ) Национального института рака.

Таблица 2

Параметры	Пазопаниб (N=290)			Плацебо (N=145)		
	Все степени, %	Степень 3, %	Степень 4, %	Все степени, %	Степень 3, %	Степень 4, %
<i>Гематологические</i>						
Лейкопения	37	0	0	6	0	0
Нейтропения	34	1	<1	6	0	0
Тромбоцитопения	32	<1	<1	5	0	<1
Лимфоцитопения	31	4	<1	24	1	0
<i>Биохимические</i>						
Повышение активности АЛТ	53	10	2	22	1	0
Повышение активности АСТ	53	7	<1	19	<1	0
Гипергликемия	41	<1	0	33	1	0

Повышение концентрации общего билирубина	36	3	<1	10	1	<1
Гипофосфатемия	34	4	0	11	0	0
Гипокальциемия	33	1	1	26	1	<1
Гипонатриемия	31	4	1	24	4	1
Гиперкалиемия	27	4	<1	23	5	0
Гиперкреатининемия	26	0	<1	25	<1	0
Гипомагниемия	26	<1	1	14	0	0
Гипогликемия	17	0	<1	3	0	0

В таблице 3 представлены отклонения лабораторных показателей, встречавшиеся у $\geq 15\%$ пациентов с СМТ, получавших пазопаниб в ходе клинических исследований. Степень отклонения основывается на классификации СТСАЕ Национального института рака.

Таблица 3

Параметры	Пазопаниб (N=240)			Плацебо (N=123)		
	Все степени, %	Степень 3, %	Степень 4, %	Все степени, %	Степень 3, %	Степень 4, %
<i>Гематологические</i>						
Лейкопения	44	1	0	15	0	0
Нейтропения	33	4	0	7	0	0
Тромбоцитопения	36	3	<1	6	0	0
Лимфоцитопения	43	10	0	36	9	2
Анемия	27	5	2	23	<1	<1
<i>Биохимические</i>						
Повышение активности щелочной фосфатазы (ЩФ)	32	3	0	23	<1	0
Повышение активности АЛТ	46	8	2	18	2	<1
Повышение активности АСТ	51	5	3	22	2	0
Гипоальбуминемия	34	<1	0	21	0	0
Гипергликемия	45	<1	0	35	2	0
Повышение концентрации общего билирубина	29	1	0	7	2	0
Гипонатриемия	31	4	0	20	3	0
Гипокалиемия	16	1	0	11	0	0

В таблице 4 представлены нежелательные реакции, выявленные во время пострегистрационного применения пазопаниба. Данные нежелательные реакции включают в себя спонтанные сообщения о нежелательных явлениях, а также серьезные нежелательные реакции, выявленные в результате продолжающихся исследований, исследований клинической фармакологии и поисковых исследований по неутвержденным показаниям.

Таблица 4

<i>Инфекции и инвазии</i>	
Инфекции (с или без нейтропении)	Часто
<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i>	
Полицитемия	Нечасто

Тромботическая микроангиопатия (в т.ч. тромботическая тромбоцитопеническая пурпура и гемолитико-тромботический синдром) ¹	Нечасто
<i>Нарушения метаболизма и питания</i>	
Синдром лизиса опухоли (в т.ч. и со смертельным исходом) ¹	Частота неизвестна
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>	
Синдром обратимой задней энцефалопатии ¹	Редко
<i>Нарушения со стороны органа зрения</i>	
Отслойка сетчатки	Нечасто
Разрыв сетчатки	Нечасто
<i>Нарушения со стороны сосудов</i>	
Аневризмы и расслоения артерии	Редко
<i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i>	
Интерстициальная болезнь легких (ИБЛ)/пневмонит ¹	Редко
<i>Желудочно-кишечные нарушения</i>	
Метеоризм	Часто
Панкреатит	Нечасто
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>	
Язва кожи	Нечасто
<i>Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани</i>	
Артралгия	Очень часто
Мышечный спазм	Часто
<i>Лабораторные и инструментальные данные</i>	
Повышение активности гамма-глутамилтранспептидазы	Часто

¹ — подробная информация приведена в разделе «Особые указания»

Если любые из указанных в инструкции побочных эффектов усугубляются, или Вы заметили любые другие побочные эффекты, не указанные в инструкции, **сообщите об этом врачу.**

Передозировка

В клинических исследованиях пазопаниб применялся в дозах до 2000 мг.

Симптомы

Дозолимитирующая токсичность (повышенная утомляемость 3-ей степени) и артериальная гипертензия 3-ей степени наблюдались у 1 из 3 пациентов, принявших 2000 мг 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.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

Индукторы или ингибиторы системы цитохрома P450 (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 участием изоферментов CYP1A2 и CYP2C8. Таким образом, ингибиторы и индукторы изофермента CYP3A4 могут изменять метаболизм пазопаниба.

Ингибиторы изофермента CYP3A4, P-гр и BCRP

Пазопаниб является субстратом для изофермента CYP3A4, P-гр и BCRP.

Одновременное применение пазопаниба (400 мг 1 раз в сутки) с мощным ингибитором изофермента CYP3A4 и P-гр кетоконазолом (400 мг 1 раз в сутки) последовательно в течение 5 дней приводило к повышению средних значений $AUC_{(0-24)}$ и C_{max} пазопаниба на 66 % и 45 % соответственно, по сравнению с применением пазопаниба без сопутствующих препаратов (400 мг 1 раз в сутки в течение 7 дней). При повышении дозы в диапазоне от 50 мг до 2000 мг величины C_{max} и AUC пазопаниба возрастали в меньшей степени, чем пропорционально дозе. Таким образом, у большинства пациентов после снижения дозы пазопаниба до 400 мг 1 раз в сутки в присутствии мощных ингибиторов изофермента CYP3A4 системная экспозиция пазопаниба соответствовала таковой при применении пазопаниба в дозе 800 мг 1 раз в сутки без одновременного применения сопутствующих препаратов. Однако у некоторых пациентов величина системной экспозиции пазопаниба может увеличиться по сравнению с таковой при отдельном его применении в дозе 800 мг.

Одновременное применение пазопаниба с другими мощными ингибиторами изофермента CYP3A4 (такими как итраконазол, кларитромицин, атазанавир, индинавир, нефазодон, нелфинавир, ритонавир, саквинавир, телитромицин и вориконазол) может приводить к повышению концентрации пазопаниба. При приеме препарата с грейпфрутовым соком также может отмечаться увеличение концентрации пазопаниба.

Применение 1500 мг лапатиниба, субстрата и слабого ингибитора изофермента CYP3A4, P-гр и BCRP, одновременно с 800 мг пазопаниба приводит к увеличению средних величин $AUC_{(0-24)}$ и C_{max} последнего примерно на 50–60 % по сравнению с отдельным применением пазопаниба в дозе 800 мг. Одновременное применение пазопаниба с ингибиторами изофермента CYP3A4, P-гр и BCRP (например, лапатиниб) приводит к повышению концентрации пазопаниба в плазме крови. Одновременное применение с мощными ингибиторами P-гр или BCRP может изменить экспозицию и распределение пазопаниба, в т.ч. распределение в центральной нервной системе (ЦНС). Следует избегать одновременного применения препарата с мощными ингибиторами P-гр или BCRP, либо применять

альтернативные препараты, не обладающие указанным действием, или оказывающие минимальное ингибирующее действие на P-*gp* или BCRP.

Следует избегать одновременного применения пазопаниба с мощным ингибитором изофермента CYP3A4. Если клинически приемлемой альтернативы мощному ингибитору изофермента CYP3A4 не имеется, доза пазопаниба должна быть снижена до 400 мг в сутки на весь период применения одновременной терапии (см. раздел «Особые указания»). В случае развития нежелательных явлений, связанных с лекарственными препаратами, может рассматриваться возможность дальнейшего снижения дозы.

Индукторы изофермента CYP3A4

Индукторы изофермента CYP3A4, например рифампицин, могут уменьшать концентрацию пазопаниба в плазме крови. Одновременное применение пазопаниба с мощными индукторами P-*gp* или BCRP может изменить экспозицию и распределение пазопаниба, в т.ч. распределение в ЦНС. Рекомендуется применение альтернативных препаратов, не обладающих указанным действием или имеющих минимальную ингибирующую активность в отношении изофермента CYP3A4.

Влияние пазопаниба на субстраты системы цитохрома P450

В исследованиях *in vitro* было показано, что пазопаниб ингибирует изоферменты цитохрома 1A2, 3A4, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 и 2E1. В исследованиях фармакологических свойств пазопаниба, где препарат применялся в дозе 800 мг 1 раз в сутки 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).

Одновременное применение 800 мг пазопаниба 1 раз в сутки и паклитаксела 80 мг/м² (субстрат изоферментов CYP3A4 и CYP2C8) 1 раз в неделю приводило, в среднем, к повышению AUC и $C_{\max}$ 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* показали, что пазопаниб является мощным ингибитором UGT1A1 и OATP1B1 с IC_{50} 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 (27 % против 14 %). Если у пациента, принимающего симвастатин одновременно с пазопанибом, повышается активность АЛТ, следует выполнить рекомендации по дозированию пазопаниба и отменить симвастатин. Данных для оценки риска одновременного применения альтернативных статинов и пазопаниба недостаточно.

Влияние приема пищи на фармакокинетику пазопаниба

Прием пазопаниба вместе с насыщенной или бедной жирами пищей приводит к примерно двукратному увеличению AUC и C_{max} пазопаниба.

Лекарственные препараты, которые повышают pH желудочного сока

Одновременное применение пазопаниба и эзомепразола снижает биодоступность пазопаниба приблизительно на 40 % (AUC и C_{max}). Следует избегать одновременного применения пазопаниба с лекарственными препаратами, которые повышают pH желудочного сока. При необходимости одновременного применения ингибиторов протонной помпы (ИПП) рекомендуется принимать дозу пазопаниба вне приема пищи, 1 раз в день вечером, одновременно с ИПП. При необходимости одновременного применения антагонистов H_2 -рецепторов, пазопаниб следует принимать не во время приема пищи, как минимум, за 2 ч до или, по меньшей мере, через 10 ч после приема антагониста H_2 -рецепторов. Пазопаниб следует принимать, по меньшей мере, за 1 ч до или через 2 ч после применения антацидов короткого действия. Рекомендации по одновременному применению ИПП и антагонистов H_2 -рецепторов основаны на физиологических особенностях человеческого организма.

Особые указания

Влияние на функцию печени

При применении пазопаниба отмечены случаи развития печеночной недостаточности (включая случаи с летальным исходом). В клинических исследованиях пазопаниба наблюдалось повышение активности трансаминаз (АЛТ, АСТ) и концентрации билирубина. В большинстве случаев отмечалось изолированное повышение активности АЛТ и АСТ, не сопровождавшееся одновременным повышением активности щелочной фосфатазы или концентрации билирубина. У пациентов старше 60 лет риск повышения активности АЛТ, в

3 раза превышающей ВГН, может возрастать. У пациентов, несущих аллель HLA-B57:01, также отмечалось увеличение риска вызванного пазопанибом повышения активности АЛТ (19 % пациентов с аллелем HLA-B57:01 против 10 % без такового). Необходимо проводить контроль функции печени у пациентов, принимающих пазопаниб, независимо от их генотипа и возраста. В подавляющем большинстве случаев повышение активности трансаминаз любой степени отмечалось в течение первых 18 недель терапии пазопанибом. Степень тяжести основывается на классификации СТСАЕ Национального института рака.

Необходимо проводить контроль активности ферментов печени перед применением пазопаниба и на 3, 5, 7 и 9 неделях терапии, затем на 3 и 4 месяцах терапии и по клиническим показаниям. Периодический контроль следует проводить после 4 месяцев терапии.

Следующие указания касаются пациентов с исходной концентрацией общего билирубина $\leq 1,5 \times \text{ВГН}$, а также активностями 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 контролировать показатели функции печени до уменьшения активности АЛТ до 1-ой степени токсичности или до исходного значения.

- Пациентам с повышением активности АЛТ более чем в 8 раз относительно ВГН следует прервать прием пазопаниба до снижения активности АЛТ до 1-ой степени токсичности или до исходного значения. Если потенциальная польза возобновления приема пазопаниба превышает риск развития гепатотоксичности, прием пазопаниба может быть возобновлен в дозе, уменьшенной до 400 мг 1 раз в сутки, с еженедельным контролем показателей функции печени в течение 8 недель. При последующих приемах пазопаниба в случае повторного повышения активности АЛТ более чем в 3 раза относительно ВГН пазопаниб следует полностью отменить.

- У пациентов с повышением активности АЛТ более чем в 3 раза относительно ВГН и одновременным повышением концентрации билирубина больше чем в 2 раза относительно ВГН пазопаниб следует полностью отменить. Пациента следует наблюдать до снижения активности АЛТ до 1-ой степени токсичности или до исходного значения. Пазопаниб является ингибитором UGT1A1. У пациентов с синдромом Жильбера может возникать непрямая (неконъюгированная) гипербилирубинемия легкой степени. У пациентов только с непрямой гипербилирубинемией легкой степени, с синдромом Жильбера или с подозрением на его наличие, с повышением активности АЛТ более чем в 3 раза относительно ВГН

препарат следует применять так же, как и у пациентов с изолированным повышением активности АЛТ.

Одновременное применение пазопаниба и симвастатина увеличивает риск повышения активности АЛТ (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами») и требует особой осторожности и тщательного наблюдения.

Дополнительные рекомендации по коррекции дозы в процессе лечения на основании результатов печеночных тестов у пациентов с уже имеющимся нарушением функции печени отсутствуют.

Артериальная гипертензия

В ходе клинических исследований пазопаниба наблюдалось повышение артериального давления (АД) и случаи гипертонического криза. Перед применением пазопаниба следует определять исходный уровень АД. Не позднее одной недели после начала лечения, а также на протяжении всего лечения пазопанибом следует контролировать АД и при необходимости проводить гипотензивную терапию, при этом снижение дозы или перерыв в приеме пазопаниба должны быть клинически обоснованы (см. разделы «Способ применения и дозы» и «Побочное действие»).

Артериальная гипертензия (систолическое давление ≥ 150 мм рт. ст. или диастолическое давление ≥ 100 мм рт. ст.) возникает в начале курса лечения (примерно в 40 % случаев к 9-му дню и примерно в 90 % – в течение первых 18 недель). В случае появления признаков гипертонического криза или в случае тяжелой артериальной гипертензии или постоянно повышенных значений АД, резистентных к гипотензивным средствам и снижению дозы пазопаниба, пазопаниб следует отменить.

Синдром обратимой задней энцефалопатии (СОЗЭ)/обратимый лейкоэнцефалопатический синдром (ЛЭПС)

При применении пазопаниба сообщалось о возникновении СОЗЭ/обратимого ЛЭПС.

СОЗЭ/обратимый ЛЭПС проявляются следующими симптомами: головная боль, артериальная гипертензия, судороги, сонливость, спутанность сознания, слепота, другие нарушения зрения и неврологические нарушения. Сообщалось о случаях с летальным исходом. Пазопаниб следует отменить у пациентов с развивающимся СОЗЭ/обратимым ЛЭПС.

Интерстициальная болезнь легких (ИБЛ)/пневмонит

При применении пазопаниба отмечено развитие ИБЛ с возможным летальным исходом. Необходимо проводить контроль состояния пациентов на предмет легочных симптомов,

указывающих на ИБЛ/пневмонит, и прекратить применение пазопаниба у пациентов с развивающимися ИБЛ или пневмонитом.

Нарушения функции сердца

В ходе клинических исследований пазопаниба были зарегистрированы следующие нарушения функции сердца: хроническая сердечная недостаточность и снижение фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ).

Следует тщательно контролировать состояние пациентов для выявления клинических признаков или симптомов застойной сердечной недостаточности. У пациентов с риском развития нарушения сердечной деятельности рекомендуется определять исходную ФВЛЖ, а также проводить регулярные повторные измерения ФВЛЖ.

Удлинение интервала QT и желудочковая тахикардия типа «пируэт» (torsade de pointes)

В ходе клинических исследований пазопаниба отмечались случаи удлинения интервала QT и желудочковой тахикардии типа «пируэт» (см. раздел «Побочное действие»).

У пациентов с удлинением интервала QT в анамнезе, принимающих антиаритмические и другие препараты, удлиняющие интервал QT, а также у пациентов с заболеваниями сердца рекомендуется применять пазопаниб с осторожностью. Рекомендуется проводить исходный и последующий периодический контроль электрокардиограммы и содержания электролитов (кальций, магний, калий) при применении пазопаниба.

Артериальный тромбоз

В ходе клинических исследований пазопаниба были зарегистрированы случаи инфаркта миокарда, стенокардии, ишемического инсульта и преходящей ишемии головного мозга (см. раздел «Побочное действие»). Сообщалось о случаях с летальным исходом.

Следует с осторожностью применять препарат у пациентов с повышенным риском возникновения артериального тромбоза или с артериальным тромбозом в анамнезе. Пазопаниб не изучался у пациентов, у которых эти явления наблюдались в течение предшествующих 6 месяцев. Таким образом, решение о применении пазопаниба следует принимать индивидуально на основании оценки соотношения риска и пользы.

Тромботическая микроангиопатия

В ходе клинических исследований пазопаниба как в монотерапии, так и в комбинации с бевацизумабом или топотеканом были зарегистрированы случаи тромботической микроангиопатии (см. раздел «Побочное действие»).

Пазопаниб следует отменить в случае развития тромботической микроангиопатии. После отмены терапии препаратом отмечалось разрешение симптомов тромботической

микроангиопатии. Пазопаниб не показан для применения в комбинации с другими противоопухолевыми препаратами.

Кровотечения

В ходе клинических исследований пазопаниба зарегистрированы случаи кровотечений (см. раздел «Побочное действие»), в т.ч. с летальным исходом. Пациентам с высоким риском кровотечений пазопаниб следует применять с осторожностью.

Аневризмы и расслоения артерий

Сообщалось о случаях возникновения аневризм и расслоений артерий на фоне приема ингибиторов VEGF, включая пазопаниб (см. раздел «Побочное действие»). Применение ингибиторов VEGF у пациентов с артериальной гипертензией или без нее может способствовать образованию аневризм и/или расслоению артерий. Перед началом применения пазопаниба следует в полной мере оценить риски развития данных осложнений у пациентов с такими факторами риска, как артериальная гипертензия или аневризма в анамнезе.

Перфорация и образование свищей желудочно-кишечного тракта

В ходе клинических исследований пазопаниба отмечались случаи перфорации желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и формирования свищей (см. раздел «Побочное действие»). Сообщалось о случаях с летальным исходом. В связи с этим пазопаниб следует с осторожностью применять пациентам с риском перфорации ЖКТ и формирования свищей.

Заживление ран

Влияние пазопаниба на заживление ран не изучено. Поскольку ингибиторы VEGF могут ухудшать заживление ран, пазопаниб следует отменить как минимум за 7 дней до планового оперативного вмешательства.

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

Гипотиреоз

В ходе клинических исследований пазопаниба наблюдались случаи гипотиреоза (см. раздел «Побочное действие»). Рекомендуется проводить профилактический контроль функции щитовидной железы.

Протеинурия

В ходе клинических исследований пазопаниба отмечены случаи возникновения протеинурии (см. раздел «Побочное действие»). Рекомендуется проводить периодический анализ мочи во

время лечения пазопанибом на предмет появления протеинурии. В случае развития нефротического синдрома пазопаниб следует отменить.

Синдром лизиса опухоли (СЛО)

У пациентов, получающих терапию пазопанибом, отмечались случаи развития СЛО, в т.ч. и со смертельным исходом. Повышенный риск развития СЛО отмечается у пациентов с быстро растущими опухолями, высокой опухолевой нагрузкой, нарушением функции почек или симптомами дегидратации. До начала терапии пазопанибом следует рассмотреть возможность проведения профилактических мероприятий, таких как коррекция высокого уровня мочевой кислоты в сыворотке крови, внутривенное введение регидратационных препаратов. Пациенты группы риска должны находиться под тщательным контролем и получать терапию в соответствии с клиническими проявлениями.

Пневмоторакс

В клинических исследованиях применения пазопаниба при распространенной СМТ наблюдались случаи пневмоторакса. Пациентов, получающих лечение пазопанибом, следует тщательно наблюдать в отношении возникновения признаков и симптомов пневмоторакса.

Контрацепция

Пациенткам с сохраненным репродуктивным потенциалом следует использовать надежные методы контрацепции в период лечения пазопанибом и в течение 2 недель после приема последней дозы.

При половых контактах мужчинам, в т.ч. с вазэктомией в анамнезе, получающим лечение пазопанибом, и их половым партнерам (беременным, женщинам, вероятность беременности у которых не исключена, или женщинам с сохраненным репродуктивным потенциалом) необходимо использовать презерватив в течение всего периода лечения мужчины, а также в течение 2 недель после приема последней дозы препарата.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами

Влияние пазопаниба на способность управлять транспортными средствами не изучалось. Учитывая фармакологические свойства препарата, влияния на деятельность такого рода не ожидается. Следует принимать во внимание общее состояние пациента и профиль побочного действия препарата.

Форма выпуска

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

Для дозировки 200 мг: по 30, 60 или 90 таблеток в полиэтиленовый флакон, укупоренный полипропиленовой крышкой с влагопоглотителем, с защитой от детей и контролем первого вскрытия.

Для дозировки 400 мг: по 30 или 60 таблеток в полиэтиленовый флакон, укупоренный полипропиленовой крышкой с влагопоглотителем, с защитой от детей и контролем первого вскрытия.

Флакон с инструкцией по медицинскому применению помещают в пачку картонную.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25 °С. Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года. Не использовать по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Производитель

ООО «ИИХР», Россия

Московская обл., г.о. Химки, г. Химки, ул. Рабочая, д. 2А, стр. 1

Держатель РУ и Организация, принимающая претензии от потребителя

ООО «ИИХР», Россия

141401, Московская обл., г.о. Химки, г. Химки, ул. Рабочая, д. 2А, стр. 1

тел./факс: + 7 (495) 995-49-41

E-mail: iihhr@iihr.ru