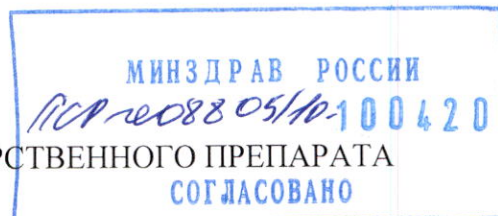


ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА
ВОТРИЕНТ®



РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР: ЛСР-008805/10

ТОРГОВОЕ НАИМЕНОВАНИЕ ПРЕПАРАТА: Вотриент®

МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАИМЕНОВАНИЕ: пазопаниб

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

СОСТАВ

1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит:

Действующее вещество – пазопаниба гидрохлорид 216,7 мг (в пересчете на пазопаниб 200 мг) или 433,4 мг (в пересчете на пазопаниб 400 мг); *вспомогательные вещества* - карбоксиметилкрахмал натрия, магния стеарат, повидон К 30, целлюлоза микрокристаллическая.

Пленочная оболочка - Опадрай® розовый YS-1-14762-A (гипромеллоза, титана диоксид, макрогол-400, полисорбат 80, краситель железа оксид красный), Опадрай® белый YS-1-7706-G (гипромеллоза, титана диоксид, макрогол-400, полисорбат 80).

ОПИСАНИЕ

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

Таблетки дозировкой 400 мг: капсуловидные таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета. На одной стороне таблетки имеется гравировка «GS UHL».

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА

Противоопухолевое средство - протеин-тирозинкиназы ингибитор.

Код АТХ: L01XE11.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Фармакодинамика

Механизм действия

Пазопаниб является мощным ингибитором множества тирозинкиназ для приема внутрь, в том числе тирозинкиназ рецепторов эндотелиальных факторов роста (VEGFR) -1, 2, 3, рецепторов фактора роста тромбоцитов (PDGFR)-альфа и бета, рецепторов фактора роста фибробластов (FGFR) -1 и -3, рецептора фактора стволовых клеток (Kit), а также T-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 часа 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 значения AUC и C_{max} составляли $1,037 \text{ ч} \times \text{мкг/мл}$ 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 час до или через 2 часа 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 часа 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 (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 периода полувыведения ($t_{1/2}$) 30,9 часа после приема в рекомендованной дозе 800 мг. Выведение осуществляется в основном через кишечник, и только менее 4 % принятой дозы выводится почками.

Фармакокинетика в особых случаях

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 $\text{КК} \geq 30$ 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 один раз в сутки средние значения фармакокинетических параметров ($C_{\max}$ 30,9 мкг/мл, (12,5–47,3 мкг/мл) и $\text{AUC}_{(0-24)}$ 841,8 мкг $\times$ ч/мл (600,4– 1078 мкг $\times$ 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 $\text{AUC}_{(0-24)}$ 888,2 мкг $\times$ ч/мл (345,5–1482 мкг $\times$ ч/мл)).

Максимальная переносимая доза пазопаниба у пациентов с умеренным нарушением функции печени (повышение концентрации билирубина от полутора до трех раз выше ВГН независимо от активности АЛТ) составляла 200 мг один раз в сутки. Средние значения $C_{\max}$ (22,4 мкг/мл (6,4–32,9 мкг/мл)) и $\text{AUC}_{(0-24)}$ (350,0 мкг $\times$ ч/мл (131,8–487,7 мкг $\times$ ч/мл)) после приема 200 мг пазопаниба один 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 один раз в сутки. Недостаточно данных о применении пазопаниба у пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени (концентрация общего билирубина более чем в три 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 нарушением 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 ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ

Противопоказано применение препарата Вотриент® 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 Вотриент® составляет 800 мг внутрь один раз в сутки. Препарат Вотриент® следует принимать не менее чем за один час до или через два часа после приема пищи. Таблетки следует проглатывать целиком, не нарушая их целостности (не разламывать, не разжевывать). При пропуске приема очередной дозы препарата пропущенную дозу следует принять только в случае, если до следующего запланированного приема осталось более 12 часов.

Подбор дозы

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

Особые группы пациентов

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 три 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 препарата 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* ($\geq 1/1\,000$ и $< 1/100$), *редко* ($\geq 1/10\,000$ и $< 1/1\,000$), *очень редко* ($< 1/10\,000$, включая отдельные случаи).

Таблица 1

	ПКР	СМТ
<i>Инфекционные и паразитарные заболевания</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	♦	♦
<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i>		
Нейтропения	Часто	Очень часто
Тромбоцитопения	Часто	Очень часто
Лейкопения	Часто	Очень часто
Полицитемия	Нечасто	♦
<i>Нарушения со стороны эндокринной системы</i>		
Гипотиреоз ¹	Часто	Часто
Повышение активности тиреотропных гормонов в крови	Часто	♦
Снижение концентрации глюкозы в крови	Нечасто	♦
<i>Нарушения со стороны обмена веществ и питания</i>		
Анорексия	Очень часто	Очень часто
Снижение массы тела	Часто	Очень часто
Снижение аппетита	Очень часто	Очень часто
Гипофосфатемия	Часто	♦
Обезвоживание	Часто	Часто
Гипомагниемия	Нечасто	Нечасто

<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
Бессонница	Часто	Часто
Ишемический инсульт ¹	Нечасто	♦
Транзиторная ишемическая атака ¹	Нечасто	♦
Синдром обратимой задней энцефалопатии ¹	Редко	♦
<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 ⁴	Часто ⁴
Инфаркт миокарда ¹	Нечасто	Нечасто
Ишемия миокарда ¹	Нечасто	♦
Удлинение интервала QT ¹	Нечасто	Нечасто
Желудочковая тахикардия типа «пируэт» (torsade de pointes) ¹	Нечасто	♦
<i>Нарушения со стороны сосудов</i>		
Кровоизлияние в головной мозг ¹	Нечасто	Нечасто

Носовое кровотечение	Часто	Часто
Желудочно-кишечное кровотечение ¹	Нечасто	Нечасто
Кровотечение из пищевода	Нечасто	Нечасто
Гематурия	Часто	Нечасто
Артериальная гипертензия ¹	Очень часто	Очень часто
Ощущение прилива жара к лицу	Часто	Часто
Легочное кровотечение ¹	Нечасто	Часто
Венозные тромбозмболические осложнения (тромбоз глубоких вен, легочная эмболия (в т.ч. с летальным исходом) и тромбоз)	Часто	Часто
Геморрагия	Нечасто	Нечасто
Кровотечение из верхних отделов желудочно-кишечного тракта	Нечасто	Нечасто
Ретроперитонеальное кровотечение	Нечасто	Нечасто
Ректальное кровотечение	Нечасто	Нечасто
Тромботическая микроангиопатия (в том числе тромботическая тромбоцитопеническая пурпура и гемолитикоуремический 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
<i>Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта</i>		
Метеоризм	Часто	Часто
Вздутие живота	Часто	Часто
Язвенный стоматит	Часто	♦
Частая дефекация	Нечасто	♦
Рвота с кровью	Нечасто	♦
Гематохезия	Нечасто	♦
Перфорация толстой кишки	Нечасто	♦
Перфорация подвздошной кишки	Нечасто	Нечасто
Мелена	Нечасто	Нечасто
Панкреатит	Нечасто	♦
Перитонит	Нечасто	Нечасто
Боль в животе (в том числе 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 ⁵	♦
Тошнота	Очень часто	Очень часто
Стоматит	Часто	Очень часто
Рвота	Очень часто	Очень часто
Сухость слизистой оболочки полости рта	Часто	Часто
<i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</i>		
Гепатотоксичность	Часто	♦
Желтуха	Нечасто	♦

Лекарственное поражение печени	Нечасто	♦
Печеночная недостаточность	Нечасто	♦
Отклонение печеночной функции от нормы ¹	Часто	Нечасто
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>		
Поражения кожи	Нечасто	Часто ³
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 почек и мочевыводящих путей</i>		
Протеинурия ¹	Очень часто	Нечасто
<i>Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани</i>		
Скелетно-мышечная боль	Нечасто	Часто

Мышечный спазм	Часто	Часто
Артралгия	Часто	Нечасто
Миалгия	Часто	Часто
<i>Нарушения со стороны половых органов и молочной железы</i>		
Меноррагия	Нечасто	Нечасто
Метроррагия	Нечасто	♦
Влагалищное кровотечение	Нечасто	Нечасто
<i>Лабораторные и инструментальные данные</i>		
Повышение активности АЛТ ¹	Очень часто	Часто
Повышение активности аспартатаминотрансферазы (АСТ) ¹	Очень часто	Часто
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	♦
<i>Общие расстройства и нарушения 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

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

⁴ — 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.

⁵ — для показания ПКР частота встречаемости основана на данных, полученных при проведении дополнительных исследований;

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, встречающиеся 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

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 степени) и артериальная гипертензия 3 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 СРЕДСТВАМИ

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-gp и BCRP

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

Одновременное применение пазопаниба (400 мг один раз в сутки) с мощным ингибитором изофермента CYP3A4 и P-гр, кетоконазолом, (400 мг один 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 один 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 один раз в сутки в присутствии мощных ингибиторов изофермента CYP3A4 системная экспозиция пазопаниба соответствовала таковой при применении пазопаниба в дозе 800 мг один 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 том числе 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-гр 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-гр или BCRP может изменить экспозицию и распределение пазопаниба, в том числе 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 один 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 один раз в сутки и паклитаксела 80 мг/м² (субстрат изоферментов CYP3A4 и CYP2C8) один 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, один 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 часа до или, по меньшей мере, через 10 часов после приема антагониста H_2 -рецепторов. Пазопаниб следует принимать, по меньшей мере, за 1 час до или через 2 часа после применения антацидов короткого действия. Рекомендации по одновременному применению ИПП и антагонистов 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 три 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 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 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 один 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 три раза относительно ВГН пазопаниб следует полностью отменить.

- У пациентов с повышением активности АЛТ более чем в три раза относительно ВГН и одновременным повышением концентрации билирубина больше чем в два раза относительно ВГН пазопаниб следует полностью отменить. Пациента следует наблюдать до снижения активности АЛТ до 1 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 три 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 средствами*») 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 том числе с летальным исходом. У пациентов с высоким риском кровотечений пазопаниб следует применять с осторожностью.

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 у пациентов 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 том числе 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, 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 и 400 мг.

Дозировка 200 мг: по 30 или 90 таблеток во флакон из ПЭ высокой плотности, укупоренный крышкой из полипропилена с защитой от вскрытия детьми и пленкой из полиэтилена, покрытой фольгой.

Дозировка 400 мг: по 30 или 60 таблеток во флакон из ПЭ высокой плотности, укупоренный крышкой из полипропилена с защитой от вскрытия детьми и пленкой из полиэтилена, покрытой фольгой.

Флакон с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

СРОК ГОДНОСТИ

2 года.

Не применять после истечения срока годности, указанного на упаковке.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

При температуре не выше 30 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА

Отпускают по рецепту.

НАИМЕНОВАНИЕ И АДРЕС ЮРИДИЧЕСКОГО ЛИЦА, НА ИМЯ КОТОРОГО ВЫДАНО РЕГИСТРАЦИОННОЕ УДОСТОВЕРЕНИЕ

Новартис Фарма АГ, Лихтштрассе 35, 4056 Базель, Швейцария /

Novartis Pharma AG, Lichtstrasse 35, 4056 Basel, Switzerland

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ

Производство готовой лекарственной формы

Глаксо Оперэйшенс Великобритания Лимитед, Великобритания / Glaxo Operations UK Limited, United Kingdom

Прайори стрит, Вэа, Хертфордшир, SG12 0DJ, Великобритания / Priory Street, Ware, Hertfordshire, SG12 0DJ, United Kingdom.

Первичная упаковка

Глаксо Оперэйшенс Великобритания Лимитед, Великобритания / Glaxo Operations UK Limited, United Kingdom

Прайори стрит, Вэа, Хертфордшир, SG12 0DJ, Великобритания / Priory Street, Ware, Hertfordshire, SG12 0DJ, United Kingdom;

Глаксо Вэлком С.А., Испания / Glaxo Wellcome S.A., Spain

Авда. де Экстремадура 3, 09400 Аранда де Дуэро (Бургос), Испания / Avda. de Extremadura 3, 09400 Aranda de Duero (Burgos), Spain.

Вторичная/потребительская упаковка, выпускающий контроль качества

Глаксо Оперэйшенс Великобритания Лимитед, Великобритания / Glaxo Operations UK Limited, United Kingdom

Прайори стрит, Вза, Хертфордшир, SG12 0DJ, Великобритания / Priory Street, Ware, Hertfordshire, SG12 0DJ, United Kingdom;

Глаксо Вэлком С.А., Испания / Glaxo Wellcome S.A., Spain

Авда. де Экстремадура 3, 09400 Аранда де Дуэро (Бургос), Испания / Avda. de Extremadura 3, 09400 Aranda de Duero (Burgos), Spain.

ОАО «Фармстандарт-УфаВИТА», 450077, Россия, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Худайбердина, д. 28.

ПОЛУЧИТЬ ДОПОЛНИТЕЛЬНУЮ ИНФОРМАЦИЮ О ПРЕПАРАТЕ, А ТАКЖЕ НАПРАВИТЬ ПРЕТЕНЗИИ И ИНФОРМАЦИЮ О НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ ЯВЛЕНИЯХ МОЖНО ПО СЛЕДУЮЩЕМУ АДРЕСУ В РФ:

ООО «Новартис Фарма»

125315, г. Москва, Ленинградский проспект, дом 72, корпус 3;

тел. (495) 967 12 70;

факс (495) 967 12 68.

www.novartis.ru

В случае упаковки в РФ направить претензии и информацию о нежелательных явлениях можно также по следующему адресу:

ОАО «Фармстандарт-УфаВИТА»,

450077, Россия, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Худайбердина, д. 28,

тел./факс (347) 272 9 2 85,

www.pharmstd.ru


Никишев С.В.
Менеджер по регуляторным проектам
ООО «Новартис Фарма»