

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Вотриент®

таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 200 мг, 400 мг,

Глаксо Вэллком С.А., Испания

Глаксо Оперэйшенс Великобритания Лимитед, Великобритания

Открытое акционерное общество «Фармстандарт-Уфимский витаминный завод»

(ОАО «Фармстандарт-УфаВИТА»), Россия

МИНЗДРАВ РОССИИ

161122

СОГЛАСОВАНО

Изменение № 4

Дата внесения изменения «__» 161122 20__ г.

Старая редакция	Новая редакция
ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ Ниже представлены нежелательные лекарственные реакции (НЛР), возникавшие при применении препарата в клинических исследованиях с указанием частоты их возникновения (таблица 1).	ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ Ниже представлены нежелательные лекарственные реакции (НЛР), возникавшие при применении препарата в клинических исследованиях с указанием частоты их возникновения (таблица 1).

Старая редакция			Новая редакция		
НЛР сгруппированы в соответствии с классификацией органов и систем органов MedDRA. Частота встречаемости определяется следующим образом: <i>очень часто</i> ($\geq 1/10$), <i>часто</i> ($\geq 1/100$ и $< 1/10$), <i>нечасто</i> ($\geq 1/1\ 000$ и $< 1/100$), <i>редко</i> ($\geq 1/10\ 000$ и $< 1/1000$), <i>очень редко</i> ($< 1/10\ 000$, включая отдельные случаи).			НЛР сгруппированы в соответствии с классификацией органов и систем органов MedDRA. Частота встречаемости определяется следующим образом: <i>очень часто</i> ($\geq 1/10$), <i>часто</i> ($\geq 1/100$ и $< 1/10$), <i>нечасто</i> ($\geq 1/1\ 000$ и $< 1/100$), <i>редко</i> ($\geq 1/10\ 000$ и $< 1/1000$), <i>очень редко</i> ($< 1/10\ 000$), частота неизвестна (частота не может быть определена на основе имеющихся данных) .		
Таблица 1			Таблица 1		
	ПКР	СМТ		ПКР	СМТ
<i>Инфекционные и паразитарные заболевания</i>			<i>Инфекционные и паразитарные заболевания</i>		
Инфекции (с или без нейтропении) [†]	Часто	♦	Инфекции (с или без нейтропении) [†]	Часто	♦
Инфекции десен	Нечасто	Часто	Инфекции десен	Нечасто	Часто
<i>Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)</i>			<i>Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)</i>		
Боль в новообразованиях	Нечасто	Очень часто	Боль в новообразованиях	Нечасто	Очень часто
Синдром лизиса опухоли*	♦	♦	Синдром лизиса опухоли	♦	♦
<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i>			<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i>		
Нейтропения	Часто	Очень часто	Нейтропения	Часто	Очень часто
Тромбоцитопения	Часто	Очень часто	Тромбоцитопения	Часто	Очень часто
Лейкопения ^d	Часто	Очень часто	Лейкопения	Часто	Очень часто

Старая редакция			Новая редакция		
Полициitemия	Нечасто	♦	Полициitemия	Нечасто	♦
<i>Нарушения со стороны эндокринной системы</i>			<i>Нарушения со стороны эндокринной системы</i>		
Гипотиреоз	Часто	Часто	Гипотиреоз ¹	Часто	Часто
Повышение активности тиреотропных гормонов в крови	Часто	♦	Повышение активности тиреотропных гормонов в крови	Часто	♦
Снижение концентрации глюкозы в крови	Нечасто	♦	Снижение концентрации глюкозы в крови	Нечасто	♦
<i>Нарушения со стороны обмена веществ и питания</i>			<i>Нарушения со стороны обмена веществ и питания</i>		
Снижение аппетита ^е	Очень часто	Очень часто	Снижение массы тела	Часто	Очень часто
Гипофосфатемия	Часто	♦	Снижение аппетита	Очень часто	Очень часто
Обезвоживание	Часто	Часто	Гипофосфатемия	Часто	♦
Гипомагниемия	Нечасто	Нечасто	Обезвоживание	Часто	Часто
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>			Гипомагниемия	Нечасто	Нечасто
Головокружение	Часто	Часто	<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>		
Гипестезия	Нечасто	♦	Головокружение	Часто	Часто
Периферическая сенсорная нейропатия	Часто	Часто	Гипестезия	Нечасто	♦
Парестезия	Часто	Нечасто	Периферическая сенсорная нейропатия	Часто	Часто

Старая редакция			Новая редакция		
			Парестезия	Часто	Нечасто
Заторможенность	Часто	♦	Заторможенность	Часто	♦
Сонливость	Нечасто	Нечасто	Сонливость	Нечасто	Нечасто
Дисгевзия (расстройство вкуса) ^c	Очень часто	Очень часто	Дисгевзия (расстройство вкуса)	Очень часто ²	Очень часто
Головная боль	Очень часто	Очень часто	Головная боль	Очень часто	Очень часто
Ишемический инсульт	Нечасто	Нечасто	Ишемический инсульт ¹	Нечасто	Нечасто
Транзиторная ишемическая атака	Нечасто	♦	Транзиторная ишемическая атака ¹	Нечасто	♦
Синдром обратимой задней энцефалопатии [†]	Редко	♦	Синдром обратимой задней энцефалопатии ¹	Редко	♦
Геморрагический инсульт	Нечасто	Нечасто	Геморрагический инсульт	Нечасто	Нечасто
<i>Нарушения психики</i>			<i>Нарушения психики</i>		
Бессонница	♦	Часто	Бессонница	♦	Часто
<i>Нарушения со стороны органа зрения</i>			<i>Нарушения со стороны органа зрения</i>		
Нечеткость зрения	Часто	Часто	Нечеткость зрения	Часто	Часто
Обесцвечивание ресниц	Нечасто	♦	Обесцвечивание ресниц	Нечасто	♦
Отслойка/разрыв сетчатки [†]	Нечасто	♦	Отслойка/разрыв сетчатки	Нечасто	♦
<i>Нарушения со стороны сердца</i>					

Старая редакция			Новая редакция		
Нарушения сердечной деятельности ^f	Нечасто	Часто	<i>Нарушения со стороны сердца</i>		
Брадикардия	Нечасто	Часто	Нарушения сердечной деятельности (снижение фракции выброса левого желудочка, хроническая сердечная недостаточность, ограниченная кардиомиопатия) ¹	Нечасто	Часто
Инфаркт миокарда	Нечасто	Нечасто			
Ишемия миокарда	Нечасто	♦	Брадикардия	Нечасто ⁴	Часто ⁴
Желудочковая тахикардия типа «пируэт» (torsade de pointes)	Нечасто	♦	Инфаркт миокарда ¹	Нечасто	Нечасто
<i>Нарушения со стороны сосудов</i>			Ишемия миокарда ¹	Нечасто	♦
Артериальная гипертензия	Очень часто	Очень часто	Желудочковая тахикардия типа «пируэт» (torsade de pointes) ¹	Нечасто	♦
Ощущение прилива жара к лицу	Часто	Часто	<i>Нарушения со стороны сосудов</i>		
Венозная тромбоэмболия ^g	Часто	Часто	Артериальная гипертензия ¹	Очень часто	Очень часто
Геморрагия	Нечасто	Нечасто	Ощущение прилива жара к лицу	Часто	Часто
Кровотечение из верхних отделов желудочно-кишечного тракта	Нечасто	Нечасто	Венозная тромбоэмболия	Часто	Часто
Ретроперитонеальное кровотечение	Нечасто	Нечасто	Геморрагия	Нечасто	Нечасто
Ректальное кровотечение	Нечасто	Нечасто	Кровотечение из верхних отделов желудочно-кишечного тракта	Нечасто	Нечасто
	Редко	Нечасто		Нечасто	Нечасто

Старая редакция			Новая редакция		
Тромботическая микроангиопатия (в том числе тромботическая тромбоцитопеническая пурпура и гемолитикоуремический синдром) [†]			Ретроперитонеальное кровотечение		
Кровотечение из полости рта	Нечасто	Часто	Ректальное кровотечение	Нечасто	Нечасто
Геморроидальное кровотечение	Нечасто	♦	Тромботическая микроангиопатия (в том числе тромботическая тромбоцитопеническая пурпура и гемолитикоуремический синдром) ¹	Редко	Нечасто
Анальное кровотечение	Нечасто	Часто	Кровотечение из полости рта	Нечасто	Часто
Бронхиальное кровотечение	♦	Нечасто	Геморроидальное кровотечение	Нечасто	♦
Кровотечения из мочевыводящих путей	Нечасто	♦	Анальное кровотечение	Нечасто	Часто
«Приливы»	Часто	Часто	Бронхиальное кровотечение	♦	Нечасто
Гипертонический криз	Нечасто	♦	Кровотечения из мочевыводящих путей	Нечасто	♦
<i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i>			«Приливы»	Часто	Часто
Кашель	♦	Часто	Гипертонический криз	Нечасто	♦
Дисфония	Часто	Часто	<i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i>		
Диспноэ (одышка)	Часто	Часто	Кашель	♦	Часто
Пневмоторакс	Нечасто	Часто	Дисфония	Часто	Часто
Ринорея	Нечасто	Нечасто	Диспноэ (одышка)	Часто	Часто

Старая редакция			Новая редакция		
Боли в ротоглотке	♦	Нечасто	Пневмоторакс	Нечасто	Часто
Икота	♦	Часто	Ринорея	Нечасто	Нечасто
Кровохарканье	Часто	Нечасто	Боли в ротоглотке	♦	Нечасто
Интерстициальная болезнь легких / пневмонит [†]	Редко	Редко	Икота	♦	Часто
Носовое кровотечение	Часто	Часто	Кровохарканье	Часто	Нечасто
Легочное кровотечение	Нечасто	Часто	Интерстициальная болезнь легких / пневмонит [†]	Редко	Редко
<i>Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта</i>			Носовое кровотечение	Часто	Часто
Метеоризм	Часто	Часто	Легочное кровотечение	Нечасто	Часто
Вздутие живота	Часто	Часто	<i>Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта</i>		
Язвенный стоматит	Часто	♦	Метеоризм	Часто	Часто
Частая дефекация	Нечасто	♦	Вздутие живота	Часто	Часто
Рвота с кровью	Нечасто	♦	Язвенный стоматит	Часто	♦
Гематоксезия	Нечасто	♦	Частая дефекация	Нечасто	♦
Перфорация толстой кишки	Нечасто	♦	Рвота с кровью	Нечасто	♦
Перфорация подвздошной кишки	Нечасто	Нечасто	Гематоксезия	Нечасто	♦
Мелена	Нечасто	Нечасто	Перфорация толстой кишки	Нечасто	♦
Панкреатит	Нечасто	♦	Перфорация подвздошной кишки	Нечасто	Нечасто

Старая редакция			Новая редакция		
Перитонит	Нечасто	Нечасто	Мелена	Нечасто	Нечасто
Боль в животе (в том числе в эпигастрии и по ходу кишечника) ^a	Очень часто	Очень часто	Панкреатит	Нечасто	♦
Диарея	Очень часто	Очень часто	Перитонит	Нечасто	Нечасто
Диспепсия	Часто	Часто	Боль в животе (в том числе в эпигастрии и по ходу кишечника)	Очень часто	Очень часто
Перфорация желудка или кишечника	Нечасто	♦	Диарея	Очень часто	Очень часто
Образование желудочных и/или кишечных свищей	Нечасто	Нечасто	Диспепсия	Часто	Часто
Наружный брюшной свищ	Нечасто	Нечасто	Перфорация желудка или кишечника ¹	Нечасто	♦
Повышение активности липазы	Часто	♦	Образование желудочных и/или кишечных свищей ¹	Нечасто	Нечасто
Тошнота	Очень часто	Очень часто	Наружный брюшной свищ	Нечасто	Нечасто
Стоматит	Часто	Очень часто	Повышение активности липазы	Часто ⁵	♦
Рвота	Очень часто	Очень часто	Тошнота	Очень часто	Очень часто
Сухость слизистой оболочки полости рта	Часто	Часто	Стоматит	Часто	Очень часто
Кровотечение из желудочно-кишечного тракта	Часто	Часто	Рвота	Очень часто	Очень часто
<i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</i>			Сухость слизистой оболочки полости рта	Часто	Часто
			Кровотечение из желудочно-кишечного тракта	Часто	Часто

Старая редакция			Новая редакция		
Гепатотоксичность	Часто	♦	<i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</i>		
Желтуха	Нечасто	♦	Гепатотоксичность	Часто	♦
Лекарственное поражение печени	Нечасто	♦	Желтуха	Нечасто	♦
Печеночная недостаточность	Нечасто	♦	Лекарственное поражение печени	Нечасто	♦
Отклонение печеночной функции от нормы	Часто	Нечасто	Печеночная недостаточность	Нечасто	♦
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>			Отклонение печеночной функции от нормы ¹	Часто	Нечасто
Поражения кожи	Нечасто	Часто	<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>		
Алоpecia	Очень часто	Часто	Поражения кожи	Нечасто	Часто ³
Экcфолиация кожи	Нечасто	♦	Алоpecia	Очень часто	Часто
Генерализованный зуд	Нечасто	♦	Экcфолиация кожи	Нечасто	♦
Сухость кожи	Часто	Часто	Генерализованный зуд	Нечасто	♦
Экcфолиативная сыпь	♦	Очень часто	Сухость кожи	Часто	Часто
Изменение цвета волос	Очень часто	Очень часто	Экcфолиативная сыпь	♦	Очень часто
Поражение ногтей	Нечасто	Часто	Изменение цвета волос	Очень часто	Очень часто
Пальмарно-плантарная эритродизестезия (ладонно-подошвенный синдром)	Очень часто	Нечасто	Поражение ногтей	Нечасто	Часто
			Пальмарно-плантарная эритродизестезия (ладонно-подошвенный синдром)	Очень часто	Нечасто

Старая редакция			Новая редакция		
Подошвенная эритема	Нечасто	♦	Подошвенная эритема	Нечасто	♦
Язвы кожи	♦	Нечасто	Язвы кожи	♦	Нечасто
Реакция фотосенсибилизации	Нечасто	Нечасто	Реакция фотосенсибилизации	Нечасто	Нечасто
Гипергидроз	Часто	Часто	Гипергидроз	Часто	Часто
Кожная сыпь	Очень часто	Нечасто	Кожная сыпь	Очень часто	Нечасто
Везикулярная сыпь	Нечасто	♦	Везикулярная сыпь	Нечасто	♦
Папулезная сыпь	Нечасто	Нечасто	Папулезная сыпь	Нечасто	Нечасто
Эритематозная сыпь	Нечасто	♦	Эритематозная сыпь	Нечасто	♦
Генерализованная сыпь	Нечасто	♦	Генерализованная сыпь	Нечасто	♦
Макулярная сыпь	Нечасто	♦	Макулярная сыпь	Нечасто	♦
Зудящая сыпь	Нечасто	♦	Зудящая сыпь	Нечасто	♦
Кожный зуд	Часто	Часто	Кожный зуд	Часто	Часто
Эритема	Часто	Часто	Эритема	Часто	Часто
Депигментация кожи	Часто	♦	Депигментация кожи	Часто	♦
Гипопигментация кожи	Часто	Очень часто	Гипопигментация кожи	Часто	Очень часто
<i>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей</i>			<i>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей</i>		
Протеинурия	Очень часто	Нечасто	Протеинурия ¹	Очень часто	Нечасто
Гематурия	Часто	Нечасто	Гематурия	Часто	Нечасто

Старая редакция			Новая редакция		
<i>Нарушения со стороны органа зрения</i>			<i>Нарушения со стороны органа зрения</i>		
Нечеткость зрения	♦	Часто	Нечеткость зрения	♦	Часто
<i>Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани</i>			<i>Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани</i>		
Скелетно-мышечная боль	Нечасто	Часто	Скелетно-мышечная боль	Нечасто	Часто
Мышечный спазм	Часто	Часто	Мышечный спазм	Часто	Часто
Артралгия	Часто	Нечасто	Артралгия	Часто	Нечасто
Миалгия	Часто	Часто	Миалгия	Часто	Часто
<i>Нарушения со стороны половых органов и молочной железы</i>			<i>Нарушения со стороны половых органов и молочной железы</i>		
Меноррагия	Нечасто	Нечасто	Меноррагия	Нечасто	Нечасто
Метроррагия	Нечасто	♦	Метроррагия	Нечасто	♦
Влагалищное кровотечение	Нечасто	Нечасто	Влагалищное кровотечение	Нечасто	Нечасто
<i>Лабораторные и инструментальные данные</i>			<i>Лабораторные и инструментальные данные</i>		
Повышение активности АЛТ	Очень часто	Часто	Повышение активности АЛТ ¹	Очень часто	Часто
Повышение активности аспаратаминотрансферазы (АСТ)	Очень часто	Часто	Повышение активности аспаратаминотрансферазы (АСТ) ¹	Очень часто	Часто
Гипербилирубинемия	Часто	Нечасто	Гипербилирубинемия ¹	Часто	Нечасто

Старая редакция			Новая редакция		
Изменение концентрации холестерина в крови	♦	Часто	Изменение концентрации холестерина в крови	♦	Часто
Повышение концентрации креатинина в крови	Часто	♦	Повышение концентрации креатинина в крови	Часто	♦
Повышение активности амилазы	Часто	♦	Повышение активности амилазы	Часто	♦
Повышение концентрации мочевины в крови	Часто	♦	Повышение концентрации мочевины в крови	Часто	♦
Гипоальбуминемия	♦	Очень часто	Гипоальбуминемия	♦	Очень часто
Повышение активности гамма-глутамилтранспептидазы	Часто	Часто	Повышение активности гамма-глутамилтранспептидазы	Часто	Часто
Изменение активности гормонов щитовидной железы	Нечасто	♦	Изменение активности гормонов щитовидной железы	Нечасто	♦
Удлинение интервала QT	Нечасто	Нечасто	Удлинение интервала QT ¹	Нечасто	Нечасто
Снижение массы тела	Часто	Очень часто	Снижение веса	Часто	Очень часто
<i>Общие расстройства и нарушения в месте введения</i>			<i>Общие расстройства и нарушения в месте введения</i>		
Воспаление слизистой оболочки	Часто	Нечасто	Воспаление слизистой оболочки	Часто	Нечасто
Отеки ^b	Часто	Часто	Отеки	Часто ⁶	Часто ⁷
Астения	Часто	Нечасто	Астения	Часто	Нечасто
Боль в грудной клетке	Часто	Часто	Боль в грудной клетке ¹	Часто	Часто

Старая редакция			Новая редакция		
Озноб	Нечасто	Часто	Озноб	Нечасто	Часто
Повышенная утомляемость	Очень часто	Очень часто	Повышенная утомляемость	Очень часто	Очень часто
^f – нежелательные явления, выявленные в пострегистрационном периоде (спонтанные случаи и тяжелые нежелательные явления из всех клинических исследований с участием пазопаниба); ♦ — в ходе регистрационных клинических исследований связь нежелательного явления с приемом пазопаниба не установлена; * - нежелательные явления, выявленные исключительно в пострегистрационном периоде. Определить частоту по имеющимся данным не представляется возможным; Объединены следующие состояния: ^a – боль в животе, боль в верхней части живота и боль в нижней части живота; ^b – отеки, периферические отеки, отеки глаз, локализованные отеки и отеки лица; ^c – дисгевзия (нарушение вкусовой чувствительности), агевзия (утрата вкусовой чувствительности), гипогевзия (понижение вкусовой чувствительности);			♦ — 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.		

Старая редакция	Новая редакция																																																																										
^d — снижено общего количества лейкоцитов, нейтропения и лейкопения; ^e — снижение аппетита и анорексия; ^f — нарушение функции сердца, снижение фракции выброса левого желудочка, хроническая сердечная недостаточность и ограниченная кардиомиопатия; ^g — тромбозмболические поражения вен, включая тромбоз глубоких вен, тромбозмболию легочной артерии и тромбоз. Нейтропения, тромбоцитопения и пальмарно-плантарная эритродизестезия (ладонно-подошвенный синдром) чаще наблюдались у пациентов восточноазиатского происхождения. В таблице 2 представлены отклонения лабораторных показателей, встречавшиеся у ≥15 % пациентов с ПКР, принимавших пазопаниб в ходе клинических исследований. Степень отклонения основывается на классификации общих критериев терминологии нежелательных явлений (CTCAE) Национального института рака. Таблица 2	Нейтропения, тромбоцитопения и пальмарно-плантарная эритродизестезия (ладонно-подошвенный синдром) чаще наблюдались у пациентов восточноазиатского происхождения. В таблице 2 представлены отклонения лабораторных показателей, встречавшиеся у ≥15 % пациентов с ПКР, принимавших пазопаниб в ходе клинических исследований. Степень отклонения основывается на классификации общих критериев терминологии нежелательных явлений (CTCAE) Национального института рака. Таблица 2																																																																										
<table><tr><th>Параметры</th><th>Пазопаниб (N = 290)</th><th>Плацебо (N = 145)</th></tr><tr><td></td><td>Все сте- пени , %</td><td>Сте- пень 3, % Сте- пень 4, %</td></tr><tr><td>Лейкопения</td><td>37</td><td>0</td></tr><tr><td>Нейтропения</td><td>34</td><td>1</td></tr><tr><td>Тромбоцитопения</td><td>32</td><td><1</td></tr><tr><td>Лимфоцитопения</td><td>31</td><td>4</td></tr></table>	Параметры	Пазопаниб (N = 290)	Плацебо (N = 145)		Все сте- пени , %	Сте- пень 3, % Сте- пень 4, %	Лейкопения	37	0	Нейтропения	34	1	Тромбоцитопения	32	<1	Лимфоцитопения	31	4	<table><tr><th>Параметры</th><th colspan="3">Пазопаниб (N = 290)</th><th colspan="3">Плацебо (N = 145)</th></tr><tr><td></td><td>Все сте- пени , %</td><td>Сте- пень 3, %</td><td>Сте- пень 4, %</td><td>Все сте- пени, %</td><td>Сте- пень 3, %</td><td>Сте- пень 4, %</td></tr><tr><td colspan="7"><i>Гематологические</i></td></tr><tr><td>Лейкопения</td><td>37</td><td>0</td><td>0</td><td>6</td><td>0</td><td>0</td></tr><tr><td>Нейтропения</td><td>34</td><td>1</td><td><1</td><td>6</td><td>0</td><td>0</td></tr><tr><td>Тромбоцитопения</td><td>32</td><td><1</td><td><1</td><td>5</td><td>0</td><td><1</td></tr><tr><td>Лимфоцитопения</td><td>31</td><td>4</td><td><1</td><td>24</td><td>1</td><td>0</td></tr><tr><td colspan="7"><i>Биохимические</i></td></tr></table>	Параметры	Пазопаниб (N = 290)			Плацебо (N = 145)				Все сте- пени , %	Сте- пень 3, %	Сте- пень 4, %	Все сте- пени, %	Сте- пень 3, %	Сте- пень 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>						
Параметры	Пазопаниб (N = 290)	Плацебо (N = 145)																																																																									
	Все сте- пени , %	Сте- пень 3, % Сте- пень 4, %																																																																									
Лейкопения	37	0																																																																									
Нейтропения	34	1																																																																									
Тромбоцитопения	32	<1																																																																									
Лимфоцитопения	31	4																																																																									
Параметры	Пазопаниб (N = 290)			Плацебо (N = 145)																																																																							
	Все сте- пени , %	Сте- пень 3, %	Сте- пень 4, %	Все сте- пени, %	Сте- пень 3, %	Сте- пень 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>																																																																											

Старая редакция							Новая редакция						
	Все степени, %	Степень 3, %	Степень 4, %	Все степени, %	Степень 3, %	Степень 4, %							
<i>Гематологические</i>							Повышение активности АЛТ	53	10	2	22	1	0
Лейкопения	37	0	0	6	0	0	Повышение активности АСТ	53	7	<1	19	<1	0
Нейтропения	34	1	<1	6	0	0	Гипергликемия	41	<1	0	33	1	0
Тромбоцитопения	32	<1	<1	5	0	<1	Повышение концентрации общего билирубина	36	3	<1	10	1	<1
Лимфоцитопения	31	4	<1	24	1	0	Гипофосфатемия	34	4	0	11	0	0
<i>Биохимические</i>							Гипокальциемия	33	1	1	26	1	<1
Повышение активности АЛТ	53	10	2	22	1	0	Гипонатриемия	31	4	1	24	4	1
Повышение активности АСТ	53	7	<1	19	<1	0	Гиперкалиемия	27	4	<1	23	5	0
Гипергликемия	41	<1	0	33	1	0	Гиперкреатининемия	26	0	<1	25	<1	0
Повышение концентрации общего билирубина	36	3	<1	10	1	<1	Гипомагниемия	26	<1	1	14	0	0
Гипофосфатемия	34	4	0	11	0	0	Гипогликемия	17	0	<1	3	0	0
Гипокальциемия	33	1	1	26	1	<1	В таблице 3 представлены отклонения лабораторных показателей, встречавшиеся у ≥ 15 % пациентов с СМТ, получавших пазопаниб в ходе клинических исследований. Степень отклонения						

Старая редакция							Новая редакция													
Гипонатриемия	31	4	1	24	4	1	основывается на классификации СТСАЕ Национального института рака.													
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 ≥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)			Таблица 3												
		Все степени, %	Степень 3, %	Степень 4, %	Все степени, %	Степень 3, %	Степень 4, %													
Гематологические																				
Лейкопения	44	1	0	15	0	0	Таблица 3													
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														
Биохимические																				
Повышение активности щелочной фосфатазы (ЩФ)	32	3	0	23	<1	0	Таблица 3													
Гематологические																				
Лейкопения	44	1	0	15	0	0														
Нейтропения	33	4	0	7	0	0														

Старая редакция							Новая редакция						
Тромбоцитопения	36	3	<1	6	0	0	Повышение активности АЛТ	46	8	2	18	2	<1
Лимфоцитопения	43	10	0	36	9	2	Повышение активности АСТ	51	5	3	22	2	0
Анемия	27	5	2	23	<1	<1	Гипоальбуминемия	34	<1	0	21	0	0
<i>Биохимические</i>							Гипергликемия	45	<1	0	35	2	0
Повышение активности щелочной фосфатазы (ЩФ)	32	3	0	23	<1	0	Повышение концентрации общего билирубина	29	1	0	7	2	0
Повышение активности АЛТ	46	8	2	18	2	<1	Гипонатриемия	31	4	0	20	3	0
Повышение активности АСТ	51	5	3	22	2	0	Гипокалиемия	16	1	0	11	0	0
Гипоальбуминемия	34	<1	0	21	0	0	В таблице 4 представлены нежелательные реакции, выявленные во время пострегистрационного применения препарата Вотриент®. 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.						
Гипергликемия	45	<1	0	35	2	0							
Повышение концентрации общего билирубина	29	1	0	7	2	0							
Гипонатриемия	31	4	0	20	3	0							

Старая редакция							Новая редакция	
Гипокалиемиия	16	1	0	11	0	0	Таблица 4	
Если любые из указанных в инструкции побочных эффектов усугубляются, или Вы заметили любые другие побочные эффекты, не указанные в инструкции, сообщите об этом врачу.							Инфекционные и паразитарные заболевания	
							Инфекции (с или без нейтропении)	Часто
							Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	
							Полицитемия	Нечасто
							Тромботическая микроангиопатия (в том числе тромботическая тромбоцитопеническая пурпура и гемолитикоуремический синдром)¹	Нечасто
							Нарушения со стороны обмена веществ и питания	
							Синдром лизиса опухоли (в том числе и со смертельным исходом)¹	Частота неизвестна
							Нарушения со стороны нервной системы	
							Синдром обратимой задней энцефалопатии¹	Редко
							Нарушения со стороны органа зрения	
							Отслойка сетчатки	Нечасто
							Разрыв сетчатки	Нечасто
							Нарушения со стороны сосудов	
							Аневризмы и расслоения артерии	Редко
							Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	

Старая редакция	Новая редакция	
	Интерстициальная болезнь легких (ИБЛ) / пневмонит ¹	Редко
	<i>Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта</i>	
	Метеоризм	Часто
	Панкреатит	Нечасто
	<i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</i>	
	Печеночная недостаточность	Частота неизвестна
	<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>	
	Язва кожи	Нечасто
	<i>Нарушения со стороны скелетно-мышечной 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».	

Старая редакция	Новая редакция
	<i>Если любые из указанных в инструкции побочных эффектов усугубляются, или Вы заметили любые другие побочные эффекты, не указанные в инструкции, сообщите об этом врачу.</i>
ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ <i>Влияние на функцию печени</i> 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	ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ <i>Влияние на функцию печени</i> 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

Старая редакция	Новая редакция
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	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

Старая редакция	Новая редакция
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	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

Старая редакция	Новая редакция
«Взаимодействие с другими лекарственными средствами») и требует особой осторожности и тщательного наблюдения.	«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.	Дополнительные рекомендации по коррекции дозы в процессе лечения на основании результатов печеночных тестов у пациентов с уже имеющимся нарушением функции печени отсутствуют.
<i>Артериальная гипертензия</i>	<i>Артериальная гипертензия</i>
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»).	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	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

Старая редакция	Новая редакция
АД, резистентных к гипотензивным средствам и снижению дозы пазопаниба, пазопаниб следует отменить. <i>Синдром обратимой задней энцефалопатии (СОЗЭ) / обратимый лейкоэнцефалопатический синдром (ЛЭПС)</i> 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. <i>Интерстициальная болезнь легких (ИБЛ) / пневмонит</i> 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. <i>Нарушения функции сердца</i> В ходе клинических исследований пазопаниба были зарегистрированы следующие нарушения функции сердца:	АД, резистентных к гипотензивным средствам и снижению дозы пазопаниба, пазопаниб следует отменить. <i>Синдром обратимой задней энцефалопатии (СОЗЭ) / обратимый лейкоэнцефалопатический синдром (ЛЭПС)</i> 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. <i>Интерстициальная болезнь легких (ИБЛ) / пневмонит</i> 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. <i>Нарушения функции сердца</i> В ходе клинических исследований пазопаниба были зарегистрированы следующие нарушения функции сердца:

Старая редакция	Новая редакция
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. <i>Удлинение интервала QT и желудочковая тахикардия типа «пируэт» (torsade de pointes)</i> 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. <i>Артериальный тромбоз</i>	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. <i>Удлинение интервала QT и желудочковая тахикардия типа «пируэт» (torsade de pointes)</i> 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. <i>Артериальный тромбоз</i>

Старая редакция	Новая редакция
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. <i>Тромботическая микроангиопатия</i> 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.	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. <i>Тромботическая микроангиопатия</i> 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.

Старая редакция	Новая редакция
Пазопаниб не показан для применения в комбинации с другими противоопухолевыми препаратами.	Пазопаниб не показан для применения в комбинации с другими противоопухолевыми препаратами.
<i>Кровотечения</i>	<i>Кровотечения</i>
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.	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.
<i>Перфорация и образование свищей желудочно-кишечного тракта</i>	<i>Аневризмы и расслоения артерий</i>
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.	Сообщалось о случаях возникновения аневризм и расслоений артерий на фоне приема ингибитор VEGF, включая препарат Вотриент® (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 препарата Вотриент® следует в полной мере оценить риски развития данных осложнений у пациентов с такими факторами риска, как артериальная гипертензия или аневризма в анамнезе
<i>Заживление ран</i>	<i>Перфорация и образование свищей желудочно-кишечного тракта</i>
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.	В ходе клинических исследований пазопаниба отмечались случаи перфорации желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и формирования свищей (см. раздел «Побочное действие»). Сообщалось о случаях с
Решение о возобновлении лечения пазопанибом после оперативного вмешательства следует принимать на основании	

Старая редакция	Новая редакция
клинической оценки адекватности заживления послеоперационной раны. Пазопаниб следует отменить у пациентов с расхождением краев раны. <i>Гипотиреоз</i> В ходе клинических исследований пазопаниба наблюдались случаи гипотиреоза (см. раздел «Побочное действие»). Рекомендуется проводить профилактический контроль функции щитовидной железы. <i>Протеинурия</i> 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. <i>Синдром лизиса опухоли (СЛО)</i> 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	летальным исходом. В связи с этим пазопаниб следует с осторожностью применять у пациентов с риском перфорации ЖКТ и формирования свищей. <i>Заживление ран</i> 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. <i>Гипотиреоз</i> В ходе клинических исследований пазопаниба наблюдались случаи гипотиреоза (см. раздел «Побочное действие»). Рекомендуется проводить профилактический контроль функции щитовидной железы. <i>Протеинурия</i> В ходе клинических исследований пазопаниба отмечены случаи возникновения протеинурии (см. раздел «Побочное действие»).

Старая редакция	Новая редакция
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. <i>Пневмоторакс</i> 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. <i>Контрацепция</i> 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	Рекомендуется проводить периодический анализ мочи во время лечения пазопанибом на предмет появления протеинурии. В случае развития нефротического синдрома пазопаниб следует отменить. <i>Синдром лизиса опухоли (СЛО)</i> 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. <i>Пневмоторакс</i> 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.

Старая редакция	Новая редакция
всего периода лечения мужчины, а также в течение 2 недель после приема последней дозы препарата.	<i>Контрацепция</i> Пациенткам с сохранным 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 сохранным репродуктивным потенциалом) необходимо использовать презерватив в течение всего периода лечения мужчины, а также в течение 2 недель после приема последней дозы препарата.



Степанова С.С.
 Старший специалист по регистрации
 ООО «Новартис Фарма»