

Вотриент - Votrient (Пазопаниб)

Почечно-клеточный рак, Саркома мягких тканей.

Формы выпуска: таблетки

МНН: Пазопаниб

Состав

Активное вещество: пазопаниба гидрохлорид.

1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 216,7 мг пазопаниба гидрохлорида, что эквивалентно 200 мг пазопаниба;

1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 433,4 мг пазопаниба гидрохлорида, что эквивалентно 400 мг пазопаниба.

Вспомогательные вещества: натрия крахмалгликолят (тип А), магния стеарат, повидон К 30, целлюлоза микрокристаллическая; пленочная оболочка: для дозировки 200 мг – Опадрай розовый YS-1-14762-A (гипромеллоза, титана диоксид (E171), макрогол-400, полисорбат 80, железа оксид красный (E172), для дозировки 400 мг – Опадрай белый YS-1-7706-G (гипромеллоза, титана диоксид (E171), макрогол-400, полисорбат 80).

Описание

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

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

Фармакотерапевтическая группа

Противоопухолевые средства. Ингибиторы протеинкиназы. **Код АТХ:** L01XE11.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Механизм действия

Пазопаниб является активным, влияющим на многие рецепторы-мишени, пероральным ингибитором тирозинкиназ рецепторов эндотелиальных факторов роста-1,2,3 (VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3), рецепторов факторов роста тромбоцитов альфа и бета (PDGFR- α и PDGFR- β), рецептора фактора стволовых клеток (c-KIT) со значениями ингибирующей концентрации в 50 % (IC₅₀) 10, 30, 47, 71, 84 и 74 нмоль/л соответственно. В доклинических экспериментах пазопаниб в дозозависимой форме ингибирует лиганд-индуцируемое автофосфорилирование VEGFR-2, Kit и PDGFR- β рецепторов в клетках. *In vivo* пазопаниб ингибирует VEGF-индуцируемое фосфорилирование VEGFR-2 в тканях легкого мышей, ангиогенез на моделях различных животных и рост некоторых человеческих опухолевых ксенотрансплантатов у мышей.

Клинические исследования

Почечно-клеточный рак

Эффективность и безопасность пазопаниба для лечения почечно-клеточного рака оценивалась в ходе двойного слепого рандомизированного, плацебо-контролируемого, мультицентрового исследования. Пациенты (n=435) с локально распространенным и/или метастатическим почечно-клеточным раком были рандомизированы на группы, получающие пазопаниб в дозе 800 мг один раз в сутки или плацебо. Первичной целью исследования являлась оценка и сравнение групп исследования в отношении выживаемости без прогрессирования. Вторичная конечная точка исследования – общая выживаемость. Кроме того, в ходе исследования оценивалась суммарная эффективность терапии и длительность ответа на терапию.

Из 435 пациентов, участвующих в лечении, 233 пациента ранее не проходили лечения, а 202 являлись пациентами на терапии второй линии и ранее проходили терапию на основе IL-2 или INFα. Показатель общего состояния (ECOG) был схож в группе пазопаниба и группе плацебо (ECOG 0: 42% vs 41%, ECOG 1: 58% vs 59%). У большинства пациентов были благоприятные (39%) или средние (54%) прогностические факторы по классификации MSKCC (Мемориальный онкологический центр Слоуна-Кеттеринга) / Мотцера. У всех пациентов гистологически определялась светлоклеточная карцинома или преимущественно светлоклеточная карцинома. У около половины пациентов в процесс было вовлечено не менее трех органов, у большинства пациентов в начале исследования были метастазы в легких (74%) и/или лимфоузлах (54%).

Одинаковое соотношение пациентов в обеих группах исследования не получали предшествующего лечения и проходили предшествующее лечение цитокином (53% и 47% в группе пазопаниба, 54% и 46% в группе плацебо). В подгруппе с предшествующим лечением цитокином большая часть пациентов (75%) получали лечение на основе интерферона.

Одинаковое соотношение пациентов в обеих группах исследования ранее перенесли нефректомию (89% пациентов в группе пазопаниба и 88% пациентов в группе плацебо) и/или предшествующую лучевую терапию (22 % пациентов в группе пазопаниба и 15 % пациентов в группе плацебо).

Первичный анализ первичной конечной точки исследования (выживаемости без прогрессирования) основан на оценке заболевания в ходе независимой рентгенологической оценки во всей группе испытуемых (ранее не проходивших лечение и проходивших лечение цитокином).

‘пациенты, ранее не проходившие лечение, а также пациенты, проходившие лечение цитокином.

По данным независимой оценки (VEG105192), у пациентов, ответивших на лечение, медиана времени до достижения ответа составила 11,9 недель, а среднее время длительности ответа – 58,7 недель.

Данные медианы общей выживаемости, представленные в протоколе конечного анализа выживаемости, составили 22,9 месяцев и 20,5 месяцев [соотношение рисков=0,91 (95% CI: 0.71, 1.16; p=0.224)] для пациентов,

рандомизированных в группы пазопаниба и плацебо, соответственно. Показатели общей выживаемости потенциально могут не быть объективными, так как 54% пациентов из группы плацебо получали пазопаниб в ходе продолжения клинического исследования после прогрессирования заболевания. 66% пациентов в группе плацебо получили лечение после окончания исследования, по сравнению с 30% из группы пазопаниба.

Статистической разницы в отношении общего качества жизни с использованием EORTC QLQ-C30 и EuroQol EQ-5D в группах лечения выявлено не было.

По данным независимой оценки, в фазе 2 исследования, включавшего 225 пациентов с локально рецидивирующим или метастатическим светлоклеточным раком почки, частота объективных ответов составила 35%, а средняя длительность ответа на терапию – 68 недель. Медиана выживаемости без прогрессирования составила 11,9 месяцев.

В ходе рандомизированного открытого клинического Фазы III исследования с параллельной группой по доказательству отсутствия меньшей эффективности (VEG108844) проводилось сравнение пазопаниба и сунитиниба по следующим показателям: безопасность, эффективность и качество жизни.

В исследовании VEG108844 пациенты (N=1110) с местнораспространенным и/или метастатическим почечно-клеточным раком (ПКР), не получавшие ранее системную терапию, рандомизировались к терапии пазопанибом (800 мг по схеме один раз в сутки без перерыва в лечении) или к терапии сунитинибом (50 мг по схеме один раз в сутки 6-недельными циклами, состоявшими из 4-недельного периода терапии и 2- недельного перерыва).

Основная цель данного исследования заключалась в изучении и сравнении показателей выживаемости без прогрессирования заболевания (ВБПЗ) у пациентов, получавших пазопаниб, и у пациентов, получавших сунитиниб. Группы терапии были схожи по демографическим характеристикам. Характеристики заболевания при постановке первоначального диагноза и на этапе отбора (скрининга) в группах терапии были схожие, у большинства пациентов имели место светлоклеточная гистология и болезнь IV стадии.

Применительно к первичной конечной точке (ВБПЗ) цель исследования VEG108844 была достигнута, поскольку не меньшая, в сравнении с сунитинибом, эффективность пазопаниба была подтверждена; об этом свидетельствовал тот факт, что верхняя граница 95% доверительного интервала (ДИ) для показателя отношения рисков была меньше установленного протоколом предела не меньшей эффективности, составлявшего 1,25. Общие результаты по эффективности приведены в Таблице 2.

ОР=отношение рисков; ВБПЗ=Выживаемость без прогрессирования заболевания;

P=0,245 (2-стороннее).

Анализ показателей ВБПЗ в подгруппах проводился с учетом 20 демографических и прогностических факторов. 95% доверительные интервалы во всех подгруппах включали показатель отношения рисков, равный 1. В следующих трех самых малочисленных подгруппах из указанных 20, точечная оценка отношения рисков превысила 1,25: пациенты без ранее проведенной нефрэктомии (n=186, ОР=1.403, 95% ДИ (0.955, 2.061), пациенты с исходным уровнем лактатдегидрогеназы (ЛДГ) > 1,5xВГН (n=68, ОР=1.72, 95% ДИ (0.943, 3.139) и пациенты с “низким риском” согласно оценке с использованием критериев Мемориального онкологического центра Слоана-Кеттеринга (MSKCC) (n=119, ОР=1.472, 95% ДИ (0.937, 2.313).

Саркома мягких тканей (СМТ)

Эффективность и безопасность пазопаниба для лечения саркомы мягких тканей оценивалась в ходе двойного слепого, рандомизированного, плацебо-контролируемого мультицентрового базового исследования фазы III (VEG110727). Пациенты (n=369) с распространенной саркомой мягких тканей были рандомизированы в группы, получающие пазопаниб в дозе 800 мг один раз в сутки или плацебо. Важно отметить, что в исследование включались только пациенты с определенными гистологическими подтипами саркомы мягких тканей, поэтому эффективность и безопасность пазопаниба установлена только для этих подгрупп саркомы, вследствие чего лечение пазопанибом должно быть ограничено только этими подтипами саркомы мягких тканей.

Пациенты со следующими типами опухолей включались в исследование:

Фибробластические опухоли (фибросаркома у взрослых, миксофибросаркома, склерозирующая эпителиоидная фибросаркома, злокачественные одиночные фиброзные опухоли), так называемые, фиброгистиоцитарные опухоли (плеоморфная злокачественная фиброзная гистиоцитома, гигантоклеточная злокачественная фиброзная гистиоцитома, воспалительная злокачественная фиброзная гистиоцитома), лейомиосаркома, злокачественные опухоли гломуса, опухоли скелетных мышц (плеоморфная и альвеолярная рабдомиосаркома), сосудистые опухоли (эпителиоидная гемангиоэндотелиома, ангиосаркома), опухоли неясной дифференцировки (синовиальные, эпителиоидные, альвеолярная саркома мягких тканей, светлоклеточные опухоли, десмопластические мелкокруглоклеточные опухоли, внепочечные рабдоидные опухоли, злокачественная мезенхимомма, околососудистая опухоль из эпителиальных клеток, интимапная саркома), злокачественные опухоли периферических нервных стволов, недифференцированные саркомы мягких тканей без дополнительных уточнений и другие типы сарком (не перечисленные как не включаемые в исследование).

Пациенты со следующими типами опухолей не включались в исследование:

Адиipoцитная саркома (все подтипы), все рабдомиосаркомы, которые не являются альвеолярными или плеоморфными, хондросаркома, остеогенная саркома, опухоль Юинга / примитивные нейроэктодермальные опухоли, стромальные опухоли ЖКТ, взбухающая дерматофибросаркома, воспалительная миофибробластическая саркома, злокачественная мезотелиома и смешанные мезодермальные опухоли матки.

Стоит отметить, что пациенты с адипоцитной саркомой были исключены из базового исследования фазы III, так как в предварительном исследовании фазы II (VEG20002) активность пазопаниба (время до прогрессирования - 12 недель) у пациентов с адипоцитными опухолями не соответствовала установленным условиям, позволяющим продолжать исследование.

Другие ключевые критерии включения в исследование VEG110727: гистологическое подтверждение злокачественной саркомы мягких тканей высокой или средней степени, а также прогрессирование заболевания в

течение 6 месяцев терапии метастической опухоли, или рецидив в течение 12 месяцев (нео)-адъювантной терапии.

98% пациентов ранее получали доксорубин, 70% пациентов – ифосфамид, 65% пациентов получали не менее трех препаратов химиотерапии перед включением в исследование.

Пациенты были разделены на группы с учетом показателя общего состояния ВОЗ (0 или 1) в начале исследования и количества линий предыдущей системной терапии (0 или 1 vs 2+). В каждой группе лечения было незначительно большее процентное соотношение пациентов с 2+ линиями предшествующей терапии распространенного рака (58% и 55% в группе лечения плацебо и пазопанибом, соответственно) по сравнению с 0 или 1 линией предшествующей системной терапии (42% и 45% для группы плацебо и пазопаниба, соответственно). Средняя продолжительность последующего периода наблюдения за пациентами (определенная как период с даты рандомизации до даты последнего контакта или смерти) была схожа в обеих группах лечения (9,36 месяцев для плацебо [диапазон 0,69 – 23,0 месяцев] и 10,04 месяцев для пазопаниба [диапазон 0,2-24,3 месяцев]).

Первичная цель исследования заключалась в определении продолжительности выживаемости без прогрессирования (определялась в ходе независимой рентгенологической оценки), вторичная цель включала в себя общую выживаемость, суммарную эффективность терапии и длительность ответа на терапию.

**Результаты общей выживаемости для определенных гистологических подтипов саркомы мягких тканей (лейомиосаркома, синовиальная саркома и «другие саркомы мягких тканей») должны интерпретироваться с осторожностью в связи с небольшим количеством пациентов и широким доверительным интервалом.*

Схожее увеличение выживаемости без прогрессирования по данным исследовательского анализа наблюдалось в группе пазопаниба в сравнении с группой плацебо (в общей популяции пациентов соотношение рисков: 0.39; 95% CI, 0.30-0.52, $p < 0.001$).

Заключительный анализ общей выживаемости (ОВ), проведенный после развития 76% (280/369) событий (ОР 0.87, 95% ДИ 0.67, 1.12 $p=0,256$), не

выявил значительных различий по ОВ между двумя группами.

Дети

Европейское агентство по лекарственным средствам отменило директиву, обязывавшую предоставлять на рассмотрение результаты исследований во всех подгруппах популяции пациентов детского возраста с применением Вотриента для лечения карциномы почки и карциномы почечной лоханки (за исключением нефробластомы, нефробластоматоза, светлоклеточной саркомы, мезобластической нефромы, медуллярной карциномы почки и рабдоидной опухоли почки).

Европейское агентство по лекарственным средствам отложило принятие директивы, обязывающей предоставлять на рассмотрение результаты исследований в одной или нескольких подгруппах популяции пациентов детского возраста с применением Вотриента для лечения следующих заболеваний: рабдомиосаркома, саркома мягких тканей нерабдомиосаркомного типа и семейство опухолей саркомы Юинга. Информация о применении в педиатрии представлена в разделе «Способ применения и дозы».

Фармакокинетика

Всасывание

После приема внутрь пазопаниба в дозе 800 мг однократно пациентами с солидными опухолями максимальная концентрация в плазме (C_{max}) составляет приблизительно 19 ± 13 мкг/мл, в среднем через 3,5 часа (диапазон от 1,0 до 11,9 часов) после приема, а величина AUC_{0-72} составляет около 650 ± 500 мкг*ч/мл. Ежедневный прием приводит к 1,23 - 4-кратному увеличению величины AUC_{0-72} .

Существенного увеличения AUC и C_{max} не наблюдалось при повышении дозы пазопаниба более 800 мг.

Системная экспозиция пазопаниба увеличивается при приеме с пищей. Назначение пазопаниба с пищей с высоким и низким содержанием жира приводит приблизительно к 2-кратному увеличению AUC и C_{max} . Таким образом, пазопаниб следует принимать, по меньшей мере, за 1 час до или

через 2 часа после приема пищи (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Прием 400 мг пазопаниба в виде раскрошенной таблетки вызывает увеличение AUC(0-72) на 46% и C_{max} приблизительно в 2 раза и вызывает уменьшение t_{max} (время достижения максимальной концентрации в плазме) приблизительно на 2 часа по сравнению с приемом целой таблетки. Данные результаты показывают, что биодоступность и степень абсорбции пазопаниба при пероральном приеме увеличивается при приеме раскрошенной таблетки по сравнению с целой таблеткой (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. Четыре основных метаболита составляют только 6% экспозиции в плазме. Один из этих метаболитов ингибирует распространение VEGF-стимулированных эндотелиальных клеток пупочной вены человека с той же активностью, что и пазопаниб, в то время как другие метаболиты являются в 10-20 раз менее активными. Вследствие этого активность пазопаниба в основном зависит от экспозиции его в неизменном виде.

Выведение

Пазопаниб выводится медленно со средним значением периода полувыведения 30,9 часа после приема в рекомендованной дозе 800 мг. Выведение осуществляется, в основном, кишечником, при этом только менее 4 % принятой дозы выводится почками.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

После приема внутрь менее 4% пазопаниба выделяется в мочу в неизменном виде или в форме метаболитов. Результаты моделирования фармакокинетики популяции (данные, полученные у пациентов с исходными значениями клиренса креатинина в диапазоне 30,8 - 150 мл/мин) показывают, что клинически значимое влияние почечной недостаточности на фармакокинетику пазопаниба является маловероятным, поэтому пациентам с клиренсом креатинина более 30 мл/мин коррекции дозы не требуется. Следует соблюдать осторожность при применении пазопаниба у пациентов с клиренсом креатинина ниже 30 мл/мин, так как нет опыта применения пазопаниба у данной категории пациентов (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Пациенты с нарушением функции печени

Легкие нарушения

У пациентов с легким нарушением функции печени (нормальная концентрация билирубина при повышении активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) любой степени или повышение концентрации билирубина до 1,5 x верхней границы нормы (ВГН), независимо от уровня АЛТ) после однократной дозы пазопаниба 800 мг один раз в сутки средние значения C_{max} и AUC(0-24) сопоставимы со средними значениями у пациентов с нормальной функцией печени (см. таблицу 4). У пациентов с легкими нарушениями функции печени рекомендуемая доза пазопаниба составляет 800 мг один раз в сутки (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Умеренные нарушения

Максимальная переносимая доза пазопаниба у пациентов с умеренным нарушением функции печени (повышение концентрации билирубина > 1,5 x до 3 x ВГН, независимо от уровня АЛТ) составляла 200 мг один раз в сутки. Средние значения C_{max} и AUC(0-24) после приема 200 мг пазопаниба один раз в сутки у пациентов с умеренным нарушением функции печени составляли приблизительно 44 % и 39 %, соответственно, от средних значений у пациентов с нормальной функцией печени после приема препарата в дозе 800 мг один раз в сутки (см. таблицу 4). Данные по

безопасности и переносимости указывают на то, что доза пазопаниба должна быть снижена до 200 мг один раз в сутки у пациентов с умеренными нарушениями печеночной функции (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Тяжелые нарушения

Средние значения C_{max} и $AUC(0.24)$ после приема 200 мг пазопаниба один раз в сутки у пациентов с тяжелым нарушением функции печени составляли приблизительно 18% и 15%, соответственно, от средних значений у пациентов с нормальной функцией печени после приема препарата в дозе 800 мг один раз в сутки. В связи со сниженной экспозицией и ограниченным печеночным резервом пазопаниб не рекомендуется к применению у пациентов с тяжелым нарушением функции печени (концентрация общего билирубина $> 3 \times$ ВГН, независимо от уровня АЛТ) (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Показания к применению

Почечно-клеточный рак

Вотриент показан взрослым в качестве терапии первой линии распространенного почечно-клеточного рака, а также пациентам, которые проходили предшествующую терапию цитокинами для лечения распространенного рака почки.

Саркома мягких тканей

Вотриент показан для лечения определенных подтипов распространенной саркомы мягких тканей у взрослых, ранее получавших химиотерапию для лечения метастатической болезни или у пациентов с прогрессированием саркомы в течение 12 месяцев после (нео)адъювантной терапии.

Эффективность и безопасность были установлены только для определенных гистологических подтипов саркомы мягких тканей (см. раздел «Фармакологические свойства», подраздел «Клинические исследования»).

Противопоказания

Повышенная чувствительность к пазопанибу или любому другому составному компоненту препарата.

Способ применения и дозы

Лечение препаратом Вотриент следует начинать только под контролем специалиста, имеющего опыт применения противоопухолевых препаратов.

Режим дозирования

Взрослые

Рекомендуемая доза препарата Вотриент для лечения почечно-клеточного рака или саркомы мягких тканей 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, запивая водой, не нарушая их целостности (не разламывать, не разжевывать).

Подбор дозы

Для контроля побочных реакций 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

Дети

Пазопаниб не следует использовать у детей младше 2-х лет в связи с возможными нарушениями роста и развития органов (см. раздел «Меры предосторожности») Безопасность и эффективность применения препарата у детей в возрасте с 2-х до 18 лет не установлены.

Пациенты пожилого возраста

Данные по применению пазопаниба у пациентов в возрасте с 65 лет

ограничены. В исследованиях применения пазопаниба у пациентов с почечно-клеточным раком каких-либо значимых различий в безопасности пазопаниба у пациентов в возрасте до и после 65 лет обнаружено не было. Опыт клинического применения не выявил различий в реакции на лечение у пожилых и более молодых пациентов, однако нельзя исключить большую чувствительность некоторых пациентов старшего возраста.

Пациенты с нарушением функции почек

В связи с низкой степенью выведения пазопаниба и его метаболитов почками, почечная недостаточность не имеет клинически значимого влияния на фармакокинетику пазопаниба, поэтому коррекции режима дозирования не требуется у пациентов с клиренсом креатинина более 30 мл/мин.

Опыт применения пазопаниба у пациентов с клиренсом креатинина ниже 30 мл/мин отсутствует, поэтому применять пазопаниб у таких пациентов следует с осторожностью.

Пациенты с нарушением функции печени

Рекомендации по дозированию у пациентов с печеночной недостаточностью основаны на результатах фармакокинетических исследований с участием пациентов с нарушениями функции печени разной степени тяжести (см. раздел «Фармакокинетика»). Перед началом применения пазопаниба и во время терапии всем пациентам необходимо проводить функциональные пробы печени для выявления печеночной недостаточности (см. раздел «Меры предосторожности»). Применять пазопаниб у пациентов с печеночной недостаточностью слабой или умеренной степени следует с осторожностью при условии тщательного контроля переносимости. Для пациентов с незначительными отклонениями проб на наличие печеночных ферментов в сыворотке (нормальный уровень билирубина и любое повышение уровня АЛТ или увеличение уровня билирубина (> 35% прямого) до показателя, превышающего верхнюю границу нормы (ВГН) в 1,5 раза, вне зависимости от показателей АЛТ) рекомендуемая доза пазопаниба составляет 800 мг по схеме один раз в сутки. Пониженная доза пазопаниба 200 мг по схеме один раз в сутки рекомендуется для применения у пациентов с умеренной печеночной недостаточностью (уровень билирубина, превышающий ВГН в 1,5-3 раза, вне зависимости от показателей АЛТ) (см. раздел

«Фармакокинетика»).

Пазопаниб не рекомендуется применять у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью (уровень общего билирубина, превышающий ВГН в 3 раза, вне зависимости от уровня АЛТ).

Информацию по контролю функции печени и изменению доз у пациентов с лекарственной гепатотоксичностью см. в разделе «Меры предосторожности».

Побочное действие

Резюме профиля безопасности

Объединенные данные, полученные в базовом клиническом исследовании ПКР (VEG105192, n=290), расширенном клиническом исследовании (VEG107769, n=71), вспомогательном исследовании Фазы II (VEG102616, n=225) и открытом рандомизированном клиническом исследовании Фазы III в параллельных группах с целью доказательства отсутствия меньшей эффективности (VEG108844, n=557), анализировались в контексте общей оценки безопасности и переносимости пазопаниба (в общей сложности n=1149) при применении у пациентов с почечноклеточным раком (ПКР) (см. раздел «Фармакодинамика»).

Объединенные данные, полученные в клиническом исследовании СМТ (VEG110727, n=369) и во вспомогательном исследовании Фазы II (VEG20002, n=142), анализировались в контексте общей оценки безопасности и переносимости пазопаниба (общая популяция безопасности n=382) при применении у пациентов с саркомой мягких тканей (СМТ) (см. раздел «Фармакодинамика»).

Самыми важными серьезными побочными реакциями, выявленными в ходе исследований у пациентов с почечно-клеточным раком и саркомой мягких тканей, были транзиторная ишемическая атака, ишемический инсульт, ишемия миокарда, инфаркт миокарда и церебральный инфаркт, нарушение сердечной деятельности, перфорация желудка или кишечника, образование желудочных или кишечных свищей, легочное и желудочно-кишечное кровотечения, кровоизлияние в головной мозг, а также удлинение интервала

QT. О данных побочных реакциях сообщалось у < 1% пациентов, находящихся на лечении пазопанибом. Другие важные серьезные побочные реакции, выявленные в ходе исследования саркомы мягких тканей, включали венозные тромбоэмболические осложнения, дисфункцию левого желудочка и пневмоторакс.

Побочные реакции с летальным исходом, которые возможно связаны с применением пазопаниба, включали желудочно-кишечное кровотечение, легочное кровотечение/кровохарканье, нарушение функции печени, перфорацию кишечника и ишемический инсульт.

Самыми частыми побочными реакциями (наблюдались у не менее 10% пациентов) в исследованиях у пациентов с ПКР и СМТ были: диарея, депигментация волос, гипопигментация кожи, эксфолиативная сыпь, гипертензия, тошнота, головная боль, утомляемость, анорексия, рвота, дисгевзия, стоматит, снижение массы тела, боль, повышение активности АЛТ, повышение активности аспаратаминотрансферазы (АСТ).

Ниже перечислены побочные реакции, которые были зафиксированы в ходе клинических исследований у пациентов с ПКР и СМТ или в ходе постмаркетингового наблюдения. Нежелательные явления перечислены в зависимости от анатомофизиологической классификации, степени тяжести и частоты встречаемости: *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* ($< 1/10\ 000$), *частота не известна* (частота не может быть оценена по имеющимся данным). Категории частоты были сформированы на основании абсолютной частоты в ходе клинических исследований препарата. В оценку включались постмаркетинговые данные по безопасности и переносимости пазопаниба во всех клинических исследованиях, а также спонтанные отчеты о побочных реакциях. В рамках каждого системно-органного класса побочные реакции, наблюдаемые с одинаковой частотой, представлены в порядке снижения степени серьезности.

t Связанные с проведением терапии неблагоприятные побочные реакции, отмечавшиеся на этапе пострегистрационного применения (спонтанные отчеты, а также серьезные побочные реакции во всех клинических испытаниях пазопаниба). Следующие термины были объединены:

- а Боль в области живота, боль в верхней и нижней части живота;
- ь Отек, периферический отек, отек глаз, локализованный отек и отек лица;
- с Дисгевзия, агевзия и гипогевзия;
- д Пониженное количество лейкоцитов, пониженное количество нейтрофилов;
- ‘ Пониженный аппетит и анорексия;
- ‘ Дисфункция сердца, дисфункция левого желудочка, сердечная недостаточность и рестриктивная кардиомиопатия;
- 9 Венозное тромбоэмболическое осложнение, тромбоз глубоких вен, тромбоэмболия легочной артерии и тромбоз.

Нейтропения, тромбоцитопения и синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии с большей частотой наблюдались у пациентов восточно-азиатского происхождения.

- а Боль в области живота, боль в верхней и нижней части живота;
- ь Отек, периферический отек и отек век;
- с Указанные случаи в большинстве своем были случаями синдрома ладонно-подошвенной эритродизестезии и;
- д К венозным тромбоэмболическим осложнениям относятся случаи, описываемые такими терминами, как тромбоз глубоких вен, тромбоэмболия легочной артерии и тромбоз; Указанные случаи в большинстве своем были случаями мукозита;
- f Показатели частоты основаны на данных из таблиц лабораторных показателей в клиническом исследовании VEG110727 (N=240). Эти явления отмечались исследователями как нежелательные с меньшей частотой, чем об этом свидетельствовали данные в таблицах лабораторных показателей; К случаям дисфункции сердца относятся случаи дисфункции левого желудочка, сердечной недостаточности и рестриктивной кардиомиопатии;
- h Показатели частоты на основе нежелательных явлений, отмечавшихся исследователями. Лабораторные отклонения отмечались исследователями

как побочные реакции с меньшей частотой, чем об этом свидетельствовали данные в таблицах лабораторных показателей.

Нейтропения, тромбоцитопения и синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии с большей частотой наблюдались у пациентов восточно-азиатского происхождения. **Передозировка**

В ходе клинических исследований изучалось применение пазопаниба в дозах до 2000 мг. Утомляемость Степени 3 (дозолимитирующая токсичность) и артериальная гипертензия Степени 3 отмечались у 1 из 3 пациентов, получавших 2000 мг и 1000 мг в сутки, соответственно.

Специфический антидот при передозировке пазопаниба отсутствует, при передозировке следует проводить общую поддерживающую терапию.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий

Влияние других лекарственных средств на пазопаниб

На основании данных исследований *invitro* можно полагать, что окислительный метаболизм пазопаниба в микросомах печени человека протекает, в основном, при участии изофермента CYP3A4, с незначительным вкладом изоферментов CYP1A2 и CYP2C8. Таким образом, ингибиторы и индукторы изофермента CYP3A4 могут изменять метаболизм пазопаниба.

Ингибиторы изофермента CYP3A4, Р-гри BCRP

Пазопаниб является субстратом для изофермента CYP3A4, Р-гр [Р-гликопротеина] и белков BCRP [белок резистентности рака молочной железы].

Совместное применение пазопаниба (400 мг один раз в сутки) с мощным ингибитором изофермента CYP3A4 и Р-гр кетоконазолом (400 мг один раз в сутки) в течение 5 последовательных дней привело к увеличению средней концентрации пазопаниба AUC(0-24) на 66% и Cmax на 45%, по сравнению с применением пазопаниба отдельно (400 мг один раз в сутки в течение 7 дней). Сравнение фармакокинетических параметров пазопаниба после приема в дозе 800 мг в виде монотерапии (Cmax в диапазоне 27,5-58,1 мкг/мл и AUC(0-24) в диапазоне 48,7-1040 мкг*ч/мл) и после приема

пазопаниба 400 мг совместно с кетоконазолом 400 мг (средняя величина C_{max} 59,2 мкг/мл, средняя величина $AUC(0-24)$ 1300 мкг*ч/мл) указывает на то, что при совместном применении с мощными ингибиторами CYP3A4 и P-gp снижение дозы пазопаниба до 400 мг один раз в сутки в большинстве случаев приведет к системной экспозиции схожей с таковой после приема пазопаниба отдельно в дозе 800 мг один раз в сутки. Однако у некоторых пациентов системная экспозиция пазопаниба может быть выше, чем после приема пазопаниба отдельно в дозе 800 мг.

Совместное применение пазопаниба с другими мощными ингибиторами CYP3A4 (таким как итраконазол, кларитромицин, атазанавир, индинавир, нефозадон, нелфинавир, ритонавир, саквинавир, телитромицин и вориконазол) может приводить к повышению концентрации пазопаниба. Грейпфрутовый сок содержит ингибитор CYP3A4 и также может увеличивать концентрацию пазопаниба.

Применение 1500 мг лапатиниба — субстрата и слабого ингибитора изофермента CYP3A4, P-gp и мощного ингибитора BCRP — с 800 мг пазопаниба приводило к увеличению примерно на 50-60 % средних величин $AUC(0-24)$ и C_{max} пазопаниба по сравнению с монотерапией пазопаниба в дозе 800 мг. Ингибирование P-gp и/или BCRP лапатинибом, вероятно, привело к повышению экспозиции пазопаниба.

Совместное применение пазопаниба с ингибиторами изофермента CYP3A4, P-gp и BCRP (например, лапатиниб) приводит к повышению плазменной концентрации пазопаниба. Совместное применение пазопаниба с мощными ингибиторами P-gp или BCRP может изменить экспозицию и распределение пазопаниба, включая распределение в центральной нервной системе (ЦНС).

Таким образом, следует избегать совместного применения препарата с мощными ингибиторами изофермента CYP3A4. В случае отсутствия альтернативы мощному ингибитору изофермента CYP3A4 доза пазопаниба должна быть снижена до 400 мг один раз в сутки на период совместного применения. В таких случаях следует уделять особое внимание развитию побочных реакций и при необходимости (в случае появления побочных реакций, связанных с лечением) рассмотреть возможность дальнейшего снижения дозы препарата.

Следует избегать совместного применения пазопаниба с мощными ингибиторами P- гр или BCRP. Рекомендуется применять альтернативные препараты, не обладающие или обладающие минимальным ингибирующим действием на ингибиторы P-гр или BCRP.

Индукторы изофермента CYP3A4, P-гри BCRP

Индукторы изофермента CYP3A4, например, рифампицин, могут уменьшать плазменную концентрацию пазопаниба. Совместное применение пазопаниба с мощными индукторами P-гр или BCRP может изменять экспозицию и распределение пазопаниба, включая распределение в центральной нервной системе (ЦНС). Рекомендуется выбор альтернативных препаратов, не обладающих или обладающих минимальной индуцирующей активностью в отношении ферментов или переносчиков. *Влияние пазопаниба на другие лекарственные средства*

В исследованиях *invitro* микросом печени человека было доказано, что пазопаниб ингибирует ферменты цитохрома 1A2, 3A4, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 и 2E1. Способность к индукции изофермента CYP3A4 у человека была продемонстрирована в исследованиях *invitro* с использованием человеческого X-рецептора прегнана (PXR). В исследованиях фармакологических свойств пазопаниба, где препарат применялся в дозе 800 мг один раз в сутки, было показано, что пазопаниб не имеет клинически значимого влияния на фармакокинетику кофеина (субстрат изофермента CYP1A2), варфарина (субстрат изофермента CYP2C9) или омепразола (субстрат изофермента CYP2C19) у пациентов со злокачественными новообразованиями.

Пазопаниб приводил к увеличению средних значений AUC и C_{max} мидазолама (субстрат изофермента CYP3A4) примерно на 30 % и повышению на 33-64 % соотношения концентраций декстрометорфана и декстрорфана в моче после приема внутрь декстрометорфана (субстрат изофермента CYP2D6). Совместное 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 25 % и 31 % соответственно.

Величины IC₅₀ *invitro* и C_{max} в плазме *invivo*, указывают на то, что

метаболиты пазопаниба GSK1268992 и GSK1268997 могут способствовать чистому ингибирующему воздействию пазопаниба на BCRP. Кроме того, нельзя исключить возможность ингибирования пазопанибом P-гр и BCRP в желудочно-кишечном тракте. Следует соблюдать осторожность при совместном применении пазопаниба и других пероральных субстратов P-гр и BCRP.

Исследования *invitro* также показали, что пазопаниб ингибирует транспортный полипептид органических анионов (OATP1B1). Нельзя исключить возможность пазопаниба оказывать влияние на фармакокинетику субстратов OATP1B1 (например, статинов).

Пазопаниб является ингибитором фермента уридин-ди-фосфат-глюкоронилтрансферазы 1A1 (UGT1A1) *invitro*. Активный метаболит иринотекана SN-38 является субстратом для OATP1B1 [OATP=транспортный полипептид органических анионов] и UGT1A1. Одновременное применение пазопаниба в дозе 400 мг один раз в сутки, цетуксимаба в дозе 250 мг/м² и иринотекана в дозе 150 мг/м² привело к увеличению системной экспозиции SN-38 примерно на 20%. Пазопаниб, возможно, влияет на распределение SN-38 у пациентов с полиморфизмом UGT1A1*28 в большей степени, чем у пациентов с аллелем дикого типа. Вместе с тем, генотип UGT1A1 не всегда являлся фактором, определяющим влияние пазопаниба на распределение SN-38. При совместном применении пазопаниба с субстратами UGT1A1 следует соблюдать осторожность.

Одновременное применение пазопаниба и симвастатина

Одновременное применение пазопаниба и симвастатина увеличивает частоту повышения активности АЛТ. В объединенной популяции пациентов, участвовавших в исследованиях монотерапии пазопанибом о повышении активности АЛТ > 3 × ВГН сообщалось у 126 из 895 (14 %) пациентов, которые не принимали статинов, и у 11 из 41 (27 %) пациентов, одновременно принимавших симвастатин (p=0,038). Если у пациента, одновременно принимающего симвастатин, повышается активность АЛТ, следует выполнить рекомендации по дозированию пазопаниба и отменить симвастатин (см. раздел «Меры предосторожности»). Кроме того, следует соблюдать осторожность при совместном применении пазопаниба и других статинов, так как данных для оценки влияния применения других статинов

на АПТ недостаточно. Нельзя исключить возможность пазопаниба оказывать влияние на фармакокинетику других статинов (например, аторвастатин, флувастатин, правастатин, розувастатин). *Влияние приема пищи на фармакокинетику пазопаниба*

Прием пазопаниба вместе с насыщенной или бедной жирами пищей приводит к примерно двукратному увеличению AUC и C_{max} препарата. Поэтому пазопаниб следует принимать не менее чем за один час до или через два часа после приема пищи.

Лекарственные средства, повышающие рН желудочного сока

Совместное применение пазопаниба с эзомепразолом приблизительно на 40% снижает биодоступность пазопаниба (AUC и C_{max}). Следует избегать совместного применения пазопаниба с лекарственными средствами, повышающими рН желудочного сока. При наличии медицинской необходимости в применении ингибитора протонного насоса (ИПН) рекомендуется принять дозу пазопаниба без еды один раз в сутки вечером совместно с ИПН. При наличии медицинской необходимости в применении антагониста H₂-рецептора доза пазопаниба должна быть принята без еды не менее чем за 2 часа до или через 10 часов после дозы антагониста H₂-рецептора. Пазопаниб следует принимать не менее чем за один час до или через два часа после приема антацидов кратковременного действия. Рекомендации по совместному приему пазопаниба с ИПН и антагонистами H₂-рецептора основаны на физиологических параметрах.

Беременность, грудное вскармливание, фертильность

Беременность

Адекватных данных о применении пазопаниба у беременных женщин не получено. Исследования на животных показали наличие репродуктивной токсичности. Потенциальный риск для человека не известен.

Пазопаниб не следует применять в течение беременности за исключением случаев, когда клиническое состояние женщины требует приема препарата. При применении пазопаниба у беременных женщин или в случае, если женщина забеременеет в ходе лечения пазопанибом, пациентке следует разъяснить потенциальный риск для плода. Женщинам детородного

возраста рекомендуется использовать адекватные меры контрацепции во время лечения и в течение не менее 2-х недель после прекращения лечения пазопанибом, и воздерживаться от беременности при лечении пазопанибом. Во время лечения пазопанибом, а также на протяжении по меньшей мере 2 недель после получения последней дозы пазопаниба пациенты мужчины (включая тех, кто перенес вазэктомию) должны пользоваться презервативами при половых контактах с женщинами, которые беременны, могут быть беременны или способны забеременеть. *Грудное вскармливание*

Безопасность применения пазопаниба в период грудного вскармливания не установлена. Не известно, выделяется ли пазопаниб в грудное молоко. Данных у животных не получено. Риск воздействия пазопаниба на ребенка, находящегося на грудном вскармливании, не может быть исключен. Во время лечения пазопанибом следует прекратить грудное вскармливание.

Фертильность

Исследования на животных показывают, что лечение пазопанибом может снижать мужскую и женскую фертильность.

Меры предосторожности

Влияние на функцию печени

При применении пазопаниба отмечены случаи развития печеночной недостаточности, включая случаи с летальным исходом. Следует соблюдать осторожность при назначении пазопаниба пациентам с печеночной недостаточностью легкой или средней степени тяжести и проводить тщательный мониторинг. Рекомендуемая доза пазопаниба у пациентов с незначительными отклонениями в результатах печеночных тестов (нормальный уровень концентрации билирубина при любом значении увеличения активности АЛТ либо увеличение концентрации билирубина не выше $1,5 \times$ ВГН (верхнюю границу нормы) при любом значении АЛТ) составляет 800 мг один раз в сутки. Пациентам с печеночной недостаточностью средней степени тяжести (увеличение концентрации билирубина до $1,5-3 \times$ ВГН при любом значении АЛТ) рекомендуется снижать дозу пазопаниба до 200 мг один раз в сутки. Применение пазопаниба не рекомендуется у пациентов с тяжелой степенью печеночной

недостаточности (общая концентрация билирубина $> 3 \times$ ВГН при любом уровне АЛТ)

(см. разделы «Способ применения и дозы» и «Фармакокинетика»). Экспозиция пазопаниба в дозе 200 мг значительно снижена, однако является очень вариабельной; величины, полученные у данной категории пациентов, являются недостаточными для достижения клинически значимого эффекта.

В клинических исследованиях применения пазопаниба наблюдалось увеличение активности сывороточных трансаминаз (АЛТ, АСТ) и билирубина (см. раздел «Побочное действие»). В большинстве случаев отмечалось изолированное повышение активности АЛТ и АСТ, не сопровождавшееся одновременным повышением активности щелочной фосфатазы или концентрации билирубина.

Пациенты в возрасте старше 60 лет могут быть подвержены более высокому риску повышения АЛТ от легкой ($>3 \times$ ВГН) до тяжелой ($>8 \times$ ВГН) степени. У пациентов с аллелем HLA-B*57:01 также повышен риск связанного с приемом пазопаниба подъема АЛТ. У всех пациентов при приеме пазопаниба следует контролировать функцию печени независимо от генотипа и возраста.

Определение уровня печеночных ферментов в сыворотке следует проводить до начала терапии пазопанибом и на отрезках времени неделя 3, 5, 7 и 9. Впоследствии мониторинг следует проводить на отрезках времени месяц 3 и месяц 4, а также при наличии клинических показаний. После окончания 4-го месяца следует проводить периодический контроль.

Ниже представлено руководство по корректировке дозы для пациентов с исходными значениями концентрации билирубина $\leq 1,5 \times$ ВГН и АСТ и АЛТ $<2 \times$ ВГН.

Одновременное применение пазопаниба и симвастатина увеличивает риск повышения активности АЛТ и требует осторожности и тщательного наблюдения. *Артериальная гипертензия*

В клинических исследованиях применения пазопаниба наблюдались случаи гипертензии, включая ранее не диагностированные симптоматические эпизоды повышения артериального давления (случаи гипертонического криза). Перед назначением пазопаниба следует добиться адекватного

контроля артериального давления. Не позднее одной недели после начала лечения пазопанибом следует проводить мониторинг артериального давления, а также проводить частый мониторинг в дальнейшем. Гипертензия (систолическое давление ≥ 150 или диастолическое давление ≥ 100 мм.рт.ст.) возникает в начале курса лечения (примерно в 40% случаев к 9-му дню и в 90% — в течение первых 18 недель). Повышение артериального давления необходимо контролировать с помощью гипотензивной терапии и изменения дозы пазопаниба (прерывание лечения и возобновление приема в сниженных дозах). Пазопаниб следует отменить при наличии признаков гипертонического криза или в случае тяжелой артериальной гипертензии, резистентной к гипотензивным средствам и снижению дозы пазопаниба. *Синдром задней обратимой энцефалопатии (синдром ЗОЭ)*

При применении пазопаниба отмечались случаи возникновения синдрома ЗОЭ. Синдром ЗОЭ проявляется такими симптомами, как головная боль, артериальная гипертензия, судороги, заторможенность, спутанность сознания, слепота, другие нарушения зрения и неврологические нарушения; сообщалось о случаях с летальным исходом. Применение пазопаниба у пациентов с синдромом ЗОЭ следует полностью отменить.

Интерстициальная болезнь легких (ИБЛ) /пневмонит

При применении пазопаниба поступали сообщения о случаях ИБЛ, в том числе с летальным исходом (см. раздел «Побочное действие»). Необходимо проводить мониторинг пациентов на предмет легочных симптомов, указывающих на ИБЛ / пневмонит, и прекратить применение пазопаниба у пациентов с развивающимися ИБЛ или пневмонитом.

Нарушения функции сердца

Перед началом терапии следует оценить пользу и риск приема пазопаниба у пациентов с существующими нарушениями функции сердца. Безопасность и фармакокинетика пазопаниба у пациентов с сердечной недостаточностью средней и тяжелой степени, а также у пациентов с фракцией выброса левого желудочка (ФВЛЖ) ниже нормы не установлены.

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

рандомизированном исследовании ПКР, в котором сравнивались пазопаниб с сунитинибом (VEG108844), у пациентов, которым измеряли исходные и последующие показатели ФВЛЖ, дисфункция миокарда наблюдалась в 47 из 362 случаев (13 %) при применении пазопаниба и в 42 из 369 случаев (11 %) при применении сунитиниба. Застойная сердечная недостаточность наблюдалась у 0,5 % пациентов в каждой группе лечения. В клиническом исследовании 3-й фазы применения пазопаниба при СМТ (VEG110727) хроническая (застойная) сердечная недостаточность была отмечена у 3 из 240 пациентов (1 %). Снижение ФВЛЖ у пациентов, проходивших обследование после исходного этапа исследования, а также последующее измерение ФВЛЖ, было отмечено в 11 % случаев (15/140) в группе, получавшей пазопаниб, по сравнению с 3 % (1/39) в группе плацебо.

Факторы риска: 13 из 15 пациентов в группе, получавшей пазопаниб в ходе клинического исследования фазы III у пациентов с СМТ, имели сопутствующую артериальную гипертензию, которая могла способствовать ухудшению сердечной функции у предрасположенных пациентов (например, получавших ранее терапию антрациклином) за счет повышения постнагрузки. 99% пациентов с СМТ (243 из 246), включенных в исследование фазы III, включая 15 пациентов, получали антрациклины. Предшествующая терапия антрациклинами может являться фактором риска развития нарушений функции сердца.

Результат: у 4 из 15 пациентов наблюдалось полное восстановление исходных значений (в рамках 5% от исходного значения), у 5 пациентов – частичное восстановление (показатель в рамках нормы, но > 5% от исходного значения). Нарушения функции сердца не разрешились у одного пациента, данные по другим пяти пациентам не получены.

Лечение: у пациентов со значимым снижением функции выброса левого желудочка необходимо приостановить прием пазопаниба и/или снизить его дозу и проводить антигипертензивную терапию, исходя из клинической ситуации). Следует проводить тщательный мониторинг в отношении наличия у пациентов клинических признаков 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»

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

Пазопаниб следует с осторожностью использовать у пациентов, имеющих в анамнезе удлинение интервала QT, принимающих антиаритмические и другие препараты, удлиняющие интервал QT, а также у пациентов с заболеваниями сердца, предрасполагающими к удлинению интервала QT. При применении пазопаниба рекомендуется проводить мониторинг электрокардиограммы и концентрации электролитов (кальций, магний, калий) в начале лечения, а также регулярно в ходе терапии.

Артериальный тромбоз

В ходе клинических исследований с применением пазопаниба отмечались случаи инфаркта миокарда, ишемического инсульта и преходящего нарушения мозгового кровообращения (см. раздел «Побочное действие»). Сообщалось о случаях с летальным исходом. Пазопаниб следует применять с осторожностью у пациентов с повышенным риском возникновения тромботических осложнений или с тромботическими осложнениями в анамнезе. Применение пазопаниба у пациентов, у которых тромботические осложнения наблюдались в течение предшествующих 6 месяцев, не изучалось. Решение о назначении пазопаниба следует принимать индивидуально, исходя из результатов оценки баланса соотношения риск / польза. *Венозные тромбоэмболические осложнения*

В ходе клинических исследований были зарегистрированы случаи венозных тромбоэмболических осложнений, включая венозный тромбоз и фатальную эмболию легочной артерии. Частота развития этих событий была выше в популяции с СМТ (5%) в сравнении с популяцией с ПКР (2%).

Тромботическая микроангиопатия

В ходе клинических исследований пазопаниба (в режиме монотерапии, в комбинации с бевацизумабом и в комбинации с топотеканом) отмечались случаи тромботической микроангиопатии (ТМА) (см. раздел «Побочное действие»). Применение пазопаниба у пациентов с ТМА следует полностью

отменить. После прекращения терапии наблюдалось обратное развитие ТМА. Пазопаниб не предназначен для использования в комбинации с другими лекарственными препаратами.

Кровотечения

В ходе клинических испытаний пазопаниба отмечались случаи кровотечения (см. раздел «Побочное действие»). Имели место случаи кровотечения с летальным исходом. У пациентов, у которых в течение предшествующих 6 месяцев отмечались случаи кровохарканья, кровоизлияния в мозг или значимого с клинической точки зрения желудочно-кишечного (ЖК) кровотечения, применение пазопаниба не изучалось. Пазопаниб следует применять с осторожностью у пациентов со значительным риском кровотечения.

Перфорация и образование свищей желудочно-кишечного тракта

В ходе клинических испытаний пазопаниба отмечались случаи перфорации ЖКТ и формирования свищей (см. раздел «Побочное действие»). Имели место случаи перфорации ЖКТ с летальным исходом. Пазопаниб следует применять с осторожностью у пациентов с риском перфорации ЖКТ и образования свищей. *Заживление ран*

Исследования влияния пазопаниба на заживление ран не проводились.

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

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

Гипотиреоз

В клинических исследованиях были зарегистрированы случаи гипотиреоза. Перед началом терапии пазопанибом рекомендуется провести мониторинг лабораторных показателей функции щитовидной железы, а также провести лечение пациентов с гипотиреозом в соответствии со стандартной

медицинской практикой лечения до начала терапии пазопанибом. Во время лечения пазопанибом следует наблюдать всех пациентов на предмет появления признаков или симптомов нарушения функции щитовидной железы. Следует периодически проводить лабораторный мониторинг функции щитовидной железы и проводить лечение в соответствии со стандартной медицинской практикой.

Протеинурия

На фоне терапии пазопанибом отмечены случаи возникновения протеинурии. Рекомендуются проводить анализ мочи перед началом лечения, а также периодически в ходе лечения, а также проводить мониторинг динамики протеинурии. В случае развития нефротического синдрома пазопаниб следует отменить.

Пневмоторакс

В клинических исследованиях применения пазопаниба у пациентов с распространенной саркомой мягких тканей были зафиксированы случаи пневмоторакса. Следует проводить тщательный мониторинг пациентов, принимающих пазопаниб, на предмет наличия признаков и симптомов пневмоторакса. *Инфекции*

Имеются сообщения о серьезных инфекциях (с нейтропенией или без нее), в некоторых случаях с летальным исходом.

Сочетание с другими видами системной противоопухолевой терапии

Клинические исследования применения пазопаниба в сочетании с пеметрекседом (немелкоклеточный рак легкого) и лапатинибом (рак шейки матки) были прекращены досрочно в связи с ростом токсических проявлений и/или смертности. В связи с этим установить безопасную и эффективную дозировку при использовании данных комбинаций не удалось.

Ограничения применения в детской практике

Поскольку механизм действия пазопаниба может способствовать развитию выраженных нарушений роста и созревания органов в период раннего постнатального развития (по данным доклинических исследований на грызунах), пазопаниб не следует назначать детям в возрасте до 2-х лет.

Беременность

Доклинические исследования на животных показали наличие репродуктивной токсичности. При применении пазопаниба у беременных женщин или в случае, если женщина забеременеет в ходе лечения пазопанибом, пациентке следует разъяснить потенциальный риск для плода. Женщинам детородного возраста рекомендуется воздержаться от беременности во время лечения пазопанибом.

Взаимодействия

Следует избегать совместного применения пазопаниба с мощными ингибиторами изофермента CYP3A4, P-гликопротеина и BCRP в связи с повышенной экспозицией пазопаниба. Следует рассмотреть возможность назначения альтернативных лекарственных средств, не обладающих или обладающих минимальным ингибирующим действием на CYP3A4, P-gp и BCRP.

Следует избегать совместного применения пазопаниба с индукторами CYP3A4 в связи с риском снижения экспозиции пазопаниба.

При совместном введении пазопаниба с кетоконазолом наблюдались случаи гипергликемии.

Следует с осторожностью применять пазопаниб с субстратами уридиндифосфат- глюконозилтрансферазы 1A1 (UGT1A1) (например, иринотекан), так как пазопаниб ингибирует UGT1A1.

В ходе лечения пазопанибом следует избегать приема грейпфрутового сока.

Влияние на способность управлять автомобилем или движущимися механизмами

Влияние пазопаниба на способность управлять автотранспортом 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. Пациентам не следует управлять автомобилем или движущимися механизмами, если они чувствуют головокружение, слабость или усталость.

Форма выпуска

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

Дозировка 200 мг: по 30 или 90 таблеток во флаконах из ПЭ высокой плотности, укупоренных крышкой из полипропилена с защитой от детей и пленки из полиэтилена, покрытой фольгой;

Дозировка 400 мг: по 30 или 60 таблеток во флаконах из ПЭ высокой плотности, укупоренных крышкой из полипропилена с защитой от детей и пленки из полиэтилена, покрытой фольгой.

Флакон с инструкцией по медицинскому 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

По рецепту.