

## Форма выпуска, состав и упаковка

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой розового цвета, капсуловидные, с гравировкой "GS JT" на одной стороне.

1 таб.

---

пазопаниба гидрохлорид

216.7 мг,

---

что соответствует содержанию пазопаниба

200 мг

---

Вспомогательные вещества: карбоксиметилкрахмал натрия - 21.2 мг, магния стеарат - 2.1 мг, повидон К30 - 16 мг, целлюлоза микрокристаллическая - 64.1 мг.

*Состав пленочной оболочки:* опадрай розовый YS-1-14762-A - 9.6 мг (гипромеллоза - 5.66 мг, титана диоксид - 2.98 мг, макрогол 400 - 0.77 мг, полисорбат 80 - 0.1 мг, краситель железа оксид красный - 0.09 мг).

30 шт. - флаконы из полиэтилена высокой плотности (1) - пачки картонные.

90 шт. - флаконы из полиэтилена высокой плотности (1) - пачки картонные.

## Фармакологическое действие

Противоопухолевый препарат, ингибитор тирозинкиназы для приема внутрь. Вотриент активно влияет на многие рецепторы-мишени.

Пазопаниб связывается с рецепторами эндотелиального фактора роста сосудов, выделенного из тромбоцитов фактора роста, и рецептором фактора стволовых клеток, при этом значения ингибирующей концентрации в 50% (IC<sub>50</sub>) составляют 10, 30, 47, 71, 84 и 74 нмоль/л соответственно.

Пазопаниб является ингибитором множества тирозинкиназ, в т.ч. тирозинкиназы рецептора эндотелиальных факторов роста-1, 2, 3

(VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3), рецептора фактора роста тромбоцитов альфа и бета (PDGFR- $\alpha$  и PDGFR- $\beta$ ), рецептора фактора роста фибробластов-1 и -3 (FGFR-1, -3), рецептора цитокина (Kit), рецептора интерлейкина-2, индуцируемого киназой Т-клеток (Itk), лейкоцитспецифической протеин-тирозинкиназы (Lck) и трансмембранного гликопротеинового рецептора тирозинкиназы (c-Fms). In vitro пазопаниб ингибирует лиганд-индуцируемое автофосфорилирование VEGFR-2, Kit и PDGFR- $\beta$ . In vivo пазопаниб ингибирует VEGF-индуцируемое фосфорилирование VEGFR-2, ангиогенез и рост некоторых человеческих опухолевых ксенотрансплантатов у мышей.

Наблюдалось повышение АД при равновесных концентрациях пазопаниба.

## **Фармакокинетика**

### *Всасывание*

Пазопаниб всасывается, достигая  $C_{max}$ , в среднем, через 2-4 ч после приема внутрь. Ежедневный прием приводит к 1-, 2-, 3, 4-кратному увеличению AUC. При ежедневном приеме 800 мг пазопаниба значение AUC и  $C_{max}$  составляло 1.037 ч\*мкг/мл и 58.1 мкг/мл (эквивалентно 132 мкМ), соответственно. Существенного увеличения AUC и  $C_{max}$  не наблюдалось при повышении дозы пазопаниба более 800 мг.

Системная экспозиция пазопаниба увеличивалась 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 ч до или через 2 ч после приема пищи.

Назначение 400 мг пазопаниба в виде раскрошенной таблетки вызывает увеличение  $AUC_{(0-72)}$  и  $C_{max}$  приблизительно в 2 раза и вызывает уменьшение  $T_{max}$  приблизительно на 1.5 часа по сравнению с назначением целой таблетки. Данные результаты показывают, что биодоступность и степень абсорбции пазопаниба при пероральном приеме увеличивается при приеме раскрошенной таблетки по сравнению

с целой таблеткой. Поэтому из-за такой возможности повышенного воздействия таблетки пазопаниба не следует измельчать.

### *Распределение*

Связывание пазопаниба с белками плазмы крови *in vivo* составляло более 99% вне зависимости от концентрации в диапазоне 10-100 мкг/мл.

Данные *in vitro* позволяют предполагать, что пазопаниб является субстратом для Р-гликопротеина (Р-gp) и белка резистентности рака молочной железы (BCRP).

### *Метаболизм*

Исследования *in vitro* показали, что метаболизм пазопаниба опосредован преимущественно изоферментом CYP3A4, а также в незначительной степени CYP1A2 и CYP2C8.

### *Выведение*

Пазопаниб выводится медленно со средним значением  $T_{1/2}$  30.9 ч после приема в рекомендованной дозе 800 мг. Выведение осуществляется, в основном, кишечником, при этом только менее 4% принятой дозы выводится почками.

### *Фармакокинетика у особых групп пациентов*

#### *Пациенты с нарушением функции почек*

Выведение пазопаниба не зависит от клиренса креатинина (30–150 мл/мин). Нарушение функции почек не должно повлиять на системное воздействие пазопаниба, поэтому пациентам с клиренсом креатинина  $\geq$  30 мл/мин коррекции дозы не требуется.

#### *Пациенты с нарушением функции печени*

У пациентов с легким нарушением функции печени (нормальная концентрация билирубина при повышении активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) любой степени или повышение концентрации билирубина до 1,5 × верхней границы нормы (ВГН), независимо от уровня АЛТ) после однократной дозы пазопаниба 800 мг

один раз в сутки средние значения ( $C_{\max}$  30,9 мкг/мл, интервал 12,5–47,3 и  $AUC_{(0-24)}$  841,8 мкг × ч/мл, интервал 600,4–1078) сопоставимы со средними значениями у пациентов с нормальной функцией печени ( $C_{\max}$  49,4 мкг/мл, интервал 17,1–85,7 и  $AUC_{(0-24)}$  888,2 мкг × ч/мл, интервал 345,5–1482).

Максимальная переносимая доза пазопаниба у пациентов с умеренным нарушением функции печени (повышение концентрации билирубина > 1,5 × до 3 × ВГН, независимо от уровня АЛТ) составляла 200 мг один раз в сутки. Средние значения  $C_{\max}$  (22,4 мкг/мл, интервал 6,4–32,9) и  $AUC_{(0-24)}$  (350,0 мкг × ч/мл, интервал 131,8–487,7) после приема 200 мг пазопаниба один раз в сутки у пациентов с умеренным нарушением функции печени составляли приблизительно 45 % и 39 %, соответственно, от средних значений у пациентов с нормальной функцией печени после приема препарата в дозе 800 мг один раз в сутки. Недостаточно данных о пациентах с тяжелым нарушением функции печени (концентрация общего билирубина > 3 × ВГН, независимо от уровня АЛТ), поэтому не рекомендовано применять пазопаниб у этих пациентов.

### **Показания**

- лечение распространенного почечно-клеточного рака;
- лечение распространенной саркомы мягких тканей (кроме гастроинтестинальных стромальных опухолей и липосаркомы) у пациентов, ранее получавших химиотерапию.

### **Режим дозирования**

Рекомендуемая доза препарата Вотриент составляет 800 мг внутрь 1 раз/сут. Вотриент следует принимать не менее чем за 1 ч до или через 2 ч после приема пищи. Таблетки следует проглатывать целиком, не нарушая их целостности (не разламывать, не разжевывать).

Пропущенные дозы восполнять не следует, если до приема очередной дозы осталось менее 12 ч.

### *Подбор дозы*

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

### *Особые группы пациентов*

Безопасность и эффективность применения препарата у детей не установлены.

Коррекции режима дозирования и частоты приема у пациентов в возрасте старше 65 лет не требуется.

В связи с низкой степенью выведения пазопаниба и его метаболитов почками, почечная недостаточность не имеет клинически значимого влияния на фармакокинетику пазопаниба, поэтому у пациентов с КК  $\geq 30$  мл/мин коррекция режима дозирования не требуется. Опыт применения Вотриента у пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени или у пациентов, находящихся на перитонеальном диализе или гемодиализе, отсутствует, поэтому применение Вотриента у таких пациентов не рекомендуется.

Безопасность применения и фармакокинетика пазопаниба у пациентов с уже имеющимися нарушениями функции печени полностью не установлены. Пациентам с легким нарушением функции печени, установленным по значениям АЛТ и билирубина, коррекции дозы не требуется. У пациентов с печеночной недостаточностью средней степени тяжести следует снизить дозу Вотриента до 200 мг/сут. Данных о применении пазопаниба у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью (концентрация общего билирубина  $>3 \times$  ВГН при любом уровне АЛТ) недостаточно, поэтому применение Вотриента у таких пациентов не рекомендуется.

### **Побочное действие**

Безопасность пазопаниба при лечении распространенного почечно-клеточного рака (ПКР) оценивалась в ходе рандомизированного, двойного слепого, плацебо-контролируемого многоцентрового исследования. Пациенты с распространенным и/или метастатическим ПКР были рандомизированы на 2 группы, получавшие пазопаниб в дозе 800 мг 1 раз/сут (n=290) и плацебо (n=145).

Безопасность пазопаниба при лечении саркомы мягких тканей (СМТ) оценивалась в ходе рандомизированного, двойного слепого, плацебо-контролируемого многоцентрового исследования. Пациенты с распространенной СМТ (n=369), получавшие ранее терапию антрациклинами либо не подлежащие терапии антрациклинами, были рандомизированы в 2 группы, получавшие пазопаниб в дозе 800 мг 1 раз/сут (n=246) и плацебо (n=123).

Нежелательные реакции перечислены в таблице 1 в соответствии с поражением органов и систем органов и частотой встречаемости. Частота встречаемости определяется следующим образом: очень часто ( $\geq 1/10$ ), часто ( $\geq 1/100$  и  $< 1/10$ ), нечасто ( $\geq 1/1\ 000$  и  $< 1/100$ ), редко ( $\geq 1/10\ 000$  и  $< 1/1\ 000$ ), очень редко ( $< 1/10\ 000$ , включая отдельные случаи). Категории частоты были сформированы на основании клинических исследований препарата и данных пострегистрационного наблюдения, в т.ч. спонтанных сообщений о клинических случаях; отчетах о серьезных нежелательных реакциях в ходе текущих исследований; исследований клинической фармакологии и эксплоративных исследований, оценивающих применение препарата по незарегистрированным на настоящий момент показаниям.

Таблица 1.

Побочные реакции	Распространенный почечно-клеточный рак	Саркома мягких тканей
<i>Инфекционные и паразитарные заболевания</i>		
Инфекции (с или без нейтропении)	нечасто	нечасто
Инфекции десен	•	часто

*Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)*

---

Боли в новообразованиях	•	очень часто
-------------------------	---	-------------

---

*Со стороны системы кроветворения*

---

Нейтропения	часто	очень часто
-------------	-------	-------------

---

---

Тромбоцитопения	часто	очень часто
-----------------	-------	-------------

---

---

Лейкопения	часто	очень часто
------------	-------	-------------

---

*Со стороны эндокринной системы*

---

Гипотиреоз*	часто	часто
-------------	-------	-------

---

---

Повышение активности тиреотропных гормонов в крови	часто	•
----------------------------------------------------	-------	---

---

---

Снижение концентрации глюкозы в крови	нечасто	•
---------------------------------------	---------	---

---

*Со стороны нервной системы*

---

Головокружение	часто	очень часто
Бессонница	•	часто
Геморрагический инсульт	нечасто	•
Гипестезия	нечасто	•
Периферическая сенсорная нейропатия	нечасто	часто
Парестезия	часто	нечасто
Заторможенность	часто	•
Слабость	часто	нечасто
Сонливость	часто	•
Дисгевзия (расстройство вкуса)	часто	очень часто
Головная боль	очень часто	очень часто
Нарушение мозгового кровообращения	нечасто	•

Ишемический инсульт*	нечасто	нечасто
----------------------	---------	---------

---

Транзиторная ишемическая атака (преходящее нарушение мозгового кровообращения)*	часто	•
---------------------------------------------------------------------------------	-------	---

---

Синдром обратимой задней энцефалопатии	редко	редко
----------------------------------------	-------	-------

---

*Со стороны сердца*

---

Нарушения сердечной деятельности (такие как снижение фракции выброса левого желудочка и хроническая сердечная недостаточность)*	нечасто	часто
---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------	-------

---

Брадикардия (протекает бессимптомно)**	очень часто	очень часто
----------------------------------------	-------------	-------------

---

Инфаркт миокарда*	нечасто	часто
-------------------	---------	-------

---

Ишемия миокарда	часто	•
-----------------	-------	---

---

Удлинение интервала QT*	часто	часто
-------------------------	-------	-------

---

Желудочковая тахикардия типа «пируэт» (torsade de pointes)*	нечасто	•
-------------------------------------------------------------	---------	---

---

Дисфункция сердца	нечасто	часто
-------------------	---------	-------

---

*Со стороны сосудов*

Кровоизлияние в головной мозг*	нечасто	нечасто
Носовое кровотечение	часто	часто
Желудочно-кишечное кровотечение*	нечасто	нечасто
Пищеводное кровотечение	нечасто	нечасто
Гематурия	часто	нечасто
Артериальная гипертензия*	очень часто	очень часто
Легочное кровотечение*	нечасто	часто
Венозные тромбоэмболические осложнения*	нечасто	часто
Забрюшинное кровотечение	нечасто	нечасто
Ректальное кровотечение	нечасто	нечасто
Тромботическая микроангиопатия (в т.ч. тромботическая тромбоцитопеническая пурпура и гемолитико-уремический синдром)	редко	редко

Кровотечение из полости рта	нечасто	часто
-----------------------------	---------	-------

---

Геморроидальное кровотечение	нечасто	•
------------------------------	---------	---

---

Анальное кровотечение	•	часто
-----------------------	---	-------

---

Приливы	часто	часто
---------	-------	-------

---

Гипертонический криз	нечасто	•
----------------------	---------	---

---

*Со стороны дыхательной системы*

---

Кашель	•	очень часто
--------	---	-------------

---

Дисфония	часто	часто
----------	-------	-------

---

Диспноэ (одышка)	•	очень часто
------------------	---	-------------

---

Пневмоторакс	•	часто
--------------	---	-------

---

Ринорея	•	нечасто
---------	---	---------

---

Боли в ротоглотке	•	нечасто
-------------------	---	---------

---

Икота	•	часто
Кровохарканье	нечасто	нечасто
Легочная эмболия	нечасто	•
Бронхиальное кровотечение	•	нечасто

*Нарушения со стороны обмена веществ*

Анорексия	очень часто	очень часто
Снижение массы тела	часто	очень часто
Снижение аппетита	очень часто	очень часто
Обезвоживание	•	часто

*Со стороны пищеварительной системы*

Метеоризм	часто	часто
Язвенный стоматит	нечасто	•

Частое опорожнение кишечника	нечасто	•
Кровавая рвота	нечасто	•
Гематоксезис	нечасто	•
Перфорация подвздошной кишки	нечасто	нечасто
Мелена	нечасто	нечасто
Панкреатит	нечасто	нечасто
Перитонит	нечасто	нечасто
Кровотечение из верхних отделов желудочно-кишечного тракта	нечасто	нечасто
Желудочно-кишечное кровотечение	нечасто	нечасто
Боль в животе	очень часто	очень часто
Анорексия	очень часто	очень часто
Диарея	очень часто	очень часто

Диспепсия	часто	часто
Перфорация желудка или кишечника*	нечасто	•
Образование желудочных и/или кишечных свищей*	нечасто	нечасто
Наружный брюшной свищ	нечасто	нечасто
Повышение активности липазы***	часто	•
Тошнота	очень часто	очень часто
Стоматит	часто	очень часто
Рвота	очень часто	очень часто
Сухость слизистой оболочки полости рта	•	часто
<i>Со стороны печени и желчевыводящих путей</i>		
Гепатотоксичность	нечасто	•
Желтуха	нечасто	•

Печеночная недостаточность	нечасто	•
Гепатит	нечасто	•
Повышение активности АЛТ	очень часто	часто
Повышение активности АСТ	очень часто	часто
Нарушение функции печени	часто	нечасто
Гипербилирубинемия	часто	нечасто
<i>Со стороны кожи и подкожной клетчатки</i>		
Воспаление кожи	•	часто
Алопеция	часто	очень часто
Экфолиация кожи	нечасто	•
Генерализованный зуд	нечасто	•
Сухость кожи	часто	часто

Эксфолиативная сыпь	•	очень часто
Депигментация волос	очень часто	очень часто
Обесцвечивание ресниц	нечасто	•
Поражение ногтей	•	часто
Пальмарно-плантарная эритродизэстезия (ладонно-подошвенный синдром)	часто	очень часто
Подошвенная эритема	нечасто	•
Язвы кожи	•	нечасто
Фоточувствительность	нечасто	нечасто
Гипергидроз	часто	часто
Сыпь	часто	нечасто
Везикулярная сыпь	нечасто	•
Папулезная сыпь	нечасто	нечасто

Эритематозная сыпь	нечасто	•
--------------------	---------	---

---

Генерализованная сыпь	нечасто	•
-----------------------	---------	---

---

Макулярная сыпь	нечасто	•
-----------------	---------	---

---

Зудящая сыпь	нечасто	•
--------------	---------	---

---

Зуд	часто	нечасто
-----	-------	---------

---

Эритема	часто	часто
---------	-------	-------

---

Гиперемия	нечасто	часто
-----------	---------	-------

---

Депигментация кожи	часто	очень часто
--------------------	-------	-------------

---

Гипопигментация кожи	часто	очень часто
----------------------	-------	-------------

---

*Со стороны мочевыделительной системы*

---

Протеинурия*	часто	нечасто
--------------	-------	---------

---

*Со стороны костно-мышечной системы*

---

Скелетно-мышечная боль	•	очень часто
------------------------	---	-------------

---

Мышечный спазм	часто	часто
----------------	-------	-------

---

Артралгия	очень часто	очень часто
-----------	-------------	-------------

---

Миалгия	часто	очень часто
---------	-------	-------------

---

*Со стороны половых органов и молочной железы*

---

Меноррагия	нечасто	нечасто
------------	---------	---------

---

Метроррагия	нечасто	•
-------------	---------	---

---

Влагалищное кровотечение	нечасто	нечасто
--------------------------	---------	---------

---

*Лабораторные и инструментальные данные*

---

Изменение концентрации холестерина крови	•	часто
------------------------------------------	---	-------

---

Повышение концентрации <a href="#">креатинина в крови</a>	часто	•
-----------------------------------------------------------	-------	---

---

Повышение концентрации мочевины в крови	нечасто	•
-----------------------------------------	---------	---

---

Гиперальбуминемия	•	очень часто
Гипофосфатемия	нечасто	•
Гипомагниемия	нечасто	нечасто
Повышение активности ГГТ	часто	часто
Изменение активности гормонов щитовидной железы	нечасто	•
<i>Общие расстройства и нарушения в месте введения</i>		
Воспаление слизистой оболочки	часто	нечасто
Отек (периферические отеки, локальные отеки, отеки глаз, лица)	часто	часто
Астения	очень часто	нечасто
Боль в грудной клетке*	часто	очень часто
Озноб	•	часто

Повышенная утомляемость	очень часто	очень часто
Периферический отек	•	очень часто
Снижение остроты зрения	•	часто

•- в ходе регистрационных клинических исследований связь нежелательного явления с приемом пазопаниба не установлена;

\* - подробная информация приведена в разделе "Особые указания";

\*\* - брадикардия определяется на основании частоты сердечного ритма (< 60 уд./мин). Брадикардия с клиническими проявлениями встречается реже, и ее частота основана на отчетах баз данных о безопасности пазопаниба.

\*\*\* - для показания ПКР частота встречаемости основана на данных, полученных при проведении исследования VEG102616.

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

Таблица 2.

Параметры	Пазопаниб (n=290)	Плацебо (n=145)
-----------	----------------------	--------------------

	Все степен и %	Степен ь 3 %	Степен ь 4 %	Все степен и %	Степен ь 3 %	Степен ь 4 %
<i>Гематологические</i>						
Лейкопения	37	0	0	6	0	0
Нейтропения	34	1	< 1	6	0	0
Тромбоцитопения	32	< 1	< 1	5	0	< 1
Лимфоцитопения	31	4	< 1	24	1	0
<i>Биохимические</i>						
Повышение активности АЛТ	53	10	2	22	1	0
Повышение активности АСТ	53	7	< 1	19	< 1	0
Гипергликемия	41	< 1	0	33	1	0
Повышение концентрации общего билирубина	36	3	< 1	10	1	< 1

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

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

Таблица 3.

Параметры	Пазопаниб (n=240)			Плацебо (n=123)		
	Все степен	Степен ь 3 %	Степен ь 4 %	Все степен	Степен ь 3 %	Степен ь 4 %

	И %			И %		
<i>Гематологические</i>						
Лейкопения	44	1	0	15	0	0
Нейтропения	33	4	0	7	0	0
Тромбоцитопения	36	3	< 1	6	0	0
Лимфоцитопения	43	10	0	36	9	2
<b>Анемия</b>	27	5	2	23	< 1	< 1
<i>Биохимические</i>						
Повышение активности ЩФ	32	3	0	23	< 1	0
Повышение активности АЛТ	46	8	2	18	2	< 1
Повышение активности АСТ	51	5	3	22	2	0
Гиперальбуминемия	34	< 1	0	21	0	0

Гипергликемия	45	< 1	0	35	2	0
Повышение концентрации общего билирубина	29	1	0	7	2	0
Гипонатриемия	31	4	0	20	3	0
Гипокалиемия	16	1	0	11	0	0

### Противопоказания к применению

- тяжелая печеночная недостаточность (в связи с недостаточностью данных);
- тяжелая почечная недостаточность (в связи с недостаточностью данных);
- детский возраст (в связи с недостаточностью данных);
- беременность;
- период грудного вскармливания;
- повышенная чувствительность к пазопанибу или любому другому компоненту препарата.

*С осторожностью* следует применять у пациентов с печеночной недостаточностью легкой и средней степени тяжести; заболеваниями ЖКТ; заболеваниями сердечно-сосудистой системы (включая артериальную гипертензию, удлинение интервала QT, желудочковую тахикардию типа "пируэт" в анамнезе, у пациентов, принимающих антиаритмические средства и препараты, удлиняющие интервал QT); цереброваскулярными заболеваниями; артериальными тромбозами; нарушениями функции щитовидной железы; у пациентов из группы повышенного риска кровотечений.

### Применение при беременности и кормлении грудью

Препарат противопоказан при беременности и в период лактации (грудного вскармливания).

### **Применение при нарушениях функции печени**

Безопасность применения и фармакокинетика пазопаниба у пациентов с уже имеющимися нарушениями функции печени полностью не установлены. Пациентам с легким нарушением функции печени, установленным по значениям АЛТ и билирубина, коррекции дозы не требуется. У пациентов с печеночной недостаточностью средней степени тяжести следует снизить дозу Вотриента до 200 мг/сут. Данных о применении пазопаниба у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью (концентрация общего билирубина  $>3 \times$  ВГН при любом уровне АЛТ) недостаточно, поэтому применение Вотриента у таких пациентов не рекомендуется.

### **Применение при нарушениях функции почек**

В связи с низкой степенью выведения пазопаниба и его метаболитов почками, почечная недостаточность не имеет клинически значимого влияния на фармакокинетику пазопаниба, поэтому у пациентов с КК  $\geq 30$  мл/мин коррекция режима дозирования не требуется.

Опыт применения Вотриента у пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени или у пациентов, находящихся на перитонеальном диализе или гемодиализе, отсутствует, поэтому применение Вотриента у таких пациентов не рекомендуется.

### **Применение у детей**

Безопасность и эффективность применения препарата у детей не установлены.

### **Применение у пожилых пациентов**

Коррекции режима дозирования и частоты приема у пациентов в возрасте старше 65 лет не требуется.

### **Особые указания**

*Влияние на функцию печени*

При применении Вотриента отмечены случаи развития печеночной недостаточности (повышение активности АЛТ, АСТ и концентрации билирубина), включая случаи с летальным исходом. В большинстве случаев отмечалось изолированное повышение активности АЛТ и АСТ, не сопровождавшееся одновременным повышением активности ЩФ или концентрации билирубина.

Необходимо проводить мониторинг активности печеночных ферментов перед назначением Вотриента и, как минимум, 1 раз в 4 недели или чаще (по клиническим показаниям) в течение, как минимум, первых 4 месяцев лечения. Периодический мониторинг следует проводить и по истечении первых 4 месяцев. Данные указания касаются пациентов с исходными значениями общего билирубина  $\leq 1.5 \times \text{ВГН}$ , а также значениями активности АЛТ и АСТ  $\leq 2 \times \text{ВГН}$ .

Пациенты с изолированным повышением активности АЛТ выше ВГН в 3-8 раз могут продолжать прием Вотриента, при этом следует еженедельно мониторировать показатели функции печени до тех пор, пока активность АЛТ не снизится до 1-й степени токсичности или до исходного значения.

Пациентам с повышением активности АЛТ  $> 8 \times \text{ВГН}$  следует прервать прием Вотриента до снижения активности АЛТ до 1-й степени токсичности или до исходного значения. Если потенциальная польза возобновления приема Вотриента превышает риск развития гепатотоксичности, то прием Вотриента может быть возобновлен в уменьшенной дозе до 400 мг 1 раз/сут под еженедельным контролем показателей функции печени в течение 8 недель. При последующих приемах Вотриента, в случае повторного повышения активности АЛТ  $> 3 \times \text{ВГН}$ , Вотриент следует полностью отменить.

У пациентов с повышением активности АЛТ  $> 3 \times \text{ВГН}$  и одновременным повышением концентрации билирубина  $> 2 \times \text{ВГН}$  Вотриент следует полностью отменить. Пациенты должны находиться под наблюдением врача до снижения активности АЛТ до 1-й степени токсичности или до исходного значения. Пазопаниб является ингибитором UGT1A1. У пациентов с синдромом Жильбера может возникать непрямая (неконъюгированная) гипербилирубинемия легкой степени. Пациентам

только с непрямой гипербилирубинемией легкой степени, имеющим **синдром Жильбера**, или с подозрением на его наличие, с повышением активности АЛТ > 3×ВГН препарат назначают также, как пациентам с изолированным повышением активности АЛТ.

Одновременное применение пазопаниба и симвастатина увеличивает риск повышения активности АЛТ и требует особой осторожности и тщательного наблюдения.

Пациентам с умеренным нарушением функции печени рекомендовано снижать начальную дозу пазопаниба до 200 мг/сут. Дополнительные рекомендации по коррекции дозы в процессе лечения на основании результатов печеночных тестов у пациентов с уже имеющимся нарушением функции печени отсутствуют.

### *Артериальная гипертензия*

При лечении пазопанибом наблюдались повышение АД и случаи **гипертонического криза**. Перед назначением пазопаниба следует добиться адекватного контроля АД. Не позднее 1 недели после начала лечения пазопанибом следует проводить мониторинг АД и, при необходимости, проводить гипотензивную терапию, при этом снижение дозы или перерыв в приеме пазопаниба должны быть клинически обоснованы.

Артериальная гипертензия (систолическое давление  $\geq 150$  мм рт.ст. или диастолическое давление  $\geq 100$  мм рт.ст.) возникает в начале курса лечения (примерно в 40% случаев к 9-му дню и в 90% случаев в течение первых 18 недель). В случае появления признаков **гипертонического криза** или в случае тяжелой артериальной гипертензии или постоянно повышенных значений АД (140/90 мм рт.ст.), резистентных к гипотензивным средствам и снижению дозы пазопаниба, пазопаниб следует отменить.

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

При применении пазопаниба сообщалось о возникновении СОЗЭ/ЛЭПС. СОЗЭ/ЛЭПС проявляется 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 СОЗЭ/ЛЭПС.

### *Нарушения функции сердца*

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

Хроническая **сердечная недостаточность** была отмечена у 3 из 240 пациентов (1.0%) в 3-й фазе клинического исследования СМТ. В данных клинических исследованиях снижение ФВЛЖ у пациентов, проходивших обследование после исходного этапа исследования, было отмечено в 11% случаев (16/142) в группе, получавшей пазопаниб, по сравнению с 5% (2/40) - в группе плацебо. 14 из 16 пациентов в группе, получавшей пазопаниб, страдали от сопутствующей артериальной гипертензии, которая могла способствовать ухудшению сердечной функции у предрасположенных пациентов (например, получавших ранее терапию антибиотиками антрациклина) за счет повышения постнагрузки.

Необходимо проводить мониторинг и своевременную коррекцию АД с применением сочетания антигипертензивной терапии и подбора дозы пазопаниба (отмена и повторное назначение терапии уже в меньшей дозе, исходя из клинической ситуации). Следует тщательно выявлять у пациентов клинические признаки 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"*

При применении пазопаниба отмечались случаи удлинения интервала QT и желудочковой тахикардии типа "пируэт".

У пациентов, имеющих в анамнезе удлинение интервала QT, принимающих антиаритмические и другие препараты, удлиняющие интервал QT, а также у пациентов с заболеваниями сердца, которые могут осложняться нарушениями ритма, рекомендуется применять

пазопаниб в условиях периодического контроля ЭКГ и концентрации электролитов (кальций, магний, калий).

### *Артериальный тромбоз*

Зарегистрированы случаи **инфаркта миокарда, стенокардии**, ишемического инсульта и преходящей ишемии головного мозга. Сообщалось о случаях с летальным исходом.

Пазопаниб должен назначаться с осторожностью пациентам с повышенным риском возникновения артериального тромбоза или с артериальным тромбозом в анамнезе. Пазопаниб не изучался у пациентов, у которых эти события наблюдались в течение предшествующих 6 месяцев. Таким образом, решение о назначении пазопаниба следует принимать индивидуально на основании оценки 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 (где пазопаниб использовался в качестве монотерапии, в комбинации с бевацизумабом и в комбинации с топотеканом) были зарегистрированы случаи тромботической микроангиопатии.

Пазопаниб следует отменить у пациентов с тромботической микроангиопатией.

Восстановление последствий тромботической микроангиопатии наблюдалось после отмены препарата.

### *Кровотечения*

В связи с тем, что при применении пазопаниба зарегистрированы случаи кровотечений (в т.ч. с летальным исходом), пациентам, у которых отмечались эпизоды кровохарканья, внутричерепные или желудочно-кишечные кровотечения в течение последних 6 месяцев Вотриент следует назначать с осторожностью.

### *Перфорация и образование свищей ЖКТ*

Отмечались случаи перфорации ЖКТ и формирования свищей. Сообщалось о случаях с летальным исходом. В связи с этим Вотриент следует назначать с осторожностью пациентам с повышенным риском перфорации ЖКТ и формирования свищей.

### *Заживление ран*

Исследования влияния пазопаниба на заживление ран не проводились.

Поскольку ингибиторы VEGFR 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. Вотриент следует отменить у пациентов с расхождением краев раны.

### *Гипотиреоз*

Рекомендуется профилактический мониторинг функции щитовидной железы.

### *Протеинурия*

На фоне терапии пазопанибом отмечены случаи возникновения **протеинурии**. Рекомендуется периодический мониторинг динамики **протеинурии** у таких пациентов. В случае развития почечного синдрома пазопаниб следует отменить.

### *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 дозу при применении данных комбинаций не удалось. В настоящее время пазопаниб не показан для применения в сочетании с другими противоопухолевыми препаратами.

### *Взаимодействия*

Следует избегать одновременного применения с мощными ингибиторами изофермента CYP3A4 или P-gp в связи с риском повышения экспозиции к пазопанибу. Рекомендуется рассмотреть возможность одновременного применения пазопаниба с альтернативными лекарственными препаратами, которые либо не влияют, либо оказывают минимальное влияние на изофермент CYP3A4 или P-gp.

### *Пневмоторакс*

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

### *Репродуктивная токсичность*

Доклинические исследования на животных показали репродуктивную токсичность. Пациентке необходимо разъяснить потенциальный риск для плода. Женщинам детородного возраста рекомендуется избегать наступления беременности во время лечения пазопанибом.

### *Использование в педиатрии*

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

#### *Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению 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.

#### **Передозировка**

В клинических исследованиях пазопаниб применялся в дозах до 2000 мг.

*Симптомы:* дозолимитирующая токсичность (повышенная утомляемость 3 степени) и артериальная гипертензия 3 степени наблюдались у 1 из 3 пациентов, принявших 2000 мг и 1000 мг пазопаниба в сутки, соответственно. Возможно усиление описанных выше побочных реакций.

*Лечение:* проведение симптоматической терапии. Вследствие высокой степени связывания пазопаниба с белками плазмы его выведение при гемодиализе незначительно.

#### **Лекарственное взаимодействие**

##### *Индукторы или ингибиторы изофермента CYP3A4*

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

##### *Ингибиторы изофермента CYP3A4, P-gp и BCRP*

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

Одновременное применение пазопаниба (400 мг 1 раз/сут) с мощным ингибитором изофермента CYP3A4 и P-гр, кетоконазолом (400 мг 1 раз/сут) последовательно в течение 5 дней приводило к 66% и 45%-ному повышению средних значений  $AUC_{(0-24)}$  и  $C_{max}$  пазопаниба, соответственно, по сравнению с применением пазопаниба без сопутствующих препаратов (400 мг 1 раз/сут в течение 7 дней). При повышении дозы в диапазоне от 50 мг до 2000 мг препарата величины  $C_{max}$  и  $AUC$  пазопаниба возрастали в меньшей степени, чем пропорционально дозе. Таким образом, у большинства пациентов после снижения дозы пазопаниба до 400 мг 1 раз/сут в присутствии мощных ингибиторов изофермента CYP3A4 наблюдаются величины экспозиции, аналогичные таковым, как после введения пазопаниба без сопутствующих препаратов в дозе 800 мг 1 раз/сут. Однако у некоторых пациентов величина системной экспозиции к пазопанибу при этом может оказаться более значительной, чем наблюдаемая после введения пазопаниба без сопутствующих препаратов в дозе 800 мг.

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

Применение 1500 мг лапатиниба-субстрата и слабого ингибитора изофермента CYP3A4, P-гр и BCRP - с 800 мг пазопаниба приводит к увеличению примерно на 50–60% средних величин  $AUC_{(0-24)}$  и  $C_{max}$  пазопаниба по сравнению с применением одного пазопаниба в дозе 800 мг. Совместное применение пазопаниба с ингибиторами изофермента CYP3A4, P-гр и BCRP (например, лапатиниб) приводит к повышению концентрации пазопаниба в плазме. Одновременное применение с мощным P-гр или BCRP ингибиторами может изменить экспозицию и распределение пазопаниба, в т.ч. числе распределение в ЦНС.

Следует избегать одновременного применения пазопаниба с мощным ингибитором изофермента CYP3A4. Если клинически приемлемой альтернативы мощному ингибитору изофермента CYP3A4 не имеется, доза пазопаниба должна быть снижена до 400 мг/сут на весь период применения сопутствующей терапии. В случае развития нежелательных явлений, связанных с лекарственными препаратами, может рассматриваться возможность дальнейшего снижения дозы.

Следует избегать совместного применения препарата с мощными ингибиторами P-гр, либо применять альтернативные препараты, не обладающие или обладающие минимальным ингибирующим действием на P-гр.

#### *Индукторы изофермента CYP3A4*

Индукторы изофермента CYP3A4, например рифампицин, могут уменьшать плазменную концентрацию пазопаниба. Одновременное применение с мощным P-гр или BCRP индукторами может изменить экспозицию и распределение пазопаниба, в т.ч. распределение в ЦНС. Рекомендуется выбор альтернативных препаратов, не обладающих или обладающих минимальной ингибирующей активностью в отношении изофермента CYP3A4.

#### *Влияние пазопаниба на субстраты цитохрома P450*

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

Пазопаниб приводил к увеличению средних значений AUC и C<sub>max</sub> мидазолама (субстрат CYP3A4) примерно на 30% и повышению на

33-64% соотношения концентраций декстрометорфана и дексторфана в моче после приема внутрь декстрометорфана (субстрат CYP2D6).

Совместное применение пазопаниба в дозе 800 мг 1 раз/сут и паклитаксела в дозе 80 мг/м<sup>2</sup> (субстрат CYP3A4 и CYP2C8) 1 раз в неделю приводило, в среднем, к увеличению AUC и C<sub>max</sub> паклитаксела на 26% и 31% соответственно.

Одновременное применение пазопаниба с субстратами изоферментов CYP3A4, 2D6, 2C8 с узким терапевтическим диапазоном не рекомендуется.

#### *Влияние пазопаниба на другие ферменты и транспортные белки*

Исследования in vitro также показали, что пазопаниб является мощным ингибитором UGT1A1 и OATP1B1 с подавляющей дозой (IC<sub>50</sub>) 1.2 мкМ и 0.79 мкМ соответственно.

Пазопаниб может повышать концентрации лекарственных препаратов, выведение которых осуществляется в основном при участии UGT1A1 и OATP1B1.

#### *Одновременное применение пазопаниба и симвастатина*

Одновременное применение пазопаниба и симвастатина увеличивает частоту повышения активности АЛТ. В объединенной популяции пациентов, участвовавших в исследованиях при 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. Данных для оценки риска одновременного применения альтернативных статинов и пазопаниба недостаточно.

#### *Влияние приема пищи на фармакокинетику пазопаниба*

Прием пазопаниба вместе с насыщенной или бедной жирами пищей приводит к примерно двукратному увеличению AUC и C<sub>max</sub> препарата.

### *Лекарственные препараты, которые повышают pH желудочного сока*

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

### **Условия и сроки хранения**

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 30°C. Срок годности - 2 года.

### **Условия отпуска из аптек**

Препарат отпускается по рецепту.