

## ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу

### ПАЗОПАНІБ (PAZOPANIB )

#### **Склад:**

*діюча речовина:* пазопаніб;

1 таблетка містить 200 мг або 400 мг пазопаніб (у формі пазопаніб гідрохлориду);

*допоміжні речовини:* магнію стеарат, целюлоза мікрокристалічна, повідон К30, натрію крохмальгліколят (тип А); оболонка Opadry White YS-1-7706-G (для таблетки 400 мг): гіпромелоза, макрогол 400, полісорбат 80, титану діоксид (Е 171); оболонка Opadry Pink YS-1-14762-A (для таблетки 200 мг): гіпромелоза, заліза оксид червоний (Е 172), макрогол 400, полісорбат 80, титану діоксид (Е 171).

**Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

**Фармакотерапевтична група.** Антинеопластичні засоби. Інгібітори протейнінази.  
Код АТХ L01XE11.

#### **Фармакологічні властивості.**

##### *Фармакодинаміка.*

Пазопаніб є засобом для перорального застосування, потужним багатомішеневим інгібітором тирозинкінази (ІТК) рецепторів фактора росту ендотелію судин [Vascular Endothelial Growth Factor Receptors, VEGFR]-1, -2 і -3, рецепторів тромбоцитарного фактора росту [Platelet-Derived Growth Factor Receptors, PDGFR]- $\alpha$  і - $\beta$  та рецептора фактора стовбурових клітин (с-KIT), для яких  $IC_{50}$  препарату становить 10, 30, 47, 71, 84 та 74 нмоль/мл відповідно. Під час доклінічних експериментальних досліджень пазопаніб дозозалежно інгібував ліганд-індуковане аутофосфорилування рецепторів VEGFR-2, с-Kit та PDGFR- $\beta$  у клітинах. Під час досліджень *in vivo* пазопаніб інгібував VEGF-індуковане VEGFR-2 фосфорилування в легенях тварин, ангиогенез у тварин у різних експериментальних моделях та ріст множинних ксенотрансплантатів пухлини людини у тварин.

##### *Фармакогенетика.*

У фармакогенетичному метааналізі даних 31 клінічного дослідження пазопаніб, який призначили як монотерапію або сумісно з іншими препаратами, у 19 % пацієнтів з HLA-B\*57:01 алелем та у 10 % пацієнтів без нього спостерігали рівень аланінамінотрансферази (АЛТ), у 5 разів вищий за верхню межу норми (ВМН) (3 ступінь), 133 з 2235 пацієнтів вказаних вище клінічних досліджень мали HLA-B\*57:01 алель (див. розділ «Особливості застосування»).

##### *Фармакокінетика.*

##### *Абсорбція*

Після перорального прийому разової дози пазопаніб 800 мг пацієнтами з солідними пухлинами  $C_{max}$  приблизно  $19 \pm 13$  мкг/мл у плазмі крові досягається в середньому через 3,5 години (діапазон: 1,0-11,9 години), а значення  $AUC_{(0-\infty)}$  становить приблизно  $650 \pm 500$  мкг $\times$ год/мл. Щоденний прийом препарату зумовлює зростання  $AUC_{(0-T)}$  в 1,23-4 рази. При збільшенні дози Пазопаніб понад 800 мг відповідне зростання  $AUC$  та  $C_{max}$  відсутнє.

Системне всмоктування пазопаніб зростає, якщо його приймати разом з їжею. Застосування Пазопаніб разом із їжею з високим або низьким вмістом жирів зумовлює збільшення його  $AUC$  та  $C_{max}$  приблизно в 2 рази. Тому Пазопаніб слід призначати принаймні за 1 годину до прийому їжі або через 2 години після нього (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Застосування однієї подрібненої таблетки пазопанібу 400 мг збільшувало  $AUC_{(0-72)}$  на 46 % та  $C_{max}$  приблизно в 2 рази і зменшувало  $t_{max}$  приблизно на 2 години порівняно з прийомом цілої таблетки препарату. Ці дані свідчать про те, що біодоступність пазопанібу та рівень його абсорбції при пероральному прийомі зростають після застосування подрібненої таблетки порівняно з прийомом цілої таблетки препарату. У зв'язку з цим, беручи до уваги таке можливе збільшення всмоктування препарату, таблетки Пазопанібу не потрібно подрібнювати (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

#### *Розподіл*

Зв'язування пазопанібу з білками плазми крові у людини *in vivo* становило понад 99 % незалежно від концентрації препарату в крові в межах діапазону концентрацій 10-100 мкг/мл. Дослідження *in vitro* показали, що пазопаніб є субстратом для глікопротеїну Р (Р-гр) та білка резистентності раку молочної залози [Breast Cancer Resistance Protein, BCRP].

#### *Метаболізм*

Результати досліджень *in vitro* продемонстрували, що метаболізм пазопанібу опосередкований переважно CYP3A4 з незначною участю CYP1A2 та CYP2C8.

#### *Елімінація*

Пазопаніб виводиться з організму повільно, з середнім періодом напіввиведення 30,9 години після прийому рекомендованої дози 800 мг. Елімінація препарату відбувається переважно з калом, при цьому виведення препарату нирками становить < 4 % від прийнятої дози.

### **Клінічні характеристики.**

#### ***Показання.***

Лікування місцево розповсюдженої та/або метастатичної нирковоклітинної карциноми (НКК). Лікування пацієнтів з розповсюдженою саркомою м'яких тканин, які попередньо отримували хіміотерапію, за винятком пацієнтів зі стромальною пухлиною шлунково-кишкового тракту або ліпосаркомою.

#### ***Протипоказання.***

Гіперчутливість до будь-якого з компонентів препарату.

#### ***Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.***

*Лікарські засоби, які чинять інгібуючу або індукуючу дію на ферменти цитохрому P450 3A4.*

За даними досліджень *in vitro* було зроблено припущення, що окисний метаболізм пазопанібу у мікосоммах печінки людини опосередкований переважно ферментом CYP3A4 з незначною участю CYP1A2 та CYP2C8. У зв'язку з цим інгібітори та індуктори CYP3A4 можуть змінювати метаболізм пазопанібу.

*Інгібітори CYP3A4, P-гр, BCRP:* пазопаніб є субстратом для CYP3A4, P-гр та BCRP.

У результаті одночасного застосування пазопанібу (400 мг 1 раз на добу) з сильним CYP3A4 та P-гр інгібітором кетоконазолом (400 мг 1 раз на добу) протягом 5 днів поспіль збільшуються середні значення  $AUC_{(0-24)}$  та  $C_{max}$  пазопанібу на 66 % та 45 % відповідно порівняно з застосуванням пазопанібу (400 мг 1 раз на добу протягом 7 днів) окремо.  $AUC$  та  $C_{max}$  пазопанібу збільшуються меншою мірою пропорційно до збільшення дози у межах від 50 мг до 2000 мг. Тому в результаті зменшення дози пазопанібу до 400 мг 1 раз на добу у присутності сильного CYP3A4 інгібітора у більшості пацієнтів системна експозиція пазопанібу буде подібна до такої, що спостерігається після застосування 800 мг пазопанібу 1 раз на добу окремо. Однак у деяких пацієнтів системна експозиція пазопанібу буде вищою за ту, що спостерігається при застосуванні 800 мг пазопанібу окремо.

Одночасне застосування із Пазопанібом інших сильних інгібіторів CYP3A4 (наприклад таких як ітраконазол, кларитроміцин, атазанавір, індинавір, нефазодон, нельфінавір, ритонавір, саквінавір, телітроміцин, вориконазол) може збільшувати концентрацію пазопанібу. Грейпфрутовий сік також може зумовлювати підвищення концентрацій пазопанібу у плазмі крові. Одночасне застосування з потужними інгібіторами P-гр або BCRP може також змінити

експозицію та розподіл пазопаніб, включаючи розподіл у відділах центральної нервової системи.

Призначення 1500 мг лапатиніб, що є субстратом та слабким інгібітором CYP3A4, BCRP та P-gp разом із 800 мг Пазопаніб зумовило підвищення рівнів AUC<sub>(0-24)</sub> і C<sub>max</sub> пазопаніб приблизно на 50-60 % порівняно із застосуванням лише 800 мг Пазопаніб. Одночасне застосування Пазопаніб та інгібітору CYP3A4, переносників BCRP та P-gp, такого як лапатиніб, призводить до збільшення концентрацій пазопаніб у плазмі крові.

Слід уникати сумісного застосування пазопаніб з сильними інгібіторами CYP3A4. Якщо немає клінічно прийнятної альтернативи сильному інгібітору CYP3A4 слід зменшувати дозу пазопаніб до 400 мг на добу під час їх сумісного застосування (див. розділ «Особливості застосування»). У разі появи побічних реакцій, пов'язаних із застосуванням препарату, слід далі зменшувати дозу препарату.

Комбінацій препарату із сильними інгібіторами P-gp або BCRP слід уникати, або в таких випадках рекомендовано підбирати для супутньої терапії альтернативні лікарські засоби – з відсутньою або мінімальною здатністю інгібувати P-gp або BCRP.

#### *Індуктори CYP3A4, P-gp, BCRP*

Індуктори CYP3A4, такі як рифампіцин, можуть знижувати концентрацію пазопаніб у плазмі крові. Одночасне застосування пазопаніб з потужними індукторами P-gp або BCRP може змінити експозицію та розподіл пазопаніб, включаючи розподіл у відділах центральної нервової системи. Рекомендовано підбирати для супутньої терапії альтернативні лікарські засоби – з відсутньою або мінімальною індукуючою дією на цей фермент.

#### *Вплив Пазопаніб на інші лікарські засоби*

Дослідження *in vitro* з печінковими мікосомами людини показали, що пазопаніб інгібує CYP-ферменти 1A2, 3A4, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 та 2E1. Під час дослідження *in vitro* з кількісним визначенням прегнан-Х-рецептору [Pregnane X Receptor, PXR] людини було продемонстровано потенційну індуючу дію препарату на CYP3A4 людини. Клінічні фармакологічні дослідження, в яких Пазопаніб призначали по 800 мг 1 раз на добу, показали, що Пазопаніб не має клінічно значущого впливу на фармакокінетику кофеїну (маркерний субстрат CYP1A2), варфарину (маркерний субстрат CYP2C9) або омепразолу (маркерний субстрат CYP2C19) в онкологічних пацієнтів. Пазопаніб зумовлює збільшення середньої AUC та C<sub>max</sub> мідазоламу (маркерний субстрат CYP3A4) приблизно на 30 %, а також підвищення на 33-64 % співвідношення концентрації декстрометорфану до концентрації його активного метаболіту декстрорфану у сечі після перорального прийому декстрометорфану (маркерний субстрат CYP2D6). Комбіноване застосування Пазопаніб по 800 мг 1 раз на добу та паклітакселу (субстрат CYP3A4 та CYP2C8) 80 мг/м<sup>2</sup> 1 раз на тиждень призводить до підвищення AUC та C<sub>max</sub> паклітакселу в середньому на 25 % та 31 % відповідно.

Пазопаніб слід з обережністю застосовувати одночасно з іншими пероральними субстратами BCRP та P-gp, враховуючи його інгібіторний вплив на ці білки.

Дослідження *in vitro* також продемонстрували, що пазопаніб є потенційним інгібітором транспортних білків UGT1A1 та OATP1B1. Пазопаніб може збільшувати концентрацію лікарських засобів, які елімінуються переважно завдяки UGT1A1 та OATP1B1.

#### *Сумісне застосування Пазопаніб та симвастатину*

Сумісне застосування Пазопаніб та симвастатину збільшує частоту підвищення рівня АЛТ. Під час клінічних досліджень монотерапії Пазопанібом збільшення рівня АЛТ у 3 рази вище ВМН спостерігалось у 126 із 895 пацієнтів (14 %), які не приймали статини, порівняно з 11 із 41 пацієнта (27 %), які супутньо приймали симвастатин. Якщо у хворого, який у якості супутнього препарату приймає симвастатин, виникне збільшення рівня АЛТ, слід керуватися рекомендаціями з дозування Пазопаніб та припинити застосування симвастатину (див. розділ «Особливості застосування»). Слід з обережністю застосовувати Пазопаніб з іншими статинами, оскільки даних стосовно оцінки ризику для таких комбінацій недостатньо.

#### *Вплив їжі на Пазопаніб*

Застосування Пазопанібу разом із їжею з високим або низьким вмістом жирів зумовлює збільшення його AUC та  $C_{max}$  приблизно в 2 рази. Через це Пазопаніб слід призначати принаймні за 1 годину до прийому їжі або через 2 години після нього (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

*Лікарські засоби, що впливають на рН шлунка*

Сумісне застосування пазопанібу з езомепразолом зменшує біодоступність пазопанібу приблизно на 40 % (AUC та  $C_{max}$ ), тому слід уникати застосування пазопанібу разом з лікарськими засобами, що підвищують рН шлунка. У разі необхідності сумісного застосування з інгібітором протонного насоса рекомендується дозу пазопанібу приймати 1 раз на добу без їжі ввечері разом з інгібітором протонного насоса. У разі необхідності сумісного застосування з антагоністом  $H_2$ -рецептора рекомендується дозу пазопанібу приймати без їжі хоча б за 2 години до або через 10 годин після прийому антагоніста  $H_2$ -рецептора. Пазопаніб слід приймати хоча б за 1 годину до або через 2 години після прийому короткодіючих антацидів.

### **Особливості застосування.**

*Вплив на печінку.*

Повідомлялося про випадки розвитку печінкової недостатності (в тому числі летальні) на тлі застосування Пазопанібу. У клінічних дослідженнях з Пазопанібом на тлі його прийому спостерігалось підвищення сироваткових рівнів трансаміназ (АЛТ, аспартатамінотрансферази [АСТ]) та білірубину (див. розділ «Побічні реакції»). У більшості випадків повідомлялося про ізольоване збільшення рівнів АЛТ та АСТ без супутнього підвищення рівнів лужної фосфатази або білірубину. У пацієнтів віком понад 60 років більший ризик помірного (АЛТ > 3 ВМН) або значного (АЛТ > 8 ВМН) підвищення АЛТ. Пацієнти, які є носіями HLA-B\*57:01 алеля, також мають більший ризик підвищень рівня АЛТ, пов'язаного із застосуванням Пазопанібу. Слід контролювати функцію печінки у всіх пацієнтів, які отримують лікування Пазопанібом незалежно від їх генотипу або віку.

Необхідно визначати сироватковий вміст печінкових ферментів перед початком лікування Пазопанібом та на 3-му, 5-му, 7-му та 9-му тижні лікування препаратом. Потім контроль слід проводити на 3-му та 4-му місяці лікування і додатково за клінічними показаннями. Після 4-го місяця терапії слід продовжувати періодичний контроль рівня печінкових ферментів, враховуючі клінічні показання.

Для пацієнтів з початковими (до початку лікування препаратом) рівнями загального білірубину  $\leq 1,5$  ВМН та АСТ і АЛТ  $\leq 2$  ВМН слід дотримуватися таких рекомендацій.

Пацієнти з ізольованим підвищенням рівня АЛТ в діапазоні між 3 ВМН та 8 ВМН можуть продовжувати лікування Пазопанібом за умов щотижневого контролю стану печінкової функції, поки рівень АЛТ не зменшиться до 1 ступеня або не повернеться до початкового рівня. Пацієнти з АЛТ > 8 ВМН мають припинити прийом Пазопанібу, поки рівень цього показника не зменшиться до 1 ступеня або не повернеться до початкового рівня. Якщо потенційні переваги повторного призначення Пазопанібу розцінені як такі, що переважають ризик гепатотоксичності препарату, можна знову розпочати лікування Пазопанібом у меншій дозі (400 мг 1 раз на добу), визначаючи при цьому сироваткові рівні печінкових ферментів щотижня протягом 8 тижнів (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Якщо після повторного призначення Пазопанібу знову спостерігається підвищення рівня АЛТ > 3 ВМН, слід остаточно відмінити препарат.

Якщо підвищення рівня АЛТ > 3 ВМН спостерігається одночасно з підвищенням рівня білірубину > 2 ВМН, потрібно остаточно відмінити Пазопаніб. У таких пацієнтів необхідно проводити моніторинг рівнів цих показників, поки останні не зменшаться до 1 ступеня або не повернуться до початкових значень. Пазопаніб є інгібітором UGT1A1. У пацієнтів із синдромом Жильберта на тлі прийому цього препарату може розвинути легка непряма (незв'язана) гіпербілірубінемія. Ведення пацієнтів, які мають лише легку непряму гіпербілірубінемію, раніше діагностований або підозрюваний синдром Жильбера та підвищення рівня АЛТ > 3

ВМН, слід здійснювати відповідно до рекомендацій, що приводили для випадків ізольованого підвищення рівня АЛТ.

Сумісне застосування Пазопанібу та симвастатину збільшує ризик підвищення рівня АЛТ (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»), його слід здійснювати обережно і з ретельним наглядом.

Окрім рекомендацій, що пацієнтам з незначними змінами печінкових проб (визначається як підвищення рівня АЛТ при нормальному рівні білірубину або як підвищення рівня білірубину в 1,5 раза вище ВМН незалежно від рівня АЛТ) слід призначати 800 мг Пазопанібу 1 раз на добу та хворим з помірною печінковою недостатністю (рівень білірубину перевищує в 1,5-3 рази ВМН незалежно від рівня АЛТ) слід зменшувати початкову дозу до 200 мг на добу, подальших рекомендацій щодо модифікації дози з огляду на результати печінкових тестів для хворих з уже існуючою печінковою недостатністю поки що не розроблено. Пазопаніб не рекомендується пацієнтам з тяжким порушенням функції печінки (загальний білірубін більш ніж у 3 рази вищий за ВМН незалежно від рівня АЛТ) (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

#### *Артеріальна гіпертензія.*

Під час клінічних досліджень пазопанібу спостерігалися випадки артеріальної гіпертензії, включаючи гіпертонічні кризи. Артеріальний тиск має бути добре контрольованим ще до початку лікування пазопанібом. У пацієнтів потрібно контролювати рівень артеріального тиску на самому початку лікування (не пізніше ніж за тиждень після початку лікування Пазопанібом) і потім з частотою, необхідною для забезпечення контролю за артеріальним тиском крові та швидко призначати стандартну антигіпертензивну терапію у комбінації зі зниженням дози або перервою у лікуванні Пазопанібом відповідно до клінічного стану хворого (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Побічні реакції»). Артеріальна гіпертензія (рівень систолічного тиску крові  $\geq 150$  або діастолічного  $\geq 100$  мм рт.ст.) на тлі лікування Пазопанібом розвивається у ранні строки (у приблизно у 40 % випадків вона розвивається до 9 доби, у приблизно 90 % випадків – у перші 18 тижнів). Пазопаніб необхідно відмінити, якщо є ознаки гіпертонічного кризу або артеріальна гіпертензія тяжка і при цьому персистує, незважаючи на антигіпертензивну терапію і зниження дози Пазопанібу.

#### *Синдром задньої оберненої енцефалопатії/задньої оберненої лейкоенцефалопатії.*

Під час застосування Пазопанібу повідомлялося про випадки синдрому задньої оберненої енцефалопатії/задньої оберненої лейкоенцефалопатії. Синдром може проявлятися головним болем, артеріальною гіпертензією, судомами, летаргією, сплутаністю свідомості, сліпотою та іншими розладами зору та неврологічними порушеннями і може мати летальний наслідок. У разі виникнення цього синдрому лікування Пазопанібом слід припинити назавжди.

#### *Інтерстиційне захворювання легенів (ІЗЛ)/пневмоніт*

Щодо ІЗЛ, яке може бути з летальним наслідком, було повідомлення про розвиток ІЗЛ, що пов'язано з пазопанібом (див. розділ «Побічні реакції»). Слід встановити пильний нагляд за пацієнтами з індикативними симптомами щодо ІЗЛ/пневмоніту та припинити лікування пазопанібом пацієнтів, у яких встановлений розвиток ІЗЛ або пневмоніту.

#### *Порушення функції серця/серцева недостатність*

Слід оцінити співвідношення ризиків та користі лікування пазопанібом перед початком терапії у пацієнтів, у яких в анамнезі спостерігалися порушення функції серця. Безпека та фармакокінетика пазопанібу у пацієнтів з помірною або тяжкою серцевою недостатністю або у пацієнтів з фракцією викиду лівого шлуночка нижче нормального рівня не досліджувались.

У клінічних дослідженнях з пазопанібом спостерігалися випадки порушення функції серця, такі як застійна серцева недостатність та зменшення фракції викиду лівого шлуночка. У рандомізованому клінічному дослідженні лікування хворих на нирковоклітинну карциному пазопанібом порівняно з сунітинібом, у пацієнтів, які мали контроль за фракцією викиду лівого шлуночка з початку та протягом дослідження, порушення функції міокарда спостерігали у 13 % (47/362) пацієнтів групи пазопанібу порівняно з 11% (42/369) пацієнтів групи сунітинібу. Застійна серцева недостатність спостерігалася у 0,5 % пацієнтів у кожній групі пацієнтів. Застійна серцева недостатність спостерігалася у 3 з 240 пацієнтів (1 %) у ході клінічних

досліджень III фази хворих на саркому м'яких тканин. У цьому дослідженні зменшення фракції викиду лівого шлуночка у суб'єктів дослідження, які проходили вимірювання на початку та у процесі лікування, спостерігалось у 11 % (15/140) у групі, що отримувала Пазопаніб, порівняно з 3 % (1/39) у групі, що отримувала плацебо. У 13 з 15 суб'єктів, які отримували Пазопаніб, була супутня артеріальна гіпертензія, що могла загострювати серцеві порушення у пацієнтів з факторами ризику (наприклад попередньо лікованих антрациклінами) шляхом збільшення серцевого постнавантаження. Слід контролювати тиск крові та швидко його корегувати, застосовуючи комбінацію антигіпертензивних засобів та Пазопаніб, змінюючи дозування (перерва у лікуванні та повторний початок у зменшеній дозі відповідно до клінічного стану). Слід ретельно контролювати стан пацієнта для виявлення симптомів застійної серцевої недостатності. У пацієнтів з факторами ризику порушення функції серця рекомендується перевіряти початковий рівень фракції викиду лівого шлуночка та контролювати його потім.

*Подовження інтервалу QT і поліморфна шлуночкова тахікардія типу «piryem» (torsade de pointes).*

Під час клінічних досліджень щодо вивчення Пазопаніб були випадки подовження інтервалу QT і розвитку *torsade de pointes* на тлі прийому препарату (див. розділ «Побічні реакції»). Пазопаніб слід застосовувати з обережністю пацієнтам, які мали подовження інтервалу QT в анамнезі, які приймають протиаритмічні препарати або інші лікарські засоби, що можуть бути потенційною причиною подовження інтервалу QT, або які мають значущі серцево-судинні захворювання. При застосуванні Пазопаніб рекомендовано зробити електрокардіограму перед початком лікування і повторювати її періодично протягом терапії та підтримувати рівні електролітів (кальцію, магнію, калію) у межах нормального діапазону значень цих показників.

*Артеріальний тромбоз.*

Під час клінічних досліджень щодо вивчення Пазопаніб спостерігалися випадки розвитку інфаркту міокарда, стенокардії, ішемічного інсульту та транзиторних ішемічних атак на тлі прийому препарату (див. розділ «Побічні реакції»). Мали місце летальні випадки в результаті цих ускладнень. Пазопаніб слід застосовувати з обережністю пацієнтам, які мають підвищений ризик тромботичних явищ або мали такі явища в анамнезі. Пазопаніб не вивчали для лікування пацієнтів, які мали тромботичні явища за попередні 6 місяців. Рішення про призначення лікування цим препаратом має ґрунтуватися на оцінці співвідношення користь/ризик для кожного окремого пацієнта.

*Венозна тромбоемболія.*

Під час клінічних досліджень дії Пазопаніб спостерігалися випадки розвитку венозної тромбоемболії, включаючи венозний тромбоз та летальні випадки тромбоемболії легеневої артерії. Частота цих випадків у групі пацієнтів із карциномою м'яких тканин була вищою (5 %), ніж у групі з нирковоклітинною карциномою (2 %).

*Тромботична мікроангіопатія.*

Повідомлялось про випадки тромботичної мікроангіопатії у ході клінічних досліджень застосування Пазопаніб як монотерапії, у комбінації з бевацизумабом та у комбінації з топотеканом (див. розділ «Побічні реакції»). У разі виникнення у хворого тромботичної мікроангіопатії лікування Пазопанібом слід припинити назавжди. Після припинення лікування Пазопанібом спостерігався зворотний розвиток ефекту від тромботичної мікроангіопатії. Пазопаніб не призначений для лікування у комбінації з іншими лікарськими засобами.

*Геморагічні ускладнення.*

За даними клінічних досліджень, щодо вивчення Пазопаніб повідомлялося про випадки появи геморагічних ускладнень на тлі прийому препарату (див. розділ «Побічні реакції»). Мали місце летальні наслідки у результаті геморагічних ускладнень. Пазопаніб не вивчали у пацієнтів, які в анамнезі мали епізоди кровохаркання, внутрішньочерепні крововиливи або клінічно значущі шлунково-кишкові кровотечі протягом попередніх 6 місяців. Пазопаніб слід застосовувати з обережністю пацієнтам, які мають суттєвий ризик геморагічних явищ.

*Перфорації та фістули шлунково-кишкового тракту (ШКТ).*

Під час клінічних досліджень щодо вивчення Пазопанібу були випадки перфорацій та утворення фістул ШКТ на тлі прийому препарату (див. розділ «Побічні реакції»). Мали місце летальні випадки після перфорацій. Пазопаніб слід застосовувати з обережністю пацієнтам, які мають ризик виникнення перфорацій та утворення фістул ШКТ.

#### *Загоєння ран.*

Дослідження щодо вивчення впливу Пазопанібу на загоєння ран відсутні. Оскільки інгібітори фактора росту ендотелію судин можуть погіршувати процес загоєння ран, терапію Пазопанібом слід припинити принаймні за 7 днів до запланованого хірургічного втручання. Рішення про відновлення терапії Пазопанібом має ґрунтуватися на клінічній оцінці, яка свідчитиме про адекватне загоєння операційної рани. Пазопаніб необхідно відмінити пацієнтам із відкритими ранами.

#### *Гіпотиреозидизм.*

Під час клінічних досліджень щодо вивчення Пазопанібу були випадки розвитку гіпотиреозидизму на тлі прийому препарату (див. розділ «Побічні реакції»). Рекомендований проактивний (упереджуючий) моніторинг функції щитовидної залози.

#### *Протеїнурія.*

За даними клінічних досліджень щодо вивчення Пазопанібу повідомлялося про випадки появи протеїнурії на тлі прийому препарату (див. розділ «Побічні реакції»). Рекомендовано робити аналіз сечі до початку лікування та періодично під час терапії, а також контролювати можливе посилення вже існуючої протеїнурії. Пазопаніб слід відмінити, якщо у пацієнта розвивається нефротичний синдром.

#### *Пневмоторакс.*

У клінічних дослідженнях із залученням пацієнтів із розповсюдженою саркомою м'яких тканин повідомлялося про випадки пневмотораксу (див. розділ «Побічні реакції»). Під час лікування пазопанібом пацієнтів слід ретельно обстежувати на наявність ознак та симптомів пневмотораксу.

#### *Інфекції.*

Повідомлялося про випадки серйозних інфекцій (з нейтропенією або без неї), іноді летальні.

#### *Комбінація з іншими системними протипухлинними препаратами.*

Клінічні дослідження дії Пазопанібу у комбінації з пеметрекседом (недрібноклітинний рак легенів) та лапатинібом (рак шийки матки) були припинені раніше через застереження щодо перевищеної токсичності та/або летальності. Безпечної та ефективної комбінації доз цих препаратів встановити не вдалося. Пазопаніб не призначений для застосування у комбінації з цими препаратами.

#### *Ювенільна токсичність у тварин.*

З огляду на механізм дії, Пазопаніб може сильно впливати на розвиток органів та дозрівання у ранньому постнатальному періоді, тому Пазопаніб не можна призначати дітям до 2 років.

#### *Вагітність.*

Доклінічні дослідження на тваринах показали репродуктивну токсичність препарату. Якщо Пазопаніб застосовувати у період вагітності або якщо пацієнтка завагітніла під час лікування цим препаратом, необхідно інформувати пацієнтку про потенційну небезпеку препарату для плода. Жінкам репродуктивного віку слід рекомендувати запобігати вагітності під час лікування пазопанібом та протягом 2 тижнів після його припинення (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

#### *Взаємодії.*

Слід уникати сумісного застосування з сильними інгібіторами CYP3A4, P-gp або BCRP через ризик підвищення експозиції пазопанібу (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Слід розглянути можливість застосування альтернативних лікарських засобів з відсутнім або мінімальним потенціалом інгібіції CYP3A4, P-gp або BCRP.

Слід уникати сумісного застосування з індукторами CYP3A4 через ризик зменшення експозиції пазопанібу (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

При сумісному застосуванні з кетоконазолом спостерігалися випадки гіперглікемії.

З обережністю слід застосовувати пазопаніб із субстратами UGT1A1 (наприклад іринотеканом), оскільки пазопаніб є інгібітором UGT1A1 (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Слід уникати прийому грейпфрутового соку під час лікування пазопанібом.

*Застосування у період вагітності або годування груддю.*

*Фертильність.*

Пазопаніб може порушувати фертильність у чоловіків та жінок. При дослідженнях на щурах спостерігалось зниження фертильності тварин жіночої статі.

*Вагітність.*

Дотепер відсутні переконливі доказові дані щодо застосування Пазопаніб у вагітним жінкам. Експериментальні дослідження у тварин продемонстрували репродуктивну токсичність препарату. Потенційний ризик препарату для людини поки що залишається невідомим. Пазопаніб не слід застосовувати у період вагітності, за винятком випадків, коли потенційна користь від застосування переважає ризик. Якщо Пазопаніб застосовувати у період вагітності або якщо пацієнтка завагітніла на тлі прийому даного препарату, необхідно пояснити пацієнтці про потенційну небезпеку препарату для плода.

З метою запобігання вагітності при терапії пазопанібом жінкам репродуктивного віку слід рекомендувати застосовувати ефективні методи контрацепції під час застосування пазопаніб у та протягом 2 тижнів після припинення застосування пазопаніб у.

*Період годування груддю.*

На даний час безпека застосування Пазопаніб у період годування груддю не досліджена. Невідомо, чи екскретується пазопаніб у грудне молоко людини, тому під час лікування Пазопанібом необхідно припинити годування груддю.

*Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.*

Дотепер не проводили досліджень щодо впливу Пазопаніб на здатність керувати автомобілем або на можливість працювати з різними механізмами. Враховуючи фармакологічні властивості пазопаніб у, його несприятливий вплив на такі види діяльності малоімовірний. При оцінці здатності пацієнта вирішувати завдання, що потребують прийняття рішень, рівня його моторних і когнітивних навичок, слід враховувати клінічний статус хворого та профіль побічних реакцій Пазопаніб у.

### ***Спосіб застосування та дози.***

Лікування Пазопанібом призначає лише лікар, який має досвід застосування протипухлинних препаратів.

Рекомендована доза Пазопаніб у для лікування нирковоклітинної карциноми та саркоми м'яких тканин становить 800 мг перорально 1 раз на добу. Лікування триває до прогресування захворювання або до розвитку неприйнятної токсичності.

Пазопаніб слід приймати поза прийомами їжі (принаймні за 1 годину до їди або через 2 години після неї) (див. розділ «Фармакокінетика»).

Пазопаніб слід приймати не розжовуючи та запивати водою, впевнившись у тому, що таблетка не поламана та не роздавлена (див. розділ «Фармакокінетика»).

Якщо черговий прийом препарату пропущений, його не потрібно приймати менше ніж за 12 годин до наступного прийому.

*Модифікації дози.*

З метою контролю за побічними реакціями та у випадку підвищеної індивідуальної чутливості до препарату можлива модифікація дози. Зміни дозування – як при збільшенні, так і при зменшенні дози – виконуються поетапно, з «кроком» у 200 мг, враховуючи індивідуальну переносимість препарату, щоб забезпечити належний нагляд за побічними реакціями. Доза Пазопаніб у не повинна перевищувати 800 мг.

*Особливі групи пацієнтів.*

*Ниркова недостатність.*



Дотепер відсутній досвід застосування Пазопанібу пацієнтам з тяжкою нирковою недостатністю або пацієнтам, які отримують перитонеальний діаліз або гемодіаліз, тому призначення Пазопанібу таким пацієнтам не рекомендується. Ниркова недостатність не повинна мати клінічно значущого впливу на фармакокінетику пазопанібу, враховуючи низький рівень екскреції пазопанібу та його метаболітів через нирки, коригування дози препарату при цьому не потрібне хворим з кліренсом креатиніну  $\geq 30$  мл/хв (див. розділ «Фармакокінетика»).

#### *Печінкова недостатність.*

Безпечність застосування пазопанібу та особливості його фармакокінетики у пацієнтів з існуючою печінковою недостатністю дотепер вивчені недостатньо (див. розділ «Особливості застосування»).

Усім пацієнтам слід зробити печінкові проби щодо порушення функції печінки перед початком та під час лікування пазопанібом. Пацієнтам з порушенням функції печінки легкого та помірного ступеня слід застосовувати пазопаніб з обережністю, а також проводити ретельний контроль переносимості.

Для хворих з незначними змінами печінкових проб, що визначаються як підвищення рівня АЛТ при нормальному рівні білірубину або як підвищення рівня білірубину в 1,5 раза вище ВМН незалежно від рівня АЛТ, доза препарату становить 800 мг 1 раз на добу.

У пацієнтів з помірною дисфункцією печінки (загальний білірубін в 1,5-3 рази вищий за ВМН незалежно від рівня АЛТ) дозу Пазопанібу необхідно зменшити до 200 мг на добу. Дотепер недостатньо даних про застосування препарату пацієнтам з тяжкою печінковою недостатністю (загальний білірубін більш ніж у 3 рази вищий за ВМН незалежно від рівня АЛТ); у зв'язку з цим призначення Пазопанібу таким пацієнтам не рекомендується.

#### *Хворі літнього віку.*

Пацієнти віком від 65 років не потребують корекції дози, частоти та способу прийому препарату.

#### *Діти.*

Безпека та ефективність застосування Пазопанібу дітям дотепер не вивчені (див. розділ «Особливості застосування»).

### **Передозування.**

У клінічних дослідженнях вивчали дози Пазопанібу до 2000 мг. В одного з трьох пацієнтів, які отримували препарат у дозах 2000 мг та 1000 мг на добу, спостерігалися підвищена втомлюваність III ступеня тяжкості (дозолімітуюча токсичність) та артеріальна гіпертензія III ступеня відповідно.

#### *Симптоми та ознаки.*

Дотепер досвід передозування Пазопанібу обмежений.

#### *Лікування.*

Специфічного антидоту при передозуванні пазопанібу немає. Застосовують звичайні підтримуючі засоби залежно від клінічних показань. Гемодіаліз навряд чи буде сприяти покращенню елімінації пазопанібу, оскільки цей препарат суттєво не екскретується нирками та значною мірою зв'язується з білками плазми крові.

### **Побічні реакції.**

Нижче наведені побічні реакції відповідно до термінології «система-орган-клас» MedDRA. Для класифікації за частотою були використані такі умовні позначення: дуже часто ( $\geq 1/10$ ), часто ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), нечасто ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), рідко ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ).

Категорії визначені на підставі абсолютної частоти побічних реакцій за даними клінічних досліджень.

	Частота	
Органи та системи	Нирковоклітинна карцинома	Саркома м'яких тканин

<i>Інфекції та інвазії</i>		
інфекції (з нейтропенією або без неї)* <sup>#</sup>	нечасто	◆
інфекції ясен	нечасто	часто
інфекційний перитоніт	нечасто	◆
<i>З боку доброякісних новоутворень, злоякісних та неспецифічних (включаючи кістки та поліпи)</i>		
пухлинний біль	нечасто	дуже часто
<i>З боку крові та лімфатичної системи</i>		
нейтропенія	часто	дуже часто
тромбоцитопенія	часто	дуже часто
лейкопенія	часто	дуже часто
тромботична мікроангіопатія (включаючи тромботичну тромбоцитопенічну пурпуру та гемолітичний уремічний синдром)* <sup>#</sup>	рідко	нечасто
<i>З боку ендокринної системи</i>		
гіпотиреоїдизм <sup>#</sup>	часто	часто
<i>Метаболічні та аліментарні розлади</i>		
зниження апетиту, включаючи анорексію	дуже часто	дуже часто
гіперальбумінемія	◆	дуже часто
дегідратація	часто	часто
гіпофосфатемія	часто	◆
гіпомагнезіємія	нечасто	нечасто
<i>Психічні розлади</i>		
безсоння	часто	часто
<i>З боку нервової системи</i>		
запаморочення	часто	часто
дисгевзія (включаючи агевзію та гіпогевзію)	дуже часто	дуже часто
головний біль	дуже часто	дуже часто
летаргія	часто	◆
парестезія	часто	нечасто
периферична сенсорна нейропатія	часто	часто
гіпестезія	нечасто	◆
ішемічний інсульт <sup>#</sup>	нечасто	◆
транзиторні ішемічні атаки <sup>#</sup>	нечасто	◆
церебральний інфаркт	нечасто	нечасто
сонливість	нечасто	нечасто
синдром задньої оберненої енцефалопатії/задньої оберненої лейкоенцефалопатії* <sup>#</sup>	рідко	◆
<i>З боку органів зору</i>		
відшарування/розрив сітківки*	нечасто	нечасто
знебарвлення вій	нечасто	◆
погіршення зору	часто	часто
<i>З боку серця</i>		
дисфункція серця (дисфункція лівого шлуночка, серцева недостатність, облітеруюча кардіоміопатія) <sup>#</sup>	нечасто	часто
брадикардія	нечасто	часто
інфаркт міокарда <sup>#</sup>	нечасто	нечасто
ішемія міокарда <sup>#</sup>	нечасто	◆
поліморфна шлункова тахікардія типу «пірует» (Torsade de pointes) <sup>#</sup>	нечасто	◆

<i>З боку судин</i>		
артеріальна гіпертензія <sup>#</sup>	дуже часто	дуже часто
венозні тромбоемболічні ускладнення (включаючи тромбоз глибоких вен, легеневий тромбоз)	часто	часто
припливи	часто	часто
приплив крові до обличчя (почервоніння обличчя)	часто	часто
кровотечі	нечасто	нечасто
гіпертонічний криз	нечасто	◆
<i>З боку дихальної системи</i>		
кашель	◆	часто
дисфонія	часто	часто
носові кровотечі	часто	часто
легенева емболія <sup>#</sup>	нечасто	◆
кровохаркання	часто	нечасто
легеневі кровотечі <sup>#</sup>	нечасто	часто
диспное	часто	часто
пневмоторакс	нечасто	часто
гикавка	◆	часто
орофарингеальний біль	◆	нечасто
bronхіальна кровотеча	◆	нечасто
ринорея	нечасто	нечасто
інтерстиціальне захворювання легенів/пневмоніт* <sup>#</sup>	рідко	рідко
<i>З боку травної системи</i>		
діарея	дуже часто	дуже часто
нудота	дуже часто	дуже часто
блювання	дуже часто	дуже часто
біль у животі	дуже часто	дуже часто
диспепсія	часто	часто
стоматит	часто	дуже часто
метеоризм	часто	часто
здуття живота	часто	часто
сухість у роті	часто	часто
виразки ротової порожнини	часто	◆
часті випорожнення	нечасто	◆
шлунково-кишкова кровотеча <sup>#</sup>	нечасто	нечасто
шлункова кровотеча	◆	нечасто
ректальна кровотеча	нечасто	нечасто
анальна кровотеча	нечасто	часто
перфорація товстої кишки <sup>#</sup>	нечасто	◆
кровотечі ротової порожнини	нечасто	часто
фістула шлунково-кишкового тракту <sup>#</sup>	нечасто	нечасто
блювання кров'ю	нечасто	◆
випорожнення з домішками крові	нечасто	◆
гемороїдальна кровотеча	нечасто	◆
перфорація клубової кишки	нечасто	нечасто
мелена	нечасто	нечасто
кровотеча стравоходу	нечасто	нечасто
панкреатит*	нечасто	◆
перитоніт	◆	нечасто

ретроперитонеальна кровотеча	нечасто	нечасто
кровотеча з верхніх ділянок шлунково-кишкового тракту	нечасто	нечасто
<i>З боку печінки та жовчовивідних шляхів</i>		
порушення печінкової функції	часто	нечасто
гіпербілірубінемія	часто	◆
гепатотоксичність	часто	◆
жовтяниця	нечасто	◆
медикаментозно індуковане ураження печінки	нечасто	◆
печінкова недостатність	нечасто	◆
<i>З боку шкіри та її похідних</i>		
зміна кольору волосся	дуже часто	дуже часто
висипання	дуже часто	нечасто
алопеція	дуже часто	часто
синдром долонно-підшовної еритродизестезії	дуже часто	нечасто
гіпопігментація шкіри	часто	дуже часто
еритема	часто	часто
свербіж	часто	часто
депігментація шкіри	часто	◆
сухість шкіри	часто	часто
гіпергідроз	часто	часто
реакції фоточутливості	нечасто	нечасто
ексфолювативний висип	нечасто	дуже часто
порушення з боку нігтів	нечасто	часто
запалення шкіри	нечасто	часто
висипання везикулярні	нечасто	◆
висипання папульозні	нечасто	нечасто
висипання еритематозні	нечасто	◆
висипання генералізовані	нечасто	◆
висипання макулярні	нечасто	◆
висипання сверблячі	нечасто	◆
свербіж генералізований	нечасто	◆
еритема долонь	нечасто	◆
виразки шкіри	◆	нечасто
<i>З боку скелетно-м'язової системи та сполучної тканини</i>		
біль у скелетно-м'язовій системі	нечасто	часто
міалгія	часто	часто
м'язові спазми	часто	часто
артралгія	часто	нечасто
<i>З боку нирок та сечовидільної системи</i>		
протеїнурія <sup>#</sup>	дуже часто	нечасто
кровотеча сечовивідного тракту	нечасто	◆
<i>З боку репродуктивної системи та молочних залоз</i>		
менорагія	нечасто	нечасто
метрорагія	нечасто	◆
вагінальна кровотеча	нечасто	нечасто
<i>Загальні розлади</i>		
підвищена втомлюваність	дуже часто	дуже часто
хибні результати огляду вуха, горла, носа	◆	часто

астенія	часто	нечасто
запалення слизової оболонки	часто	нечасто
набряк (периферичний набряк, набряк очей, локалізований набряк та набряк обличчя)	часто	часто
біль у грудях <sup>#</sup>	часто	часто
озноб	нечасто	часто
порушення слизової оболонки	нечасто	◆
<i>Дані лабораторних досліджень</i>		
підвищення рівня аланінамінотрансферази <sup>#</sup>	дуже часто	часто
підвищення рівня аспартатамінотрансферази <sup>#</sup>	дуже часто	часто
зменшення маси тіла	часто	дуже часто
зміна рівня холестерину крові	◆	часто
підвищення рівня креатиніну крові	часто	◆
підвищення рівня білірубіну крові <sup>#</sup>	часто	нечасто
зменшення кількості білих кров'яних клітин, включаючи зменшення рівня нейтрофілів та лейкоцитів	часто	◆
зменшення рівня тромбоцитів	нечасто	нечасто
збільшення рівня ліпази крові	часто	◆
підвищення артеріального тиску крові	часто	◆
збільшення рівня тиреоїдних гормонів	часто	◆
збільшення рівня гамма-глутамілтрансферази	часто	часто
збільшення рівня сечовини крові	часто	◆
подовження інтервалу QT на електрокардіограмі <sup>#</sup>	нечасто	нечасто
підвищення рівня амілази крові	часто	◆
зменшення рівня глюкози крові	нечасто	◆
зменшення рівня альбуміну крові	◆	часто
зменшення рівня магнію крові	часто	◆
підвищення діастолічного тиску крові	нечасто	◆
анормальні тести щитовидної залози	нечасто	◆
підвищення систолічного тиску крові	нечасто	◆
анормальні печінкові проби	часто	◆
підвищення рівня печінкових ферментів	нечасто	◆
підвищення рівня трансаміназ	нечасто	◆
зміна рівня аланінамінотрансферази	◆	нечасто
зміна рівня аспартатамінотрансферази	◆	нечасто

◆ Побічна дія не вважається пов'язаною із застосуванням пазопанібуну у пілотному клінічному дослідженні для цього показання.

\* Побічна дія за даними постмаркетингового застосування.

<sup>#</sup> Для докладної інформації див. розділ «Особливості застосування».

У пацієнтів східно-азійського походження частіше спостерігали нейтропенію, тромбоцитопенію та синдром долонно-підшовної еритродизестезії.

**Термін придатності.** 2 роки.

**Умови зберігання.**

Зберігати препарат при температурі нижче 30 °С. Зберігати у недоступному для дітей місці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

