

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Пазопаниб-Фарм-Синтез, 200 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Пазопаниб-Фарм-Синтез, 400 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: пазопаниб.

Пазопаниб-Фарм-Синтез, 200 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 200 мг пазопаниба (в виде пазопаниба гидрохлорида).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза (см. раздел 4.4.).

Пазопаниб-Фарм-Синтез, 400 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 400 мг пазопаниба (в виде пазопаниба гидрохлорида).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза (см. раздел 4.4.).

Полный перечень вспомогательных веществ представлен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Пазопаниб-Фарм-Синтез, 200 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета, на поперечном разрезе ядро белого или почти белого цвета.

Пазопаниб-Фарм-Синтез, 400 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Овальные двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета, на поперечном разрезе ядро белого или почти белого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Пазопаниб-Фарм-Синтез показан к применению у взрослых.

Лечение распространенного почечно-клеточного рака (ПКР).

Лечение распространенной саркомы мягких тканей (СМТ) (кроме гастроинтестинальных стромальных опухолей и липосаркомы) у пациентов, ранее получавших химиотерапию.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Рекомендуемая доза препарата Пазопаниб-Фарм-Синтез составляет 800 мг внутрь один раз в сутки.

При пропуске приема очередной дозы препарата пропущенную дозу следует принять только в случае, если до следующего запланированного приема осталось более 12 часов.

Подбор дозы

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

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

В связи с низкой степенью выведения пазопаниба и его метаболитов почками, нарушение функции почек клинически значимо не влияет на фармакокинетику пазопаниба, поэтому коррекции режима дозирования у пациентов с клиренсом креатинина ≥ 30 мл/мин не требуется.

Опыт применения пазопаниба у пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени или у пациентов, находящихся на перитонеальном диализе или гемодиализе, отсутствует, в связи с чем применение пазопаниба у таких пациентов не рекомендуется.

Пациенты с нарушением функции печени

Безопасность применения и фармакокинетика пазопаниба у пациентов с уже имеющимися нарушениями функции печени полностью не установлены. Пациентам с нарушением функции печени легкой степени (определяют по данным активности АЛТ и концентрации билирубина) коррекции дозы не требуется.

У пациентов с нарушениями функции печени средней степени следует снизить дозу пазопаниба до 200 мг в сутки.

Данных о применении пазопаниба у пациентов с нарушением функции печени, сопровождающейся повышением концентрации общего билирубина более чем в три раза выше верхней границы нормы (ВГН) (при любой активности АЛТ) недостаточно, в связи с чем применение пазопаниба у таких пациентов не рекомендуется.

Пациенты пожилого возраста

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

Дети

Препарат Пазопаниб-Фарм-Синтез противопоказан у детей младше 2 лет из соображений безопасности в отношении роста и развития внутренних органов. Безопасность и эффективность пазопаниба у детей в возрасте от 2 до 18 лет не установлены.

Способ применения

Внутрь. Препарат Пазопаниб-Фарм-Синтез следует принимать не менее чем за 1 час до или через 2 часа после приема пищи (см. разделы 4.5 и 5.2). Таблетки следует проглатывать целиком, не нарушая их целостности (не разламывать, не разжевывать).

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к пазопанибу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Беременность и период кормления грудью.
- Детский возраст младше 2 лет (см. раздел 4.2).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Влияние на функцию печени

При применении пазопаниба отмечены случаи развития печеночной недостаточности (включая случаи с летальным исходом). В клинических исследованиях пазопаниба наблюдалось повышение активности трансаминаз (АЛТ, АСТ) и концентрации билирубина. В большинстве случаев отмечалось изолированное повышение активности АЛТ и АСТ, не сопровождавшееся одновременным повышением активности щелочной фосфатазы или концентрации билирубина. У пациентов старше 60 лет риск повышения активности АЛТ в три раза превышающей ВГН может возрастать. У пациентов, несущих аллель HLA-B57:01, также отмечалось увеличение риска, вызванного пазопанибом повышения активности АЛТ (19% пациентов с аллелем HLA-B57:01 против 10% без такового). Необходимо проводить контроль функции печени у пациентов, принимающих пазопаниб, независимо от их генотипа и возраста. В подавляющем большинстве случаев повышение активности трансаминаз любой степени отмечалось в течение первых 18 недель терапии пазопанибом. Степень тяжести основывается на классификации СТСАЕ Национального института рака.

Необходимо проводить контроль активности ферментов печени перед применением пазопаниба и на 3, 5, 7 и 9 неделях терапии, затем на 3 и 4 месяцах терапии и по клиническим показаниям. Периодический контроль следует проводить после 4 месяцев терапии.

Следующие указания касаются пациентов с исходной концентрацией общего билирубина $\leq 1,5 \times \text{ВГН}$, а также активностями АЛТ и АСТ $\leq 2 \times \text{ВГН}$.

- Пациенты с изолированным повышением активности АЛТ выше ВГН в 3-8 раз могут продолжать прием пазопаниба, при этом следует еженедельно контролировать показатели функции печени до уменьшения активности АЛТ до 1 степени токсичности или до исходного значения.
- Пациентам с повышением активности АЛТ более чем в 8 раз относительно ВГН следует прервать прием пазопаниба до снижения активности АЛТ до 1 степени токсичности или до исходного значения. Если потенциальная польза возобновления приема пазопаниба превышает риск развития гепатотоксичности, прием пазопаниба может быть возобновлен в дозе, уменьшенной до 400 мг один раз в сутки, с еженедельным контролем показателей функции печени в течение 8 недель. При последующих приемах пазопаниба в случае повторного повышения активности АЛТ более чем в три раза относительно ВГН пазопаниб следует полностью отменить.
- У пациентов с повышением активности АЛТ более чем в три раза относительно ВГН и одновременным повышением концентрации билирубина больше чем в два раза относительно ВГН пазопаниб следует полностью отменить. Пациента следует наблюдать до снижения активности АЛТ до 1 степени токсичности или до исходного значения. Пазопаниб является ингибитором UGT1A1. У пациентов с синдромом Жильбера может возникать непрямая (неконъюгированная) гипербилирубинемия легкой степени. У пациентов только с непрямой гипербилирубинемией легкой степени, с синдромом Жильбера или с подозрением на его наличие, с повышением активности АЛТ более чем в три раза относительно ВГН препарат следует применять так же, как и у пациентов с изолированным повышением активности АЛТ.

Одновременное применение пазопаниба и симвастатина увеличивает риск повышения активности АЛТ (см. раздел 4.5) и требует особой осторожности и тщательного наблюдения. Дополнительные рекомендации по коррекции дозы в процессе лечения на

основании результатов печеночных тестов у пациентов с уже имеющимся нарушением функции печени отсутствуют.

Артериальная гипертензия

В ходе клинических исследований пазопаниба наблюдалось повышение артериального давления (АД) и случаи гипертонического криза. Перед применением пазопаниба следует определять исходный уровень АД. Не позднее одной недели после начала лечения, а также на протяжении всего лечения пазопанибом следует контролировать АД и при необходимости проводить гипотензивную терапию, при этом снижение дозы или перерыв в приеме пазопаниба должны быть клинически обоснованы (см. разделы 4.2. и 4.8.).

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

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

При применении пазопаниба сообщалось о возникновении СОЗЭ / обратимого ЛЭПС. СОЗЭ / обратимый ЛЭПС проявляются следующими симптомами: головная боль, артериальная гипертензия, судороги, сонливость, спутанность сознания, слепота, другие нарушения зрения и неврологические нарушения. Сообщалось о случаях с летальным исходом. Пазопаниб следует отменить у пациентов с развивающимся СОЗЭ / обратимым ЛЭПС.

Интерстициальная болезнь легких (ИБЛ) / пневмонит

При применении пазопаниба отмечено развитие ИБЛ с возможным летальным исходом. Необходимо проводить контроль состояния пациентов на предмет легочных симптомов, указывающих на ИБЛ / пневмонит, и прекратить применение пазопаниба у пациентов с развивающимися ИБЛ или пневмонитом.

Нарушения функции сердца

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

Следует тщательно контролировать состояние пациентов для выявления клинических признаков или симптомов застойной сердечной недостаточности. У пациентов с риском развития нарушения сердечной деятельности рекомендуется определять исходную ФВЛЖ, а также проводить регулярные повторные измерения ФВЛЖ.

Удлинение интервала QT и желудочковая тахикардия типа «пируэт» (torsade de pointes)

В ходе клинических исследований пазопаниба отмечались случаи удлинения интервала QT и желудочковой тахикардии типа «пируэт» (см. раздел 4.8).

У пациентов с удлинением интервала QT в анамнезе, принимающих антиаритмические и другие препараты, удлиняющие интервал QT, а также у пациентов с заболеваниями сердца рекомендуется применять пазопаниб с осторожностью. Рекомендуется проводить

исходный и последующий периодический контроль электрокардиограммы и содержания электролитов (кальций, магний, калий) при применении пазопаниба.

Артериальный тромбоз

В ходе клинических исследований пазопаниба были зарегистрированы случаи инфаркта миокарда, стенокардии, ишемического инсульта и преходящей ишемии головного мозга (см. раздел 4.8). Сообщалось о случаях с летальным исходом.

Следует с осторожностью применять препарат у пациентов с повышенным риском возникновения артериального тромбоза или с артериальным тромбозом в анамнезе. Пазопаниб не изучался у пациентов, у которых эти явления наблюдались в течение предшествующих 6 месяцев. Таким образом, решение о применении пазопаниба следует принимать индивидуально на основании оценки соотношения риска и пользы.

Тромботическая микроангиопатия

В ходе клинических исследований пазопаниба как в монотерапии, так и в комбинации с бевацизумабом или топотеканом были зарегистрированы случаи тромботической микроангиопатии (см. раздел 4.8).

Пазопаниб следует отменить в случае развития тромботической микроангиопатии. После отмены терапии препаратом отмечалось разрешение симптомов тромботической микроангиопатии. Пазопаниб не показан для применения в комбинации с другими противоопухолевыми препаратами.

Кровотечения

В ходе клинических исследований пазопаниба зарегистрированы случаи кровотечений (см. раздел 4.8), в том числе с летальным исходом. У пациентов с высоким риском кровотечений пазопаниб следует применять с осторожностью.

Аневризмы и расслоения артерий

Сообщалось о случаях возникновения аневризм и расслоений артерий на фоне приема ингибитор VEGF, включая пазопаниб (см. раздел 4.8). Применение ингибиторов VEGF у пациентов с артериальной гипертензией или без нее может способствовать образованию аневризм и/или расслоению артерий. Перед началом применения препарата Пазопаниб-Фарм-Синтез следует в полной мере оценить риски развития данных осложнений у пациентов с такими факторами риска, как артериальная гипертензия или аневризма в анамнезе.

Перфорация и образование свищей желудочно-кишечного тракта

В ходе клинических исследований пазопаниба отмечались случаи перфорации желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и формирования свищей (см. раздел 4.8). Сообщалось о случаях с летальным исходом. В связи с этим пазопаниб следует с осторожностью применять у пациентов с риском перфорации ЖКТ и формирования свищей.

Заживление ран

Влияние пазопаниба на заживление ран не изучено. Поскольку ингибиторы VEGF могут ухудшать заживление ран, пазопаниб следует отменить как минимум за 7 дней до планового оперативного вмешательства.

Решение о возобновлении лечения пазопанибом после оперативного вмешательства следует принимать на основании клинической оценки адекватности заживления

послеоперационной раны. Пазопаниб следует отменить у пациентов с расхождением краев раны.

Гипотиреоз

В ходе клинических исследований пазопаниба наблюдались случаи гипотиреоза (см. раздел 4.8.). Рекомендуется проводить профилактический контроль функции щитовидной железы.

Протеинурия

В ходе клинических исследований пазопаниба отмечены случаи возникновения протеинурии (см. раздел 4.8.).

Рекомендуется проводить периодический анализ мочи во время лечения пазопанибом на предмет появления протеинурии. В случае развития нефротического синдрома пазопаниб следует отменить.

Синдром лизиса опухоли (СЛО)

У пациентов, получающих терапию пазопанибом, отмечались случаи развития СЛО, в том числе и со смертельным исходом. Повышенный риск развития СЛО отмечается у пациентов с быстро растущими опухолями, высокой опухолевой нагрузкой, нарушением функции почек или симптомами дегидратации. До начала терапии пазопанибом следует рассмотреть возможность проведения профилактических мероприятий, таких как коррекция высокого уровня мочевой кислоты в сыворотке крови, внутривенное введение регидратационных препаратов. Пациенты группы риска должны находиться под тщательным контролем и получать терапию в соответствии с клиническими проявлениями.

Пневмоторакс

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

Вспомогательные вещества

Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы лопарей или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не следует принимать этот препарат.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Индукторы или ингибиторы системы цитохрома P450 (изофермента CYP3A4)

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

Ингибиторы изофермента CYP3A4, P-gp и BCRP

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

Одновременное применение пазопаниба (400 мг один раз в сутки) с мощным ингибитором изофермента CYP3A4 и P-gp, кетоконазолом (400 мг один раз в сутки) последовательно в

течение 5 дней приводило к повышению средних значений $AUC_{(0-24)}$ и C_{max} пазопаниба на 66% и 45% соответственно, по сравнению с применением пазопаниба без сопутствующих препаратов (400 мг один раз в сутки в течение 7 дней). При повышении дозы в диапазоне от 50 мг до 2000 мг величины C_{max} и AUC пазопаниба возрастали в меньшей степени, чем пропорционально дозе. Таким образом, у большинства пациентов после снижения дозы пазопаниба до 400 мг один раз в сутки в присутствии мощных ингибиторов изофермента CYP3A4 системная экспозиция пазопаниба соответствовала таковой при применении пазопаниба в дозе 800 мг один раз в сутки без одновременного применения сопутствующих препаратов. Однако у некоторых пациентов величина системной экспозиции пазопаниба может увеличиться по сравнению с таковой при отдельном его применении в дозе 800 мг. Одновременное применение пазопаниба с другими мощными ингибиторами изофермента CYP3A4 (такими как итраконазол, кларитромицин, атазанавир, индинавир, нефазодон, нелфинавир, ритонавир, саквинавир, телитромицин и вориконазол) может приводить к повышению концентрации пазопаниба. При приеме препарата с грейпфрутовым соком также может отмечаться увеличение концентрации пазопаниба.

Применение 1500 мг лапатиниба, субстрата и слабого ингибитора изофермента CYP3A4, P-гр и BCRP, одновременно с 800 мг пазопаниба приводит к увеличению средних величин $AUC_{(0-24)}$ и C_{max} последнего примерно на 50-60 % по сравнению с отдельным применением пазопаниба в дозе 800 мг. Одновременное применение пазопаниба с ингибиторами изофермента CYP3A4, P-гр и BCRP (например, лапатиниб) приводит к повышению концентрации пазопаниба в плазме крови. Одновременное применение с мощными ингибиторами P-гр или BCRP может изменить экспозицию и распределение пазопаниба, в том числе распределение в центральной нервной системе (ЦНС). Следует избегать одновременного применения препарата с мощными ингибиторами P-гр или BCRP, либо применять альтернативные препараты, не обладающие указанным действием, или оказывающие минимальное ингибирующее действие на P-гр или BCRP.

Следует избегать одновременного применения пазопаниба с мощным ингибитором изофермента CYP3A4. Если клинически приемлемой альтернативы мощному ингибитору изофермента CYP3A4 не имеется, доза пазопаниба должна быть снижена до 400 мг в сутки на весь период применения одновременной терапии (см. раздел 4.4.). В случае развития нежелательных явлений, связанных с лекарственными препаратами, может рассматриваться возможность дальнейшего снижения дозы.

Индукторы изофермента CYP3A4

Индукторы изофермента CYP3A4, например рифампицин, могут уменьшать концентрацию пазопаниба в плазме крови. Одновременное применение пазопаниба с мощными индукторами P-гр или BCRP может изменить экспозицию и распределение пазопаниба, в том числе распределение в ЦНС. Рекомендуются применение альтернативных препаратов, не обладающих указанным действием или имеющих минимальную ингибирующую активность в отношении изофермента CYP3A4.

Влияние пазопаниба на субстраты системы цитохрома P450

В исследованиях *in vitro* было показано, что пазопаниб ингибирует изоферменты цитохрома 1A2, 3A4, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 и 2E1. В исследованиях фармакологических свойств пазопаниба, где препарат применялся в дозе 800 мг один раз в сутки показано, что пазопаниб не имеет клинически значимого влияния на фармакокинетику кофеина (субстрат

изофермента CYP1A2), варфарина (субстрат изофермента CYP2C9) или омепразола (субстрат изофермента CYP2C19) у пациентов со злокачественными новообразованиями. Пазопаниб приводил к увеличению средних значений AUC и $C_{\max}$ мидазолама (субстрат изофермента CYP3A4) примерно на 30 % и повышению на 33-64 % соотношения концентраций декстрометорфана и дексторфана в моче после приема внутрь декстрометорфана (субстрат изофермента CYP2D6).

Одновременное применение 800 мг пазопаниба один раз в сутки и паклитаксела 80 мг/м² (субстрат изоферментов CYP3A4 и CYP2C8) один раз в неделю приводило, в среднем, к повышению AUC и $C_{\max}$ паклитаксела на 26 % и 31 % соответственно.

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

Влияние пазопаниба на другие ферменты и транспортные белки

Исследования *in vitro* показали, что пазопаниб является мощным ингибитором UGT1A1 и OATP1B1 с IC₅₀ 1,2 мкМ и 0,79 мкМ соответственно. Пазопаниб может повышать концентрации лекарственных препаратов, выведение которых осуществляется в основном при участии UGT1A1 и OATP1B1.

Одновременное применение пазопаниба и симвастатина

Одновременное применение пазопаниба и симвастатина увеличивает частоту повышения активности АЛТ (27% против 14%). Если у пациента, принимающего симвастатин одновременно с пазопанибом, повышается активность АЛТ, следует выполнить рекомендации по дозированию пазопаниба и отменить симвастатин. Данных для оценки риска одновременного применения альтернативных статинов и пазопаниба недостаточно.

Влияние приема пищи на фармакокинетику пазопаниба

Прием пазопаниба вместе с насыщенной или бедной жирами пищей приводит к примерно двукратному увеличению AUC и $C_{\max}$ пазопаниба.

Лекарственные препараты, которые повышают pH желудочного сока

Одновременное применение пазопаниба и эзомепразола снижает биодоступность пазопаниба приблизительно на 40 % (AUC и $C_{\max}$). Следует избегать одновременного применения пазопаниба с лекарственными препаратами, которые повышают pH желудочного сока. При необходимости одновременного применения ингибиторов протонной помпы (ИПП) рекомендуется принимать дозу пазопаниба вне приема пищи, один раз в день вечером, одновременно с ИПП. При необходимости одновременного применения антагонистов H₂-рецепторов, пазопаниб следует принимать не во время приема пищи, как минимум, за 2 часа до или, по меньшей мере, через 10 часов после приема антагониста H₂-рецепторов. Пазопаниб следует принимать, по меньшей мере, за 1 час до или через 2 часа после применения антацидов короткого действия. Рекомендации по одновременному применению ИПП и антагонистов H₂-рецепторов основаны на физиологических особенностях человеческого организма.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Противопоказано применение препарата Пазопаниб-Фарм-Синтез при беременности и в период грудного вскармливания.

Женщины с детородным потенциалом (контрацепция у мужчин и женщин)

Пациенткам с сохраненным репродуктивным потенциалом следует использовать надежные методы контрацепции в период лечения пазопанибом и в течение 2 недель после приема последней дозы.

При половых контактах мужчинам, в т.ч. с вазэктомией в анамнезе, получающим лечение пазопанибом, и их половым партнерам (беременным, женщинам, вероятность беременности у которых не исключена, или женщинам с сохраненным репродуктивным потенциалом) необходимо использовать презерватив в течение всего периода лечения мужчины, а также в течение 2 недель после приема последней дозы препарата.

Беременность

По данным исследований на животных и исходя из механизма действия, пазопаниб может наносить вред плоду при применении у беременных. В исследованиях у животных пазопаниб вызывал самопроизвольное прерывание беременности и оказывал тератогенный эффект у крыс и кроликов при системной экспозиции меньшей, чем при применении в максимальной рекомендованной дозе у человека - 800 мг (исходя из AUC).

Следует информировать беременных, а также пациенток с сохраненным репродуктивным потенциалом о потенциальном риске для плода.

Лактация

Неизвестно, проникает ли пазопаниб или его метаболиты в грудное молоко, нет данных о влиянии пазопаниба на младенцев, получающих грудное молоко, а также о влиянии на продукцию грудного молока.

В связи с возможностью развития серьезных нежелательных реакций у младенцев, получающих грудное молоко, связанных с воздействием пазопаниба, в период лактации пациентке следует рекомендовать отказаться от грудного вскармливания на время терапии препаратом.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Влияние пазопаниба на способность управлять транспортными средствами не изучалось. Учитывая фармакологические свойства препарата, влияния на деятельность такого рода не ожидается. Следует принимать во внимание общее состояние пациента и профиль побочного действия препарата.

4.8. Нежелательные реакции

Табличное резюме нежелательных реакций

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

НЛР сгруппированы в соответствии с классификацией органов и систем органов MedDRA. Частота встречаемости определяется следующим образом:

очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Таблица 1

	ПКР	СМТ
<i>Инфекции и инвазии</i>		
Инфекции (с или без нейтропении) ¹	Часто	♦
Инфекции десен	Нечасто	Часто
<i>Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)</i>		
Боль в новообразованиях	Нечасто	Очень часто
Синдром лизиса опухоли	♦	♦
<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i>		
Нейтропения	Часто	Очень часто
Тромбоцитопения	Часто	Очень часто
Лейкопения	Часто	Очень часто
Полицитемия	Нечасто	♦
<i>Эндокринные нарушения</i>		
Гипотиреоз ¹	Часто	Часто
Повышение активности тиреотропных гормонов в крови	Часто	♦
Снижение концентрации глюкозы в крови	Нечасто	♦
<i>Нарушения метаболизма и питания</i>		
Снижение массы тела	Часто	Очень часто
Снижение аппетита	Очень часто	Очень часто
Гипофосфатемия	Часто	♦
Обезвоживание	Часто	Часто
Гипомагниемия	Нечасто	Нечасто
<i>Психические нарушения</i>		
Бессонница	♦	Часто
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>		
Головокружение	Часто	Часто
Гипестезия	Нечасто	♦
Периферическая сенсорная нейропатия	Часто	Часто
Парестезия	Часто	Нечасто
Заторможенность	Часто	♦
Сонливость	Нечасто	Нечасто
Дисгевзия (расстройство вкуса)	Очень часто ²	Очень часто
Головная боль	Очень часто	Очень часто
Ишемический инсульт ¹	Нечасто	Нечасто
Транзиторная ишемическая атака ¹	Нечасто	♦
Синдром обратимой задней энцефалопатии ¹	Редко	♦
Геморрагический инсульт	Нечасто	Нечасто
<i>Нарушения со стороны органа зрения</i>		
Нечеткость зрения	Часто	Часто
Обесцвечивание ресниц	Нечасто	♦
Отслойка/разрыв сетчатки	Нечасто	♦

<i>Нарушения со стороны сердца</i>		
Нарушения сердечной деятельности (снижение фракции выброса левого желудочка, хроническая сердечная недостаточность, ограниченная кардиомиопатия) ¹	Нечасто	Часто
Брадикардия	Нечасто ⁴	Часто ⁴
Инфаркт миокарда ¹	Нечасто	Нечасто
Ишемия миокарда ¹	Нечасто	♦
Желудочковая тахикардия типа «пируэт» (torsade de pointes) ¹	Нечасто	♦
<i>Нарушения со стороны сосудов</i>		
Артериальная гипертензия ¹	Очень часто	Очень часто
Ощущение прилива жара к лицу	Часто	Часто
Венозная тромбоэмболия	Часто	Часто
Геморрагия	Нечасто	Нечасто
Кровотечение из верхних отделов желудочно-кишечного тракта	Нечасто	Нечасто
Ретроперитонеальное кровотечение	Нечасто	Нечасто
Ректальное кровотечение	Нечасто	Нечасто
Тромботическая микроангиопатия (в том числе тромботическая тромбоцитопеническая пурпура и гемолитикоуремический синдром) ¹	Редко	Нечасто
Кровотечение из полости рта	Нечасто	Часто
Геморроидальное кровотечение	Нечасто	♦
Анальное кровотечение	Нечасто	Часто
Бронхиальное кровотечение	♦	Нечасто
Кровотечения из мочевыводящих путей	Нечасто	♦
«Приливы»	Часто	Часто
Гипертонический криз	Нечасто	♦
<i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i>		
Кашель	♦	Часто
Дисфония	Часто	Часто
Диспноэ (одышка)	Часто	Часто
Пневмоторакс	Нечасто	Часто
Ринорея	Нечасто	Нечасто
Боли в ротоглотке	♦	Нечасто
Икота	♦	Часто
Кровохарканье	Часто	Нечасто
Интерстициальная болезнь легких / пневмонит ¹	Редко	Редко
Носовое кровотечение	Часто	Часто
Легочное кровотечение	Нечасто	Часто
<i>Желудочно-кишечные нарушения</i>		
Метеоризм	Часто	Часто
Вздутие живота	Часто	Часто

Язвенный стоматит	Часто	♦
Частая дефекация	Нечасто	♦
Рвота с кровью	Нечасто	♦
Гематоктезия	Нечасто	♦
Перфорация толстой кишки	Нечасто	♦
Перфорация подвздошной кишки	Нечасто	Нечасто
Мелена	Нечасто	Нечасто
Панкреатит	Нечасто	♦
Перитонит	Нечасто	Нечасто
Боль в животе (в том числе в эпигастрии и по ходу кишечника)	Очень часто	Очень часто
Диарея	Очень часто	Очень часто
Диспепсия	Часто	Часто
Перфорация желудка или кишечника ¹	Нечасто	♦
Образование желудочных и/или кишечных свищей ¹	Нечасто	Нечасто
Наружный брюшной свищ	Нечасто	Нечасто
Повышение активности липазы	Часто ⁵	♦
Тошнота	Очень часто	Очень часто
Стоматит	Часто	Очень часто
Рвота	Очень часто	Очень часто
Сухость слизистой оболочки полости рта	Часто	Часто
Кровотечение из желудочно-кишечного тракта	Часто	Часто
<i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</i>		
Гепатотоксичность	Часто	♦
Желтуха	Нечасто	♦
Лекарственное поражение печени	Нечасто	♦
Печеночная недостаточность	Нечасто	♦
Отклонение печеночной функции от нормы ¹	Часто	Нечасто
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>		
Поражения кожи	Нечасто	Часто ³
Алопеция	Очень часто	Часто
Экфолиация кожи	Нечасто	♦
Генерализованный зуд	Нечасто	♦
Сухость кожи	Часто	Часто
Экфолиативная сыпь	♦	Очень часто
Изменение цвета волос	Очень часто	Очень часто
Поражение ногтей	Нечасто	Часто
Пальмарно-плантарная эритродизестезия (ладонно-подошвенный синдром)	Очень часто	Нечасто
Подошвенная эритема	Нечасто	♦
Язвы кожи	♦	Нечасто
Реакция фотосенсибилизации	Нечасто	Нечасто
Гипергидроз	Часто	Часто
Кожная сыпь	Очень часто	Нечасто

Везикулярная сыпь	Нечасто	♦
Папулезная сыпь	Нечасто	Нечасто
Эритематозная сыпь	Нечасто	♦
Генерализованная сыпь	Нечасто	♦
Макулярная сыпь	Нечасто	♦
Зудящая сыпь	Нечасто	♦
Кожный зуд	Часто	Часто
Эритема	Часто	Часто
Депигментация кожи	Часто	♦
Гипопигментация кожи	Часто	Очень часто
<i>Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани</i>		
Скелетно-мышечная боль	Нечасто	Часто
Мышечный спазм	Часто	Часто
Артралгия	Часто	Нечасто
Миалгия	Часто	Часто
<i>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей</i>		
Протеинурия ¹	Очень часто	Нечасто
Гематурия	Часто	Нечасто
<i>Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез</i>		
Меноррагия	Нечасто	Нечасто
Метроррагия	Нечасто	♦
Влагалищное кровотечение	Нечасто	Нечасто
<i>Общие нарушения и реакции в месте введения</i>		
Воспаление слизистой оболочки	Часто	Нечасто
Отеки	Часто ⁶	Часто ⁷
Астения	Часто	Нечасто
Боль в грудной клетке ¹	Часто	Часто
Озноб	Нечасто	Часто
Повышенная утомляемость	Очень часто	Очень часто
<i>Лабораторные и инструментальные данные</i>		
Повышение активности АЛТ ¹	Очень часто	Часто
Повышение активности аспартатаминотрансферазы (АСТ) ¹	Очень часто	Часто
Гипербилирубинемия ¹	Часто	Нечасто
Изменение концентрации холестерина в крови	♦	Часто
Повышение концентрации креатинина в крови	Часто	♦
Повышение активности амилазы	Часто	♦
Повышение концентрации мочевины в крови	Часто	♦
Гипоальбуминемия	♦	Очень часто
Повышение активности гамма-глютамилтранспептидазы	Часто	Часто
Изменение активности гормонов щитовидной железы	Нечасто	♦
Удлинение интервала QT ¹	Нечасто	Нечасто
Снижение веса	Часто	Очень часто

- ♦ - в ходе регистрационных клинических исследований связь нежелательного явления с приемом пазопаниба не установлена;
- 1 - подробная информация приведена в разделе «Особые указания»;
- 2 - агевзия (утрата вкусовой чувствительности), гипогевзия (понижение вкусовой чувствительности);
- 3 - в большинстве случаев пальмарно-плантарная эритродизестезия (ладонно-подошвенный синдром);
- 4 - брадикардия определяется на основании частоты сердечного ритма (менее 60 ударов в минуту). Брадикардия с клиническими проявлениями встречается реже, и ее частота основана на отчетах баз данных о безопасности пазопаниба;
- 5 - для показания ПКР частота встречаемости основана на данных, полученных при проведении дополнительных исследований;
- 6 - периферические отеки, локальные отеки, отеки глаз, лица;
- 7 - периферические отеки, отечность век.

Нейтропения, тромбоцитопения и пальмарно-плантарная эритродизестезия (ладонно-подошвенный синдром) чаще наблюдались у пациентов восточноазиатского происхождения.

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

Таблица 2

Параметры	Пазопаниб (N = 290)			Плацебо (N=145)		
	Все степени, %	Степень 3, %	Степень 4, %	Все степени, %	Степень 3, %	Степень 4, %
<i>Гематологические</i>						
Лейкопения	37	0	0	6	0	0
Нейтропения	34	1	<1	6	0	0
Тромбоцитопения	32	<1	<1	5	0	<1
Лимфоцитопения	31	4	<1	24	1	0
<i>Биохимические</i>						
Повышение активности АЛТ	53	10	2	22	1	0

Повышение активности АСТ	53	7	<1	19	<1	0
Гипергликемия	41	<1	0	33	1	0
Повышение концентрации общего билирубина	36	3	<1	10	1	<1
Гипофосфатемия	34	4	0	11	0	0
Гипокальциемия	33	1	1	26	1	<1
Гипонатриемия	31	4	1	24	4	1
Гиперкалиемия	27	4	<1	23	5	0
Гиперкреатининемия	26	0	<1	25	<1	0
Гипомагниемия	26	<1	1	14	0	0
Гипогликемия	17	0	<1	3	0	0

В таблице 3 представлены отклонения лабораторных показателей, встречавшиеся у ≥ 15 % пациентов с СМТ, получавших пазопаниб в ходе клинических исследований. Степень отклонения основывается на классификации СТСАЕ Национального института рака.

Таблица 3

Параметры	Пазопаниб (N = 240)			Плацебо (N=123)		
	Все степени, %	Степень 3, %	Степень 4, %	Все степени, %	Степень 3, %	Степень 4, %
<i>Гематологические</i>						
Лейкопения	44	1	0	15	0	0
Нейтропения	33	4	0	7	0	0
Тромбоцитопения	36	3	<1	6	0	0
Лимфоцитопения	43	10	0	36	9	2
Анемия	27	5	2	23	<1	<1
<i>Биохимические</i>						
Повышение активности щелочной фосфатазы (ЩФ)	32	3	0	23	<1	0

Повышение активности АЛТ	46	8	2	18	2	<1
Повышение активности АСТ	51	5	3	22	2	0
Гипоальбуминемия	34	<1	0	21	0	0
Гипергликемия	45	<1	0	35	2	0
Повышение концентрации общего билирубина	29	1	0	7	2	0
Гипонатриемия	31	4	0	20	3	0
Гипокалиемия	16	1	0	11	0	0

В таблице 4 представлены нежелательные реакции, выявленные во время пострегистрационного применения пазопаниба. Данные нежелательные реакции включают в себя спонтанные сообщения о нежелательных явлениях, а также серьезные нежелательные реакции, выявленные в результате продолжающихся исследований, исследований клинической фармакологии и поисковых исследований по неутвержденным показаниям.

Таблица 4

<i>Инфекции и инвазии</i>	
Инфекции (с или без нейтропении)	Часто
<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i>	
Полицитемия	Нечасто
Тромботическая микроангиопатия (в том числе тромботическая тромбоцитопеническая пурпура и гемолитикоуремический синдром) ¹	Нечасто
<i>Нарушения метаболизма и питания</i>	
Синдром лизиса опухоли (в том числе и со смертельным исходом) ¹	Частота неизвестна
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>	
Синдром обратимой задней энцефалопатии ¹	Редко
<i>Нарушения со стороны органа зрения</i>	
Отслойка сетчатки	Нечасто
Разрыв сетчатки	Нечасто
<i>Нарушения со стороны сосудов</i>	
Аневризмы и расслоения артерии	Редко
<i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i>	
Интерстициальная болезнь легких (ИБЛ) / пневмония ¹	Редко
<i>Желудочно-кишечные нарушения</i>	
Метеоризм	Часто

Панкреатит	Нечасто
<i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</i>	
Печеночная недостаточность	Частота неизвестна
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>	
Язва кожи	Нечасто
<i>Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани</i>	
Артралгия	Очень часто
Мышечный спазм	Часто
<i>Лабораторные и инструментальные данные</i>	
Повышение активности гамма-глутамилтранспептидазы	Часто

¹ – подробная информация приведена в разделе 4.4.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза-риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств-членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон: +7 (800) 550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<https://www.roszdravnadzor.gov.ru/>

4.9. Передозировка

Симптомы

В клинических исследованиях пазопаниб применялся в дозах до 2000 мг. Дозолимитирующая токсичность (повышенная утомляемость 3 степени) и артериальная гипертензия 3 степени наблюдались у 1 из 3 пациентов, получивших 2000 мг и 1000 мг пазопаниба в сутки соответственно. Возможно усиление вышеописанных нежелательных явлений.

Лечение

Лечение симптоматическое. Только незначительная часть пазопаниба может выводиться посредством гемодиализа, поскольку высока степень его связывания с белками плазмы крови.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевые средства; ингибиторы протеинкиназ; другие ингибиторы протеинкиназ.

Код АТХ: L01EX03

Механизм действия

Пазопаниб является мощным ингибитором множества тирозинкиназ, в том числе тирозинкиназ рецепторов эндотелиальных факторов роста (VEGFR) -1, 2, 3, рецепторов фактора роста тромбоцитов (PDGFR)- α и β , рецепторов фактора роста фибробластов (FGFR) -1 и -3, рецептора фактора стволовых клеток (Kit), а также Т-клеточной киназы, индуцируемой интерлейкином 2 (Itk), лейкоцитспецифической протеин-тирозинкиназы (Lck) и тирозинкиназы рецептора колониестимулирующего фактора макрофагов (c-Fms). *In vitro* пазопаниб ингибирует лиганд-индуцируемое аутофосфорилирование VEGFR-2, Kit и PDGFR- β . *In vivo* пазопаниб ингибирует VEGF-индуцируемое фосфорилирование VEGFR-2 в тканях легких животных, ангиогенез у животных, и рост некоторых человеческих опухолевых ксенотрансплантатов у животных. Средние IC_{50} при связывании пазопаниба с рецепторами VEGF, фактора роста тромбоцитов и фактора стволовых клеток составляют 10, 30, 47, 71, 84 и 74 нмоль/л соответственно.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Максимальная концентрация (C_{max}) пазопаниба, в среднем, достигается через 2-4 часа после приема внутрь. Ежедневный прием приводит к 1-, 2-, 3-, 4-кратному увеличению площади под фармакокинетической кривой «концентрация-время» (AUC). При ежедневном приеме 800 мг пазопаниба значения AUC и C_{max} составляли 1,037 ч х мкг/мл и 58,1 мкг/мл (эквивалентно 132 мкмоль/л) соответственно. Существенного увеличения AUC и C_{max} не наблюдалось при повышении дозы пазопаниба более 800 мг.

Системная экспозиция пазопаниба увеличивалась при приеме с пищей. Применение пазопаниба с пищей с высоким и низким содержанием жиров приводит приблизительно к 2-кратному увеличению AUC и C_{max} . Таким образом, пазопаниб следует принимать по меньшей мере за 1 час до или через 2 часа после приема пищи (см. раздел 4.2.).

Применение 400 мг пазопаниба в виде раскрошенной таблетки вызывает увеличение AUC₍₀₋₇₂₎ и C_{max} приблизительно в 2 раза и вызывает уменьшение t_{max} (время достижения максимальной концентрации в плазме крови) приблизительно на 1,5 часа по сравнению с применением в виде целой таблетки. Биодоступность и степень абсорбции пазопаниба при пероральном приеме увеличивается при приеме раскрошенной таблетки по сравнению с целой таблеткой. В связи с вышесказанным таблетки пазопаниба не следует измельчать (см. раздел 4.2.).

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).

Биотрансформация

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

Элиминация

Пазопаниб выводится медленно со средним значением периода полувыведения ($t_{1/2}$) 30,9 часа после приема в рекомендованной дозе 800 мг. Выведение осуществляется в основном через кишечник, и только менее 4 % принятой дозы выводится почками.

Почечная недостаточность

Выведение пазопаниба не зависит от клиренса креатинина (КК) (30-150 мл/мин).

Не ожидается изменения системной экспозиции пазопаниба у пациентов с КК ≥ 30 мл/мин, в связи с чем коррекции дозы у пациентов данной категории не требуется.

Печеночная недостаточность

У пациентов с нарушением функции печени легкой степени (концентрация билирубина в пределах нормы при повышении активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) любой степени или повышение концентрации билирубина менее чем в 1,5 раза выше верхней границы нормы (ВГН) независимо от активности АЛТ) после однократного приема пазопаниба в дозе 800 мг один раз в сутки средние значения фармакокинетических параметров ($C_{\max}$ 30,9 мкг/мл, (12,5-47,3 мкг/мл) и AUC ($_{0-24}$) 841,8 мкг х ч/мл (600,4-1078 мкг х ч/мл)) сопоставимы со средними значениями у пациентов с нормальной функцией печени ($C_{\max}$ 49,4 мкг/мл (17,1-85,7 мкг/мл) и AUC($_{0-24}$) 888,2 мкг х ч/мл (345,5-1482 мкг х ч/мл)).

Максимальная переносимая доза пазопаниба у пациентов с умеренным нарушением функции печени (повышение концентрации билирубина от полутора до трех раз выше ВГН независимо от активности АЛТ) составляла 200 мг один раз в сутки. Средние значения $C_{\max}$ (22,4 мкг/мл (6,4-32,9 мкг/мл)) и AUC($_{0-24}$) (350,0 мкг х ч/мл (131,8-487,7 мкг х ч/мл)) после приема 200 мг пазопаниба один раз в сутки у пациентов с умеренным нарушением функции печени составляли приблизительно 45 % и 39 % соответственно по сравнению со средними значениями у пациентов с нормальной функцией печени после приема препарата в дозе 800 мг один раз в сутки. Недостаточно данных о применении пазопаниба у пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени (концентрация общего билирубина более чем в три раза превышает ВГН, независимо от активности АЛТ), в связи с чем применение у пациентов данной категории не рекомендовано (см. раздел 4.3.)

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Ядро таблетки:

Целлюлоза микрокристаллическая тип 102;

Карбоксиметилкрахмал натрия;

Повидон К30;

Магния стеарат;

Пленочная оболочка:

Опадрай II белый 32K280000:

- гипромеллоза 2910

- лактозы моногидрат

- титана диоксид

- триацетин

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в оригинальной упаковке (банка в пачке) при температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

Пазопаниб-Фарм-Синтез, 200 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

По 30, 60 или 90 таблеток в банки из полимерных материалов (полиэтилен высокой плотности) для лекарственных средств, укупоренные крышкой из полимерных материалов (наружный слой – полиэтилен высокой плотности, внутренний слой – полиэтилен низкой плотности) с контролем первого вскрытия или без него.

Пазопаниб-Фарм-Синтез, 400 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

По 30 или 60 таблеток в банки из полимерных материалов (полиэтилен высокой плотности) для лекарственных средств, укупоренные крышкой из полимерных материалов (наружный слой – полиэтилен высокой плотности, внутренний слой – полиэтилен низкой плотности) с контролем первого вскрытия или без него.

На банки наклеивают самоклеящуюся этикетку.

По 1 банке вместе с листком-вкладышем помещают в пачку картонную.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в соответствии с установленными национальным законодательством требованиями.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ООО «Фарм-Синтез»

Юридический адрес: 249010, Калужская обл., Боровский район, г. Боровск,
ул. Московская, д. 30

Тел.: +7 (4842) 92-24-10

Адрес электронной почты: info@pharm-sintez.info

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Фарм-Синтез»

Юридический адрес: 249010, Калужская обл., Боровский район, г. Боровск,
ул. Московская, д. 30

Тел.: +7 (4842) 92-24-10

Адрес электронной почты: info@pharm-sintez.info; npr@pharm-sintez.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Пазопаниб-Фарм-Синтез доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети "Интернет" <https://eec.eaeunion.org/>.