МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-003731 - 140716
СОГЛАСОВАНО

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата

для медицинского применения

ФАРИДАК

Внимательно прочитайте эту инструкцию перед тем, как начать прием/применение этого лекарства.

- *Сохраните инструкцию, она может потребоваться вновь.*
- *Если у Вас возникли вопросы, обратитесь к врачу.*
- *Это лекарство назначено лично Вам, и его не следует передавать другим лицам, поскольку оно может причинить им вред даже при наличии тех же симптомов, что и у Вас.*

РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР:

ТОРГОВОЕ НАИМЕНОВАНИЕ: Фаридак

МНН ИЛИ ГРУППИРОВОЧНОЕ НАИМЕНОВАНИЕ: панобиностат.

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА: капсулы 10 мг, 15 мг, 20 мг.

СОСТАВ:

1 капсула 10 мг содержит:

действующее вещество: панобиностата основание (соответствует панобиностата лактату безводному) - 10,000 (12,576) мг; *вспомогательные вещества:* маннитол - 46,224 мг, целлюлоза микрокристаллическая - 45,000 мг, крахмал прежелатинизированный кукурузный - 15,000 мг, магния стеарат - 1,200 мг; *состав оболочки капсулы (%)*: желатин – q.s. до 100, титана диоксид (Е171) - 1,1129, краситель бриллиантовый голубой (Е133) - 0,0134, краситель железа оксид желтый (Е172) - 0,3005, чернила черные.

1 капсула 15 мг содержит:

действующее вещество: панобиностата основание (соответствует панобиностата лактату безводному) - 15,000 (18,864) мг; *вспомогательные вещества:* маннитол - 69,336 мг, целлюлоза микрокристаллическая - 67,500 мг, крахмал прежелатинизированный кукурузный - 22,500 мг, магния стеарат - 1,800 мг; *состав оболочки капсулы (%)*: желатин – q.s. до 100, титана диоксид (Е171) - 0,7816, краситель железа оксид желтый (Е172) - 0,9471, краситель железа оксид красный (Е172) - 0,3163, чернила черные.

1 капсула 20 мг содержит:

действующее вещество: панобиностата основание (соответствует панобиностата лактату безводному) - 20,000 (25,152) мг; *вспомогательные вещества:* маннитол - 92,448 мг, целлюлоза микрокристаллическая - 90,000 мг, крахмал прежелатинизированный кукурузный - 30,000 мг, магния стеарат - 2,400 мг; *состав оболочки капсулы (%)*: желатин – q.s. до 100, титана диоксид (E171) - 1,6146, краситель железа оксид красный (E172) - 1,6333, чернила черные.

Состав чернил для всех дозировок: шеллак, краситель железа оксид черный (E172), пропиленгликоль (E1520).

Описание:

Капсулы 10 мг: твердые непрозрачные капсулы №3 светло-зеленого цвета, с радиальной маркировкой «LBH 10 mg» на крышечке черными чернилами и двумя радиальными полосами на корпусе черными чернилами.

Содержимое капсул: порошок белого или почти белого цвета.

Капсулы 15 мг: твердые непрозрачные капсулы №1 оранжевого цвета, с радиальной маркировкой «LBH 15 mg» на крышечке черными чернилами и двумя радиальными полосами на корпусе черными чернилами.

Содержимое капсул: порошок белого или почти белого цвета.

Капсулы 20 мг: твердые непрозрачные капсулы №1 красного цвета, с радиальной маркировкой «LBH 20 mg» на крышечке черными чернилами и двумя радиальными полосами на корпусе черными чернилами.

Содержимое капсул: порошок белого или почти белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевое средство.

Код АТХ: L01XX42.

Фармакологические свойства

Механизм действия

Панобиностат, производное гидроксамовой кислоты, является новым ингибитором деацетилаз (ДАЦ), обладающим высокой активностью против всех классов I, II и IV изоферментов, экспрессируемых в ядре и цитоплазме. ДАЦ — новый класс противоопухолевых препаратов, которые направленно воздействуют на эпигенетические изменения в клетках, посредством гистоновых и негистоновых субстратов, таких как белок температурного шока 90 (HSP 90) и альфа тубулин. В исследованиях *in vitro* показано, что

панобиностат в низкой наномолярной концентрации подавляет пролиферацию линейных опухолевых клеток. В исследованиях *in vivo* показано, что панобиностат обладает противоопухолевой активностью у пациентов с множественной миеломой как препарат монотерапии, так и в сочетании с препаратами стандартной терапии.

Также панобиностат ингибирует HDAC6, что приводит к уничтожению белка HSP90, деплеции онко-протеинов и снижению окогенного сигнала. Ингибирование HDAC6 панобиностатом также приводит к разрушению аггресом, что предполагает синергизм в комбинации с бортезомибом, ингибирующим протеосомы. Таким образом, воздействие на оба патогенетических звена оказывает существенное воздействие на клетки множественной миеломы.

Фармакодинамика

Терапия опухолевых клеток панобиностатом приводит к дозозависимому увеличению ацетиляции гистонов H3 и H4 в исследованиях *in vitro* и с участием животных моделей, демонстрируя высокое таргетное ингибирование. Также панобиностат запускает повышение экспрессии гена-супрессора опухоли p21CDKNIA (ингибитор циклин-зависимой киназы 1/p21), ключевого медиатора угнетения и дифференцировки G1.

Фармакокинетика

Всасывание

Панобиностат быстро и почти полностью всасывается; у пациентов со злокачественными новообразованиями поздней стадии время достижения максимальной концентрации (T_{max}) препарата в плазме крови составляет 2 часа после приема внутрь. Абсолютная биодоступность панобиностата после приема внутрь составляет около 21%. После перорального применения фармакокинетика панобиностата линейно зависит от дозы в диапазоне доз от 10-30 мг. При этом площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) увеличивается менее пропорционально с возрастанием дозы.

Суммарная экспозиция панобиностата и межиндивидуальная вариабельность экспозиции не зависят от того, применяется препарат вместе с пищей или отдельно; при этом максимальная концентрация (C_{max}) в случае приема препарата вместе с пищей (и с нормальным, и с высоким содержанием жиров) уменьшается на <45%, а T_{max} увеличивается на 1,5-2,5 часа. Поскольку пища не влияет на суммарную биодоступность (AUC), у пациентов со злокачественными новообразованиями панобиностат можно применять вне зависимости от приема пищи.

Распределение

С белками плазмы крови человека панобиностат связывается в умеренной степени (примерно на 90%). *In vitro* доля панобиностата, содержащегося в эритроцитах, составляет 0,60 и не зависит от концентрации.

По данным фармакокинетического анализа объём распределения в равновесном состоянии панобиностата приблизительно равен 1000 литров.

Метаболизм

Панобиностат подвергается интенсивному метаболизму, значительная часть дозы метаболизируется, не достигая системного кровотока. Метаболизм осуществляется главным образом за счет его восстановления, гидролиза, окисления и образования конъюгатов с глюкуроновой кислотой. Окислительный метаболизм панобиностата играет менее существенную роль; им определяется выведение примерно 40% от введенного препарата. Основную роль в окислительном метаболизме панобиностата играет изофермент цитохрома P450 3A4 (CYP3A4); роль изоферментов CYP2D6 и 2C19 в его метаболизме потенциально незначительна.

Панобиностат составляет 6-9% циркулирующего в плазме крови вещества. Фармакологическая активность панобиностата, по-видимому, определяется неизмененным веществом.

Выведение

У пациентов, однократно принимавших внутрь панобиностат, от 29 до 51% введенной радиоактивной метки выводилось почками, а от 44 до 77% — через кишечник. В неизмененном виде <2,5% принятой дозы панобиностата выводилось почками, и <3,5% - через кишечник. Оставшаяся метка приходилась на метаболиты. Кажущийся почечный клиренс (CL_R/F) панобиностата составлял от 2,4 до 5,5 л/ч. По данным фармакокинетических исследований у человека, конечный период полувыведения панобиностата составляет около 37 ч.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

Пациенты старше 65 лет

По объединенным данным исследований панобиностата как средства монотерапии у пациентов 65 лет или младше и у пациентов старше 65 лет экспозиция панобиностата в плазме крови в диапазоне доз 10-80 мг была примерно одинаковой.

Пациенты моложе 18 лет

Применение панобиностата у пациентов данной категории не изучали.

Пациенты с нарушениями функции печени

У пациентов с нарушениями функции печени легкой и средней степенями тяжести экспозиция панобиностата в плазме крови увеличивалась на 43% и 105% соответственно. У пациентов с нарушениями функции печени тяжелой степени тяжести применение панобиностата не изучали.

Пациенты с нарушениями функции почек

У пациентов с нарушениями функции почек легкой, умеренной или тяжелой степенями тяжести (на основании исходного значения клиренса креатинина) экспозиция панобиностата в плазме крови не увеличивалась.

Показания к применению

Препарат Фаридак в комбинации с бортезомибом и дексаметазоном показан к применению у взрослых пациентов с рецидивирующей и/или рефрактерной множественной миеломой, получивших минимум 2 предыдущие линии терапии, включая бортезомиб и иммуномодулирующий препарат.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к панобиностату, а также к другим вспомогательным компонентам препарата.
- Активный инфекционный процесс.
- Нарушение функции печени тяжелой степени.
- Терминальная стадия хронической почечной недостаточности, в т.ч. у пациентов, находящихся на гемодиализе или проходящих процедуру гемодиализа.
- Беременность и период грудного вскармливания.
- Детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не доказаны).

С осторожностью

С осторожностью следует применять препарат у пациентов с нарушениями свертываемости крови, получающими длительную терапию антикоагулянтами, с тяжелыми побочными реакциями со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), с удлиненным интервалом QTc, либо у пациентов с высокой вероятностью удлинения интервала QT. Кроме того, следует соблюдать осторожность при одновременном применении противорвотных средств, таких как доласетрон, ондансетрон и трописетрон.

Также препарат Фаридак следует с осторожностью применять у пациентов в возрасте старше 65 лет, и с нарушениями функции печени средней степени тяжести.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

По данным исследований у животных, применение препарата Фаридак у беременных женщин с большой вероятностью увеличивает риск гибели плода и возникновения пороков развития скелета. Женщины детородного возраста, принимающие панобиностат, должны использовать высокоэффективные методы контрацепции в течение периода лечения и спустя месяц после применения последней дозы препарата.

Так как препарат оказывает цитостатическое/цитотоксическое действие, панобиностат может влиять на качество спермы в период применения препарата. Сексуально активные мужчины, принимающие панобиностат, и их партнеры (женщины) должны использовать высокоэффективные методы контрацепции в течение всего периода лечения мужчины и спустя три месяца после окончания лечения.

При лечении панобиностатом в комбинации с дексаметазоном, который является слабым или умеренным индуктором изофермента CYP3A4, а также других изоферментов и белков-переносчиков, следует принимать во внимание риск уменьшения эффективности пероральных контрацептивов.

Неизвестно, снижает ли панобиностат эффективность пероральных контрацептивов, поэтому женщинам необходимо дополнительно использовать барьерные методы контрацепции.

Клинических исследований по применению препарата Фаридак во время беременности не проводилось. Применение препарата при беременности и в период грудного вскармливания противопоказано. В случае наступления беременности на фоне лечения препаратом, пациентку необходимо предупредить о риске для плода.

Проникает ли панобиностат в грудное молоко, неизвестно. Поскольку у младенцев, находящихся на грудном вскармливании, панобиностат может вызывать серьезные неблагоприятные побочные реакции, грудное вскармливание следует прекратить. По данным доклинических исследований, препарат Фаридак может отрицательно влиять на мужскую фертильность.

Способ применения и дозы

Лечение препаратом Фаридак должен начинать врач, имеющий опыт применения противоопухолевых препаратов.

Рекомендуемая начальная доза препарата Фаридак составляет 20 мг 1 раз в сутки внутрь в дни 1, 3, 5, 8, 10 и 12 цикла продолжительностью 21 день. На первоначальном этапе пациенты должны получить 8 циклов лечения. В случае клинической пользы пациенту рекомендуется провести еще 8 циклов лечения. Общая продолжительность лечения составляет до 16 циклов (48 недель).

Препарат Фаридак следует применять внутрь 1 раз в сутки, каждый день в одно и то же время, проглатывая целиком и запивая водой. Препарат Фаридак можно принимать вне зависимости от приема пищи.

Капсулы препарата Фаридак не следует вскрывать, разламывать или разжевывать. В случае пропуска дозы ее можно принять позже, но не позднее чем через 12 часов после запланированного времени приема. В случае рвоты пациент не должен принимать препарат дополнительно; необходимо принять следующую капсулу в обычное время.

Препарат Фаридак применяют в комбинации с бортезомибом и дексаметазоном, как указано в таблицах 1, 2 (перед началом терапии рекомендовано ознакомиться с инструкциями по применению бортезомиба и дексаметазона, в частности, для оценки необходимости коррекции дозы бортезомиба и дексаметазона).

Рекомендуемая доза бортезомиба составляет 1,3 мг/м^2 в виде инъекции. Рекомендуемая доза дексаметазона составляет 20 мг внутрь, препарат применяется на полный желудок.

Таблица 1. Рекомендованные дозы и способ применения препарата Фаридак в комбинации с бортезомибом и дексаметазоном (циклы 1-8)

Циклы 1-8 (3-недельные циклы)	**Неделя 1 Дни**							**Неделя 2 Дни**							**Неделя 3**
Фаридак	1		3		5			8		10		12			Период отдыха
Бортезомиб	1			4				8			11				Период отдыха
Дексаметазон	1	2		4	5			8	9		11	12			Период отдыха

Таблица 1. Рекомендованные дозы и способ применения препарата Фаридак в комбинации с бортезомибом и дексаметазоном (циклы 9-16)

Циклы 9-16 (3-недельные циклы)	**Неделя 1 Дни**							**Неделя 2 Дни**							**Неделя 3**
Фаридак	1		3		5			8		10		12			Период отдыха
Бортезомиб	1							8							Период отдыха
Дексаметазон	1	2						8	9						Период отдыха

Рекомендации по мониторингу

Клинический анализ крови с подсчетом форменных элементов: данное исследование следует провести до начала применения препарата Фаридак. Исходное число тромбоцитов должно составлять ≥100*10^9/л, а исходное абсолютное число нейтрофилов (АЧН) — ≥1,0*10^9/л. В

ходе лечения гематологические показатели необходимо регулярно контролировать, в особенности с целью раннего выявления тромбоцитопении. До начала любого цикла лечения препаратом Фаридак в комбинации с бортезомибом и дексаметазоном число тромбоцитов должно составлять по $\geq 100*10^9$/л. Следует дополнительно оценить анализы крови, полученные во время «периода отдыха», например, на 15-ый и 18-ый дни, в особенности у пациентов в возрасте 65 лет и старше, а также у пациентов с исходным числом тромбоцитов менее $150*10^9$/л.

Электрокардиограмма (ЭКГ): панобиностат может увеличивать длину интервала QTc; ЭКГ следует провести до начала лечения и повторять перед каждым циклом лечения. До начала применения препарата Фаридак длина интервала QTcF должна составлять <480 мс.

Уровень электролитов в крови: содержание электролитов в крови, в особенности содержание калия, магния и фосфора, следует измерить до начала лечения и периодически измерять впоследствии, в особенности у пациентов с диареей. Нарушения водно-электролитного баланса следует корректировать по клиническим показаниям.

Нарушения функции печени: до начала лечения и в период его проведения необходимо оценивать функцию печени, особенно у пациентов с нарушениями функции печени.

Контроль функции щитовидной железы

В одном из клинических исследований получены сообщения о развитии гипотиреоза легкой степени у пациентов, получавших лечение панобиностатом в комбинации с бортезомибом и дексаметазоном, при этом некоторым пациентам потребовалось лечение. Следует контролировать функцию щитовидной железы и гипофиза с определением концентрации соответствующих гормонов (например, свободного Т4 и ТСГ) по клиническим показаниям.

Изменение дозы

В зависимости от индивидуальной переносимости может потребоваться изменение дозы и/или схемы применения препарата. Если у пациента возникают неблагоприятные побочные реакции, решение о режиме дальнейшего лечения препаратом должен принять врач.

Если дозу препарата Фаридак требуется уменьшить, ее следует уменьшать поэтапно, каждый раз на 5 мг (например, с 20 мг до 15 мг или с 15 мг до 10 мг). Дозу не следует снижать ниже 10 мг/сут. Препарат следует все время применять по одной и той же схеме (3-недельные циклы лечения).

Тромбоцитопения

Необходимо определять количество тромбоцитов перед каждой инъекцией бортезомиба. При возникновении у пациента тромбоцитопении может потребоваться временная отмена

препарата Фаридак и последующее уменьшение его дозы. У пациентов с тромбоцитопенией степени 3 (<50*10^9/л, осложненная кровотечением) или степени 4 (<25*10^9/л) по критериям для оценки нежелательных явлений (Common Terminology Criteria - CTC), препарат Фаридак следует временно отменить и возобновить лечение в уменьшенной дозе после того, как выраженность тромбоцитопении снизится до степени ≤2. При наличии клинических показаний может потребоваться переливание тромбоцитарной массы. Если несмотря на изменение схемы лечения, описанное выше, выраженность тромбоцитопении не меняется в лучшую сторону и/или если пациенту требуются неоднократные переливания тромбоцитарной массы, рекомендовано оценить возможность отмены терапии. Также может потребоваться изменение дозы бортезомиба.

Побочные реакции со стороны ЖКТ

Побочные реакции со стороны ЖКТ на фоне применения препарата Фаридак возникают очень часто. Пациентам, у которых возникают диарея, тошнота или рвота, могут потребоваться временная отмена препарата или уменьшение его дозы, см. табл.3.

Таблица 2. Рекомендации по изменению дозы в случае побочных реакций со стороны ЖКТ

Неблаго-приятная побочная реакция	**Степень выражен-ности в день применения препарата**	**Изменение начальной дозы панобиностата**	**Доза панобиностата при уменьшении степени выраженности до ≤ 1**	**Изменение начальной дозы бортезомиба**	**Доза бортезомиба при уменьшении степени выраженности до ≤ 1**
Диарея	Степень 2 несмотря на применение антидиарей-ных средств	Временно отменить препарат	Возобновить лечение в той же дозе	Временно отменить препарат	Возобновить лечение в уменьшенной дозе или заменить на применение 1 раз в неделю
	Степень 3 несмотря на применение антидиарей-ных средств	Временно отменить препарат	Возобновить лечение в уменьшенной дозе	Временно отменить препарат	Возобновить лечение в уменьшенной дозе или в той же дозе, но один раз в неделю
	Степень 4 несмотря на применение антидиарей-ных средств	Окончательно отменить		Окончательно отменить	

При первых признаках кишечных колик, жидкого стула или диареи рекомендуется назначить пациенту противодиарейные средства. В случае возникновения тошноты 3 степени тяжести

или рвоты 3-4 степени тяжести, несмотря на применение противорвотных средств, следует отменить лечение панобиностатом. Лечение возобновляется в уменьшенной дозе при уменьшении выраженности симптомов до степени 1.

Профилактические противорвотные средства (например, гранисетрон, прохлорперезин) следует применять по усмотрению врача и в соответствии с принятыми клиническими рекомендациями.

Нейтропения

Нейтропения может потребовать временного или постоянного снижения дозы. Инструкции по временной отмене и снижению дозы препарата Фаридак приведены в табл. 4.

Таблица 4. Рекомендации по изменению дозы в случае нейтропении

Степень нейтропении в день применения препарата	**Изменение начальной дозы панобиностата**	**Доза панобиностата после уменьшения степени нейтропении до 2 (<1,5-1,0*10^9/л)**	**Изменение начальной дозы бортезомиба**	**Доза бортезомиба при уменьшении степени выраженности до нейтропении 2**
Нейтропения степени 3 (<1,0-0,5*10^9/л)	Временно отменить препарат	Возобновить лечение в той же дозе	Временно отменить препарат	Возобновить лечение в той же дозе
Нейтропения степени 4 (<0,5*10^9/л) или фебрильная нейтропения (<1,0*10^9/л и лихорадка ≥38,5°C)	Временно отменить препарат	Возобновить лечение в уменьшенной дозе	Временно отменить препарат	Возобновить лечение в той же дозе

В случае нейтропении 3 или 4 степени врач должен рассмотреть возможность применения факторов роста. Вопрос об окончательной отмене препарата следует рассмотреть, если нейтропения не улучшается несмотря на изменение дозы и/или добавление колониестимулирующих факторов и/или в случае возникновения тяжелых вторичных инфекций.

Удлинение интервала QTc

Если до начала применения препарата Фаридак интервал QT удлинен (исходная длина интервала QTcF ≥480 мс), начало лечения следует отложить до тех пор, пока длина интервала QTcF не уменьшится до значения <480 мс. Кроме того, до начала лечения препаратом Фаридак следует провести коррекцию таких водно-электролитных нарушений, как изменение содержания калия, магния и фосфора в сыворотке крови. В случае удлинения интервала QT на фоне лечения следует провести следующие мероприятия:

- следует временно отменить прием препарата, если длина интервала QTcF ≥480 мс или превышает исходное значение более чем на 60 мс;

- если в течение 7 дней длина интервала QT нормализовалась, лечение возобновляют либо в той же дозе (если явление возникло впервые), либо в уменьшенной дозе (если интервал QT удлинился повторно);

- если в течение 7 дней длина интервала QT не нормализовалась, препарат следует отменить;

- если длина интервала QTcF превысила 500 мс, препарат Фаридак следует окончательно отменить.

Другие неблагоприятные побочные реакции

Для пациентов, у которых возникают тяжелые неблагоприятные побочные реакции, отличные от тромбоцитопении, нейтропении, удлинения интервала QTc или нарушений со стороны желудочно-кишечного тракта, рекомендуется:

в случае повторных побочных реакций степени 2 по CTC или реакций степени 3-4 по CTC — временно отменить препарат до тех пор, пока степень по CTC не снизится до степени ≤1 и возобновить лечение в уменьшенной дозе;

в случае повторных побочных реакций степени 3-4 по CTC — следует рассмотреть возможность дальнейшего снижения дозы до уменьшения степени нежелательных явлений до ≤1 по CTC.

Пациенты особых категорий

Пациенты с нарушением функции почек

У пациентов с онкологическими заболеваниями и нарушениями функции почек от легкой до тяжелой степеней тяжести экспозиция панобиностата в плазме крови не меняется, в связи с чем не требуется коррекция начальной дозы препарата. У пациентов с терминальной стадией ХПН и у пациентов, находящихся на гемодиализе, применение панобиностата не изучали.

Пациенты с нарушениями функции печени

Клиническое исследование у пациентов с нарушениями функции печени показало, что экспозиция панобиностата у пациентов с нарушениями функции печени легкой и средней степенями тяжести увеличивается на 43% (1,4 – кратное увеличение) и 105% (2-кратное увеличение) соответственно. У пациентов с нарушениями функции печени легкой степени тяжести коррекция дозы не требуется. Препарат Фаридак у пациентов с нарушениями функции печени средней степени тяжести следует применять в дозе 10 мг в течение первого цикла. Повышение дозы с 10 мг до 15 мг должно производиться исходя из состояния пациента, и сопровождаться мониторингом функции печени. Следует чаще контролировать

показатели функции печени у пациентов данной категории, особенно при увеличении дозы. Следует рассмотреть вопрос об изменении дозы бортезомиба.

Применение препарата у пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени противопоказано.

Таблица 5. Рекомендованное изменение начальной дозы для пациентов с нарушениями функции печени

Степень тяжести нарушения функции печени	**Билирубин**	**Глутамат-оксалоацетат-трансаминаза (аспартат аминотрансфераза)**	**Изменение начальной дозы панобиностата**	**Изменение начальной дозы бортезомиба**
Легкая	≤1,0×верхняя граница нормы (ВГН)	> ВГН	Нет	
	>1,0×ВГН и ≤1,5×ВГН	Любое значение		
Средняя	>1,5×ВГН и ≤3,0×ВГН	Любое значение	Снижение дозы панобиностата до 10 мг в течение первого цикла. Повышение дозы с 10 мг до 15 мг должно производиться исходя из переносимости пациентом	Снижение дозы бортезомиба до 0,7 мг/м^2 в течение первого цикла. Повышение дозы до 1,0 мг/м^2 или снижение до 0,5 мг/м^2 должно производиться исходя из переносимости пациентом

Сильные ингибиторы изофермента CYP3A4

Следует снизить дозу препарата до 10 мг у пациентов, получающих одновременно терапию препаратами, являющимися сильными ингибиторами изофермента CYP3A4 и/или P-гликопротеина (Pgp), в т.ч. кетоконазол, итраконазол, вориконазол, ритонавир, саквинавир, телитромицин, позаконазол и нефазодон. При необходимости длительной терапии указанными препаратами возможно увеличение дозы препарата Фаридак исходя из переносимости терапии.

Следует избегать применения препарата Фаридак у пациентов с нарушением функции печени, получающих одновременную терапию препаратами - сильными ингибиторами изофермента CYP3A4.

Не следует начинать терапию препаратами - сильными ингибиторами изофермента CYP3A4 у пациентов, получающих лечение препаратом Фаридак в сниженной дозе в связи проявившимися нежелательными явлениями. При невозможности избежать одновременного применения, следует тщательно наблюдать пациента с учетом возможности дальнейшего

уменьшения дозы или полной отмены терапии по клиническим показаниям.

Применение у детей и подростков в возрасте до 18 лет

Применение препарата у пациентов данной категории противопоказано в связи с отсутствием данных по безопасности и эффективности.

Применение у пациентов старше 65 лет

У пациентов старше 65 лет чаще возникали определенные нежелательные явления в связи с чем частота отмены лечения была выше. Следует особенно тщательно контролировать состояние данных пациентов, в частности с целью ранней диагностики тромбоцитопении и нарушений со стороны желудочно-кишечного тракта. Для пациентов в возрасте старше 75 лет, в зависимости от общего состояния и сопутствующих заболеваний, возможно изменение начальной дозы или режима применения сопутствующих препаратов. Начальная доза панобиностата может составлять 15 мг, при хорошей переносимости в первом цикле терапии может быть увеличена до 20 мг. Начальная доза бортезомиба может составлять 1,3 мг/м^2 один раз в неделю в день 1 и 8, дексаметазона – 20 мг в день 1 и 8.

Побочное действие

Нежелательные явления (НЯ) перечислены в соответствии с системно-органным классом медицинского словаря для нормативно-правовой деятельности MedDRA. В пределах каждого системно-органного класса НЯ распределены по частоте возникновения в порядке уменьшения их важности. Для оценки частоты использованы следующие критерии: очень часто (≥1/10); часто (от ≥1/100 до <1/10); нечасто (от ≥1/1000 до <1/100); редко (от ≥1/10000 до <1/1000); очень редко (<1/10000), включая отдельные сообщения.

Инфекционные и паразитарные заболевания: очень часто - инфекция верхних дыхательных путей, пневмония; часто - септический шок, инфекции мочевыводящих путей, вирусная инфекция, герпес полости рта, колит, вызванный *Clostridium difficile*, средний отит, флегмона, сепсис, гастроэнтерит, инфекция нижних дыхательных путей, кандидоз; нечасто - пневмония грибковой этиологии, гепатит В, аспергиллез.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: очень часто - панцитопения, тромбоцитопения, анемия, лейкопения, нейтропения, лимфопения.

Нарушения со стороны эндокринной системы: часто - гипотиреоз.

Нарушения со стороны обмена веществ и питания: очень часто – снижение аппетита, гипофосфатемия, гипокалиемия, гипонатриемия; часто – обезвоживание, задержка жидкости, гипергликемия, гипоальбуминемия, гиперурикемия, гипокальциемия, гипомагниемия.

Нарушения психики: очень часто – бессонница.

Нарушения со стороны нервной системы: очень часто – головокружение, головная боль; часто - внутричерепное кровоизлияние, обморок, тремор, дисгевзия.

Нарушения со стороны органа зрения: часто - конъюнктивальное кровоизлияние.

Нарушения со стороны сердца: часто - брадикардия, мерцательная аритмия, синусовая тахикардия, тахикардия, сердцебиение; нечасто - инфаркт миокарда.

Нарушения со стороны сосудов: очень часто - снижение артериального давления; часто – повышение артериального давления, гематома, ортостатическая гипотензия; нечасто - геморрагический шок.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: очень часто – кашель, одышка; часто - дыхательная недостаточность, хрипы в легких, стридор, носовое кровотечение; нечасто - легочное кровотечение, кровохарканье.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: очень часто – диарея, тошнота, рвота, боль в области живота, диспепсия; часто - желудочно-кишечное кровотечение, кровь в кале, гастрит, хейлит, вздутие живота, сухость во рту, метеоризм; нечасто - колит, рвота с кровью, боль в желудке и кишечнике.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: часто - нарушение функции печени, гипербилирубинемия.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: часто - поражения кожи, сыпь, эритема; нечасто – петехии.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной системы и соединительной ткани: часто - опухание суставов.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: часто - почечная недостаточность, гематурия, недержание мочи.

Общие расстройства и нарушения в месте введения: очень часто – утомляемость, периферический отек, лихорадка, астения; часто – озноб, недомогание.

Лабораторные и инструментальные данные: очень часто – снижение массы тела; часто - повышение концентрации креатинина в сыворотке крови, повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) в сыворотке крови, повышение активности аспартатаминотрансферазы (АСТ) в сыворотке крови, повышение концентрации мочевины в сыворотке крови, снижение скорости клубочковой фильтрации, повышение активности щелочной фосфатазы в сыворотке крови, удлинение интервала QT на ЭКГ.

Описание отдельных нежелательных явлений

Желудочно-кишечный тракт

Наиболее частыми среди НЯ являются нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта, главным образом диарея, тошнота и рвота. Однако отмена лечения по причине этих явлений отмечалась лишь у относительно небольшой части пациентов: по причине диареи — у 4,5% пациентов, по причине тошноты и рвоты — у 0,5% пациентов. Пациентов следует предупреждать о том, что в случае развития тяжелых побочных реакций со стороны ЖКТ следует обратиться к врачу, так как может потребоваться коррекция дозы или отмена препарата.

Тромбоцитопения

У пациентов с множественной миеломой, получавших панобиностат, часто отмечалась тромбоцитопения, в том числе тяжелой степени, что обусловлено как природой заболевания, так и гематологической токсичностью панобиностата и другого компонента комбинированной терапии, бортезомиба. Тромбоцитопения степени 3-4 по CTC возникла у 256 пациентов, в среднем через месяц после начала лечения. Тромбоцитопения носит преходящий характер (средний срок, необходимый для ее разрешения, составляет 12 дней) и обычно эффективно контролируется коррекцией дозы и временной отменой лечения (с переливанием тромбоцитарной массы или без такового). Тромбоцитопения редко приводила к отмене лечения (1,6% пациентов). У большинства пациентов с тромбоцитопенией кровотечений отмечено не было. Доля пациентов, у которых возникли кровотечения, составила 20,7%; при этом чаще всего возникали носовые кровотечения (4,7%), гематома (2,6%) и конъюнктивальное кровоизлияние (2,1%). Кровотечения степени 3-4 по CTC были отмечены у 4,2% пациентов; наиболее частыми кровотечениями этой категории были желудочно-кишечные кровотечения.

Нейтропения

В ходе исследования часто отмечалась нейтропения, выявленная по результатам лабораторных исследований (все степени: 75%). В большинстве случаев вновь возникшая нейтропения тяжелой степени характеризовалась степенью 3 (28%); нейтропения степени 4 возникала гораздо реже (6,6%). Хотя нейтропения отмечалась у многих пациентов, фебрильная нейтропения имела место лишь у небольшой части пациентов, получавших лечение панобиностатом (1,0% для любой степени по CTC и для степени 3-4). Пациенты с нейтропенией предрасположены к развитию инфекционных заболеваний, в основном к инфекциям верхних дыхательных путей и пневмонии. По причине развития нейтропении

лечение было отменено лишь у 0,3% пациентов.

Утомляемость и астения

Утомляемость и астения были отмечены у 41,2% и 22,0% пациентов соответственно. Утомляемость степени 3 по CTC была отмечена у 15,7% пациентов, а утомляемость степени 4 — у 1,3% пациентов. Астения степени 3 по CTC была отмечена у 9,4% пациентов; при этом астения степени 4 по CTC не отмечалась. По причине утомляемости лечение было отменено у 2,9% пациентов, у такой же части пациентов лечение было отменено по причине астении.

Инфекции

У пациентов с рецидивирующей или рефрактерной множественной миеломой увеличен риск развития инфекций. Увеличению риска развития инфекционных заболеваний способствует ранее проведенная химиотерапия, трансплантация стволовых клеток, природа заболевания, а также нейтропения или лимфопения, связанные с применением препарата Фаридак. Наиболее часто отмечались такие инфекции, как инфекции верхних дыхательных путей, пневмония и назофарингит. В ряде случаев пневмония или сепсис приводили к летальному исходу. По причине развития инфекций лечение было отменено у 5% пациентов.

Удлинение интервала QT и нарушения ЭКГ

У некоторых пациентов отмечалось удлинение интервала QTc, в большинстве случаев легкой степени. Удлинение интервала QTcF до >450 мс и ≤480 мс было отмечено у 10,8% пациентов, а удлинение интервала QTcF на >30 мс и ≤60 мс относительно исходного значения — у 14,5% пациентов. Случаев удлинения интервала QTcF до >500 мс отмечено не было. Изменения зубца Т и депрессия сегмента ST по данным ЭКГ были отмечены у 39,6% и 21,7% пациентов соответственно. Как правило, эти изменения не сопровождались клиническими проявлениями, поэтому их клиническое значение неизвестно.

Особые категории пациентов

Пациенты старше 65 лет

Частота случаев смерти, не связанной с изучаемым показанием, в группе пациентов в возрасте ≥65 лет составила 8,8%, а в группе пациентов в возрасте <65 лет — 5,4%.

Неблагоприятные реакции, ведущие к окончательной отмене лечения, были отмечены у 30% пациентов в возрасте <65 лет, у 44% - в возрасте 65-75 лет и у 47% пациентов в возрасте старше 75 лет. К числу явлений 3-4 степени, которые отмечались чаще у пациентов в возрасте <65 лет, 65-75 лет и старше 75 лет, относились: тромбоцитопения (60%, 74% и 91% соответственно), анемия (38%, 44% и 62% соответственно), диарея (21%, 27% и 47% соответственно) и утомляемость (18%, 28% и 47% соответственно).

Если любые из указанных в инструкции побочных эффектов усугубляются, или Вы заметили любые другие побочные эффекты, не указанные в инструкции, ***сообщите об этом врачу.***

Передозировка

Получено ограниченное количество данных о передозировке препаратом Фаридак у человека. Отмеченные нежелательные реакции соответствовали профилю безопасности препарата. Наиболее частые явления возникали со стороны крови и ЖКТ и включали тромбоцитопению, панцитопению, диарею, тошноту, рвоту и анорексию. В случае передозировки необходимо обеспечить контроль функции сердечно-сосудистой системы, содержания электролитов и количества тромбоцитов и при необходимости назначить поддерживающее лечение. Неизвестно, удаляется ли панобиностат из крови посредством гемодиализа.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Препарат Фаридак метаболизируется главным образом при участии изоферментов цитохрома (CYP) и других белков. Примерно 40% панобиностата метаболизируется при участии изофермента CYP3A4. Роль изоферментов CYP2D6 и 2C19 в метаболизме панобиностата минимальна в связи с чем лекарственные препараты, способные влиять на активность изофермента CYP3A4, могут оказывать влияние на фармакокинетику панобиностата. Панобиностат является субстратом Pgp.

Лекарственные препараты, способные повышать концентрацию панобиностата в плазме крови

В случае однократного применения панобиностата в дозе 20 мг одновременно с кетоконазолом, сильным ингибитором изофермента CYP3A, C_{max} и AUC панобиностата были соответственно в 1,6 и 1,8 раз выше, чем в случае применения панобиностата в монотерапии.

У пациентов, одновременно получающих терапию лекарственными препаратами - сильными ингибиторами изофермента CYP3A4 и/или Pgp (включая, среди прочих, кетоконазол, итраконазол, вориконазол, ритонавир, саквинавир, телитромицин, позаконазол и нефазодон), необходимо снизить дозу панобиностата до 10 мг.

У пациентов с нарушениями функции печени, одновременно получающих терапию лекарственными препаратами - сильными ингибиторами изофермента CYP3A4, следует избегать применения панобиностата из-за недостаточности клинических данных.

Пациентов следует предупредить о необходимости избегать употребления плодов карамболы, гранатов или гранатового сока, грейпфрутов или грейпфрутового сока, которые способны

ингибировать изоферменты 3А цитохрома Р450 и могут увеличивать биодоступность панобиностата.

Лекарственные препараты, способные снижать концентрацию панобиностата в плазме крови

При участии изофермента CYP3A4 метаболизируется примерно 40% панобиностата. В клинических исследованиях у пациентов с множественной миеломой экспозиция панобиностата в случае его применения одновременно с дексаметазоном (дозозависимым слабым/умеренным индуктором изофермента CYP3A4) снижалась приблизительно на 20%. Выраженный эффект сильных индукторов способен снижать эффективность панобиностата, по этой причине препарат не следует применять одновременно с сильными индукторами изофермента CYP3A4 (включая, среди прочих, авасимиб, карбамазепин, митотан, фенобарбитал, фенитоин, рифабутин, рифампицин и *Зверобой продырявленный*).

Лекарственные препараты, концентрация которых в плазме крови может увеличиваться в присутствии панобиностата

Панобиностат увеличивал C_{max} и AUC декстрометорфана (субстрата изофермента CYP2D6) в 1,8 и 1,6 раз соответственно.

Следует избегать применения препарата Фаридак одновременно с чувствительными субстратами изофермента CYP2D6 (например, атомоксетином, десипирамином, декстрометорфаном, метопрололом, небивололом, перфеназином, толтеродином и венлафаксином) или с субстратами изофермента CYP2D6, имеющими узкий терапевтический диапазон (например, тиоридазин, пимозид). Если совместного применения с субстратами изофермента CYP2D6 избежать не удается, то необходимо регулярно обследовать пациентов для предотвращения развития нежелательных явлений.

Предполагаемые взаимодействия

Удлинение интервала QT

По данным доклинических и клинических исследований, панобиностат может удлинять интервал QT. Применять его одновременно с антиаритмическими средствами (включая, среди прочих, амиодарон, дизопирамид, прокаинамид, хинидин и соталол) и другими препаратами, способными удлинять интервал QT (включая, среди прочих, хлорохин, галофантрин, кларитромицин, метадон, моксифлоксацин, бепридил и пимозид), не рекомендуется. Противорвотные средства, способные удлинять интервал QT, такие как доласетрон, ондансетрон и трописетрон, следует применять с осторожностью.

Особые указания

Препарат Фаридак применяют в составе комбинированной терапии, поэтому перед тем, как начать терапию, необходимо ознакомиться с инструкциями по медицинскому применению бортезомиба и дексаметазона.

Снижение количества форменных элементов крови

У пациентов, получавших лечение препаратом Фаридак, отмечались неблагоприятные побочные реакции со стороны крови, в частности тромбоцитопения тяжелой степени, нейтропения и анемия (степени 3 и 4 по CTC), в связи с чем до начала применения препарата Фаридак и достаточно часто на фоне его применения следует проводить общий анализ крови (особенно перед каждой инъекцией бортезомиба).

До начала лечения количество тромбоцитов должно составлять $\geq 100*10^9$/л, а АЧН — $\geq 1,0*10^9$/л. До начала каждого цикла лечения число тромбоцитов должно составлять $\geq 100*10^9$/л.

В клиническом исследовании тромбоцитопения к началу следующего 21-дневного цикла обычно разрешалась, и количество тромбоцитов возвращалось к исходному уровню. Тромбоцитопении развивалась за 1 месяц терапии (среднее значение), а проходила — за 12 дней (среднее значение). У пациентов с тромбоцитопенией степени 3 по CTC (количество тромбоцитов $<50*10^9$/л, с кровотечением) может потребоваться временная отмена препарата Фаридак и/или последующее уменьшение его дозы. При наличии клинических показаний может потребоваться переливание тромбоцитарной массы.

Кровотечение

На фоне применения панобиностата отмечались случаи кровотечения. Кровотечение степени 3-4 по CTC было отмечено у 4,2% пациентов, в том числе и случаи кровотечения из ЖКТ и легочного кровотечения с летальным исходом. По этой причине врачам и пациентам следует знать о повышенном риске тромбоцитопении и возможного кровотечения, в особенности у пациентов с нарушениями свертываемости крови, получающими длительную терапию антикоагулянтами.

Инфекция

У пациентов, получавших препарат Фаридак, отмечались локализованные и системные инфекции, в том числе пневмония, другие бактериальные инфекции и инвазивные грибковые инфекции (например, аспергиллез или кандидоз), а также вирусные инфекции (например, гепатит В и простой герпес). Некоторые из этих инфекций (например, пневмония) были тяжелыми (например, вели к сепсису, дыхательной или полиорганной недостаточности) и

заканчивались летальными исходами. Нейтропения степени 3 и 4 была отмечена у 28% и 7% пациентов соответственно, при этом фебрильная нейтропения наблюдалась у 1% пациентов. Врачи и пациенты должны знать, что риск инфекции на фоне применения препарата Фаридак увеличивается.

У пациентов с активными инфекциями лечение препаратом Фаридак начинать не следует. До начала применения препарата Фаридак необходимо вылечить имеющиеся у пациента инфекционные заболевания. Во время лечения препаратом Фаридак следует контролировать состояние пациентов для выявления признаков и симптомов инфекций; в случае если диагностировано инфекционное заболевание, следует незамедлительно начать соответствующее лечение и рассмотреть возможность отмены терапии препаратом Фаридак.

В случае если диагностировано инвазивное инфекционное заболевание грибковой этиологии, следует отменить терапию препаратом Фаридак и начать соответствующее лечение.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

У пациентов, получавших препарат Фаридак, отмечались тяжелая тошнота, диарея, запор и рвота, которые иногда требовали применения противорвотных и противодиарейных препаратов. В ходе лечения следует периодически контролировать водно-электролитный баланс, в особенности содержание калия, магния и фосфора в сыворотке крови; в случае клинической необходимости эти показатели следует корректировать во избежание развития обезвоживания и нарушений водно-электролитного баланса.

Профилактические противорвотные средства следует применять по назначению врача в соответствии с клиническими рекомендациями. Противорвотные средства, способные удлинять интервал QT, такие как доласетрон, ондансетрон и трописетрон, следует применять с осторожностью.

При первых признаках кишечных колик, жидкого стула или диареи рекомендуется начать лечение противодиарейными препаратами или дополнительное лечение в соответствии с клиническими рекомендациями. При необходимости коррекции водно-электролитных нарушений следует провести заместительную инфузионную терапию. Следует с осторожностью применять лекарственные препараты, обладающие слабительными свойствами, из-за возможного усиления диареи. Пациентам следует проконсультироваться с лечащим врачом для решения вопроса о применении любых слабительных средств.

Изменения на ЭКГ

Панобиностат может увеличивать время реполяризации желудочков (удлинять интервал QT). В клиническом исследовании у пациентов, получавших препарат Фаридак в дозе 20 мг в

комбинации с бортезомибом и дексаметазоном, случаев удлинения интервала QTcF до значения >500 мс отмечено не было. Согласно объединенным клиническим данным от более, чем 500 пациентов, получавших панобиностат в качестве монотерапии по различным показаниям и в разных дозах, общая частота случаев удлинения интервала QTc степени 3 по CTC (QTcF >500 мс) составляла около 1%, а на фоне применения препарата в дозе 60 мг или выше — 5% и более; эпизодов желудочковой тахисистолической аритмии типа «пируэт» не наблюдалось. Дополнительный анализ показал, что со временем риск удлинения интервала QTc не увеличивается.

Применение препарата Фаридак возможно при длине интервала QTcF <480 мс.

До начала лечения и во время лечения необходимо контролировать содержание электролитов (например, калия, магния и фосфора) и проводить ЭКГ, в особенности у пациентов с тяжелыми побочными реакциями со стороны ЖКТ.

Препарат Фаридак следует с осторожностью применять у пациентов с удлинением интервала QT или с высоким риском удлинения интервала QT, в частности у пациентов:

- с синдромом удлинения интервала QT;
- с неконтролируемым или серьезным заболеванием сердца, в том числе недавно перенесенным инфарктом миокарда, хронической сердечной недостаточностью, нестабильной стенокардией или клинически значимой брадикардией.

Одновременно применять препараты, способные удлинять интервал QTc, не рекомендуется.

Гепатотоксичность

На фоне применения панобиностата отмечались случаи нарушения функции печени в виде преходящего повышения активности аминотрансфераз и концентрации общего билирубина в сыворотке крови.

Функцию печени необходимо контролировать до начала лечения и регулярно во время лечения. В случае если у пациента выявлены нарушения биохимических показателей функции печени, можно рассмотреть вопрос о коррекции дозы; при этом следует тщательно контролировать состояние пациента до тех пор, пока активность аминотрансфераз и концентрация общего билирубина в сыворотке крови не нормализуются или не вернутся к исходным значениям. У пациентов с нарушениями функции печени тяжелой степени применение панобиностата противопоказано из-за недостаточности клинических данных. Следует рассмотреть вопрос об изменении дозы бортезомиба.

Сильные индукторы изофермента CYP3A4

Сильные индукторы изофермента CYP3A4 снижают эффективность препарата, в связи с чем

следует избегать одновременного применения препаратов - сильных индукторов изофермента CYP3A4, в т.ч. карбамазепина, фенобарбитала, фенитоина, рифабутина, рифампицина и препаратов *Зверобоя продырявленного.*

Гипотиреоз

В одном из клинических исследований у некоторых пациентов (8 из 381) отмечены явления гипотиреоза, двоим из пациентов потребовалось лечение. Следует контролировать функцию щитовидной железы и гипофиза с определением концентрации соответствующих гормонов (например, свободного Т4 и ТСГ) по клиническим показаниям.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и/или механизмами

Препарат Фаридак может оказывать незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами и заниматься другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций, в связи с возможностью развития головокружения и других побочных эффектов, которые могут влиять на указанные способности.

Форма выпуска

Капсулы 10 мг, 15 мг, 20 мг.

По 6 капсул в блистер ПВХ/ПХТФЭ и алюминиевой фольги. По 1, 2 или 4 блистера вместе с инструкцией по медицинскому применению в картонную пачку.

Условия хранения

При температуре не выше 30 °С. Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года.

Препарат не следует применять после истечения срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Наименование и адрес юридического лица, на имя которого выдано регистрационное удостоверение

Новартис Фарма АГ; Лихтштрассе 35, 4056 Базель, Швейцария / Novartis Pharma AG; Lichtstrasse 35, 4056 Basel, Switzerland

Производитель

Новартис Фармасьютика С.А., Испания / Novartis Farmaceutica S.A., Spain

158 Ронда де Санта Мария, 08210 Барбера Дель Валлес, Барселона, Испания / Ronda de Santa Maria, 158 08210 Barbera Del Valles, Barcelona, Spain

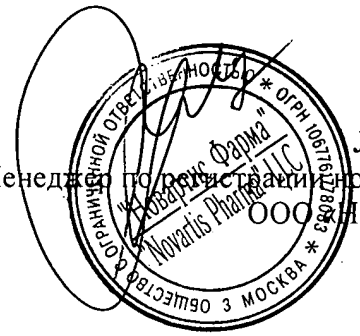
Получить дополнительную информацию о препарате, а также направить претензии и информацию о нежелательных явлениях можно по следующему адресу в России:

ООО «Новартис Фарма»

125315, г. Москва, Ленинградский проспект, дом 72, корпус 3

тел. (495) 967 12 70;

факс (495) 967 12 68.



Лахтанова А.И.
Менеджер по регистрации новых препаратов
ООО «Новартис Фарма»