МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-003731-291116
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

# ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

**ФАРИДАК**

Капсулы, 10 мг, 15 мг, 20 мг

Новартис Фармасьютика С.А., Испания

Изменение № 1

Дата внесения изменения «29»1116 20 г.

| Старая редакция | Новая редакция |
|---|---|
| **ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**<br>*Механизм действия*<br>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. | **ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**<br>*Механизм действия*<br>Панобиностат, производное гидроксамовой кислоты, является **мощным ингибитором деацетилаз классов I и II с противоопухолевой активностью.**<br><br>**Ингибиторы деацетилаз** — новый класс противоопухолевых препаратов, которые направленно воздействуют на эпигенетические изменения в клетках, посредством **модулирования экспрессии генов. Гистоновые деацетилазы катализируют удаление ацетильной группы от лизиновых отрезков гистонов и некоторых негистоновых белков. Ингибирование активности деацетилаз приводит к увеличению ацетилирования гистоновых белков, эпигенетической перестройке, что влечет за собой** |

| Старая редакция | Новая редакция |
| --- | --- |
| | **релаксацию хроматина, и далее - активацию транскрипции. *In vitro* панобиностат ингибирует пролиферацию различных линий опухолевых клеток в низких наномолярных концентрациях. Кроме того, в исследованиях эффективности *in vivo*, где наблюдалось уменьшение опухолевой массы после терапии панобиностатом, отмечено увеличение количества ацетилированных гистонов в опухолевых тканях, полученных из ксенотрансплантатов от мышей. Панобиностат в большей степени проявляет цитотоксические свойства относительно опухолевых клеток по сравнению с нормальными клетками.** |
| 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. | 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 | Также панобиностат ингибирует HDAC6, что приводит к **деградации** белка HSP90, деплеции онко-протеинов и **ингибированию онкогенного** 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 |

| Старая редакция | Новая редакция |
|---|---|
| существенное воздействие на клетки множественной миеломы. | существенное воздействие на клетки множественной миеломы. |
| ***Фармакодинамика*** | ***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. | Терапия опухолевых клеток панобиностатом приводит к дозозависимому увеличению **ацетилирования** гистонов H3 и H4 в исследованиях *in vitro* и с участием животных моделей, демонстрируя высокое таргетное ингибирование. Также **в присутствии панобиностата** происходит **активация промотера p21** (гена-супрессора опухоли p21CDKNIA, ингибитора циклин-зависимой киназы 1/p21), ключевого медиатора угнетения **фазы G1 клеточного цикла** и дифференцировки. **В целом, ингибирование деацетилаз может в конечном счете приводить к блокировке клеточного цикла, апоптозу, угнетению клеточной подвижности и инвазии, угнетению ангиогенеза, клеточной пролиферации и выживаемости клеток.** |
| ***Фармакокинетика*** | ***Фармакокинетика*** |
| *Всасывание* | *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 | Панобиностат быстро и почти полностью всасывается; у пациентов со злокачественными новообразованиями поздней стадии время достижения максимальной концентрации ($T_{max}$) в плазме крови составляет 2 часа после приема внутрь. Абсолютная биодоступность панобиностата после приема внутрь составляет около 21%. После перорального применения |

| Старая редакция | Новая редакция |
|---|---|
| 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. | фармакокинетика панобиностата линейно зависит от дозы в диапазоне доз от 10-30 мг. При этом **при применении высоких доз площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) увеличивается менее, чем пропорционально дозе.** |
| 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. | Суммарная экспозиция панобиностата и межиндивидуальная вариабельность не зависят от **приема препарата вместе с пищей без**; при этом максимальная концентрация ($C_{max}$) в случае приема препарата с пищей (с нормальным, и высоким содержанием жиров) уменьшается на <45%, а $T_{max}$ увеличивается на 1,5-2,5 часа. Поскольку **одновременный прием с пищей** не влияет на суммарную биодоступность (AUC), у пациентов со злокачественными новообразованиями панобиностат можно применять вне зависимости от приема пищи. |
| *Распределение* | *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. | 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. | По данным фармакокинетического анализа объём распределения **панобиностата** в равновесном состоянии приблизительно равен 1000 литров. |

| Старая редакция | Новая редакция |
|---|---|
| *Метаболизм*<br>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.<br>Панобиностат составляет 6-9% циркулирующего в плазме крови вещества. Фармакологическая активность панобиностата, по-видимому, определяется неизмененным веществом.<br>*Выведение*<br>У пациентов, однократно принимавших внутрь панобиностат, от 29 до 51% введенной радиоактивной метки выводилось почками, а от 44 до 77% — через кишечник.<br><br>В неизмененном виде <2,5% принятой дозы панобиностата выводилось почками, и <3,5% - через кишечник. Оставшаяся метка приходилась на метаболиты. Кажущийся | *Метаболизм*<br>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% **введенной дозы**. Основную роль в окислительном метаболизме панобиностата играет изофермент цитохрома P450 3A4 (CYP3A4); роль изоферментов CYP2D6 и 2C19 в его метаболизме потенциально незначительна.<br>Панобиностат составляет 6-9% циркулирующего в плазме крови вещества. Фармакологическая активность панобиностата, по-видимому, определяется неизмененным веществом.<br>*Выведение*<br>У пациентов, однократно принимавших внутрь панобиностат, **меченный радиоактивной меткой,** от 29 до 51% введенной радиоактивной метки выводилось почками, а от 44 до 77% — через кишечник.<br>В неизмененном виде <2,5% принятой дозы панобиностата выводилось почками, и <3,5% - через кишечник. Оставшаяся метка приходилась на метаболиты. Кажущийся |

| Старая редакция | Новая редакция |
|---|---|
| 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. | 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*** | ***Фармакокинетика в особых клинических случаях*** |
| *Пациенты старше 65 лет* | *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. | По объединенным данным исследований монотерапии **панобиностатом** у пациентов 65 лет или **моложе** и у пациентов старше 65 лет экспозиция панобиностата в плазме крови в диапазоне доз 10-80 мг была примерно одинаковой. |
| *Пациенты моложе 18 лет* | *Пациенты **младше** 18 лет* |
| Применение панобиностата у пациентов данной категории не изучали. | Применение панобиностата у пациентов данной категории не **изучено**. |
| *Пациенты с нарушениями функции печени* | *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. | У пациентов с нарушениями функции печени легкой и средней **степени** тяжести экспозиция панобиностата в плазме крови увеличивалась на 43% и 105% соответственно. У пациентов с нарушениями функции печени тяжелой степени применение панобиностата не **изучено**. |
| *Пациенты с нарушениями функции почек* | *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. | У пациентов с нарушениями функции почек легкой, умеренной или тяжелой **степени** (на основании исходного значения клиренса креатинина) экспозиция панобиностата в плазме крови не увеличивалась. |

| Старая редакция | Новая редакция |
|---|---|
| **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ**<br>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. | **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ**<br>Препарат Фаридак, **являющийся ингибитором гистоновых деацетилаз,** 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. |
| **ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ**<br>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, | **ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ**<br>***Беременность***<br>**Применение препарата при беременности и в период грудного вскармливания противопоказано. Перед началом применения препарата у пациенток с сохраненным репродуктивным потенциалом рекомендовано получить результат теста на беременность. В случае наступления беременности на фоне лечения препаратом, пациентку необходимо предупредить о риске для плода.**<br>***Резюме рисков***<br>По данным **доклинических** исследований у, применение препарата Фаридак у беременных женщин с большой вероятностью увеличивает риск гибели плода и возникновения пороков развития скелета. |

| Старая редакция | Новая редакция |
| --- | --- |
| принимающие панобиностат, должны использовать высокоэффективные методы контрацепции в течение периода лечения и спустя месяц после применения последней дозы препарата. | **Клинических исследований по применению препарата Фаридак во время беременности у человека не проводилось. В исследованиях у животных панобиностат проявлял эмбриофетальную токсичность и тератогенные свойства (включая низкий вес при рождении, гибель плода, пороки развития плода, аномалии скелета и пороки развития внутренних органов, увеличение частоты пре- и постимплантационных потерь). У животных под воздействием панобиностата в пренатальном периоде в концентрациях, ниже или сопоставимых с таковыми при применении максимальной рекомендованной терапевтической дозы для человека, отмечалось увеличение частоты возникновения пороков развития.** |
| 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 | |

| Старая редакция | Новая редакция |
| --- | --- |
| или умеренным индуктором изофермента CYP3A4, а также других изоферментов и белков-переносчиков, следует принимать во внимание риск уменьшения эффективности пероральных контрацептивов.<br>Неизвестно, снижает ли панобиностат эффективность пероральных контрацептивов, поэтому женщинам необходимо дополнительно использовать барьерные методы контрацепции.<br>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.<br><br>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.<br>По данным доклинических исследований, препарат Фаридак может отрицательно влиять на мужскую фертильность. | *Лактация*<br>**Неизвестно, проникает ли панобиностат в грудное молоко у человека. Данных о влиянии панобиностата на детей, получающих грудное молоко, а также о влиянии на продукцию грудного молока, нет. Поскольку у младенцев, получающих грудное молоко, панобиностат может вызывать серьезные неблагоприятные побочные реакции, грудное вскармливание следует прекратить.** |

| Старая редакция | Новая редакция |
|---|---|
| **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ** | **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ** |
| Лечение препаратом Фаридак должен начинать врач, имеющий опыт применения противоопухолевых препаратов. | Лечение препаратом Фаридак должен **проводить 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). | 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. **Начальный этап терапии состоит из 8 циклов. При наличии клинической эффективности следует провести еще 8 циклов лечения**.<br><br>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. | Препарат Фаридак следует применять внутрь 1 раз в сутки, **ежедневно** в одно и то же время **не зависимо от приема пищи; капсулы проглатывают** целиком, запивая водой. |
| 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. | Капсулы препарата Фаридак не следует вскрывать, разламывать или разжевывать. **При пропуске дозы ее принимают** позже, но не позднее чем через 12 часов после запланированного времени приема. В случае рвоты **не следует** 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 | Препарат Фаридак применяют в комбинации с бортезомибом и дексаметазоном, как указано в таблицах 1, 2 (перед началом терапии рекомендовано ознакомиться с |

| Старая редакция | Новая редакция |
| --- | --- |
| инструкциями по применению бортезомиба и дексаметазона, в частности, для оценки необходимости коррекции дозы бортезомиба и дексаметазона).<br>Рекомендуемая доза бортезомиба составляет 1,3 мг/м$^2$ в виде инъекции. Рекомендуемая доза дексаметазона составляет 20 мг внутрь, препарат применяется на полный желудок. | инструкциями по применению бортезомиба и дексаметазона, в частности, для оценки необходимости коррекции дозы бортезомиба и дексаметазона).<br>Рекомендуемая доза бортезомиба составляет 1,3 мг/м$^2$ в виде инъекции. Рекомендуемая доза дексаметазона составляет 20 мг внутрь, препарат **принимают** на полный желудок. |

**Старая редакция**

**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 $\geq 100*10^9$/л, а исходное абсолютное число нейтрофилов (АЧН) — $\geq 1,0*10^9$/л. В ходе лечения гематологические показатели необходимо регулярно контролировать, в особенности с целью раннего выявления

**Новая редакция**

**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 2. 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 контролю состояния***

*Клинический анализ крови с подсчетом форменных элементов:* данное исследование следует провести **перед началом** применения препарата Фаридак. Исходное число тромбоцитов должно составлять $\geq 100*10^9$/л, а исходное абсолютное число нейтрофилов (АЧН) — $\geq 1,0*10^9$/л. В ходе лечения гематологические показатели необходимо регулярно контролировать, в особенности с целью раннего выявления

| Старая редакция | Новая редакция |
|---|---|
| тромбоцитопении. До начала любого цикла лечения препаратом Фаридак в комбинации с бортезомибом и дексаметазоном число тромбоцитов должно составлять по ≥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. | тромбоцитопении. **Перед началом любого** цикла лечения препаратом Фаридак в комбинации с бортезомибом и дексаметазоном число тромбоцитов должно составлять ≥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. | *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. | ***Содержание** электролитов в крови:* содержание электролитов в крови, в особенности калия, магния и фосфора, следует **определить перед началом** лечения и периодически **контролировать** 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. | *Нарушения функции печени:* до начала лечения и в период его проведения необходимо **контролировать** функцию печени, особенно у пациентов с нарушениями функции печени. |

| Старая редакция | Новая редакция |
|---|---|
| *Контроль функции щитовидной железы*<br>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.<br>*Изменение дозы*<br>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.<br>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).<br><br>***Тромбоцитопения***<br>Необходимо определять количество тромбоцитов перед | *Контроль функции щитовидной железы*<br>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.<br>***Коррекция*** *дозы*<br>В зависимости от индивидуальной переносимости может потребоваться **коррекция** дозы и/или схемы применения препарата. **При развитии неблагоприятных побочных реакций решение о режиме дальнейшего лечения принимает врач, исходя из клинической картины.**<br>**При необходимости уменьшение дозы препарата проводят поэтапно, с «шагом» 5 мг (например, с 20 мг до 15 мг или с 15 мг до 10 мг). Суточную дозу 10 мг снижать не следует. На протяжении всего лечения следует придерживаться** одной и той же **схемы применения** (3-недельные циклы лечения).<br>***Тромбоцитопения***<br>Необходимо определять количество тромбоцитов перед |

| Старая редакция | Новая редакция |
| --- | --- |
| каждой инъекцией бортезомиба. | каждой инъекцией бортезомиба, **т.е. в 1-ый, 4-ый, 8-ой и 11-ый дни циклов 1-8 (см. таблицу 1), а в 1-ый и 8-ой дни циклов 9-16 (см. таблицу 2).** |
| 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 возникновении 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 **сниженной** дозе после **уменьшения выраженности** тромбоцитопении до степени ≤2 **(≥50*$10^9$/л). Следует пропустить дозу бортезомиба при развитии тромбоцитопении степени 3, сопровождающейся кровотечением, или тромбоцитопении степени 4. После пропуска одной дозы лечение бортезомибом следует возобновлять в той же дозе, в случае пропуска более одной дозы лечение бортезомибом возобновляют в дозе, сниженной на 1 уровень (см. таблицу 3).** |
| 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 | При наличии клинических показаний может потребоваться переливание тромбоцитарной массы. **В случае, если выраженность тромбоцитопении не уменьшается, несмотря на вышеуказанную коррекцию режима лечения,** |

<table>
<tr><th>Старая редакция</th><th>Новая редакция</th></tr>
<tr><td>пациенту требуются неоднократные переливания тромбоцитарной массы, рекомендовано оценить возможность отмены терапии. Также может потребоваться изменение дозы бортезомиба.</td><td>или в случае необходимости повторных переливаний тромбоцитарной массы, следует рассмотреть возможность отмены терапии.<br><br>Таблица 3. Рекомендации по коррекции режима дозирования при тромбоцитопении
<table>
<tr><th rowspan="2">Выраженности тромбоцитопении в день терапии</th><th rowspan="2">Коррекция стартовой дозы панобиностата</th><th rowspan="2">Доза панобиностата при уменьшении степени выраженности тромбоцитопении до степени ≤2 (≥50*10⁹/л)</th><th rowspan="2">Коррекция стартовой дозы бортезомиба</th><th colspan="2">Доза бортезомиба при уменьшении степени выраженности тромбоцитопении до степени ≤2 (≥50*10⁹/л)</th></tr>
<tr><th>Пропущена 1 доза</th><th>Пропущено более 1 дозы</th></tr>
<tr><td>Степень 3 (≤50*10⁹/л), сопровождающаяся кровотечением</td><td>Пропуск дозы</td><td>Возобновить в сниженной дозе</td><td>Пропуск дозы</td><td>Возобновить в той же дозе</td><td>Возобновить в сниженной дозе</td></tr>
<tr><td>Степень 4 (<25*10⁹/л)</td><td>Пропуск дозы</td><td>Возобновить в сниженной дозе</td><td>Пропуск дозы</td><td>Возобновить в той же дозе</td><td>Возобновить в сниженной дозе</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

## Старая редакция

***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 3. Рекомендации по изменению дозы в случае побочных реакций со стороны ЖКТ**

| **Неблаго-приятная побочная реакция** | **Степень выраженности 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 антидиарейных 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 антидиарейных 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 |

## Новая редакция

***Побочные реакции со стороны ЖКТ***

Побочные реакции со стороны ЖКТ на фоне применения препарата Фаридак возникают очень часто. **При развитии диареи, тошноты или рвоты может потребоваться временная отмена терапии препаратом или уменьшение дозы, см. таблицу 4.**

**Таблица 4. Рекомендации по коррекции дозы в случае побочных реакций со стороны ЖКТ**

| **Неблаго-приятная побочная реакция** | **Степень выраженности в день лечения** | **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 антидиарейных средств | **Пропуск дозы** | Возобновить в той же дозе | **Пропуск дозы** | Возобновить лечение в уменьшенной дозе или **уменьшить кратность применения до 1 раза в неделю с сохранением той же дозы** |
| | Степень 3 несмотря на применение антидиарейных средств | **Пропуск дозы** | Возобновить в уменьшенной дозе | **Пропуск дозы** | Возобновить лечение в уменьшенной дозе или **уменьшить кратность применения до 1 раза** |

| Старая редакция | | | | | | Новая редакция | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | | | | | | **в неделю с сохранением той же дозы** |
| | Степень 4 несмотря на применение антидиарейных средств | Окончательно отменить | | Окончательно отменить | | | Степень 4 несмотря на применение антидиарейных средств | Окончательно отменить | | Окончательно отменить | |
| При первых признаках кишечных колик, жидкого стула или диареи рекомендуется назначить пациенту противодиарейные средства. | | | | | | При первых признаках **кишечной колики**, жидкого стула или диареи **рекомендовано начать терапию противодиарейными средствами (например, лоперамидом)**. | | | | | |
| 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. | | | | | | В случае возникновения тошноты 3 степени тяжести или рвоты 3-4 степени тяжести, несмотря на применение противорвотных средств, следует отменить лечение панобиностатом. Лечение **возобновляют** 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. | | | | | | Профилактические противорвотные средства (например, гранисетрон, прохлорперезин) следует применять по **решению** врача и в соответствии с принятыми клиническими рекомендациями. | | | | | |
| ***Нейтропения*** | | | | | | ***Нейтропения*** | | | | | |
| Нейтропения может потребовать временного или постоянного | | | | | | Нейтропения может потребовать временного или постоянного | | | | | |

**Старая редакция**

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°С) | 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.

**Новая редакция**

снижения дозы. Инструкции по временной отмене и снижению дозы препарата Фаридак **и бортезомиба** приведены в **таблице 5**.

**Таблица 5 Рекомендации по изменению дозы в случае нейтропении**

| **Степень нейтропении в день терапии** | **Изменение начальной дозы панобиностата** | **Доза панобиностата после уменьшения степени выраженности нейтропении до степени 2 (<1,5-1,0*10$^9$/л)** | **Изменение начальной дозы бортезомиба** | **Доза бортезомиба при уменьшении степени выраженности нейтропении до степени 2 (<1,5-1,0*10$^9$/л)** |
|---|---|---|---|---|
| Нейтропения степени 3 (<1,0-0,5*10$^9$/л) | **Пропуск дозы** | Возобновить лечение в той же дозе | **Пропуск дозы** | 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°С) | **Пропуск дозы** | Возобновить лечение в уменьшенной дозе | **Пропуск дозы** | Возобновить лечение в той же дозе |

В случае **развития** нейтропении 3 или 4 степени **врачу следует** рассмотреть возможность применения факторов роста **в соответствии с принятыми клиническими рекомендациями (например, гранулоцитарного**

| Старая редакция | Новая редакция |
| --- | --- |
| | **колониестимулирующего фактора 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. | Вопрос об окончательной отмене препарата следует рассмотреть, если **степень тяжести нейтропении не уменьшается** несмотря на изменение дозы и/или добавление колониестимулирующих факторов и/или в случае возникновения тяжелых вторичных инфекций. |
| ***Удлинение интервала QTc*** | ***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. | **При наличии удлинения интервала QT до начала терапии препаратом** (исходная длина интервала QTcF ≥480 мс), начало лечения следует отложить до **момента уменьшения длины интервала** QTcF до значения <480 мс. Кроме того, **перед началом** 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: | 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; | - 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 | - в случае **нормализации длины** интервала QT в течение 7 дней лечение возобновляют в той же дозе, если явление возникло впервые; в случае **повторно возникшего удлинения** |

| Старая редакция | Новая редакция |
| --- | --- |
| QT удлинился повторно);<br>- если в течение 7 дней длина интервала QT не нормализовалась, препарат следует отменить;<br>- если длина интервала QTcF превысила 500 мс, препарат Фаридак следует окончательно отменить.<br>***Другие неблагоприятные побочные реакции***<br>Для пациентов, у которых возникают тяжелые неблагоприятные побочные реакции, отличные от тромбоцитопении, нейтропении, удлинения интервала QTc или нарушений со стороны желудочно-кишечного тракта, рекомендуется:<br>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;<br>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.<br>***Пациенты особых категорий***<br>*Пациенты с нарушением функции почек*<br>У пациентов с онкологическими заболеваниями и нарушениями функции почек от легкой до тяжелой степеней | лечение возобновляют в уменьшенной дозе;<br>- если в течение 7 дней длина интервала QT не нормализовалась, **лечение** следует **приостановить**;<br>- если длина интервала QTcF превысила 500 мс, препарат Фаридак следует окончательно отменить.<br>***Другие неблагоприятные побочные реакции***<br>**При возникновении иных тяжелых нежелательных реакций, отличных от тромбоцитопении, нейтропении, удлинения интервала QTc или нарушений со стороны желудочно-кишечного тракта, рекомендовано:**<br>- 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;<br>- 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.<br>***Пациенты особых категорий***<br>*Пациенты с нарушением функции почек*<br>У пациентов с онкологическими заболеваниями и **нарушением** функции почек от легкой до тяжелой **степени** |

| Старая редакция | Новая редакция |
| --- | --- |
| 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.<br>*Пациенты с нарушениями функции печени*<br>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.<br><br>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.<br>Применение препарата у пациентов с нарушением функции | 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 **изучено**.<br>*Пациенты с нарушениями функции печени*<br>Клиническое исследование у пациентов с нарушениями функции печени показало, что экспозиция панобиностата у пациентов с нарушениями функции печени легкой и средней **степени** тяжести увеличивается на 43% (1,4-кратное увеличение) и 105% (2-кратное увеличение) соответственно. **У пациентов с нарушением функции печени слабой степени терапию препаратом следует начинать с уменьшенной дозы 15 мг.**<br>**Терапию препаратом** Фаридак у пациентов с нарушениями функции печени средней степени тяжести следует **начинать с уменьшенной дозы** 10 мг. **Возможное повышение** дозы с 10 мг до 15 мг **следует проводить,** исходя из **переносимости терапии под контролем** функции печени. Следует чаще контролировать показатели функции печени у пациентов данной категории, особенно при увеличении дозы. Следует рассмотреть вопрос об изменении дозы бортезомиба.<br>Применение препарата у пациентов с нарушением функции |

**Старая редакция**

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 аминотрансферазы) | 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 | Снижение дозы бортезомиба до 0,7 мг/м$^2$ в течение первого цикла. Повышение дозы до 1,0 мг/м$^2$ или снижение до |

**Новая редакция**

печени тяжелой степени противопоказано.

**Таблица 6. Рекомендованное изменение начальной дозы для пациентов с нарушениями функции печени**

| Степень тяжести нарушения функции печени | Билирубин | Глутамат-оксалоацетат-трансаминаза (аспартат аминотрансферазы, АСТ) | Изменение начальной дозы панобиностата | Изменение начальной дозы бортезомиба |
|---|---|---|---|---|
| Легкая | ≤1,0×верхняя граница нормы (ВГН) | > ВГН | **Снижение дозы панобиностата до 15 мг в течение первого цикла терапии. Рассмотреть возможность увеличения дозы до 20 мг в последующие циклы в зависимости от переносимости терапии** | **Не требуется** |
| | >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. **Рассмотреть возможность увеличения** | Снижение дозы бортезомиба до 0,7 мг/м$^2$ в течение первого цикла. Повышение дозы до 1,0 мг/м$^2$ или снижение до |

| Старая редакция | | | | | Новая редакция | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | производитьс я исходя из переносимос ти пациентом | 0,5 мг/м$^2$ должно производитьс я исходя из переносимос ти пациентом | | | | **дозы до 15 мг в последующи е циклы в зависимости от переносимос ти терапии** | 0,5 мг/м$^2$ должно производитьс я исходя из переносимос ти **терапии** |

*Сильные ингибиторы изофермента CYP3A4*

Следует снизить дозу препарата до 10 мг у пациентов, получающих одновременно терапию препаратами, являющимися сильными ингибиторами изофермента CYP3A4 и/или Р-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,

*Сильные ингибиторы изофермента CYP3A4*

Следует снизить дозу препарата до 10 мг у пациентов, получающих одновременно терапию препаратами, являющимися сильными ингибиторами изофермента CYP3A4 и/или Р-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,

| Старая редакция | Новая редакция |
|---|---|
| следует тщательно наблюдать пациента с учетом возможности дальнейшего уменьшения дозы или полной отмены терапии по клиническим показаниям.<br>*Применение у детей и подростков в возрасте до 18 лет*<br>Применение препарата у пациентов данной категории противопоказано в связи с отсутствием данных по безопасности и эффективности.<br>*Применение у пациентов старше 65 лет*<br>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.<br>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. | следует тщательно наблюдать пациента с учетом возможности дальнейшего уменьшения дозы или полной отмены терапии по клиническим показаниям.<br>*Применение у детей и подростков в возрасте до 18 лет*<br>Применение препарата у пациентов данной категории противопоказано в связи с отсутствием данных по безопасности и эффективности.<br>*Применение у пациентов старше 65 лет*<br>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.<br>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 **в течение первого цикла**, при хорошей переносимости **доза** может быть увеличена до 20 мг **во втором цикле**. 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. |

| Старая редакция | Новая редакция |
|---|---|
| **Особые указания**<br>Препарат Фаридак применяют в составе комбинированной терапии, поэтому перед тем, как начать терапию, необходимо ознакомиться с инструкциями по медицинскому применению бортезомиба и дексаметазона.<br>*Снижение количества форменных элементов крови*<br>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).<br>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.<br>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 — | **Особые указания**<br>Препарат Фаридак применяют в составе комбинированной терапии, **в связи с чем перед началом терапии** необходимо ознакомиться с инструкциями по медицинскому применению бортезомиба и дексаметазона.<br>*Снижение количества форменных элементов крови*<br>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 **перед началом** применения препарата Фаридак и достаточно часто на фоне его применения следует проводить общий анализ крови (особенно перед каждой инъекцией бортезомиба).<br>**Перед началом** лечения количество тромбоцитов должно составлять $\geq 100*10^9$/л, а АЧН — $\geq 1,0*10^9$/л. **Перед началом** каждого цикла лечения число тромбоцитов должно составлять $\geq 100*10^9$/л.<br>В клиническом исследовании тромбоцитопения, **как правило, разрешалась** к началу **последующего** 21-дневного цикла, количество тромбоцитов возвращалось к исходному. **Медиана времени до развития тромбоцитопении 3 и 4 степени составляла один месяц, медиана** |

| Старая редакция | Новая редакция |
| --- | --- |
| за 12 дней (среднее значение). | **времени разрешения данных состояний составляла 12 дней**. |
| 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. | 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* | *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. | 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* | *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, | У пациентов, получавших препарат Фаридак, отмечались локализованные и системные инфекции, в том числе пневмония, другие бактериальные инфекции и инвазивные грибковые инфекции, **такие как** аспергиллез или кандидоз, а также вирусные инфекции**, в том числе** гепатит В и простой герпес. Некоторые из этих инфекций (например, |

| Старая редакция | Новая редакция |
|---|---|
| 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. | 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. | 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 **пациента** 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. | В случае если диагностировано инвазивное инфекционное заболевание грибковой этиологии, следует отменить терапию препаратом Фаридак и начать соответствующее лечение. |
| *Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта* | *Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта* |
| У пациентов, получавших препарат Фаридак, отмечались тяжелая тошнота, диарея, запор и | У пациентов, получавших препарат Фаридак, отмечались тяжелая тошнота, диарея, запор и |

| Старая редакция | Новая редакция |
| --- | --- |
| 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.<br>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.<br>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 | 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.<br>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.<br>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 |

| Старая редакция | Новая редакция |
|---|---|
| решения вопроса о применении любых слабительных средств. | решения вопроса о применении любых слабительных средств. |
| *Изменения на ЭКГ* | *Изменения на ЭКГ* |
| Панобиностат может увеличивать время реполяризации желудочков (удлинять интервал QT). | 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. | 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 монотерапии по различным показаниям в **различных** 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. | 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 | **Перед началом терапии** и во время лечения необходимо контролировать содержание электролитов **в сыворотке крови** (например, калия, магния и фосфора) и проводить ЭКГ, в особенности у пациентов с |

| Старая редакция | Новая редакция |
|---|---|
| реакциями со стороны ЖКТ.<br><br>Препарат Фаридак следует с осторожностью применять у пациентов с удлинением интервала QT или с высоким риском удлинения интервала QT, в частности у пациентов:<br>- с синдромом удлинения интервала QT;<br>- с неконтролируемым или серьезным заболеванием сердца, в том числе недавно перенесенным инфарктом миокарда, хронической сердечной недостаточностью, нестабильной стенокардией или клинически значимой брадикардией.<br>Одновременно применять препараты, способные удлинять интервал QTc, не рекомендуется.<br>*Гепатотоксичность*<br>На фоне применения панобиностата отмечались случаи нарушения функции печени в виде преходящего повышения активности аминотрансфераз и концентрации общего билирубина в сыворотке крови.<br>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 | тяжелыми побочными реакциями со стороны ЖКТ.<br>Препарат Фаридак следует с осторожностью применять у пациентов с удлинением интервала QT или с высоким риском удлинения интервала QT, в частности у пациентов:<br>- с синдромом удлинения интервала QT;<br>- с неконтролируемым или серьезным заболеванием сердца, в том числе недавно перенесенным инфарктом миокарда, хронической сердечной недостаточностью, нестабильной стенокардией или клинически значимой брадикардией.<br>**Не рекомендовано одновременное применение препаратов, способных удлинять интервал QT.**<br>*Гепатотоксичность*<br>На фоне применения панобиностата отмечались случаи нарушения функции печени в виде преходящего повышения активности аминотрансфераз и концентрации общего билирубина в сыворотке крови.<br>Функцию печени необходимо контролировать до начала терапии и регулярно во время лечения. **При выявлении отклонений** биохимических показателей функции печени **от нормы, следует учесть возможность** коррекции дозы; при этом следует тщательно контролировать состояние пациента до тех |

| Старая редакция | Новая редакция |
| --- | --- |
| 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.<br>*Сильные индукторы изофермента CYP3A4*<br>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.*<br>*Гипотиреоз*<br>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. | 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 **в связи с отсутствием** клинических данных. Следует **учесть возможность коррекции** дозы бортезомиба.<br>*Сильные индукторы изофермента CYP3A4*<br>Сильные индукторы изофермента CYP3A4 **могут снижать** 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.*<br>*Гипотиреоз*<br>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 **ТТГ**) по клиническим показаниям.<br>***Пациенты пожилого возраста***<br>**Следует чаще контролировать состояние пациентов в возрасте старше 65 лет, особенно касательно развития** |

| Старая редакция | Новая редакция |
| --- | --- |
| | **тромбоцитопении и нежелательных явлений со стороны пищеварительной системы.**<br>**У пациентов 75 лет и старше в зависимости от общего состояния и сопутствующей патологии следует рассмотреть возможность коррекции начальной дозы или режима применения отдельных компонентов комбинированной терапии.**<br>***Контрацепция, влияние на фертильность***<br>**По данным доклинических исследований, препарат Фаридак может отрицательно влиять на мужскую фертильность.**<br>**Так как препарат оказывает цитостатическое/цитотоксическое действие, панобиностат может влиять на качество спермы в период применения препарата. При половых контактах мужчинам, получающим лечение препаратом, и их половым партнерам (беременным или женщинам с сохраненным репродуктивным потенциалом) необходимо использовать презерватив в течение всего периода лечения мужчины и спустя 6 месяцев после окончания терапии с целью предотвращения зачатия или неблагоприятного воздействия на развивающийся эмбрион/плод.**<br>**Следует информировать пациенток с сохраненным репродуктивным** |

| Старая редакция | Новая редакция |
| --- | --- |
| | **потенциалом о неблагоприятном влиянии препарата на развивающийся плод, выявленном в исследованиях у животных.**<br>**Женщинам с сохраненным репродуктивным потенциалом, принимающим панобиностат, необходимо использовать высокоэффективные методы контрацепции (при правильном и длительном использовании которых частота наступления беременности составляет <1%) в течение периода лечения и спустя 3 месяца после применения последней дозы препарата.**<br>**Женщинам с сохраненным репродуктивным потенциалом, чей половой партнер получает лечение препаратом, следует использовать высокоэффективные методы контрацепции в течение всего периода лечения мужчины и спустя 6 месяцев после окончания лечения.**<br>**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.**<br>**Неизвестно, снижает ли панобиностат эффективность пероральных** |

| Старая редакция | Новая редакция |
|---|---|
| | **контрацептивов, в связи с чем женщинам необходимо дополнительно использовать барьерные методы контрацепции.** |

**Стародубова М.В.**

Менеджер отдела регулирования
обращения лекарственных средств
ООО «Новартис Фарма»