

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Золинза, 100 мг, капсулы

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: вориноостат.

Каждая капсула содержит 100 мг вориноостата.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Капсулы.

Твердые желатиновые непрозрачные капсулы белого цвета (размер 3) с черной надписью «568» и белой надписью на черном фоне «100 mg». Содержимое капсул: порошок от белого до светло-оранжевого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**

Препарат Золинза показан для лечения кожной Т-клеточной лимфомы, которая прогрессирует, персистирует или рецидивирует, несмотря на проведенную системную терапию.

4.2. Режим дозирования и способ примененияРежим дозирования

Рекомендуемая доза препарата Золинза составляет 400 мг один раз в сутки.

В случае возникновения непереносимости дозу можно снизить до 300 мг один раз в сутки в течение 5 последовательных дней в неделю.

Лечение проводят до достижения полного контроля заболевания (отсутствие признаков дальнейшего прогрессирования) или до появления признаков непереносимой токсичности.

Особые группы пациентов*Пациенты с нарушением функции печени*

Переносимая суточная доза вориноостата для пациентов с легкой и средней степенью печеночной недостаточности составила 300 мг и 200 мг соответственно.

Пациенты пожилого возраста

По данным клинических исследований эффективность и безопасность препарата Золинза у пожилых пациентов (≥ 65 лет) была сравнима с таковыми у молодых (< 65 лет).

Возрастной коррекции дозы не требуется.

Дети

Безопасность и эффективность препарата Золинза у детей не изучена.

Способ применения

Препарат следует принимать внутрь во время еды. Капсулы не вскрывать, проглатывать целиком.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к вориностату или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Тяжелая степень печеночной недостаточности.
- Детский возраст до 18 лет.
- Беременность и период грудного вскармливания.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

- Печеночная недостаточность легкой и средней степени тяжести.
- Тромбоэмболии в анамнезе.
- Исходные тошнота, рвота и диарея (должны быть устранены до начала лечения).
- Диабет и риск развития диабета.
- Тромбоцитопения и анемия.

Особые указания

Следует избегать контакта содержимого капсулы с кожей и слизистыми оболочками. При контакте тщательно смыть порошок водой.

Нарушения со стороны органов желудочно-кишечного тракта

При развитии во время терапии нарушений со стороны органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), включая тошноту, рвоту и диарею (см. раздел «4.8. Нежелательные реакции»), может потребоваться назначение противорвотных и противодиарейных средств. Для профилактики обезвоживания и поддержания электролитного баланса рекомендуется проводить регидратацию и восполнение электролитов. При наличии у пациента исходных тошноты, рвоты и диареи их необходимо устранить до начала лечения препаратом Золинза.

Изменения гематологических параметров

Терапия препаратом Золинза может сопровождаться развитием дозозависимых тромбоцитопении и анемии. Если во время лечения препаратом Золинза происходит существенное снижение количества тромбоцитов и/или уровня гемоглобина (см. раздел «Изменения лабораторных параметров»), следует уменьшить дозу препарата или временно прекратить лечение.

Сосудистые нарушения

Во время лечения возможно развитие таких осложнений, как эмболия легочной артерии и тромбоз глубоких вен (см. раздел «4.8. Нежелательные реакции»). Необходимо тщательное наблюдение за пациентами, особенно с отягощенным анамнезом, для своевременного выявления симптомов эмболии легочной артерии и тромбоза глубоких вен.

Нарушения функции печени

Исследование препарата Золинза у 42 пациентов с другими онкологическими заболеваниями (не кожной Т-клеточной лимфомой) и печеночной недостаточностью, показало, что принимать препарат пациентам с легкой и средней степенью печеночной недостаточности необходимо с осторожностью (см. раздел «5.2. Фармакокинетические свойства» и «4.3. Противопоказания»).

Гипергликемия

Следует проводить мониторинг плазменной концентрации глюкозы, особенно у пациентов с уже имеющимся сахарным диабетом или риском развития сахарного диабета (см. раздел «Изменения лабораторных параметров» и «5.2. Фармакокинетические свойства»). Может потребоваться назначение диеты и/или гипогликемической терапии.

Изменения лабораторных параметров

Следует проводить тщательный мониторинг параметров клинического и биохимического анализа крови, включая концентрации электролитов плазмы (калий, магний, кальций), глюкозы и креатинина, не реже 1 раза в 2 недели в первые 2 месяца лечения, впоследствии — ежемесячно. Гипокалиемия и гипомагниемия должны быть скорректированы до начала применения препарата Золинза. Также необходимо контролировать содержание калия и магния у пациентов с тошнотой, рвотой, диареей, обезвоживанием и нарушениями со стороны сердечно-сосудистой системы.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Антикоагулянты — производные кумарина

При одновременном приеме препарата Золинза и кумариновых антикоагулянтов в редких случаях у пациентов наблюдали удлинение протромбинового времени и увеличение МНО (международного нормализованного отношения). При необходимости одновременного лечения препаратом Золинза и производными кумарина рекомендуется проводить тщательный мониторинг параметров свертываемости крови.

Другие ингибиторы гистон-деацетилаз

Не следует назначать препарат Золинза одновременно с другими ингибиторами гистон-деацетилаз (в частности, с вальпроевой кислотой) ввиду возможного суммирования побочных эффектов, характерных для этого класса препаратов. При одновременном лечении препаратом Золинза и вальпроевой кислотой наблюдали развитие выраженной (4 степени) тромбоцитопении с желудочно-кишечным кровотечением и анемией.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и дополнительные фармакокинетические данные

Воринонстат подавляет участвующие в метаболизме других лекарств микросомальные изоферменты системы цитохрома CYP только в высоких концентрациях ($PK_{50} > 75$ мкмоль/л). Изучение экспрессии генов в гепатоцитах человека выявило потенциальную возможность подавления активности изоферментов CYP2C9 и CYP3A4 воринонстатом в концентрациях ≥ 10 мкмоль/л, т.е. концентрациях, превышающих фармакологические. Следовательно, в клинической практике влияние вориноната на фармакокинетику других лекарственных препаратов не ожидается. Поскольку изоферменты системы цитохрома CYP не участвуют в метаболических превращениях препарата, не ожидаются межлекарственные взаимодействия при одновременном назначении вориноната с препаратами, подавляющими или индуцирующими изоферменты системы цитохрома CYP. Однако формальных исследований по изучению межлекарственных взаимодействий с воринонстатом не проводили.

Исследования *in vitro* показали, что воринонстат не является субстратом человеческого Р-гликопротеина (Р-гп). Кроме того, воринонстат не обладает ингибирующим воздействием на транспорт винбластина опосредованный Р-гп (маркера Р-гп субстрата) в концентрациях до 100 мкМ. Таким образом, воринонстат скорее всего не будет ингибировать Р-гп в фармакологически активной концентрации 2 мкМ (C_{max}) у человека.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Не проводилось адекватно контролируемых исследований препарата Золинза у беременных. Женщинам детородного возраста следует избегать беременности во время лечения препаратом Золинза. Если необходимость в лечении препаратом Золинза возникает в период беременности или если беременность наступает во время лечения, пациентка должна быть осведомлена о потенциальном вреде лечения для плода. Женщинам репродуктивного возраста следует использовать эффективные методы контрацепции во время лечения и в течение как минимум 6 месяцев после приема последней дозы препарата. Мужчинам, имеющим сексуальных партнеров-женщин

репродуктивного возраста, следует использовать эффективные методы контрацепции во время лечения и в течение как минимум 3 месяцев после приема последней дозы препарата.

Лактация

Отсутствуют данные о секреции препарата в грудное молоко. Учитывая, что в грудное молоко секретируется большинство лекарственных препаратов и что препарат Золинза может вызвать побочные эффекты у младенца, грудное вскармливание во время лечения препаратом Золинза не рекомендуется.

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

Нет информации, позволяющей предположить возможное негативное влияние препарата Золинза на способность управления автомобилем или сложными механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Безопасность препарата Золинза оценивалась у 111 пациентов с кожной Т-клеточной лимфомой в двух клинических исследованиях. 86 пациентов принимали препарат в дозе 400 мг один раз в сутки.

Характерные нежелательные реакции, связанные с приемом препарата Золинза в режиме 400 мг один раз в сутки могут быть объединены в 4 группы симптомо-комплексов: симптомы со стороны органов желудочно-кишечного тракта (диарея, тошнота, анорексия, снижение массы тела, рвота, запор, снижение аппетита), общие симптомы (повышенная утомляемость, озноб), гематологические нарушения (тромбоцитопения, анемия) и расстройство вкусовых ощущений (дисгевзия, сухость во рту).

Нежелательные явления 3–5 степени тяжести наблюдались для следующих из перечисленных ниже явлений: тромбоцитопения (5,8%), анемия (2,3%), анорексия (2,3%), снижение аппетита (1,2%), тошнота (3,5%), мышечные спазмы (2,3%), повышенная утомляемость (2,3%), озноб (1,2%) и снижение массы тела (1,2%). Ни одно из нежелательных явлений не имело 5 степени тяжести.

Профиль нежелательных явлений у пациентов, получавших другие дозы препарата, был аналогичным. Частота выраженных тромбоцитопении, анемии и чувства усталости была повышенной при лечении дозами препарата Золинза свыше 400 мг в режиме один раз в сутки.

Табличное резюме нежелательных реакций

Наблюдаемые очень часто ($\geq 1/10$) нежелательные явления (клинические и лабораторные) у пациентов с кожной Т-клеточной лимфомой, принимавших препарат в дозе 400 мг один раз в сутки, указаны ниже.

Системно-органный класс	Частота	Нежелательная реакция
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Очень часто	Тромбоцитопения, анемия
Нарушения метаболизма и питания	Очень часто	Анорексия, снижение аппетита
Нарушения со стороны нервной системы	Очень часто	Дисгевзия, головокружение, головная боль
Нарушения со стороны сосудов	Очень часто	Периферические отеки
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Часто	Кашель, инфекции верхних дыхательных путей
Желудочно-кишечные нарушения	Очень часто	Диарея, тошнота, сухость во рту, рвота, запор
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Очень часто	Алопеция, кожный зуд
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	Очень часто	Мышечные спазмы
Общие нарушения и реакции в месте введения	Очень часто	Повышенная утомляемость, озноб
	Часто	Повышение температуры тела
Лабораторные и инструментальные данные	Очень часто	Снижение массы тела, увеличение плазменной концентрации креатинина

Серьезные нежелательные реакции

В клинических исследованиях у пациентов с кожной Т-клеточной лимфомой наблюдали следующие связанные с лечением серьезные нежелательные реакции (вне зависимости от принимаемой дозы препарата).

Частые ($> 1/100$ и $< 1/10$), нечастые ($> 1/1000$ и $< 1/100$).

Системно-органный класс	Частота	Нежелательная реакция
Инфекции и инвазии	Нечасто	Стрептококковая бактериемия

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Часто	Тромбоцитопения, анемия
Нарушения метаболизма и питания	Часто	Дегидратация
Нарушения со стороны нервной системы	Нечасто	Ишемический инсульт, обморок
Нарушения со стороны сосудов	Нечасто	Тромбоз глубоких вен, снижение артериального давления
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Часто	Эмболия ветвей легочной артерии
Желудочно-кишечные нарушения	Нечасто	Диарея, желудочно-кишечные кровотечения, тошнота, рвота
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Нечасто	Ишемия печени
Общие нарушения и реакции в месте введения	Нечасто	Боль в груди, смерть (неизвестной этиологии), пирексия

Описание отдельных нежелательных реакций

Прекращение лечения

Из подгруппы пациентов с кожной Т-клеточной лимфомой, принимавших препарат Золинза в режиме 400 мг один раз в сутки, 10,5% пациентов прекратили лечение в связи со связанными с лечением нежелательными реакциями, в частности, анемией, ангионевротическим отеком, астенией, болью в груди, тромбозом глубоких вен, ишемическим инсультом, летаргией, эмболией ветвей легочной артерии, поражением кожи и летальным исходом.

Изменение дозы

В подгруппе пациентов с кожной Т-клеточной лимфомой, принимавших препарат Золинза в режиме 400 мг один раз в сутки, 10,5% пациентов потребовалось снизить дозу препарата Золинза в связи с нежелательными явлениями, в частности, увеличением плазменной концентрации креатинина, снижением аппетита, гипокалиемией, лейкопенией, нейтропенией, тромбоцитопенией и рвотой. Средняя продолжительность времени до появления первого побочного эффекта, повлекшего за собой снижение дозы препарата, составила 42 дня (от 17 до 263 дней).

Лабораторные и инструментальные данные

Отклонения лабораторных параметров наблюдали у 86 пациентов, принимавших препарат в суточной дозе 400 мг, и у одного пациента, принимавшего препарат в суточной дозе 350 мг.

Увеличение плазменной концентрации глюкозы наблюдали у 69% пациентов с кожной Т-клеточной лимфомой, при этом выраженные изменения (3 степени) наблюдались только у 5 пациентов. Связь гипергликемии с проводимым лечением установлена у 4,7% пациентов с кожной Т-клеточной лимфомой, принимавших препарат в суточной дозе 400 мг.

Транзиторное невыраженное увеличение плазменной концентрации креатинина наблюдалось у 47,1% пациентов с кожной Т-клеточной лимфомой.

Протеинурия наблюдалась у 51,4% (у 38 пациентов из 74) обследованных пациентов.

Клиническая значимость протеинурии не установлена.

Дегидратация

Исходя из имевших место в клинических исследованиях случаев дегидратации, рассматриваемых как серьезную, связанную с лечением нежелательную реакцию, пациентам рекомендовали соблюдать питьевой режим — не менее 2 литров жидкости в день для обеспечения адекватной гидратации. После введения рекомендации в действие частота эпизодов дегидратации снизилась.

Прочие особые популяции

Побочное действие у пациентов с другими онкологическими (не кожной Т-клеточной лимфомой) заболеваниями

В клинических исследованиях участвовали пациенты с солидными опухолями или другими онкогематологическими заболеваниями (не кожной Т-клеточной лимфомой), принимавшие препарат Золинза в качестве монотерапии или в комбинации с другими противоопухолевыми препаратами. Связанные с лечением нежелательные реакции в этой группе пациентов были в целом сравнимы с профилем нежелательных реакций, наблюдаемых у пациентов с кожной Т-клеточной лимфомой. Частота отдельных нежелательных реакций в группе пациентов с не кожной Т-клеточной лимфомой была выше. Наблюдаемые только в группе пациентов с солидными опухолями и другими онкогематологическими заболеваниями связанные с лечением нежелательные реакции включали единичные эпизоды: нечеткость зрения и слуха, дисфагию, астению, боль в животе, дивертикулит, гипонатриемию, немелкоклеточный рак легкого, кровотечение из опухоли, синдром Гийена-Барре, почечную недостаточность, задержку мочи, кашель, кровохарканье, эпизоды повышения артериального давления и васкулиты.

У некоторых пациентов в восстановительный период после операций на кишечнике наблюдалось нарушение процесса заживления анастомоза. В связи с этим следует соблюдать осторожность при применении препарата Золинза в периоперационный период, если пациенту требуется операция на кишечнике.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

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

Россия

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

Уполномоченная организация: Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Телефон: +7 (800) 550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

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

4.9. Передозировка

Симптомы

Специальной информации по лечению передозировки препаратом Золинза нет.

В проведенных клинических исследованиях были испытаны следующие максимальные суточные дозы препарата: 600 мг (один раз в сутки), 800 мг (по 400 мг два раза в сутки) и 900 мг (по 300 мг три раза в сутки). У пациентов, превысивших рекомендованную в исследовании дозу (но не превысивших максимальные испытанные дозы), не наблюдали никаких побочных эффектов.

Фармакологические эффекты препарата могут присутствовать после выведения препарата из крови (т.е. наблюдаться при нулевых значениях плазменной концентрации активного вориностата). Данных об эффективности диализа вориностата нет.

Лечение

В случае передозировки необходимо начать стандартные поддерживающие мероприятия: удаление невсосавшегося препарата из желудочно-кишечного тракта, наблюдение за показателями жизнедеятельности и назначение (при необходимости) поддерживающей терапии.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Противоопухолевые средства; другие противоопухолевые средства; ингибиторы гистондеацетилаз (HDAC).

Код АТХ: L01XH01

Механизм действия, фармакодинамические эффекты

Вориноостат является мощным ингибитором гистон-деацетилаз (HDAC) — HDAC1, HDAC2 и HDAC3 (Класс I), а также HDAC6 (класс II) ($PK_{50} < 86$ нмоль/л). Эти ферменты катализируют отщепление ацетильной группы от лизиновых остатков белков, в том числе гистонов и белков-факторов транскрипции. Противоопухолевая активность вориноостата обусловлена подавлением активности HDAC с последующим накоплением ацетилированных белков, включая гистоны. Ацетилирование гистонов вызывает транскрипционную активацию генов, в том числе генов-супрессоров опухолей. Их экспрессия, в свою очередь, индуцирует дифференцировку или апоптоз клеток и подавление опухолевого роста. Концентрация вориноостата, вызывающая аккумуляцию ацетилированных гистонов, также обуславливает остановку клеточного цикла, дифференцировку или апоптоз видоизмененных клеток.

По данным исследований на клеточных культурах вориноостат индуцирует апоптоз у большого числа видоизмененных (опухолевых) клеток. На культурах опухолевых клеток вориноостат продемонстрировал дополнительную или синергичную активность при совместном использовании с другими видами противоопухолевой терапии, включая лучевую терапию и химиотерапию ингибиторами киназ, цитотоксическими препаратами и индукторами дифференцировки клеток. *In vivo* вориноостат продемонстрировал противоопухолевую активность на широком диапазоне моделей рака у грызунов, включая модели ксенотрансплантатов злокачественных опухолей простаты, молочной железы и толстой кишки человека.

5.2. Фармакокинетические свойства

Всасывание

После однократного перорального приема вориноостата в дозе 400 мг одновременно с жирной пищей пациентами с рефрактерными или рецидивирующими распространенными опухолями средние значения $\pm$ стандартное отклонение площади под кривой «концентрация – время» (AUC), максимальной плазменной концентрации препарата (C_{max}) и медианы (диапазона) времени достижения максимальной концентрации (T_{max}) составили $5,5 \pm 1,8$ мкмоль/л $\times$ час, $1,2 \pm 0,62$ мкмоль/л и 4 (2–10) ч соответственно.

После однократного перорального приема препарата в дозе 400 мг натощак средние значения AUC, $C_{\max}$ и медианы $T_{\max}$ составили $4,2 \pm 1,9$ мкмоль/л $\times$ час, $1,2 \pm 0,35$ мкмоль/л и 1,5 (0,5–10) ч соответственно. Таким образом, одновременный прием вориноста с жирной пищей сопровождается увеличением (на 33%) всасывания и незначительным снижением скорости всасывания (задержка наступления $T_{\max}$ на 2,5 ч) по сравнению с приемом препарата натощак. В целом предполагается, что эти незначительные отклонения фармакокинетических параметров не имеют клинической значимости.

При пероральном многократном приеме вориноста в дозе 400 мг одновременно с пищей значения AUC, $C_{\max}$ и медианы $T_{\max}$ в равновесном состоянии составили $6,0 \pm 2,0$ мкмоль/л $\cdot$ ч, $1,2 \pm 0,53$ мкмоль/л и 4 (0,5–14) ч соответственно.

Распределение

В диапазоне плазменных концентраций от 0,5 до 50 мкг/мл примерно 71% вориноста связывается с белками плазмы.

Вориностат быстро проходит через плацентарный барьер у крыс и кроликов при введении в суточных дозах 15 мг/кг и 150 мг/кг соответственно (что соответствует меньшему значению экспозиции, чем у человека по данным AUC₀₋₂₄) с достижением трансплацентарного равновесия примерно в течение 30 мин после введения.

Метаболизм

Основными путями метаболизма вориноста являются реакции глюкуронизации и гидролиза с последующим β -окислением. Были измерены плазменные концентрации двух метаболитов — *O*-глюкуронида вориноста и 4-анилино-4-оксобутановой кислоты. Оба метаболита фармакологически неактивны. По сравнению с вориностатом, в равновесном состоянии экспозиция *O*-глюкуронида вориноста и 4-анилино-4-оксобутановой кислоты в сыворотке крови превышает экспозицию вориноста примерно в 4 и 13 раз соответственно.

Проведенные исследования *in vitro* на микросомах печени человека указывают на незначительную биотрансформацию препарата ферментами системы цитохрома P450 (CYP).

Выведение

Вориностат преимущественно метаболизируется в печени. Почками выводится в неизменном виде менее 1% введенной дозы. Следовательно, почечная экскреция практически не влияет на выведение препарата из организма. По достижении равновесного состояния в моче обнаруживали два фармакологически неактивных метаболита вориноста — *O*-глюкуронид вориноста в количестве $16 \pm 5,8\%$ от

введенной дозы вориностата и 4-анилино-4-оксобутановую кислоту в количестве

$36 \pm 8,6\%$ от введенной дозы вориностата. Таким образом, количество обнаруживаемых в моче неизмененного вориностата и двух указанных метаболитов составило в среднем $52 \pm 13,3\%$ от принятой дозы вориностата. Период полувыведения вориностата и О-глюкуронида составил около 2,0 ч, а период полувыведения 4-анилино-4-оксобутановой кислоты — примерно 11 ч.

Фармакокинетика у особых групп пациентов

По данным анализа ограниченного объема данных пол, раса и возраст пациентов не оказывали клинически значимого влияния на фармакокинетические параметры вориностата.

Пациенты с печеночной недостаточностью

Вориностат противопоказан к применению у пациентов с тяжелой степенью печеночной недостаточности. У пациентов с печеночной недостаточностью легкой и средней степени препарат необходимо применять с осторожностью. Эти рекомендации основаны на данных фармакокинетических исследований у пациентов с легкой (общий билирубин выше верхнего предела нормы ($> 1,0-1,5$) или общий билирубин ниже или соответствует верхнему пределу нормы и активность аспартатаминотрансферазы выше верхнего предела нормы), средней (общий билирубин в $1,5-3$ раза выше верхнего предела нормы) и тяжелой (общий билирубин более чем в 3 раза выше верхнего предела нормы) степенями печеночной недостаточности. Эти исследования предполагают, что у пациентов с тяжелой степенью печеночной недостаточности после приема вориностата риск дозозависимой токсичности выше, чем у пациентов без нарушений функции печени, (даже при приеме сниженной дозы препарата).

Переносимая суточная доза вориностата для пациентов с легкой и средней степенью печеночной недостаточности составляет 300 мг и 200 мг соответственно.

В целом из исследований исключили пациентов с тяжелой степенью печеночной недостаточности. Однако есть ограниченное число пациентов с печеночной недостаточностью средней степени, которые были включены в клинические исследования. Не обнаружено клинически значимого различия в развитии побочных эффектов, связанных с функцией печени, у пациентов с печеночными нарушениями в анамнезе по сравнению с пациентами без таковых.

Пациенты с почечной недостаточностью

Фармакокинетические параметры вориностата у пациентов с почечной недостаточностью не изучены. Следует отметить, что почечная экскреция не влияет на выведение вориностата из организма.

Дети

Фармакокинетические параметры вориностата у детей и подростков до 18 лет не изучены.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Содержимое капсулы:

целлюлоза микрокристаллическая

кроскармеллоза натрия

магния стеарат

Оболочка капсулы

Титана диоксид (E171)

желатин

Чернила:

Опакод черный (Opacode Black) S-1-17822: шеллака глазури 45% раствор в этаноле, краситель железа оксид черный, бутанол, изопропанол, пропиленгликоль, аммония гидроксид 28%

или

Опакод черный (Opacode Black) S-1-17823: шеллака глазури 45% раствор в этаноле, краситель железа оксид черный, бутанол, изопропанол, пропиленгликоль, аммония гидроксид 28%.

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3 Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 30°C.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 120 капсул во флакон из полиэтилена высокой плотности, запаянный защитной мембраной и закрытый пластмассовой крышкой с устройством против вскрытия флакона детьми.

По 1 флакону вместе с инструкцией по применению в картонную пачку. Может присутствовать контроль вскрытия упаковки.

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

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Нидерланды

Мерк Шарп и Доум Б.В.

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem, the Netherlands

7.1 Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Россия

ООО «МСД Фармасьютикалс»

ул. Тимура Фрунзе, д. 11, стр. 1

г. Москва, Россия, 119021

тел.: (495) 916-71-00

факс: (495) 916-70-94

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(002671)-(РГ-RU)

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации: 03 июля 2023

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Золинза доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <https://eec.eaeunion.org>.