

Фаридак — Farydak

(панобиностат)

Рецидивирующая и/или рефрактерная множественная миелома после проведения не менее 2 предыдущих линий терапии, включая бортезомиб и иммуномодулирующий препарат.

Владелец регистрационного удостоверения:

NOVARTIS PHARMA, AG (Швейцария)

Произведено:

NOVARTIS FARMACEUTICA, S.A. (Испания)

Код АТХ: L01XX42 (Panobinostat)

Активное вещество:
панобиностат (panobinostat) Rec.INN зарегистрированное ВОЗ

Лекарственные формы

Капс. 10 мг: 6, 12 или 24 шт. рег. №: ЛП-003731 от 14.07.16 — Действующее
Капс. 15 мг: 6, 12 или 24 шт. рег. №: ЛП-003731 от 14.07.16 — Действующее
Капс. 20 мг: 6, 12 или 24 шт. рег. №: ЛП-003731 от 14.07.16 — Действующее

Форма выпуска, упаковка и состав

препарата Фаридак

Капсулы твердые непрозрачные №3, светло-зеленого цвета, с радиальной маркировкой «LBH 10 mg» на крышечке черными чернилами и двумя радиальными полосами на корпусе черными чернилами; содержимое капсул: порошок белого или почти белого цвета.

	1 капс.
панобиностата лактат безводный	12.576 мг
что соответствует содержанию панобиностата	10 мг

Вспомогательные вещества: маннитол — 46.224 мг, целлюлоза микрокристаллическая — 45 мг, крахмал кукурузный прежелатинизированный — 15 мг, магния стеарат — 1.2 мг.

Состав оболочки капсулы: желатин — q.s. до 100%, титана диоксид (E171) — 1.1129%, краситель бриллиантовый голубой (E133) — 0.0134%, краситель железа оксид желтый (E172) — 0.3005%, чернила черные.

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

- 6 шт. — блистеры из алюминия/ПВХ (1) — пачки картонные.
- 6 шт. — блистеры из алюминия/ПВХ (2) — пачки картонные.
- 6 шт. — блистеры из алюминия/ПВХ (4) — пачки картонные.

Капсулы твердые непрозрачные №1,оранжевого цвета, с радиальной маркировкой «LBH 15 mg» на крышечке черными чернилами и двумя радиальными полосами на корпусе черными чернилами; содержимое капсул: порошок белого или почти белого цвета.

	1 капс.
панобиностат лактат безводный	18.864 мг
что соответствует содержанию панобиностата	15 мг

Вспомогательные вещества: маннитол — 69.336 мг, целлюлоза микрокристаллическая — 67.5 мг, крахмал кукурузный прежелатинизированный — 22.5 мг, магния стеарат — 1.8 мг.

Состав оболочки капсулы: желатин — q.s. до 100%, титана диоксид (E171) — 0.7816%, краситель железа оксид желтый (E172) — 0.9471%, краситель железа оксид красный (E172) — 0.3163%, чернила черные.

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

6 шт. — блистеры из алюминия/ПВХ (1) — пачки картонные.

6 шт. — блистеры из алюминия/ПВХ (2) — пачки картонные.

6 шт. — блистеры из алюминия/ПВХ (4) — пачки картонные.

Капсулы твердые непрозрачные №1, красного цвета, с радиальной маркировкой «LBH 20 mg» на крышечке черными чернилами и двумя радиальными полосами на корпусе черными чернилами; содержимое капсул: порошок белого или почти белого цвета.

	1 капс.
панобиностат лактат безводный	25.152 мг
что соответствует содержанию панобиностата	20 мг

Вспомогательные вещества: маннитол — 92.448 мг, целлюлоза микрокристаллическая — 90 мг, крахмал кукурузный прежелатинизированный — 30 мг, магния стеарат — 2.4 мг.

Состав оболочки капсулы: желатин — q.s. до 100%, титана диоксид (E171) — 1.6146%, краситель железа оксид красный (E172) — 1.6333%, чернила черные.

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

6 шт. — блистеры из алюминия/ПВХ (1) — пачки картонные.

6 шт. — блистеры из алюминия/ПВХ (2) — пачки картонные.

6 шт. — блистеры из алюминия/ПВХ (4) — пачки картонные.

Фармако-терапевтическая группа: Противоопухолевое средство

Фармакологическое действие

Противоопухолевое средство, производное гидроксамовой кислоты, ингибитор деацетилаз (ДАЦ). Обладает 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 (HSP90) и альфа тубулин. В исследованиях *in vitro* показано, что панобиностат в низкой наномолярной концентрации подавляет пролиферацию линейных опухолевых клеток. В исследованиях *in vivo* показано, что панобиностат обладает противоопухолевой активностью у пациентов с множественной миеломой как препарат монотерапии, так и в сочетании с препаратами стандартной терапии.

Также панобиностат ингибирует HDAC6, что приводит к уничтожению белка HSP90, деплеции онкопротеинов и снижению онкогенного сигнала. Ингибирование HDAC6 панобиностатом также приводит к разрушению агрегатов, что предполагает синергизм в комбинации с бортезомибом, ингибирующим протеасому. Таким образом, воздействие на оба патогенетических звена оказывает существенное воздействие на клетки множественной миеломы.

Воздействие панобиностата на опухолевые клетки приводит к дозозависимому увеличению ацетилиции гистонов H3 и H4 в исследованиях *in vitro* и *in vivo*, демонстрируя высокое таргетное ингибирование. Также панобиностат запускает повышение экспрессии гена-супрессора опухоли p21CDKN1A (ингибитор циклинзависимой киназы 1/p21), ключевого медиатора угнетения и дифференцировки G1.

Фармакокинетика

После приема внутрь панобиностат быстро и почти полностью всасывается из ЖКТ; у пациентов со злокачественными новообразованиями поздней стадии время достижения C_{max} (T_{max}) в плазме крови составляет 2 ч. Абсолютная биодоступность панобиностата после приема внутрь составляет около 21%. После перорального применения фармакокинетика

панобиностата линейно зависит от дозы в диапазоне доз от 10-30 мг. При этом AUC увеличивается менее пропорционально с возрастанием дозы.

Суммарная экспозиция панобиностата и межиндивидуальная вариабельность экспозиции не зависят от того, применяется препарат вместе с пищей или отдельно; при этом $C_{\max}$ в случае приема панобиностата вместе с пищей (и с нормальным, и с высоким содержанием жиров) уменьшается на <45%, а $T_{\max}$ увеличивается на 1.5-2.5 ч. Связывание с белками плазмы у человека составляет около 90%. In vitro доля панобиностата, содержащегося в эритроцитах, составляет 0.60 и не зависит от концентрации.

По данным фармакокинетического анализа V_d в равновесном состоянии панобиностата приблизительно равен 1000 л.

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 CYP3A4; роль изоферментов CYP2D6 и CYP2C19 в его метаболизме потенциально незначительна.

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

У пациентов, однократно принимавших внутрь панобиностат, от 29 до 51% введенной радиоактивной метки выводилось почками, а от 44 до 77% — через кишечник. В неизмененном виде <2.5% принятой дозы панобиностата выводилось почками, и <3.5% — через кишечник. Оставшаяся метка приходилась на метаболиты. Кажущийся почечный клиренс (CL_r/F) панобиностата составлял от 2.4 до 5.5 л/ч. По данным фармакокинетических исследований у человека, конечный период полувыведения панобиностата составляет около 37 ч.

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.

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.

Показания активных веществ препарата Фаридак

Рецидивирующая и/или рефрактерная множественная миелома после проведения не менее 2 предыдущих линий терапии, включая бортезомиб и иммуномодулирующий препарат.

Режим дозирования

Способ применения и режим дозирования конкретного препарата зависят от его формы выпуска и других факторов. Оптимальный режим дозирования определяет врач. Следует строго соблюдать соответствие используемой лекарственной формы конкретного препарата показаниям к применению и режиму дозирования.

Для приема внутрь.

Применяют по схеме в комбинации с бортезомибом (в виде инъекции) и дексаметазоном (внутрь).

Разовая доза 20 мг.

В зависимости от индивидуальной переносимости может потребоваться изменение дозы и/или схемы применения панобиностата.

Побочное действие

Инфекционные и паразитарные заболевания: очень часто — инфекции

верхних дыхательных путей, пневмония; часто — септический шок, инфекции мочевыводящих путей, вирусные инфекции, герпес полости рта, колит, вызванный *Clostridium difficile*, средний отит, флегмона, сепсис, гастроэнтерит, инфекции нижних отделов дыхательных путей, кандидоз; нечасто — пневмония грибковой этиологии, гепатит В, аспергиллез.

Со стороны системы кроветворения: очень часто — панцитопения, тромбоцитопения, анемия, лейкопения, нейтропения, лимфопения.

Со стороны эндокринной системы: очень часто — снижение массы тела; часто — гипотиреоз.

Со стороны обмена веществ: очень часто — снижение аппетита, гипофосфатемия, гипокалиемия, гипонатриемия; часто — обезвоживание, задержка жидкости, гипергликемия, гипоальбуминемия, гиперурикемия, гипокальциемия, гипомагниемия

Нарушения психики: очень часто — бессонница.

Со стороны нервной системы: очень часто — головокружение, головная боль; часто — внутричерепное кровоизлияние, обморок, тремор, дисгевзия.

Со стороны органа зрения: часто — конъюнктивальное кровоизлияние.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: очень часто — снижение артериального давления; часто — повышение артериального давления, гематома, ортостатическая гипотензия, брадикардия, мерцательная аритмия, синусовая тахикардия, тахикардия, сердцебиение, удлинение интервала QT на ЭКГ; нечасто — геморрагический шок, инфаркт миокарда.

Со стороны дыхательной системы: очень часто — кашель, одышка; часто — дыхательная недостаточность, хрипы в легких, стридор, носовое кровотечение; нечасто — легочное кровотечение, кровохарканье.

Со стороны пищеварительной системы: очень часто — диарея, тошнота, рвота, боль в области живота, диспепсия; часто — желудочно-кишечное кровотечение, кровь в кале, гастрит, хейлит, вздутие живота, сухость во рту, метеоризм; нечасто — колит, рвота с кровью, боль в желудке и кишечнике.

Со стороны печени и желчевыводящих путей: часто — нарушение функции

печени, гипербилирубинемия, повышение активности АЛТ, АСТ в сыворотке крови, повышение активности ЩФ в сыворотке крови.

Со стороны кожи и подкожных тканей: часто — поражения кожи, сыпь, эритема; нечасто — петехии.

Со стороны костно-мышечной системы: часто — опухание суставов.

Со стороны мочевыделительной системы: часто — почечная недостаточность, гематурия, недержание мочи, повышение концентрации креатинина в сыворотке крови, повышение концентрации мочевины в сыворотке крови, снижение СКФ.

Общие реакции: очень часто — утомляемость, периферический отек, лихорадка, астения; часто — озноб, недомогание.

Противопоказания к применению

Повышенная чувствительность к панобиноостату, активный инфекционный процесс, нарушение функции печени тяжелой степени, терминальная стадия хронической почечной недостаточности, в т.ч. у пациентов, находящихся на гемодиализе или проходящих процедуру гемодиализа; беременность, период грудного вскармливания; детский возраст до 18 лет.

С осторожностью: пациенты с нарушениями свертываемости крови, получающими длительную терапию антикоагулянтами, с тяжелыми побочными реакциями со стороны ЖКТ, с удлинением интервала QT_c, либо у пациентов с высокой вероятностью удлинения интервала QT; при одновременном применении противорвотных средств, таких как доласетрон, ондансетрон и трописетрон; пациенты в возрасте старше 65 лет, нарушения функции печени средней степени тяжести.

Применение при беременности и кормлении грудью

Противопоказано применение при беременности и в период грудного вскармливания.

Применение при нарушениях функции печени

С осторожностью: нарушения функции печени средней степени тяжести

Применение у детей

Препарат противопоказан для применения у детей и подростков в возрасте до 18 лет

Особые указания

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

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

До начала лечения количество тромбоцитов должно составлять $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$, а АЧН $\geq 1.0 \times 10^9/\text{л}$. До начала каждого цикла лечения число тромбоцитов должно составлять $> 100 \times 10^9/\text{л}$. У пациентов с тромбоцитопенией степени 3 по СТС (количество тромбоцитов $< 50 \times 10^9/\text{л}$, с кровотечением) может потребоваться временная отмена панобиностата и/или последующее уменьшение его дозы. При наличии клинических показаний может потребоваться переливание тромбоцитарной массы.

Следует учитывать повышенный риск тромбоцитопении и возможного кровотечения, особенно у пациентов с нарушениями свертываемости крови, получающими длительную терапию антикоагулянтами.

У пациентов с активными инфекциями лечение панобиностатом начинать не

следует. До начала применения необходимо вылечить имеющиеся у пациента инфекционные заболевания. Во время лечения 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 панобиностата.

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

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

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

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

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

ЖКТ.

Панобиностат следует с осторожностью применять у пациентов с удлинением интервала QT или с высоким риском удлинения интервала QT, в частности у пациентов: с синдромом удлинения интервала QT; с неконтролируемым или серьезным заболеванием сердца, в том числе недавно перенесенным инфарктом миокарда, хронической сердечной недостаточностью, нестабильной стенокардией или клинически значимой брадикардией. Одновременно применять препараты, способные удлинять интервал QTс, не рекомендуется.

Функцию печени необходимо контролировать до начала лечения и регулярно во время лечения. В случае если у пациента выявлены нарушения биохимических показателей функции печени, можно рассмотреть вопрос о коррекции дозы; при этом следует тщательно контролировать состояние пациента до тех пор, пока активность аминотрансфераз и концентрация общего билирубина в сыворотке крови не нормализуются или не вернуться 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.

Следует контролировать функцию щитовидной железы и гипофиза с определением концентрации соответствующих гормонов (например, свободного T4 и ТСГ) по клиническим показаниям.

Влияние на способность к управлению транспортными средствами и механизмами

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

Лекарственное взаимодействие

Панобиностат метаболизируется главным образом при участии изоферментов CYP и других белков. Примерно 40% панобиностата метаболизируется при участии изофермента CYP3A4. Роль изоферментов CYP2D6 и 2C19 в метаболизме панобиностата, поэтому лекарственные препараты, способные влиять на активность изофермента CYP3A4, могут оказывать влияние на фармакокинетику панобиностата. Панобиностат является субстратом Р-гликопротеина.

В случае однократного применения панобиностата в дозе 20 мг одновременно с кетоконазолом, сильным ингибитором изофермента CYP3A, значения C_{max} и AUC панобиностата были соответственно в 1.6 и 1.8 раз выше, чем в случае применения панобиностата в качестве монотерапии. У пациентов, одновременно получающих терапию лекарственными препаратами — сильными ингибиторами изофермента CYP3A4 и/или Pgp (в т.ч. кетоконазол, итраконазол, вориконазол, ритонавир, саквинавир, телитромицин, позаконазол и нефазодон), необходимо снизить дозу панобиностата до 10 мг.

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

Пациентов следует предупредить о необходимости избегать употребления плодов карамболы, гранатов или гранатового сока, грейпфрутов или грейпфрутового сока, которые способны ингибировать изоферменты CYP3A и могут увеличивать биодоступность панобиностата.

В клинических исследованиях у пациентов с множественной миеломой экспозиция панобиностата в случае его применения одновременно с дексаметазоном (дозозависимым слабым/умеренным индуктором изофермента CYP3A4) снижалась приблизительно на 20%. Выраженный эффект сильных индукторов способен снижать эффективность панобиностата, по этой причине его не следует применять одновременно с сильными индукторами изофермента CYP3A4 (в т.ч. авасимиб, карбамазепин, митотан, фенobarбитал, фенитоин, рифабутин, рифампицин и зверобой).

продырявленный).

Панобиностат увеличивал $C_{\max}$ и AUC декстрометорфана (субстрата изофермента CYP2D6) в 1.8 и 1.6 раз соответственно.

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

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