

Золинза — Zolinza (вориностат)

Лечение кожной Т-клеточной лимфомы, которая прогрессирует, персистирует или рецидивирует, несмотря на проведенную системную терапию.

Владелец регистрационного удостоверения:

MERCK SHARP & DOHME, B.V. (Нидерланды)

Произведено:

PATHEON Inc.(Канада)

Первичная упаковка:

MERCK SHARP & DOHME, Corp. (США)

Вторичная упаковка и выпускающий контроль качества:

MERCK SHARP & DOHME, B.V. (Нидерланды)

Контакты для обращений:

МСД Фармасьютикалс ООО (Россия) **Код АТХ:** L01XX38 (Vorinostat) **Активное вещество:** вориностат (vorinostat) *Rec.INN зарегистрированное ВОЗ*

Лекарственная форма

• Золинза®	Капс. 100 мг: 120 шт. рег. №: ЛП-001458 от 25.01.12 — Бессрочно Дата перерегистрации: 06.02.17
------------	---

Форма выпуска, упаковка и состав препарата Золинза®

Капсулы твердые желатиновые, размер №3, непрозрачные, белого цвета, с черной надписью «568» и белой надписью на черном фоне «100 mg», содержимое капсул — порошок от белого до светло-оранжевого цвета.

	1 капс.
вориностат	100 мг

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая — 44.33 мг, кроскармеллоза натрия — 4.5 мг, магния стеарат — 1.17 мг.

Состав оболочки капсул: титана диоксид (E171) — 2.9079%, желатин — до 100%.

Состав чернил: опакод черный (Opacode Black) S-1-17822 (раствор глазури шеллака 45% в этаноле — 44.5%, краситель железа оксид черный — 23.4%, бутанол — 16.6%, изопропанол — 12.5%, пропиленгликоль — 2%, аммония гидроксид 28% — 1%) или опакод черный (Opacode Black) S-1-17823 (раствор глазури шеллака 45% в этаноле — 44.5%, краситель железа оксид черный — 23.4%, бутанол — 2.2%, изопропанол — 26.9%, пропиленгликоль — 2%, аммония гидроксид 28% — 1%).

120 шт. — флаконы из полиэтилена высокой плотности (1) — пачки картонные.

Клинико-фармакологическая группа: Противоопухолевый препарат

Фармако-терапевтическая группа: Противоопухолевое средство — ингибитор гистон-деацетилазы

Фармакологическое действие

Воринонат 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 ацетиловой группы от лизиновых остатков белков, в т.ч. гистонов и белков-факторов транскрипции. Противоопухолевая активность вориноната обусловлена подавлением активности HDAC с последующим накоплением ацетилированных белков, включая гистоны. Ацетилирование гистонов сопровождается транскрипционной активацией генов, в т.ч. генов-супрессоров опухолей, а их экспрессия, в свою очередь, индуцирует дифференцировку или апоптоз клеток и подавление опухолевого роста. Концентрация вориноната, вызывающая аккумуляцию ацетилированных гистонов, также обуславливает остановку клеточного цикла, дифференцировку или апоптоз видоизмененных клеток.

По данным исследований на клеточных культурах воринонат индуцирует апоптоз у большого числа видоизмененных (опухолевых) клеток. На культурах опухолевых клеток воринонат 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* воринонат продемонстрировал противоопухолевую активность на широком диапазоне моделей рака у грызунов, включая модели ксенотрансплантатов злокачественных опухолей простаты, молочной железы и толстой кишки человека.

Фармакокинетика

Всасывание

После однократного приема внутрь вориноната в дозе 400 мг одновременно с жирной пищей у пациентов с рефрактерными или рецидивирующими распространенными опухолями средние значения \pm стандартное отклонение AUC, C_{max} и медианы (диапазона) T_{max} составили 5.5 ± 1.8 мкмоль/лхч, 1.2 ± 0.62 мкмоль/л и 4 (2-10) ч соответственно. После однократного приема внутрь

препарата в дозе 400 мг натошак средние значения AUC, C_{\max} и медианы T_{\max} составили 4.2 ± 1.9 мкмоль/лхч, 1.2 ± 0.35 мкмоль/л и 1.5 (0.5-10) ч соответственно. Таким образом, одновременный прием вориностата 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 натошак. В целом, предполагается, что эти незначительные отклонения фармакокинетических параметров не имеют клинического значения.

При многократном приеме внутрь вориностата в дозе 400 мг одновременно с пищей значения AUC, C_{\max} и медианы T_{\max} в равновесном состоянии составили 6.0 ± 2.0 мкмоль/лхч, 1.2 ± 0.53 мкмоль/л и 4 (0.5-14) ч соответственно.

Распределение

В диапазоне плазменных концентраций от 0.5 до 50 мкг/мл связывание вориностата с белками плазмы составляет примерно 71%. Вориностат быстро проникает 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 AUC_{0-24}), с достижением трансплацентарного равновесия примерно через 30 мин после введения.

Метаболизм

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

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

Выведение

Воринонат преимущественно метаболизируется в печени. Почками выводится в неизмененном 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 вориноната — О-глюкуронид вориноната в количестве $16 \pm 5.8\%$ от введенной дозы вориноната и 4-анилино-4-оксобутановую кислоту в количестве $36 \pm 8.6\%$ от введенной дозы вориноната. Таким образом, количество обнаруживаемых в моче неизмененного вориноната и двух указанных метаболитов составило в среднем $52 \pm 13.3\%$ от принятой дозы вориноната. $T_{1/2}$ вориноната и О-глюкуронида составил около 2 ч, а $T_{1/2}$ 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 вориноната.

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

Пациенты с печеночной недостаточностью. Воринонат противопоказан к применению у пациентов с печеночной недостаточностью тяжелой степени. 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 ВГН ($>1-1.5$) или общий билирубин ниже или соответствует ВГН и активность АСТ выше ВГН), средней (общий билирубин в 1.5-3 раза выше ВГН) и тяжелой (общий билирубин более чем в 3 раза выше ВГН) степенью печеночной недостаточности. Эти исследования предполагают, что у пациентов с тяжелой степенью печеночной недостаточности после приема вориноната риск дозозависимой токсичности выше, чем у пациентов без нарушений функции печени (даже при приеме сниженной дозы препарата). Переносимая суточная доза вориноната для пациентов с легкой и средней степенью печеночной недостаточности

составляет 300 мг и 200 мг соответственно.

В целом, из исследования вориностата 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 препарата у пациентов с почечной недостаточностью не изучены. Следует отметить, что почечная экскреция не влияет на выведение вориностата из организма.

Показания препарата Золинза®

- лечение кожной Т-клеточной лимфомы, которая прогрессирует, персистирует или рецидивирует, несмотря на проведенную системную терапию.

Режим дозирования

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

Рекомендуемая доза препарата Золинза® составляет 400 мг 1 раз/сут.

В случае возникновения непереносимости дозу можно снизить до 300 мг 1 раз/сут в течение 5 последовательных дней в неделю.

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

Пациентам пожилого возраста коррекция дозы не требуется.

Переносимая суточная доза вориностата для **пациентов с легкой и**

средней степени печеночной недостаточности составляет 300 мг и 200 мг соответственно.

Побочное действие

Безопасность препарата Золинза® оценивалась у 111 пациентов с кожной Т-клеточной лимфомой в двух клинических исследованиях. 86 пациентов принимали препарат в дозе 400 мг 1 раз/сут.

Характерные нежелательные реакции, связанные с приемом препарата Золинза® в режиме 400 мг 1 раз/сут могут быть объединены в 4 группы симптомокомплексов: симптомы со стороны органов ЖКТ (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).

Наблюдаемые очень часто ($\geq 1/10$) нежелательные реакции (клинические и лабораторные), связанные с лечением препаратом Золинза®, у пациентов с кожной Т-клеточной лимфомой, принимавших препарат в дозе 400 мг 1 раз/сут, указаны ниже.

Со стороны системы кроветворения: очень часто — тромбоцитопения, анемия.

Со стороны обмена веществ: очень часто — анорексия, снижение аппетита.

Со стороны ЖКТ: очень часто — диарея, тошнота, сухость во рту, рвота, запор.

Со стороны кожи и подкожных тканей: очень часто — алопеция, кожный зуд.

Со стороны костно-мышечной системы: очень часто — мышечные спазмы.

Со стороны нервной системы: очень часто — дисгевзия, головокружение, головная боль.

Со стороны сосудов: очень часто — периферические отеки.

Со стороны дыхательной системы: часто — кашель, инфекции верхних дыхательных путей.

Общие реакции: очень часто — повышенная утомляемость, озноб; часто — повышение температуры тела.

Лабораторные и инструментальные данные: очень часто — уменьшение массы тела, увеличение плазменной концентрации креатинина.

Нежелательные реакции 3-5 степени тяжести наблюдались для следующих из перечисленных выше реакций: 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%), снижение массы тела (1.2%). Ни одна из нежелательных реакций не имела 5 степень тяжести.

Профиль нежелательных реакций у пациентов, получавших другие дозы препарата, был аналогичным. Частота выраженных тромбоцитопении, анемии и чувства усталости была повышенной при лечении препаратом Золинза® в дозах, превышающих 400 мг 1 раз/сут.

Серьезные нежелательные реакции

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

Определение категорий частоты нежелательных реакций: часто ($\geq 1/100$ и $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$ и $< 1/100$).

Инфекционные и паразитарные заболевания: нечасто — стрептококковая бактериемия.

Со стороны системы кроветворения: часто — тромбоцитопения, анемия.

Со стороны обмена веществ: часто — дегидратация.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: нечасто — тромбоз глубоких вен, снижение АД.

Со стороны дыхательной системы: часто — эмболия ветвей легочной артерии.

Со стороны ЖКТ: нечасто — диарея, желудочно-кишечные кровотечения, тошнота, рвота.

Со стороны печени и желчевыводящих путей: нечасто — ишемия печени.

Со стороны нервной системы: нечасто — ишемический инсульт, обморок.

Общие нарушения: нечасто — боль в груди, смерть (неизвестной этиологии), пирексия.

Прекращение лечения

В подгруппе пациентов с кожной Т-клеточной лимфомой, получавших препарат Золинза® в дозе 400 мг 1 раз/сут, 10.5% прекратили лечение в связи со связанными с лечением нежелательных реакций, в частности, с 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, получавших препарат Золинза® в дозе 400 мг 1 раз/сут, у 10.5% пациентов потребовалось снизить дозу препарата Золинза® в связи с нежелательными реакциями, в частности, увеличением плазменной концентрации креатинина, снижением аппетита, гипокалиемией, лейкопенией, нейтропенией, тромбоцитопенией и рвотой. Средняя продолжительность 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 1 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 наблюдавшихся в клинических исследованиях случаев дегидратации, рассматриваемых как серьезная, связанная с лечением нежелательная реакция, пациентам рекомендовали соблюдать питьевой режим — не менее 2 л жидкости в день для обеспечения адекватной гидратации. После выполнения данной рекомендации частота эпизодов дегидратации снизилась.

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 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 АД 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 послеоперационном периоде, если пациенту требуется операция на кишечнике.

Противопоказания к применению

- повышенная чувствительность к компонентам препарата;
- тяжелая степень печеночной недостаточности;
- возраст до 18 лет;
- беременность;
- период лактации (грудного вскармливания).

С осторожностью: умеренная степень печеночной недостаточности; тромбоэмболии в анамнезе; исходные тошнота, рвота и диарея (должны быть устранены до начала лечения); сахарный диабет и риск развития сахарного диабета.

Применение при беременности и кормлении грудью

Адекватных и строго контролируемых клинических исследований применения препарата Золинза® при беременности не проводилось.

Женщинам детородного возраста следует избегать беременности во время лечения препаратом Золинза®. Если необходимость в лечении препаратом Золинза® возникает при беременности или если беременность наступает во время лечения, пациентка должна быть осведомлена о потенциальном вреде лечения для плода.

Отсутствуют данные о выделении препарата с грудным молоком. Учитывая, что в грудное молоко секретруется большинство лекарственных препаратов, и что Золинза® может вызвать побочные эффекты у младенца,

грудное вскармливание во время лечения препаратом не рекомендуется.

Применение при нарушениях функции печени

Противопоказано применение препарата при тяжелой степени печеночной недостаточности.

С осторожностью следует назначать препарат при умеренной степени печеночной недостаточности.

Применение у детей

Противопоказано применение препарата в возрасте до 18 лет.

Применение у пожилых пациентов

Пациентам пожилого возраста коррекция дозы не требуется.

Особые указания

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

Нарушения со стороны пищеварительной системы

При развитии во время терапии нарушений со стороны органов ЖКТ, включая тошноту, рвоту и диарею (см. раздел «Побочное действие»), может потребоваться назначение противорвотных и противодиарейных средств. Для профилактики обезвоживания и поддержания электролитного баланса рекомендуется проводить регидратацию и восполнение электролитов. При наличии у пациента тошноты, рвоты и диареи до начала лечения их необходимо устранить перед применением препарата Золинза®.

Изменения гематологических параметров

Терапия препаратом Золинза® может сопровождаться развитием

дозозависимых тромбоцитопении и анемии. Если во время лечения препаратом Золинза[®] происходит существенно снижение числа тромбоцитов и/или уровня гемоглобина, 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 «Побочное действие»). Необходимо тщательное наблюдение за пациентами, особенно с отягощенным анамнезом, для своевременного выявления симптомов эмболии легочной артерии и тромбоза глубоких вен.

Нарушения функции печени

Исследования применения препарата Золинза[®] у 42 пациентов другими онкологическими заболеваниями (не кожной Т-клеточной лимфомой) и печеночной недостаточностью показало, что пациентам с легкой и средней степенью печеночной недостаточности препарат следует принимать с осторожностью (см. разделы «Фармакокинетика» и «Противопоказания»).

Гипергликемия

Следует проводить мониторинг плазменной концентрации глюкозы, особенно у пациентов с уже имеющимся сахарным диабетом или риском развития сахарного диабета. 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 гипوماгнемия 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.

Пациенты пожилого возраста

По данным клинических исследований эффективность и безопасность препарата Золинза® у пациентов пожилого возраста (старше 65 лет) была сравнима с таковыми у более молодых (до 65 лет). Коррекция дозы в зависимости от возраста не требуется.

Использование в педиатрии

Безопасность и эффективность препарата у детей не изучена.

Влияние на способность к управлению транспортными средствами и механизмами

Не имеется данных, позволяющих предположить возможное негативное влияния препарата Золинза® на способность к управлению автотранспортом или сложными механизмами.

Передозировка

Специальной информации по лечению передозировки препарата Золинза® нет. В проведенных клинических исследованиях были изучены следующие максимальные суточные дозы препарата: 600 мг (1 раз/сут), 800 мг (по 400 мг 2 раза/сут) и 900 мг (по 300 мг 3 раза/сут). У пациентов, которые получали препарат в дозе, превышавшей рекомендованную в исследовании (но не более максимальной изученной 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).

Лечение: в случае передозировки необходимо начать стандартные поддерживающие мероприятия: удаление невсосавшегося препарата из ЖКТ, наблюдение за показателями жизнедеятельности и назначение (при необходимости) поддерживающей терапии.

Лекарственное взаимодействие

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 свертывания крови.

Другие ингибиторы гистон-деацетилаз

Не следует назначать препарат Золинза® одновременно с другими ингибиторами гистон-диацетилаз (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

Воринонат подавляет участвующие в метаболизме других лекарственных средств 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 воринонатом в концентрациях ≥ 10 мкмоль/л, т.е. 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 ожидается лекарственного взаимодействия при одновременном назначении вориноната с препаратами, подавляющими или индуцирующими изоферменты системы цитохрома CYP. Однако специальных исследований по изучению лекарственного взаимодействия с воринонатом не проводили.

Исследования *in vitro* показали, что воринонат не является субстратом

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

Условия хранения препарата Золинза®

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 30°C.

Срок годности препарата Золинза®

Срок годности — 3 года. Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия реализации

Препарат отпускается по рецепту.