

[Золинза](#)



Полезные ссылки:

[Цена в Яндексe](#) [Горздрав](#) [Столички](#)
[Госреестр](#) [Википедия](#)
[РЛС VIDAL](#) [Mail.Ru](#) [Drugs.com](#)^{англ}

Форма выпуска:

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.
вориносат	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 (Oрасode 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 (Oрасode 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 (1) - пачки картонные.

Фармакологические свойства:

Фармакодинамика

Противоопухолевый препарат, ингибитор гистон-деацетилазы. Вориносат является мощным ингибитором гистон-деацетилаз (HDAC) - HDAC1, HDAC2 и HDAC3 (класс I), а также HDAC6 (класс II) (ПК₅₀<86 нмоль/л). Эти ферменты катализируют отщепление ацетиловой группы от лизиновых остатков белков, в т.ч. гистонов и белков-факторов транскрипции. Противоопухолевая активность вориносата 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 вориносата, необходимая для аккумуляции ацетилированных гистонов, также обуславливает остановку клеточного цикла, дифференцировку или апоптоз видоизмененных клеток.

По данным исследований на клеточных культурах вориностат индуцирует апоптоз в широком диапазоне видоизмененных (опухолевых) клеток. На культурах опухолевых клеток вориностат 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 показана противоопухолевая активность вориностата 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 вориностата в дозе 400 мг одновременно с жирной пищей у пациентов с рефрактерным или рецидивирующим распространенным раком средние значения \pm стандартное отклонение AUC, C_{max} и медианы (диапазона) T_{max} составили 5.5 ± 1.8 мкмоль/л \times ч, 1.2 ± 0.62 мкмоль/л и 4 (2-10) ч соответственно. После однократного приема внутрь препарата в дозе 400 мг натощак средние значения AUC, C_{max} и медианы T_{max} составили 4.2 ± 1.9 мкмоль/л \times ч, 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%) величины всасывания и незначительным снижением скорости всасывания (увеличение T_{max} на 2.5 ч) по сравнению с приемом препарата натощак. 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/л \times ч, 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, нежели у человека по данным AUC₀₋₂₄), 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 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

Вориностат преимущественно метаболизируется в печени, в неизменном виде почками выводится менее 1% введенной дозы, следовательно, почечная экскреция практически не играет роли в выведении препарата из организма. По достижении равновесного состояния в моче обнаруживали два фармакологически неактивных метаболита вориностата - О-глюкуронид вориностата 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 введенной дозы вориностата. $T_{1/2}$ вориностата и его О-глюкуронид метаболита составил около 2 ч, а $T_{1/2}$ 4-анилино-4-оксобутановой кислоты составил 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.

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

Вориностат противопоказан к применению у пациентов с печеночной недостаточностью тяжелой степени и не рекомендован к применению у пациентов с печеночной недостаточностью умеренной степени. Данные рекомендации основаны на первичных результатах проходящих фармакокинетических исследований у пациентов с легкой, умеренной (общий билирубин в 1.5-3 выше ВГН) и тяжелой (общий билирубин более чем в 3 раза выше ВГН) степени 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.

В целом, из исследования вориностата исключают пациентов с тяжелой степенью печеночной недостаточности. Однако есть ограниченное число пациентов с печеночной недостаточностью умеренной 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.

Фармакокинетические параметры препарата у пациентов с почечной недостаточностью не изучены. Следует отметить, что почечная экскреция не задействована в выведении вориностата из организма.

Показания к применению:

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

Относится к болезням:

- [Лимфома](#)

Противопоказания:

- повышенная чувствительность к компонентам препарата;
- тяжелая степень печеночной недостаточности;
- детский и подростковый 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.

Способ применения и дозы:

Препарат принимают внутрь во время еды. Капсулы следует проглатывать целиком, не вскрывая.

Рекомендуемая доза 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, если необходимо.

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

Пациентам пожилого возраста коррекция дозы не требуется.

Побочное действие:

При приеме препарата в дозе 400 мг 1 раз/сут наиболее характерны следующие 4 группы побочных эффектов: со стороны пищеварительной системы (диарея, тошнота, анорексия, снижение массы тела, рвота, запор, снижение аппетита, сухость во рту), общие реакции (чувство усталости, озноб), со стороны системы кроветворения (тромбоцитопения, анемия) и нарушение вкусовых ощущений (дисгевзия).

Побочные эффекты, которые встречаются очень часто ($\geq 1/10$), у пациентов с кожной Т-клеточной лимфомой, получавших препарат Золинза в дозе 400 мг 1 раз/сут, описаны ниже.

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

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

Со стороны пищеварительной системы: очень часто - диарея, тошнота, сухость во рту, рвота, запор.

Со стороны кожи и подкожных тканей: очень часто - алопеция.

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

Со стороны нервной системы: очень часто - дисгевзия.

Общие реакции: очень часто - чувство усталости, озноб.

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

Из перечисленных выше очень часто встречающихся побочных эффектов 3-5 степень тяжести имели следующие: тромбоцитопения (5.8%), анемия (2.3%), анорексия (2.3%), снижение аппетита (1.2%), тошнота (3.5%), мышечные спазмы (2.3%), чувство усталости (2.3%), озноб (1.2%), снижение массы тела (1.2%). Ни один из побочных эффектов не имел 5 степени тяжести.

Профиль побочных эффектов у пациентов, получавших другие дозы препарата, был аналогичным. При лечении препаратом Золинза в дозах, превышающих 400 мг 1 раз/сут, увеличивалась частота более выраженных тромбоцитопении, анемии и чувства усталости.

Тяжелые побочные эффекты

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

Определение частоты побочных реакций: часто (>1/100 и <1/10), нечасто (>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, артериальная гипотензия.

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

Со стороны пищеварительной системы: нечасто - диарея, желудочно-кишечные кровотечения, тошнота, рвота, ишемия печени.

Со стороны нервной системы: нечасто - ишемический инсульт, синкопе.

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% преекратили лечение в связи с развитием побочных эффектов, обусловленных препаратом Золинза, в частности, с анемией, ангионевротическим отеком, астенией, болью в груди, тромбозом глубоких вен, ишемическим инсультом, летаргией, эмболией ветвей легочной артерии, кожными проявлениями 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 побочными эффектами, 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, получавших препарат в суточной дозе 400 мг, и у 1 пациента, получавшего препарат в суточной дозе 350 мг.

Увеличение плазменной концентрации глюкозы наблюдали у 69% пациентов с кожной Т-клеточной лимфомой, при этом выраженные сдвиги (3 степени) были отмечены только у 5.8 % пациентов. Связь гипергликемии с проводимым лечением установлена у 4.7 % пациентов с кожной Т-клеточной лимфомой, получавших 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% обследованных пациентов. Клиническая значимость протеинурии не установлена.

Дегидратация

Исходя из наблюдавшихся в клинических исследованиях случаев дегидратации, рассматриваемых как серьезный, связанный с лечением побочный эффект, 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 (не кожной Т-клеточной лимфомой) заболеваниями

Пациенты получали препарат по поводу солидных опухолей или других онкогематологических (не кожной Т-клеточной лимфомы) заболеваний в качестве монотерапии или в комбинации с другими противоопухолевыми препаратами. Связанные с лечением побочные эффекты в этой популяции пациентов были в целом сравнимы с профилем побочных эффектов, наблюдаемых у пациентов с кожной Т-клеточной лимфомой. Частота отдельных побочных эффектов в этой популяции пациентов была выше. Наблюдаемые только в популяции пациентов с солидными опухолями и другими онкогематологическими заболеваниями побочные эффекты включали: единичные эпизоды нарушения 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 артериальной гипертензии и васкулиты.

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. Данных об эффективности диализа для выведения вориностата нет.

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 секретируется большинство лекарственных препаратов, и что Золинза может вызвать побочные эффекты у младенца, грудное вскармливание во время лечения препаратом не рекомендуется.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами:

Антикоагулянты - производные кумарина

При одновременном приеме препарата Золинза и кумариновых антикоагулянтов в редких случаях у пациентов наблюдали удлинение протромбинового времени и увеличение МНО. 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 характерных для этого класса препаратов побочных эффектов. 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

Вориностат 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 вориностатом в концентрациях ≥ 10 мкмоль/л, т.е. превышающих фармакологические. Следовательно, в клинической практике влияние вориностата на фармакокинетику других лекарственных препаратов не ожидается. Поскольку изоферменты системы цитохрома CYP участвуют в метаболическом преобразовании препарата, не ожидается лекарственного взаимодействия при одновременном назначении вориностата с препаратами, подавляющими или

индуцирующими изоферменты системы цитохрома CYP. Однако специальных исследований по изучению лекарственного взаимодействия с вориностатом не проводили.

Особые указания и меры предосторожности:

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

При развитии во время терапии нарушений со стороны пищеварительной системы, включая тошноту, рвоту и диарею, 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.

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.

По имеющимся данным во время лечения возможно развитие таких осложнений как эмболия легочной артерии и тромбоз глубоких вен. Необходимо тщательное наблюдение за пациентами, особенно с отягощенным анамнезом, для своевременного выявления симптомов эмболии легочной артерии и тромбоза глубоких вен.

Исследования применения препарата Золинза у пациентов с печеночной недостаточностью ограничены. На основании этих исследований не рекомендуется прием препарата у пациентов с умеренной степенью печеночной недостаточности.

Следует проводить мониторинг концентрации глюкозы в крови, особенно у пациентов с уже имеющимся сахарным диабетом или риском развития сахарного диабета. Может потребоваться назначение диеты и/или гипогликемической терапии.

Следует проводить тщательный мониторинг параметров клинического и биохимического анализа крови, включая концентрации электролитов плазмы, глюкозы и креатинина не реже 1 раза в 2 недели в первые 2 месяца лечения, впоследствии - ежемесячно.

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 вождению автотранспорта и управлению механизмами

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

Условия хранения:

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

Срок годности:

3 года.

Условия отпуска в аптеке:

По рецепту.

Источник: <http://drugs.thead.ru/Zolinza>