

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

▼ Данный лекарственный препарат подлежит дополнительному мониторингу. Это позволит быстро выявить новую информацию по безопасности. Мы обращаемся к работникам системы здравоохранения с просьбой сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях. Порядок сообщения о нежелательных реакциях представлен в разделе 4.8.

Данный лекарственный препарат зарегистрирован по процедуре "условной регистрации" и по этому лекарственному препарату ожидается представление дополнительных данных. Министерство здравоохранения Российской Федерации будет проводить ежегодно экспертизу новых сведений о препарате, а данная общая характеристика лекарственного препарата будет обновляться по мере необходимости.

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

СОХОНОС, 1 мг, капсулы

СОХОНОС, 1,5 мг, капсулы

СОХОНОС, 2,5 мг, капсулы

СОХОНОС, 5 мг, капсулы

СОХОНОС, 10 мг, капсулы

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: паловаротен.

СОХОНОС, 1 мг, капсулы

Каждая капсула содержит 1 мг паловаротена.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза (см. раздел 4.4).

СОХОНОС, 1,5 мг, капсулы

Каждая капсула содержит 1,5 мг паловаротена.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза (см. раздел 4.4).

СОХОНОС, 2,5 мг, капсулы

Каждая капсула содержит 2,5 мг паловаротена.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза (см. раздел 4.4).

СОХОНОС, 5 мг, капсулы

Каждая капсула содержит 5 мг паловаротена.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза (см. раздел 4.4).

СОХОНОС, 10 мг, капсулы

Каждая капсула содержит 10 мг паловаротена.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Капсулы.

СОХОНОС, 1 мг, капсулы

Удлиненные твердые желатиновые капсулы № 0 с белым непрозрачным корпусом и белой непрозрачной крышкой. Содержимое капсул – порошкообразная смесь от белого до почти белого цвета. На корпусе капсулы с двух сторон черными чернилами нанесена надпись «PVO 1».

СОХОНОС, 1,5 мг, капсулы

Удлиненные твердые желатиновые капсулы № 0 с белым непрозрачным корпусом и белой непрозрачной крышкой. Содержимое капсул – порошкообразная смесь от белого до почти белого цвета. На корпусе капсулы с двух сторон черными чернилами нанесена надпись «PVO 1.5».

СОХОНОС, 2,5 мг, капсулы

Удлиненные твердые желатиновые капсулы № 0 с белым непрозрачным корпусом и белой непрозрачной крышкой. Содержимое капсул – порошкообразная смесь от белого до почти белого цвета. На корпусе капсулы с двух сторон черными чернилами нанесена надпись «PVO 2.5».

СОХОНОС, 5 мг, капсулы

Удлиненные твердые желатиновые капсулы № 0 с белым непрозрачным корпусом и белой непрозрачной крышкой. Содержимое капсул – порошкообразная смесь от белого до почти белого цвета. На корпусе капсулы с двух сторон черными чернилами нанесена надпись «PVO 5».

СОХОНОС, 10 мг, капсулы

Удлиненные твердые желатиновые капсулы № 0 с белым непрозрачным корпусом и белой непрозрачной крышкой. Содержимое капсул – порошкообразная смесь от белого до почти белого цвета. На корпусе капсулы с двух сторон черными чернилами нанесена надпись «PVO 10».

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат СОХОНОС показан для уменьшения объема новой гетеротопической оссификации у взрослых и детей (девочки в возрасте от 8 лет, мальчики в возрасте от 10 лет) с фибродисплазией оссифицирующей прогрессирующей (ФОП).

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Взрослые

Терапия препаратом СОХОНОС проводится в виде двух режимов дозирования: поддерживающая терапия (в период отсутствия новых случаев гетеротопической оссификации) и терапия обострения (при развитии новых случаев гетеротопической оссификации).

Терапию обострения следует начинать при появлении первых симптомов обострения ФОП или при получении травм, которые могут привести к обострению заболевания. Обострения могут развиваться спорадически, без видимых причин, но риск обострений с последующей гетеротопической оссификацией увеличивается при получении серьезных травм (например, при хирургических вмешательствах, внутримышечных инъекциях, нижнечелюстной анестезии при стоматологических процедурах, мышечной слабости, тупых травмах мышц при ударах, ушибах, падениях или при гриппоподобном вирусном заболевании). Обострения ФОП, как правило, проявляются болезненностью опухолевидных образований мягких тканей, их отечностью, воспалением, гиперемией и гипертермией, снижением подвижности суставов и их скованностью.

Поддерживающая терапия

Рекомендуемая доза препарата СОХОНОС составляет 5 мг один раз в день. Поддерживающую терапию следует прекратить при появлении симптомов обострения и возобновить прием препарата в дозе 5 мг после окончания терапии обострения.

Терапия обострения

В период обострения рекомендуемая доза препарата увеличивается до 20 мг один раз в день в течение 4 недель, далее 10 мг один раз в день в течение 8 недель, длительность лечения 12 недель, даже если симптомы исчезнут до окончания лечения.

При развитии нового обострения или заметном ухудшении первоначального обострения на любом этапе текущего курса лечения, 12-недельную терапию обострения следует начать сначала.

При наличии стойких симптомов обострения после 12-недельной терапии обострения следует

принимать 10 мг препарата СОХОНОС с 4-недельными интервалами до полного исчезновения симптомов обострения. Если после возобновления поддерживающей терапии развиваются симптомы нового обострения, необходимо перейти на режим терапии обострения.

Коррекция дозы при развитии нежелательных реакций

Если при применении препарата для поддерживающей терапии/терапии обострения у пациента развиваются нежелательные реакции, следует уменьшить дозу препарата до более низкой (см. Таблицу 1). Если после первого снижения дозы у пациента повторно развиваются нежелательные реакции, следует повторно снизить дозу препарата. Если пациент принимает максимально низкую дозу препарата, следует рассмотреть возможность временного прекращения или полной отмены терапии. Последующую терапию обострения следует начинать с последней сниженной дозы препарата с хорошей переносимостью.

Таблица 1. Снижение дозы препарата для поддерживающей терапии/терапии обострения

Назначенная доза	Сниженная доза
20 мг	15 мг
15 мг	12,5 мг
12,5 мг	10 мг
10 мг	7,5 мг
7,5 мг	5 мг
6 мг	4 мг
5 мг	2,5 мг
4 мг	2 мг
3 мг	1,5 мг
2,5 мг	1 мг

Пропуск дозы

При пропуске приема препарата пациент должен принять пропущенную дозу при первой возможности. Если прошло более 6 ч с пропуска дозы, пациенту следует пропустить текущую дозу и принять следующую планируемую дозу. Пациенту не следует принимать двойную дозу в течение одного дня.

Коррекция дозы при лекарственном взаимодействии

Умеренные ингибиторы CYP3A

Следует избегать совместного применения с умеренными ингибиторами CYP3A. При необходимости совместного применения с умеренными ингибиторами CYP3A дозу препарата СОХОНОС у взрослых следует снизить в 2 раза, как указано в Таблице 2 (см. разделы 4.5 и 5.2).

Таблица 2. Снижение дозы препарата СОХОНОС при совместном применении с

умеренными ингибиторами СУРЗА

Поддерживающая терапия	Терапия обострения недели 1–4	Терапия обострения недели 5–12
2,5 мг	10 мг	5 мг

Особые группы пациентов

Лица пожилого возраста

Коррекция дозы у лиц пожилого возраста не требуется (см. раздел 5.2).

Пациенты с нарушением функции почек

Исследование фармакокинетики препарата у пациентов с почечной недостаточностью не проводилось. Паловаротен выводится печенью, поэтому не требуется коррекция дозы у пациентов с легкой (клиренс креатинина (КК) 60–89 мл/мин) или умеренной (КК 30–59 мл/мин) почечной недостаточностью. Не рекомендуется применять препарат у пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени тяжести (КК 15–29 мл/мин) (см. раздел 5.2).

Пациенты с нарушением функции печени

Препарат СОХОНОС метаболизируется в печени. Не требуется коррекция дозы у пациентов с легкой печеночной недостаточностью (класс А по шкале Чайлд-Пью). Применение паловаротена у пациентов с печеночной недостаточностью умеренной или тяжелой степени тяжести не изучалось. Не рекомендуется применять препарат у пациентов с печеночной недостаточностью умеренной (класс В по шкале Чайлд-Пью) и тяжелой (класс С по шкале Чайлд-Пью) степени тяжести (см. раздел 5.2).

Дети

Дети в возрасте от 14 лет

Режим дозирования для детей в возрасте старше 14 лет аналогичен режиму дозирования для взрослых.

Дети в возрасте до 14 лет

Для детей младше 14 лет доза препарата подбирается с учетом массы тела (см. Таблицу 3).

Поддерживающая терапия

Рекомендуемая доза препарата СОХОНОС составляет от 2,5 до 5 мг один раз в день в зависимости от массы тела. Поддерживающую терапию следует прекратить при появлении симптомов обострения и возобновить прием препарата после окончания терапии обострения.

Терапия обострения

Рекомендуемая доза препарата СОХОНОС для пациентов младше 14 лет в период обострения определяется в зависимости от массы тела (см. Таблицу 3). Начальную дозу терапии обострения следует применять один раз в день в течение 4 недель, затем применять более низкую дозу

препарата в течение 8 недель. Длительность лечения 12 недель, даже если симптомы исчезнут до окончания лечения (см. Таблицу 3).

При развитии нового обострения или заметном ухудшении первоначального обострения на любом этапе текущего курса лечения, 12-недельную терапию обострения следует возобновить сначала с начальной дозы терапии обострения.

При наличии стойких симптомов обострения после 12-недельной терапии обострения следует принимать препарат СОХОНОС в дозе 5–12 недели с 4-недельными интервалами до полного исчезновения симптомов обострения. Если после возобновления поддерживающей терапии развиваются симптомы нового обострения, необходимо перейти на режим терапии обострения.

Таблица 3. Подбор дозы препарата с учетом массы тела

Масса тела	Поддерживающая терапия	Терапия обострения недели 1–4	Терапия обострения недели 5–12
от 10 до 19,9 кг	2,5 мг	10 мг	5 мг
от 20 до 39,9 кг	3 мг	12,5 мг	6 мг
от 40 до 59,9 кг	4 мг	15 мг	7,5 мг
≥ 60 кг	5 мг	20 мг	10 мг

Безопасность и эффективность препарата СОХОНОС для лечения ФОП была установлена у девочек в возрасте от 8 лет и мальчиков от 10 лет. Применение препарата СОХОНОС по данному показанию подтверждено данными клинических исследований у взрослых и детей. Эффективность и безопасность применения препарата СОХОНОС у девочек в возрасте до 8 лет и мальчиков в возрасте до 10 лет не установлены. Не следует применять препарат СОХОНОС у девочек в возрасте до 8 лет и мальчиков в возрасте до 10 лет из-за риска преждевременного закрытия эпифизарных зон роста костей. Клинические исследования показали, что у растущих пациентов с открытыми эпифизарными зонами роста костей при лечении препаратом СОХОНОС существует риск развития преждевременного закрытия эпифизарных зон роста костей (см. разделы 4.4, 4.8 и 5.1).

Коррекция дозы у детей в возрасте до 14 лет при лекарственном взаимодействии

Умеренные ингибиторы СYP3A

Следует избегать совместного применения с умеренными ингибиторами СYP3A. При необходимости совместного применения с умеренными ингибиторами СYP3A дозу препарата СОХОНОС следует снизить в 2 раза, как указано в Таблице 4 (см. разделы 4.5 и 5.2).

Таблица 4. Снижение дозы препарата СОХОНОС при совместном применении с умеренными ингибиторами СYP3A

Масса тела	Поддерживающая терапия	Терапия обострения	
		недели 1–4	недели 5–12
от 10 до 19,9 кг	1 мг	5 мг	2,5 мг
от 20 до 39,9 кг	1,5 мг	6 мг	3 мг
от 40 до 59,9 кг	2 мг	7,5 мг	4 мг
≥ 60 кг*	2,5 мг	10 мг	5 мг

* Всем детям в возрасте от 14 лет следует назначать дозу для категории массы тела ≥ 60 кг.

Способ применения

Для приема внутрь.

Препарат следует принимать каждый день во время еды, желательно в одно и то же время.

Капсулу с препаратом СОХОНОС можно проглатывать целиком, или содержимое капсулы можно высыпать в чайную ложку для приема с мягкой пищей (например, яблочное пюре, обезжиренный йогурт, теплая овсяная каша). Препарат следует принять в течение 1 ч после высыпания из капсулы при условии хранения при комнатной температуре и отсутствии воздействия прямого солнечного света. Не следует принимать препарат одновременно с грейпфрутом, помело, грейпфрутовым соком или соком помело (см. раздел 4.5).

4.3. Противопоказания

- гиперчувствительность к паловаротену или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- гиперчувствительность к другим ретиноидам;
- беременность, период грудного вскармливания;
- невозможность или неспособность женщины с детородным потенциалом соблюдать необходимые меры контрацепции (см. разделы 4.4, 4.6).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Эмбриофетальная токсичность

ВНИМАНИЕ: ЭМБРИОФЕТАЛЬНАЯ ТОКСИЧНОСТЬ

Эмбриофетальная токсичность

Препарат СОХОНОС противопоказан во время беременности. Препарат СОХОНОС может оказывать негативное воздействие на эмбрион и плод. Для минимизации риска тератогенного воздействия на эмбрион и плод препарат СОХОНОС следует применять только при соблюдении мер по предупреждению беременности.

Препарат обладает ТЕРАТОГЕННЫМ ДЕЙСТВИЕМ.

Препарат СОХОНОС может оказывать негативное воздействие на организм эмбриона и плода, в связи с чем противопоказан к применению во время беременности. Препарат СОХОНОС относится к группе ретиноидов, при применении которых возможно развитие врожденных пороков развития у плода. В исследованиях репродуктивной токсичности паловаротен, вводимый перорально беременным крысам в период органогенеза в клинически значимом диапазоне доз, оказывал тератогенное действие и вызывал типичные для ретиноидов пороки развития плода, включая расщелину неба, деформацию костей черепа и укорочение длинных костей (см. раздел 5.3).

Перед началом лечения у пациенток с детородным потенциалом необходимо подтвердить отсутствие беременности и периодически повторять тесты на беременность во время приема препарата и через 1 месяц после прекращения лечения. Женщинам с детородным потенциалом следует использовать эффективные методы контрацепции не менее чем за 1 месяц до начала лечения, во время приема препарата СОХОНОС и в течение 1 месяца после окончания лечения (см. раздел 4.6). В случае наступления беременности во время лечения прием препарата СОХОНОС следует немедленно прекратить и направить пациентку на консультацию к акушеру или гинекологу, имеющему опыт оценки рисков репродуктивной токсичности, для осмотра и клинических рекомендаций.

Пациентам не следует быть донорами крови на протяжении всего лечения препаратом СОХОНОС и в течение 1 месяца после его окончания, потому что при переливании крови беременной женщине может возникнуть потенциальный риск для плода.

Поражение кожи и слизистых оболочек

Нежелательные реакции со стороны кожи и слизистых оболочек, включая сухость кожи, сухость губ, зуд, сыпь, алопецию, эритему, шелушение кожи и сухость глаз, наблюдались у большинства пациентов (98%), получавших препарат СОХОНОС. Терапия препаратом СОХОНОС может увеличить риск возникновения инфекции кожи и мягких тканей, особенно паронихии и пролежней, поскольку такие нежелательные реакции, как сухость и шелушение, снижают барьерную функцию кожи (см. раздел 4.8). При развитии некоторых нежелательных реакций со стороны кожи и слизистых оболочек потребовалось снижение дозы препарата, наиболее часто при применении режима терапии обострения, что свидетельствует о дозозависимом характере данных реакций.

Для минимизации риска поражения кожи и слизистых оболочек и/или коррекции возникших нежелательных реакций рекомендуется использовать смягчающие средства для кожи, солнцезащитные средства, увлажняющие средства для губ или препараты искусственной слезы. В некоторых случаях необходимо снижение дозы препарата или отмена лечения (см. раздел 4.2).

Фотосенсибилизация

Характерной для ретиноидов нежелательной реакцией является фотосенсибилизация, проявляющаяся повышением чувствительности кожи к солнечному свету (жжение, эритема, образование волдырей), которая может развиваться при лечении препаратом СОХОНОС. Необходимо соблюдать меры предосторожности во избежание фотосенсибилизации. При приеме препарата следует избегать длительного нахождения на солнце или воздействия искусственного ультрафиолетового излучения и при необходимости использовать соответствующие средства защиты (солнцезащитные средства, защитная одежда, солнцезащитные очки).

Нарушение метаболизма костной ткани

Снижение минеральной плотности костной ткани и переломы

Применение ретиноидов связано с воздействием на кости, включая снижение минеральной плотности костной ткани (МПКТ), также имеются единичные сообщения о случаях остеопороза и переломов. В клинических исследованиях при применении препарат СОХОНОС у взрослых и детей с ФОП по сравнению с пациентами, не получавшими лечение, снижалась МПКТ позвонков, что увеличивало риск переломов позвонков (Т4–L4), выявляемых при проведении рентгенографии. Периодически следует направлять пациентов для проведения рентгенологического исследования позвоночника (см. раздел 4.8).

Гиперостоз

Применение ретиноидов ассоциировано с костными изменениями, такими как гиперостоз, кальцификация сухожилий или связок, которые могут возникать при применении препарата СОХОНОС. Подобные изменения возникают при длительном применении препарата, особенно в высоких дозах.

Психические нарушения

При применении препарата СОХОНОС возможно развитие или усугубление нарушений психики. К ним относятся депрессия, тревога, эмоциональная лабильность, суицидальные мысли и поведение. В целом, в популяции пациентов с ФОП наблюдается относительно высокая распространенность психических нарушений. Во время лечения препаратом СОХОНОС следует контролировать состояние пациентов на предмет развития или усугубления течения психических нарушений (см. раздел 4.8). Эти нежелательные реакции чаще возникают у пациентов с психическими заболеваниями в анамнезе. Пациенты и/или лица, осуществляющие уход, должны связаться с лечащим врачом в случае развития психических нарушений или ухудшения течения психических заболеваний во время лечения препаратом СОХОНОС.

Никталопия

При применении системных ретиноидов, в том числе препарата СОХОНОС, сообщалось о развитии никталопии (ночной слепоты). Данный эффект носит дозозависимый характер, в связи с чем управление транспортными средствами в ночное время при применении препарата может быть потенциально опасным. Как правило, никталопия носит обратимый эффект, однако в некоторых случаях может сохраняться после прекращения лечения. Пациентам в ночное время следует с осторожностью управлять транспортными средствами, а при ухудшении зрения обратиться за медицинской помощью.

Вспомогательные вещества

Препарат СОХОНОС содержит лактозу. Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не следует принимать этот препарат.

Дети

Преждевременное закрытие эпифизарных зон роста у растущих детей

ВНИМАНИЕ: ВЫЗЫВАЕТ ПРЕЖДЕВРЕМЕННОЕ ЗАКРЫТИЕ ЭПИФИЗАРНЫХ ЗОН РОСТА У АКТИВНО РАСТУЩИХ ДЕТЕЙ

Преждевременное закрытие эпифизарных зон роста

Применение препарата СОХОНОС у детей с ФОП в активной фазе роста может привести к преждевременному закрытию эпифизарных зон роста, в связи с чем рекомендуется постоянное наблюдение

Применение препарата СОХОНОС может привести к необратимому преждевременному закрытию эпифизарных зон роста у детей и потенциально оказать негативное воздействие на рост. В клинических исследованиях преждевременное закрытие эпифизарных зон роста наблюдалось при лечении препаратом СОХОНОС активно растущих детей с ФОП (см. раздел 4.8).

Рекомендуется мониторинг линейного роста у детей. Перед началом лечения препаратом СОХОНОС всем активно растущим детям следует провести клиническое и рентгенологическое обследование, включая определение костного возраста с помощью рентгенографии кисти, запястья и коленного сустава, графика роста и стадии полового созревания. Рекомендуется наблюдать пациентов каждые 6–12 месяцев до достижения зрелости скелета или окончательного роста взрослого человека.

При выявлении клинических или рентгенологических признаков преждевременного закрытия эпифизарных зон роста или нежелательного влияния на рост детей следует продолжать наблюдение и мониторинг состояния пациентов, также следует провести оценку соотношения пользы и риска продолжения лечения, временной отмены лечения или полного прекращения

применения препарата СОХОНОС до достижения пациентом зрелости скелета или окончательного роста взрослого человека.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Клинически значимые лекарственные взаимодействия, влияющие на системное действие препарата СОХОНОС, перечислены в Таблице 5.

Таблица 5. Препараты, которые влияют на системное действие препарата СОХОНОС

Мощные ингибиторы CYP3A	
Клинические последствия	Совместное применение препарата СОХОНОС с мощными ингибиторами CYP3A4 увеличивает системное действие паловаротена (см. раздел 5.2), что приводит к повышению риска развития нежелательных реакций препарата СОХОНОС.
Профилактика или лечение	Во время лечения препаратом СОХОНОС следует избегать совместного применения с мощными ингибиторами CYP3A4.
Умеренные ингибиторы CYP3A	
Клинические последствия	Совместное применение препарата СОХОНОС с умеренными ингибиторами CYP3A4 увеличивает системное действие паловаротена (см. раздел 5.2), что приводит к повышению риска развития нежелательных реакций препарата СОХОНОС.
Профилактика или лечение	Во время лечения препаратом СОХОНОС следует избегать совместного применения с умеренными ингибиторами CYP3A. При необходимости совместного применения с умеренными ингибиторами CYP3A дозу препарата СОХОНОС следует уменьшить в 2 раза (см. раздел 4.2).
Мощные индукторы CYP3A	
Клинические последствия	Совместное применение препарата СОХОНОС с мощными индукторами CYP3A4 снижает системное действие паловаротена (см. раздел 5.2), что приводит к снижению эффективности препарата СОХОНОС.
Профилактика или лечение	Во время лечения препаратом СОХОНОС следует избегать совместного применения с мощными индукторами CYP3A4.
Умеренные индукторы CYP3A	
Клинические последствия	Совместное применение препарата СОХОНОС с умеренными индукторами CYP3A4 снижает системное действие паловаротена

	(см. раздел 5.2), что приводит к снижению эффективности препарата СОХОНОС.
Профилактика или лечение	Следует избегать совместного применения препарата СОХОНОС с умеренными индукторами CYP3A4.

Витамин А

Паловаротен, как и витамин А, принадлежит к классу ретиноидов. Одновременное применение паловаротена с витамином А может сопровождаться аддитивным действием.

Следует избегать совместного применения витамина А и/или других ретиноидов для приема внутрь с препаратом СОХОНОС из-за риска гипервитаминоза А.

Тетрациклины

Системное применение ретиноидов может приводить к внутричерепной гипертензии (*pseudotumor cerebri*), которая в некоторых случаях может быть связана с одновременным применением тетрациклинов. Следует избегать одновременного применения препарата СОХОНОС с производными тетрациклина.

Системные глюкокортикостероиды

Не ожидается клинически значимого взаимодействия между паловаротеном и преднизолоном (см. раздел 5.2).

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Женщины с детородным потенциалом (контрацепция у мужчин и женщин)

Тест на беременность

За 1 неделю до начала лечения препаратом СОХОНОС необходимо получить отрицательный результат теста на беременность. Тесты на беременность следует повторять периодически во время лечения препаратом СОХОНОС и через 1 месяц после прекращения лечения.

Контрацепция

Женщины

При применении во время беременности препарат СОХОНОС может оказать тератогенное воздействие на эмбрион и плод (см. раздел 4.4). Женщинам с детородным потенциалом следует использовать эффективные методы контрацепции не менее чем за 1 месяц до начала лечения, во время лечения препаратом СОХОНОС и в течение 1 месяца после окончания лечения (за исключением случаев отсутствия половой жизни).

Мужчины

Паловаротен присутствует в сперме в концентрации 0,7 нг/мл, что в 100 раз меньше по сравнению с экспозицией в материнской плазме при максимальной дозе препарата, не приводящей к развитию наблюдаемых нежелательных эффектов (NOAEL) для плода в

исследованиях на животных. Маловероятно, что экспозиция паловаротена, поступившего из семенной жидкости мужчины, принимавшего препарат СОХОНОС, окажет влияние на развитие эмбриона или плода беременной женщины.

Беременность

Препарат СОХОНОС противопоказан к применению во время беременности. На основании результатов исследования репродуктивной токсичности у животных, препарат СОХОНОС может вызывать врожденные пороки развития плода, типичные для ретиноидов, при применении во время беременности (см. разделы 4.4 и 5.3). В исследованиях репродуктивной токсичности пероральное введение паловаротена в дозе $\geq 0,25$ мг/кг/день (ниже терапевтического диапазона доз) беременным крысам в период органогенеза вызывало типичные для ретиноидов пороки развития плода (например, расщелина неба, деформация костей черепа и укорочение длинных костей) (см. раздел 5.3). Данные о применении препарата СОХОНОС у беременных женщин отсутствуют. Если пациентка забеременела, применение препарата СОХОНОС должно быть прекращено, необходимо направить пациентку на консультацию к акушеру или гинекологу, имеющему опыт оценки рисков репродуктивной токсичности, для осмотра и клинических рекомендаций.

Лактация

Данные о выделении паловаротена или его основных метаболитов в молоко животных или человека, влиянии на младенцев, находящихся на грудном вскармливании, или на выработку молока отсутствуют. Из-за возможных серьезных нежелательных реакций у младенцев, находящихся на грудном вскармливании, которые подвергаются воздействию паловаротена через грудное молоко матери, следует сообщить женщинам, что во время лечения препаратом СОХОНОС и в течение как минимум 1 месяца после приема последней дозы грудное вскармливание не рекомендуется.

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

Препарат оказывает влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. В частности, при приеме системных ретиноидов, включая паловаротен, возможно развитие ночной слепоты (никталопии), серьезной нежелательной реакции. Реакция носит дозозависимый характер и делает потенциально опасным вождение автомобиля при недостаточном освещении. После прекращения лечения симптомы никталопии, как правило, проходят, но в редких случаях могут сохраняться. В связи с этим пациентам следует с осторожностью управлять транспортными средствами и работать с механизмами при недостаточном освещении.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Данные клинических исследований, описанные ниже, отражают применение препарата СОХОНОС 164 пациентами (включая 139 пациентов с ФОП в возрасте от 8 лет для девочек и от 10 лет для мальчиков ($\geq 8/10$ лет)), средняя продолжительность применения составила 133,3 недели, максимальная продолжительность применения составляет 5,5 лет. Пациенты получали:

- поддерживающую терапию/терапию обострения: 5 мг паловаротена в день с увеличением до 20/10 мг в течение 12 недель во время обострения (4 недели по 20 мг 1 раз в день, затем 10 мг 1 раз в день в течение 8 недель)
- только терапию обострения: либо доза 20/10 мг в течение 12 недель, либо доза 10/5 мг в течение 6 недель (10 мг 1 раз в день в течение 2 недель, затем 5 мг 1 раз в день в течение 4 недель), либо доза 5/2,5 мг в течение 6 недель (5 мг 1 раз в день в течение 2 недель, затем 2,5 мг 1 раз в день в течение 4 недель).

В ходе клинических исследований у пациентов с ФОП, включая детей (девочки в возрасте от 8 лет, мальчики в возрасте от 10 лет) чаще всего сообщалось о следующих нежелательных реакциях (НР):

- со стороны кожи и подкожных тканей, включая сухость кожи (80 %), зуд (56 %), алоpecia (42 %), кожная сыпь (41 %), эритема (35 %), шелушение кожи (32 %), лекарственная токсидермия (20 %), экзема (16 %) и раздражение кожи (12 %);
- желудочно-кишечных нарушениях, включая сухость губ (59 %), образование трещин на губах (18 %), сухость во рту (14 %), тошнота (12%) и хейлит (11 %);
- инфекции и инвазии, включая паронихию (14 %);
- со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани, включая боль в суставах (17 %);
- со стороны органа зрения, включая синдром «сухого» глаза (27 %);
- травмы, интоксикации и осложнения процедур, включая ссадины кожи (22 %);
- со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения, включая носовое кровотечение (12 %);
- со стороны нервной системы, включая головную боль (17 %).

У детей ($\geq 8/10$ лет) с ФОП сообщалось о развитии следующих серьезных НР: преждевременное закрытие эпифизарных зон роста (см. подраздел «Описание отдельных нежелательных реакций»). Два и более раз сообщалось о боли в конечностях (1,4 %), периферических отеках (1,4 %), воспалении подкожно-жировой клетчатки (1,4 %) и ухудшении состояния пациента (2,9 %). Другие нежелательные реакции были единичными.

У 12 пациентов (9 %) развивались НР, которые потребовали полной отмены лечения препаратом СОХОНОС, наиболее частой НР была сухость кожи у 2 пациентов (1,4 %).

Не сообщалось о прекращении терапии по причине развития НР в группе пациентов, получавших плацебо.

Поражение кожи и слизистой оболочки у пациентов с ФОП в возрасте ≥ 8 лет (женщины)/10 лет (мужчины), приводящее к снижению дозы препарата СОХОНОС, чаще встречалось во время терапии обострения 20/10 мг (37 %) по сравнению с поддерживающей терапией (3 %).

Табличное резюме нежелательных реакций

НР распределены по системно-органным классам с указанием частоты их развития, согласно рекомендациям ВОЗ: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1\ 000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\ 000$, но $< 1/1\ 000$), очень редко ($< 1/10\ 000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно). В рамках каждой категории частоты и системно-оргannого класса НР представлены в порядке убывания серьезности.

В Таблице 6 представлен перечень нежелательных реакций, о которых сообщалось во время поддерживающей терапии или терапии обострения у пациентов с ФОП в возрасте от 8/10 лет.

Таблица 6. Перечень НР, которые развивались в клинических исследованиях у пациентов с ФОП в возрасте от 8/10 лет

Системно-органный класс	Очень часто	Часто
Инфекции и инвазии	Паронихия	Воспаление подкожно-жировой клетчатки, конъюнктивит, инфекции кожи
Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)		Пиогенная гранулема
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы		Анемия
Нарушения метаболизма и питания		Снижение аппетита
Психические нарушения		Раздражительность, подавленное настроение, суицидальные мысли

Нарушения со стороны нервной системы	Головная боль	Судороги
Нарушения со стороны органа зрения	Синдром «сухого» глаза	Гиперемия конъюнктивы
Нарушения со стороны сосудов		Приливы крови к лицу
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Носовое кровотечение	
Желудочно-кишечные нарушения	Сухость губ, образование трещин на губах, сухость во рту, хейлит, тошнота	Рвота, диарея, боль в животе, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Сухость кожи, алоpecia, зуд, эритема, шелушение кожи, кожная сыпь, лекарственная токсидермия, экзема, раздражение кожи	Онихоклазия, образование трещин на коже, образование волдырей, пролежни, дерматит, дерматитоподобная кожная реакция, врастание ногтей, выпадение ресниц и/или бровей, крапивница, чрезвычайная хрупкость кожи, отечность лица
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	Боль в суставах	Боль в спине, преждевременное закрытие эпифизарных зон роста*, припухлость суставов
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей		Протеинурия
Общие нарушения и реакции в месте введения		Утомляемость
Лабораторные и инструментальные данные		Повышение активности липазы
Травмы, интоксикации и осложнения процедур	Ссадины кожи, переломы позвоночника**	Солнечный ожог, перелом лодыжки

* См. подраздел «Описание отдельных нежелательных реакций»

** Переломы позвоночника, подтвержденные рентгенографически

Описание отдельных нежелательных реакций

Гепатотоксичность

Применение ретиноидов ассоциировано с дозозависимым повышением активности печеночных ферментов и отдельными случаями гепатита тяжелой степени тяжести. В клинических исследованиях при применении препарата СОХОНОС у пациентов с ФОП повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) наблюдалось у 6 % пациентов при применении терапии обострения в дозе 20/10 мг и у 1 % пациентов при применении поддерживающей терапии в дозе 5 мг. Ни одному пациенту не потребовалось снижение дозы препарата или прекращение лечения из-за повышения активности печеночных ферментов.

Снижение минеральной плотности костной ткани и переломы

На основании данных, полученных при компьютерной томографии (КТ) всего тела у пациентов с ФОП в клиническом исследовании Фазы 3 (MOVE), снижение МПКТ и переломы позвонков (перелом позвоночника) идентифицированы как риски, связанные с применением препарата СОХОНОС (см. раздел 4.4).

Гипертриглицеридемия

Применение системных ретиноидов может быть ассоциировано со значительным повышением содержания триглицеридов в сыворотке крови. В клинических исследованиях препарата СОХОНОС о гипертриглицеридемии сообщали 4 пациента с ФОП в ходе терапии обострения (4 %) и 2 пациента в ходе поддерживающей терапии (2 %).

Панкреатит

При применении других системных ретиноидов сообщалось о случаях панкреатита как с повышением концентрации триглицеридов, так и без такого, включая случаи с летальным исходом. В клиническом исследовании лекарственного взаимодействия у одного здорового добровольца развился острый панкреатит, возможно связанный с совместным применением паловаротена с кетоконазолом. В клинических исследованиях у пациентов с ФОП о случаях панкреатита не сообщалось.

Дети

Преждевременное закрытие эпифизарных зон роста

В ходе клинических исследований оценивали рост у пациентов в возрасте до 18 лет с открытыми эпифизарными зонами роста. Преждевременное закрытие эпифизарных зон роста было выявлено у 27 из 102 пациентов (27 %) в возрасте до 18 лет, чаще данная НР наблюдалась у детей в подгруппе до 8/10 (14 из 25 пациентов, 56 %) по сравнению с другими подгруппами

пациентов (8/10–18 лет: 13 из 77 пациентов (17 %), 8/10–14 лет: 13 из 42 пациентов (31 %). У пациентов, принимавших только поддерживающую терапию, преждевременное закрытие эпифизарных зон роста развивалось после 12–18 месяцев приема препарата. Большая частота преждевременного закрытия эпифизарных зон роста у младшей подгруппы была ожидаемой, поскольку у детей предпубертатного возраста не ожидается физиологического закрытия эпифизарных зон роста. Таким образом, любое сужение, частичное закрытие или полное закрытие эпифизарной пластинки должно расцениваться врачом как преждевременное. Нельзя исключать, что чем младше дети, тем более предрасположены к преждевременному закрытию эпифизарных зон роста или могут быть более чувствительны к воздействию препарата СОХОНОС (см. разделы 4.4 и 5.1).

Препарат СОХОНОС показан к применению у детей (девочки в возрасте от 8 лет, мальчики в возрасте от 10 лет). Однако в клинические исследования включались дети в возрасте от 4 до 8/10 лет в группу приема паловаротена. Показан сходный профиль безопасности паловаротена для взрослых (≥ 18 лет) и детей ($\geq 8/10$ до < 18 лет), за исключением преждевременного закрытия эпифизарных зон роста. Частота преждевременного закрытия эпифизарных зон роста у детей в подгруппе до 8/10 лет (56 %) была выше, чем у детей в подгруппе 8/10–18 лет (13 %). Некоторые поражения кожи и слизистых оболочек, такие как пролежни, чаще развивались у взрослых пациентов, что связано с тяжестью заболевания, ростом инвалидизации и длительностью применения глюкокортикостероидов (ГКС). Выраженное преждевременное закрытие эпифизарных зон роста развивалось у 8 пациентов, 5 из которых были в возрасте до 8 лет. Не следует применять препарат СОХОНОС у девочек в возрасте до 8 лет и мальчиков в возрасте до 10 лет.

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.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения Российской Федерации

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

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:
<https://roszdravnadzor.gov.ru/>

4.9. Передозировка

Симптомы

Данные о случаях передозировки паловаротеном отсутствуют. Паловаротен относится к производным витамина А. При случайной передозировке развиваются симптомы гипервитаминоза А, включая тяжелую головную боль, тошноту или рвоту, сонливость, раздражительность и зуд.

Лечение

В случае передозировки необходимо проводить симптоматическое лечение в соответствии с симптомами, возникшими у пациента.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: другие средства для лечения заболеваний костно-мышечной системы.

Код АТХ: M09AX11.

Механизм действия, фармакодинамические эффекты

Паловаротен – пероральный агонист рецептора ретиноевой кислоты с частичной селективностью к гамма-рецептору (RAR γ) в сравнении с другими видами рецепторов.

У пациентов с ФОП аномальный остеогенез, включая гетеротопическую оссификацию (ГО), обусловлен мутацией в гене ALK2 (ACVR1), который кодирует рецептор I типа костного морфогенетического белка (BMP). Связываясь с RAR γ , паловаротен снижает активность сигнального пути BMP/ALK2, ингибируя фосфорилирование SMAD1/5/8, что снижает ALK2/SMAD-зависимый хондрогенез, дифференцировку остецитов и образование эндохондральной кости.

Электрофизиология сердца

В дозах, в 2,5 раза превышающих максимальную рекомендуемую дозу, паловаротен не приводит к клинически значимому удлинению интервала QT.

Клиническая эффективность и безопасность

Поддерживающая терапия/терапия обострения

Исследование PVO-1A-301 (NCT03312634, исследование 301) было однокрупным исследованием с участием 97 пациентов с ФОП с мутацией R206H в возрасте 4 лет и старше. В

качестве внешнего контроля (n=101) использовали данные исследования естественного течения заболевания (NHS, PVO-1A-001). Первичной конечной точкой эффективности был годовой объем новой ГО, который оценивали при помощи низкодозовой КТ всего тела (НДКТ) (кроме головы). Все изображения НДКТ от пациентов, получавших лечение, в исследовании 301 и пациентов, не получавших лечение, в исследовании NHS, были оценены способом, не позволяющим определить происхождение исследования.

Участники исследования 301 получали препарат СОХОНОС в дозе 5 мг в день с увеличением дозы во время обострения. Обострение определялось как возникновение как минимум одного симптома (например, боль, отек, покраснение), соответствующего предыдущему обострению или серьезному провоцирующему событию с высоким риском, которое приводит к обострению заболевания. При обострении пациенты получали препарат в дозе 20 мг один раз в день в течение 4 недель, а затем по 10 мг один раз в день в течение 8 недель (обозначается как режим поддерживающей терапии/лечения обострения) с продлением лечения обострения с шагом в 4 недели при наличии стойких симптомов. В любое время при лечении обострения 12-недельный курс возобновляли, если у пациентов возникало новое обострение или значимое провоцирующее событие с высоким риском. У детей с открытыми эпифизарными зонами роста дозировку корректировали по массе тела (дети, которые не достигли по меньшей мере 90 % скелетной зрелости, определяемой как костный возраст ≥ 12 лет 0 месяцев для девочек и ≥ 14 лет 0 месяцев для мальчиков).

Средний возраст пациентов в группе препарата СОХОНОС (N=97) составил 15,1 года; и 17,8 лет в группе сравнения (N=101). Пациентов мужского пола было больше, чем женского, в группе препарата СОХОНОС (54,4 % и 45,6 %, соответственно) и группе пациентов, не получавших лечение (51,1 % и 48,9 %, соответственно).

Средний годовой объем новой ГО составил 9,4 см³/год у пациентов, получавших поддерживающую терапию/лечение обострения препаратом СОХОНОС, и 20,3 см³/год у не получавших лечение пациентов в исследовании в NHS (на основе линейной модели смешанных эффектов). Эффект лечения составил около 10,9 см³/год с 95 % доверительным интервалом [-21,2 см³/год, -0,6 см³/год].

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Данные об фармакокинетических параметрах паловаротена у пациентов с ФОП представлены в Таблице 7.

Таблица 7. Фармакокинетические параметры паловаротена у пациентов с ФОП

Доза паловаротена	C _{max,ss}	AUC _{0-t}	Коэффициент
-------------------	---------------------	--------------------	-------------

	(нг/мл)	(нг•ч/мл)	накопления
Поддерживающая доза 5 мг или эквивалентная, основанная на массе тела	40,6 (± 16,2)	264 (± 98,4)	1,16
Доза для лечения обострения 10 мг или эквивалентная, основанная на массе тела	78,4 (± 33,3)	540 (± 226)	1,14
Доза для лечения обострения 20 мг или эквивалентная, основанная на массе тела	165 (± 72,7)	1060 (± 449)	1,04

Фармакокинетические показатели представлены в виде средних значений ($\pm CO$).

При приеме от поддерживающей дозы 5 мг до дозы для терапии обострения 10 и 20 мг медиана времени достижения пиковой концентрации (T_{max}) паловаротена составляет от 3,0 до 4,0 часов.

Влияние приема пищи

При приеме высококалорийной пищи с высоким содержанием жиров (от 800 до 1000 калорий, 15 % белков, 25 % углеводов и 50–60 % жиров) средняя AUC и средняя C_{max} паловаротена увеличивалась примерно на 40 % и 16 %, соответственно, а достижение T_{max} замедлялось примерно на 2 часа.

После высококалорийного завтрака с высоким содержанием жиров при проглатывании капсулы паловаротена целиком по сравнению с высыпанием ее содержимого на одну чайную ложку яблочного пюре клинически значимых различий в AUC и C_{max} паловаротена не наблюдалось.

Распределение

После приема однократной дозы 20 мг во время еды средний кажущийся объем распределения (Vd/F) составляет $237 \pm 90,1$ л. Связывание паловаротена с белками в условиях *in vitro* составляет от 97,9 до 99,6 %.

Среднее отношение концентрации паловаротена в крови к концентрации в плазме крови у человека составляет 0,62.

Биотрансформация

Паловаротен метаболизируется преимущественно CYP3A4 и в меньшей степени CYP2C8 и CYP2C19.

После введения [^{14}C]-меченного паловаротена концентрация паловаротена и его четырех известных основных метаболитов (M2, M3, M4a и M4b) в совокупности составила 40 % от общей экспозиции в плазме. Фармакологическая активность M3 и M4b составляет примерно 1,7 % и 4,2 % активности неизменного препарата.

Элиминация

После приема 20 мг один раз в день в течение 14 дней со стандартным завтраком (от 800 до 1000 калорий, 15 % белков, 25 % углеводов и 50–60 % жиров) средний период полувыведения

составляет 8,7 часов. Кажущийся общий клиренс паловаротена из организма (CL/F) составляет 19,9 л/ч.

После приема 1 мг [^{14}C]-паловаротена здоровыми добровольцами 97,1 % дозы выводится с калом, 3,2 % - с мочой.

Линейность (нелинейность)

Площадь под фармакокинетической кривой паловаротена (AUC) увеличивается пропорционально дозе в диапазоне от 0,02 до 50 мг (от 0,001 до 2,5-кратной максимальной рекомендуемой дозы). Равновесное состояние достигается на 3-й день после ежедневного приема 1 раз в день.

Фармакокинетическая-фармакодинамическая зависимость

Клинически значимых различий в фармакокинетике паловаротена в зависимости от возраста (от 2 до 85 лет), пола, расы (монголоидная, негроидная, европеидная и другие), статуса курения, почечной недостаточности легкой или умеренной степени тяжести, печеночной недостаточности легкой степени тяжести не наблюдалось. Влияние почечной недостаточности тяжелой степени тяжести, печеночной недостаточности умеренной или тяжелой степени тяжести на фармакокинетику паловаротена не изучалось.

Масса тела

Было обнаружено, что масса тела (от 13 до 130 кг) оказывает значительное влияние на фармакокинетику паловаротена, что приводит к увеличению экспозиции при приеме той же дозы при более низкой массе тела.

Лица пожилого возраста

В клинические исследования препарата не включалось достаточное количество пациентов старше 65 лет для определения различий ответа на проведенное лечение по сравнению с более молодыми пациентами. Не выявлено клинически значимых отличий в фармакокинетике паловаротена у взрослых пациентов и пациентов пожилого возраста.

Лекарственные взаимодействия

Мощный ингибитор CYP3A

Совместное применение паловаротена с кетоконазолом (мощным ингибитором CYP3A4) увеличивало $C_{\max}$ и AUC паловаротена в 2 и 3 раза, соответственно.

Умеренный ингибитор CYP3A

Совместное применение паловаротена с эритромицином (умеренным ингибитором CYP3A4) увеличивало $C_{\max}$ и AUC паловаротена в 1,6 и 2,5 раза, соответственно.

Мощный индуктор CYP3A

Совместное применение паловаротена с рифампицином (мощным индуктором CYP3A4) снижало $C_{\max}$ и AUC_{0-t} паловаротена на 19 % и 11 %, соответственно.

Другие лекарственные препараты

Клинически значимых различий в фармакокинетике паловаротена при совместном применении с преднизолоном в дозе 40 мг не наблюдалось. Клинически значимых различий в фармакокинетике мидазолама (субстрат CYP3A4) при совместном применении с паловаротеном не наблюдалось.

Ферменты цитохрома P450 (CYP)

Паловаротен является индуктором CYP3A4 и CYP2B6, но не CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 и CYP2C19. Паловаротен не является ингибитором CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 и CYP3A4.

Ферменты уридиндифосфат (UDP), глюкуронозилтрансферазы (UGT)

Паловаротен не является ингибитором или субстратом UGT1A1, UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 или UGT2B7.

Транспортные системы

Паловаротен не является ингибитором P-gp, OAT1, OAT3, OCT2, MATE1, MATE2 K, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1 и BSEP. Паловаротен не является субстратом P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3 или OCT1.

Дети

У детей младше 14 лет после приема скорректированных по массе тела доз 5, 10 и 20 мг (или эквивалентных доз) расчетные равновесные AUC_{0-t} и $C_{max,ss}$ были сопоставимы для эквивалентных доз в группах с разной массой тела.

5.3. Данные доклинической безопасности

Канцерогенность и генотоксичность

Долгосрочные исследования канцерогенного потенциала паловаротена не проводились.

Паловаротен и его метаболиты давали отрицательный результат в тесте на обратные мутации в бактериальных клетках (Эймса) и микроядерном тесте *in vitro* на первичных лимфоцитах человека. Паловаротен не оказывал кластогенного действия в исследовании микроядер у мышей *in vivo*.

Нарушение фертильности

Влияние паловаротена на фертильность и репродуктивную функцию оценивали у самцов и самок крыс. В исследовании фертильности паловаротен в дозах 0,3 мг/кг/день, 1 мг/кг/день и 3 мг/кг/день перорально вводили самкам крыс в течение 14 дней до спаривания с самцами, ранее не получавшими препарат, и до 7-го дня гестации (ДГ). При введении в дозе 3 мг/кг/день, токсичной для материнского организма, паловаротен вызывал длительные периоды диэструса

и снижение частоты овуляции, что приводило к меньшему количеству мест имплантации и живых эмбрионов.

В исследовании фертильности самцов крыс паловаротен вводили перорально до спаривания, во время спаривания и до запланированной эвтаназии (всего примерно 11 недель) в дозах 0,3 мг/кг/день, 1 мг/кг/день и 3 мг/кг/день.

При введении в дозах до 1 мг/кг/день (ниже экспозиции при исследовании клинических доз) паловаротен не оказывал неблагоприятного воздействия на спаривание, показатели фертильности, частоту зачатия, массу репродуктивных органов или параметры спермы. Самцы не переносили дозу 3 мг/кг/день, так как она вызывала тяжелую системную токсичность, включая смертельный исход, клинические признаки поражения кожи и волосяного покрова, и существенное снижение массы тела.

Эмбриофетальная токсичность

Пероральное введение паловаротена в дозах 0,01 мг/кг/день, 0,25 мг/кг/день и 1,25 мг/кг/день беременным крысам (6–17 неделя гестации) приводило к порокам развития плода, типичным для ретиноидов. Введение паловаротена в дозе $\geq 0,25$ мг/кг/день (ниже терапевтического диапазона доз) вызывало типичные для ретиноидов наружные мальформации, мальформации внутренних органов и скелета, такие как дефекты в ротовой полости (например, расщепление неба, выпадение языка), глаза (аномфальм, микрофтальм), черепа (вентрикуломегалия, деформация костей черепа), скелета (укорочение длинных костей), кровеносных сосудов, почек и мочеточников. Доза, при которой наблюдалась репродуктивная токсичность у крыс, была значительно ниже терапевтического диапазона доз у человека.

Исследования на неполовозрелом потомстве

Потенциальное влияние паловаротена на скелет при длительном применении оценивалось у неполовозрелых крыс в возрасте от 3 до 9 недель, получавших ежедневные дозы паловаротена в дозах 0,1 мг/кг, 0,5 мг/кг или 1,2 мг/кг. Паловаротен вызывал дозозависимое замедление роста, изменение размера, формы и/или геометрии костей, плотности костной ткани в дозе $\geq 0,5$ мг/кг/день (ниже терапевтического диапазона доз). Эпифизы костей в некоторых случаях были расширены за счет обширной зоны гипертрофии / созревания хряща (иногда сопровождавшейся хондродисплазией), в некоторых случаях наблюдалось сужение эпифиза, частичное или полное закрытие. Сужение/закрытие эпифизарной зоны роста в проксимальном отделе бедренной кости приводило к изменению формы головки бедренной кости и аваскулярному некрозу головки бедренной кости при дозе 1,2 мг/кг/день. В позвонках паловаротен полностью ингибировал эндохондральную оксификацию, которая обычно происходит в гиалиновом хряще на конце тела позвонка. У двух самок, получавших высокие дозы, также наблюдались переломы

большеберцовой кости. Воздействие на скелет при дозе 0,5 мг/кг/день было обратимо после прекращения введения препарата, но не при максимальной дозе 1,2 мг/кг/день.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Содержимое капсулы

Лактозы моногидрат.

Повидон К-30.

Кроскармеллоза натрия.

Натрия лаурилсульфат.

Целлюлоза микрокристаллическая.

Магния стеарат.

Капсула

Желатин.

Титана диоксид (E171).

Чернила для нанесения маркировки на капсулу

Шеллак (E904).

Пропиленгликоль (E1520).

Калия гидроксид (E525).

Краситель железа оксид черный (E172).

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 °С. Хранить блистер в пачке для защиты от света.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 14 капсул в блистер из ПВХ/ПХТФЭ и алюминиевой фольги.

По 2 блистера вместе с листком-вкладышем помещают в пачку картонную. Допускается нанесение на картонную пачку самоклеящихся стикеров с целью контроля первого вскрытия.

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

Беременным женщинам или планирующим беременность следует избегать контакта с препаратом СОХОНОС. Во избежание случайного воздействия лицам, ухаживающим за пациентами, принимающими препарат СОХОНОС путем высыпания из капсулы на мягкую пищу, следует использовать одноразовые перчатки при работе и бумажные полотенца и контейнер для сбора отходов (например, закрывающийся мешок).

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Франция

Ипсен Фарма

65 набережная Жорж Горс, 92100, Булонь Бийанкур.

Телефон: +33 (0)1 58 33 50 00.

Факс: +33 (0)1 58 33 50 01.

Электронная почта: corporate.communications@ipsen.com

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «ИПСЕН»

109147, г. Москва, улица Таганская, д. 17–23.

Телефон: (495) 258–54–00.

Факс: (495) 258–54–01.

Электронная почта: ipsen.moscow@ipsen.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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