

УТВЕРЖДЕНА

Приказом Председателя
РГУ «Комитет медицинского и
фармацевтического контроля
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан»
от «27» сентября 2021 г.
№ N043194

Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата (Листок-вкладыш)

Торговое наименование

Зикадия™

Международное непатентованное название

Церитиниб

Лекарственная форма, дозировка

Капсулы 150 мг

Фармакотерапевтическая группа

Антинеопластические и иммуномодулирующие препараты.
Антинеопластические препараты. Антинеопластические препараты другие.
Протеинкиназы ингибиторы. Церитиниб.

Код АТХ L01XE28

Показания к применению

- препарат Зикадия™ в качестве монотерапии показан для проведения терапии первой линии взрослым пациентам с местнораспространенным немелкоклеточным раком легкого, положительным по киназе анапластической лимфомы (ALK)

- препарат Зикадия™ в качестве монотерапии показан для лечения взрослых пациентов с местнораспространенным немелкоклеточным раком легкого, положительный по киназе анапластической лимфомы (ALK), ранее получавших терапию кризотинибом.

Перечень сведений, необходимых до начала применения

Противопоказания

– повышенная чувствительность к церитинибу или к любому из вспомогательных веществ

– детский и подростковый возраст до 18 лет

Необходимые меры предосторожности при применении

Гепатотоксичность

До начала лечения каждые 2 недели в течение первых трех месяцев и ежемесячно во время терапии рекомендуется контролировать лабораторные показатели функции печени (включая активность АСТ, АЛТ, концентрацию общего билирубина). По клиническим показаниям при повышении активности «печеночных» трансаминаз следует проводить более частый контроль данных показателей.

Следует проявлять особую осторожность при лечении пациентов с тяжелым нарушением функции печени и корректировать дозу. Для пациентов с нарушениями функции печени легкой и средней степеней тяжести коррекции дозы препарата не требуется.

Интерстициальная болезнь легких/пневмонит

Следует контролировать состояние пациентов с целью выявления симптомов, указывающих на развитие ИБЛ/пневмонита. При выявлении у пациента ИБЛ/пневмонита любой степени на фоне лечения препаратом, следует прекратить применение препарата Зикадия™ и исключить другие возможные причины его развития.

Удлинение интервала QT

Следует избегать применения препарата Зикадия™ у пациентов с врожденным синдромом пролонгации интервала QT. Необходимо оценивать соотношение ожидаемой пользы и возможных рисков до начала терапии у пациентов с предшествующей брадикардией (частота сердечных сокращений менее 60 ударов в минуту [уд/мин]), у пациентов с удлинением интервала QTс в анамнезе или предрасположенностью к удлинению интервала QTс, у пациентов, принимающих антиаритмические препараты или другие лекарственные препараты, способные вызывать удлинение интервала QT, а также у пациентов с ранее имевшимся заболеванием сердца или с нарушениями водно-электролитного баланса. Рекомендуется проводить периодический контроль ЭКГ и содержания электролитов (например, калия) у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, брадиаритмией, или с нарушениями водно-электролитного баланса, а также у пациентов, принимающих препараты, способных вызывать удлинение интервала QT. По клиническим показаниям при возникновении у пациентов рвоты, диареи, дегидратации или нарушений функции почек следует проводить коррекцию водно-электролитного баланса.

Брадикардия

Необходимо регулярно контролировать ЧСС и артериальное давление (АД). При возникновении симптомов брадикардии (не являющейся жизнеугрожающей), необходимо временно прекратить применение препарата Зикадия™ до их исчезновения или до достижения ЧСС 60 уд/мин

и более, оценить влияние одновременно применяемых препаратов, способных вызывать брадикардию, и при необходимости снизить дозу препарата Зикадия™. Следует прекратить применение препарата Зикадия™ в случае развития жизнеугрожающей брадикардии, если влияние других препаратов на развитие брадикардии не установлено; однако, если установлено влияние других одновременно применяемых препаратов на развитие брадикардии, необходимо временно прекратить применение препарата Зикадия™ до исчезновения симптомов брадикардии или до достижения ЧСС 60 уд/мин и более, и после коррекции дозы одновременно применяемых препаратов или после их отмены, возобновить лечение препаратом Зикадия™ в дозе 150 мг с более частым контролем состояния.

Нежелательные реакции со стороны желудочно-кишечного тракта

Не требуется снижения дозы или отмена препарата Зикадия™ ввиду развития диареи, тошноты или рвоты. Необходимо контролировать состояние пациентов и при необходимости применять стандартные лечебные мероприятия, включая противодиарейные, противорвотные средства, а также инфузионную терапию. При необходимости следует временно прекратить применение или снизить дозу препарата Зикадия™. Если рвота возникла во время приема очередной дозы препарата, не следует принимать дополнительную дозу препарата, а следующую дозу принять в соответствии с предписанием.

Повышение липазы и/или амилазы

У пациентов, принимающих препарат Зикадия™ наблюдается повышение липазы и/или амилазы.

Следует контролировать уровни липазы и амилазы до начала лечения препаратом Зикадия™ и периодически после по клиническим показаниям. Необходимо сообщать о случаях панкреатита у пациентов, получавших лечение церитиниба.

Содержание натрия

Данный лекарственный препарат содержит меньше 1 ммоль натрия (23 мг) на дозу, т. е. практически «не содержит натрия».

Взаимодействия с другими лекарственными препаратами

Лекарственные средства, которые могут повышать концентрацию церитиниба в плазме крови

Мощные ингибиторы изофермента CYP3A

Одновременное применение церитиниба с кетоконазолом (200 мг 2 раза в день в течение 14 дней), мощного ингибитора изофермента CYP3A/P-ГП, приводит к 2,9 и 1,2-кратному повышению AUC_{inf} и C_{max} церитиниба соответственно, по сравнению с применением церитиниба в монотерапии. Равновесная AUC церитиниба в более низких дозах при одновременном применении с кетоконазолом 200 мг два раза в день в течение 14 дней не отличается от таковой при применении церитиниба в монотерапии. При

назначении препарата Зикадия™ следует избегать одновременного применения мощных ингибиторов изофермента СУР3А.

При невозможности избежать одновременного применения с мощными ингибиторами изофермента СУР3А, включая, но не ограничиваясь такими лекарственными средствами как ритонавир, саквинавир, телитромицин, кетоконазол, итраконазол, вориконазол, позаконазол и нефазодон, дозу церитиниба следует снизить примерно на одну треть, округлив её до ближайшей дозы, кратной 150 мг. При прекращении применения мощного ингибитора изофермента СУР3А, дозу церитиниба следует вернуть к исходной, назначавшейся до начала применения мощного ингибитора изофермента СУР3А.

Ингибиторы P-сп

Основываясь на данных *in vitro*, церитиниб является субстратом эффлюксного переносчика Р-ГП. В случае применения церитиниба с лекарственными средствами, ингибирующими Р-ГП, возможно повышение концентрации церитиниба. Необходимо соблюдать осторожность при одновременном применении с ингибиторами Р-ГП и тщательно отслеживать развитие НЛР.

Лекарственные средства, которые могут снижать концентрацию церитиниба в плазме крови

Мощные индукторы изоферментов СУР3А и P-сп

У пациентов одновременное однократное применение 450 мг церитиниба с рифампицином (600 мг в день в течение 14 дней), мощным индуктором изофермента СУР3А/Р-ГП, приводило к 70% и 44% снижению AUC_{inf} и C_{max} церитиниба соответственно, по сравнению с применением церитиниба в монотерапии. Одновременное применение церитиниба с мощными индукторами изофермента СУР3А/Р-ГП снижает плазменную концентрацию церитиниба. Следует избегать одновременного приема с мощными индукторами изофермента СУР3А, включая, но не ограничиваясь такими лекарственными средствами как карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин, рифабутин, рифампицин, зверобой продырявленный (*Hypericum perforatum*). Необходимо соблюдать осторожность при одновременном применении с индукторами Р-ГП.

Препараты, влияющие на pH желудка

Церитиниб демонстрирует pH-зависимую растворимость и становится плохо растворимым при повышении pH *in vitro*. Препараты, изменяющие кислотность (например, ингибиторы протонной помпы, антагонисты H₂-рецепторов, антациды), могут изменять растворимость церитиниба и снижать его биодоступность. Совместное применение однократной дозы церитиниба 450 мг с ингибитором протонной помпы (эзомепразолом) 40 мг/сутки в течение 6 дней у пациентов натоцак снижало АUC церитиниба на 76 %, а C_{max} — на 79 %. Исследование межлекарственного взаимодействия было разработано для изучения воздействия ингибитора

протонного насоса при наихудшем варианте развития событий, однако в рамках клинического использования влияние ингибитора протонного насоса на значения экспозиции церитиниба оказалось менее выраженным. Специального исследования по оценке влияния препаратов, снижающих кислотность в желудке, на биодоступность церитиниба в равновесных условиях не проводилось. Рекомендуется соблюдать осторожность при совместном применении ингибиторов протоновой помпы, так как воздействие церитиниба может быть снижено. Данные о совместном применении H₂-блокаторов или антацидов отсутствуют. Тем не менее риск клинически значимого снижения биодоступности церитиниба, вероятно, ниже при совместном применении с H₂-блокаторами, если они вводятся за 10 часов до или через 2 часа после приема дозы церитиниба, а в случае с антацидами — при их введении за 2 часа до или через 2 часа после приема дозы церитиниба.

Лекарственные средства, концентрацию которых может изменять церитиниб

Субстраты изоферментов CYP3A и CYP2C9

Церитиниб ингибирует метаболизм мидазолама, субстрата изофермента CYP3A, и диклофенака, субстрата изофермента CYP2C9. Наблюдается также зависящее от времени ингибирование изофермента CYP3A.

Церитиниб *in vivo* классифицируется как сильный ингибитор CYP3A4 и обладает способностью взаимодействовать с лекарственными средствами, которые метаболизируются CYP3A, что может привести к повышению концентрации в сыворотке другого препарата. Совместное введение однократной дозы мидазолама (чувствительного к субстратам CYP3A) после 3-недельного приема церитиниба у пациентов (750 мг ежедневно натошак) увеличивало AUC_{inf} мидазолама (90% ДИ) в 5,4 раза (4,6; 6,3) по сравнению с монотерапией мидазоламом. Следует избегать одновременного применения церитиниба с субстратами, в основном метаболизируемыми субстратами CYP2C9 или CYP2C9, которые имеют узкие терапевтические показатели (например, алфузозин, амиодарон, цизаприд, циклоспорин, дигидроэрготамин, эрготамин, фентанил, пимозид, кветиапин, хинидин, ловастатин, симвастатин, силденафил, мидазолам, триазолам, такролимус, альфентанил и сиролимус) и по возможности следует использовать альтернативные лекарственные средства, которые менее чувствительны к ингибированию CYP3A4. Если это неизбежно, следует рассмотреть возможность снижения дозы для совместно применяемых лекарственных препаратов, которые являются субстратами CYP3A с узкими терапевтическими показателями.

Церитиниб *in vivo* классифицируется как слабый ингибитор CYP2C9. Совместное применение одной дозы варфарина (субстрат CYP2C9) после 3 недель приема церитиниба у пациентов (750 мг ежедневно натошак) увеличило AUC_{inf} S-варфарин (90% ДИ) по сравнению с 54% (36%, 75%) по

сравнению с монотерапией варфарином. Следует избегать одновременного применения церитиниба с субстратами, в основном метаболизируемыми CYP2C9 или CYP2C9, которые имеют узкие терапевтические показатели (например, фенитоин и варфарин). Если это неизбежно, следует рассмотреть возможность снижения дозы для совместно применяемых лекарственных препаратов, которые являются субстратами CYP2C9 с узкими терапевтическими показателями. Если совместное применение с варфарином неизбежно возможно увеличение частоты международного нормализованного индекса (МНИ).

Субстраты изоферментов CYP2A6 и CYP2E1

Церитиниб также ингибирует изоферменты CYP2A6 и CYP2E1 в клинически значимых концентрациях, поэтому церитиниб повышает концентрацию в плазме одновременно применяемых лекарственных средств, которые метаболизируются преимущественно этими изоферментами. Необходимо соблюдать осторожность при одновременном применении с лекарственными средствами, являющимися субстратами изоферментов CYP2A6 и CYP2E1 и тщательно контролировать возникновение НЛР.

Нельзя полностью исключать риск индукции других PXR (pregnane X receptor) регулируемых ферментов, помимо CYP3A4. Эффективность совместного введения оральных контрацептивов может быть снижена.

Лекарственные средства, являющиеся субстратами переносчиков

Церитиниб не ингибирует апикальный эффлюксный переносчик MRP2, трансмембранные переносчики в печени OATP1B1 или OATP1B3, трансмембранные переносчики органических анионов в почках OAT1 и OAT3, или трансмембранные переносчики органических катионов OCT1 или OCT2 в клинически значимых концентрациях, поэтому клинически значимое ингибирование церитинибом субстратов данных переносчиков в результате лекарственного взаимодействия маловероятно. Церитиниб ингибирует изоферменты интестинальный P-гр и БРРМЖ в клинически значимых концентрациях. Поэтому церитиниб повышает концентрацию в плазме одновременно применяемых лекарственных средств, которые транспортируются данными белками. Необходимо соблюдать осторожность при совместном применении с субстратами БРРМЖ (например, розувастатином, топотеканом, сульфасалазином) и субстратами P-гр (дигоксином, дабигатраном, колхицином, правастатином) и тщательно контролировать возникновение НЛР.

Фармакодинамические взаимодействия

При применении церитиниба наблюдается удлинение интервала QT. Поэтому следует с осторожностью применять церитиниб у пациентов, у которых имеется или может развиваться удлинение интервала QT, включая пациентов, которые принимают антиаритмические препараты, например антиаритмики I класса (такие как хинидин, прокаинамид, дизопирамид) или

III класса (такие как амиодарон, соталол, дофетилид, ибутилид), или другие лекарственные препараты, которые могут привести к удлинению интервала QT, например астемизол, домперидон, дроперидол, хлорохин, галофантрин, кларитромицин, галоперидол, метадон, цисаприд и моксифлоксацин. В случае комбинированной терапии с данными препаратами показан мониторинг интервала QT.

Следует по возможности избегать одновременного применения препарата Зикадия™ и других препаратов, способных вызывать брадикардию (в том числе бета-адреноблокаторы, недигидропиридиновые блокаторы «медленных» кальциевых каналов, клонидин, дигоксин).

Взаимодействие с пищей/напитками

Препарат Зикадия™ рекомендуется принимать во время еды. Биодоступность церитиниба повышается при одновременном приеме препарата с пищей в зависимости от жирности употребляемых продуктов. Пациенты, у которых развилось сопутствующее заболевание и которые неспособны принимать препарат Зикадия™ вместе с пищей, могут принимать препарат натошак в качестве альтернативного метода терапии; при этом отказаться от приема пищи следует за два часа до и через час после приема дозы. Пациенты не должны переключаться между режимами приема препарата натошак и вместе с пищей. Рекомендации по последующей коррекции дозы препарата Зикадия™ при выявлении НЛР. Максимальная допустимая доза при приеме натошак составляет 450 мг.

Следует предупредить пациента о необходимости избегать употребления грейпфрута или грейпфрутового сока, поскольку, вследствие ингибирования активности изофермента CYP3A в стенке кишечника, возможно повышение биодоступности церитиниба.

Специальные предупреждения

Гипергликемия

Следует контролировать концентрацию глюкозы в сыворотке крови натошак до начала терапии препаратом Зикадия™, а также периодически в процессе лечения по клиническим показаниям.

При необходимости следует начать или скорректировать гипогликемическую терапию.

Во время беременности или лактации

Отсутствуют данные по применению препарата Зикадия™ у беременных женщин. Препарат Зикадия™ не следует применять во время беременности за исключением случаев, когда предполагаемая польза от применения для матери превышает потенциальный риск для плода.

Неизвестно, выделяется ли церитиниб с грудным молоком.

Нельзя исключать риск для новорожденных детей/младенцев. Необходимо принять решение отказаться от грудного вскармливания либо воздержаться от лечения препаратом Зикадия™, принимая во внимание значимость

пользы грудного вскармливания для ребенка и применения препарата для матери

Женщинам детородного возраста следует рекомендовать использовать очень эффективный метод контрацепции во время приема препарата Зикадия™ и до 3 месяцев после прекращения лечения.

Фертильность

Потенциальное влияние препарата Зикадия™ на фертильность мужчин и женщин неизвестно.

Особенности влияния препарата на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами

Препарат Зикадия™ оказывает минимальное влияние на способность управлять транспортным средством и использовать различные механизмы. Необходимо соблюдать осторожность при управлении транспортным средством и использовании различных механизмов, так как у пациентов могут наблюдаться повышенная утомляемость или нарушения зрения.

Рекомендации по применению

Режим дозирования

Терапия препаратом Зикадия™ должна назначаться и контролироваться врачом с опытом применения различных противораковых лекарственных препаратов.

Рекомендуемая доза препарата Зикадия™ составляет 450 мг.

Максимальная рекомендуемая суточная доза составляет 450 мг.

Метод и путь введения

Внутрь.

Частота применения с указанием времени приема

Препарат Зикадия™ следует принимать внутрь один раз в день ежедневно во время еды в одно и то же время. Необходимо проглатывать их целиком, запивая водой; не следует их разжевывать или измельчать. Для достижения необходимого воздействия важно принимать препарат Зикадия™ во время еды. Это может быть перекус или полноценный прием пищи.

Указания для пациентов, у которых развилось сопутствующее заболевание, и которые не могут принимать препарат Зикадия™ вместе с пищей, см. в разделе «Лекарственные взаимодействия».

Длительность лечения

Лечение препаратом следует продолжать до тех пор, пока у пациента наблюдается клинический эффект от проводимой терапии.

Если рвота возникла во время приема очередной дозы препарата, не следует принимать дополнительную дозу препарата, а следующую дозу принять в соответствии с предписанием.

Применение препарата Зикадия™ необходимо прекратить при непереносимости суточной дозы 150 мг.

Анализ для определения ALK

Для отбора пациентов с НМРЛ, положительным по ALK, необходим точный и утвержденный метод анализа для определения ALK.

Перед началом терапии лекарственным препаратом Зикадия™ должен быть установлен статус НМРЛ, положительного по ALK. Оценка НМРЛ, положительного по ALK, должна проводиться лабораториями, квалифицированными для применения конкретной используемой технологии.

Коррекция дозы в связи с нежелательными явлениями

На основании индивидуальных показателей безопасности и переносимости проводимого лечения, может потребоваться временное прекращение применения и/или снижение дозы препарата Зикадия™. Если снижение дозы требуется в связи с развитием какой-либо нежелательной лекарственной реакции (НЛР), дозу препарата Зикадия™ необходимо снижать ступенчато на 150 мг в сутки. Следует применять стандартные методы диагностики и лечения для как можно более раннего выявления и купирования возможных НЛР.

Среди пациентов, принимающих препарат Зикадия™ в дозировке 450 мг во время еды, у 10 % пациентов наблюдалось нежелательное явление, требующее снижения по меньшей мере одной дозы, а у 42 % пациентов — нежелательное явление, требующее отмены по меньшей мере одной дозы. Среднее время до первого снижения дозы по какой-либо причине составило 8 недель.

В таблице 1 суммированы рекомендации по временному прекращению, снижению дозы или прекращению применения препарата Зикадия™ при выявлении НЛР.

Таблица 1. Рекомендации по коррекции дозы препарата Зикадия™ при выявлении НЛР

Критерий	Режим дозирования препарата Зикадия™
Тошнота, рвота или диарея тяжелой степени, не купируемые оптимальной противорвотной или противодиарейной терапией.	Временно прекратить применение препарата Зикадия™ до исчезновения НЛР, затем возобновить применение Зикадия™ в дозе, сниженной на 150 мг.
Повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) или АСТ более чем в 5 раз выше верхней границы нормы (ВГН) с сопутствующим повышением концентрации общего билирубина не более чем в 2 раза выше ВГН.	Временно прекратить применение препарата Зикадия™ до восстановления исходных показателей АЛТ/АСТ или до значений, превышающих ВГН не более чем в 3 раза, после чего возобновить лечение препаратом Зикадия™ в дозе, сниженной на 150 мг.

<p>Повышение активности АЛТ и АСТ более чем в 3 раза выше ВГН с одновременным повышением концентрации общего билирубина более чем в 2 раза выше ВГН (при отсутствии холестаза или гемолиза).</p>	<p>Прекратить применение препарата Зикадия™.</p>
<p>Развитие легочного процесса/пневмонита любой степени тяжести на фоне лечения препаратом.</p>	<p>Прекратить применение препарата Зикадия™.</p>
<p>Удлинение интервала QTc >500 мсек как минимум на двух отдельных записях электрокардиограммы (ЭКГ).</p>	<p>Временно прекратить применение препарата Зикадия™ до восстановления исходных показателей или продолжительности интервала QTc <480 мсек, после чего возобновить лечение препаратом Зикадия™ в дозе, сниженной на 150 мг.</p>
<p>Удлинение интервала QTc более >500 мсек или более чем на 60 мсек от исходного значения и желудочковая тахикардия типа «пируэт» или полиморфная желудочковая тахикардия, или признаки/симптомы выраженной аритмии.</p>	<p>Прекратить применение препарата Зикадия™.</p>
<p>Брадикардия* (симптоматическая, тяжелой степени, клинически выраженная, требующая медицинского вмешательства).</p>	<p>Временно прекратить применение препарата Зикадия™ до исчезновения симптомов брадикардии или до достижения частоты сердечных сокращений (ЧСС) 60 уд/мин и выше. Провести оценку одновременно применяемых лекарственных препаратов, которые могут вызывать брадикардию, а также антигипертензивных препаратов. Если установлено влияние другого одновременно применяемого препарата, и его применение прекращено или произведена коррекция дозы, то после исчезновения симптомов брадикардии</p>

	или достижения ЧСС 60 уд/мин и выше следует возобновить терапию препаратом Зикадия™ в прежней дозе. Если влияние другого одновременно применяемого препарата на развитие брадикардии не установлено, и его применение не прекращено или не произведена коррекция дозы, то после исчезновения симптомов брадикардии или достижения ЧСС 60 уд/мин и выше следует возобновить терапию препаратом Зикадия™ в дозе, сниженной на 150 мг.
Брадикардия* (жизнеугрожающая, требующая неотложного медицинского вмешательства).	Прекратить применение препарата Зикадия™, если влияние других одновременно применяемых лекарственных препаратов на развитие брадикардии не установлено. Если установлено влияние другого одновременно применяемого препарата, и его применение прекращено, или произведена коррекция дозы, то после исчезновения симптомов брадикардии или увеличения ЧСС до 60 уд/мин и выше следует возобновить терапию препаратом Зикадия™ в дозе, сниженной на 300 мг, с более частым контролем состояния**.
Устойчивая гипергликемия > 250 мг/дл (13,77 ммоль/л), не поддающаяся коррекции оптимальной гипогликемической терапией.	Временно прекратить применение препарата Зикадия™ до достижения адекватного контроля гликемии, затем возобновить применение препарата Зикадия™ в дозе, сниженной на 150 мг. Если адекватного контроля гликемии достичь не удастся, следует прекратить применение препарата Зикадия™.
Повышение уровня липазы или амилазы до 3 степени и выше	Временно прекратить применение препарата Зикадия™ до возвращения показателей к степени 1 или ниже, затем возобновить применение

	препарата Зикадия™ в дозе, сниженной на 150 мг.
* Частота сердечных сокращений менее 60 ударов в минуту (уд/мин)	
** При возникновении рецидива прекратить прием препарата	

Субстраты изофермента СYP3A

Необходимо избегать одновременного применения препарата Зикадия™ с субстратами, в основном метаболизируемыми СYP3A или СYP3A, которые имеют узкие терапевтические показатели (например, альфузозин, амиодарон, цизаприд, циклоспорин, дигидроэрготамин, эрготамин, фентанил, пимозид, кветиапин, хинидин, ловастатин симвастатин, силденафил, мидазолам, триазолам, такролимус, алфетанил и сиролимус) и по возможности следует использовать альтернативные лекарственные средства, которые менее чувствительны к ингибированию СYP3A4. Если это неизбежно, следует рассмотреть возможность снижения дозы для совместного применения лекарственных препаратов, которые являются субстратами СYP3A с узкими терапевтическими показателями.

Мощные ингибиторы изофермента СYP3A

При назначении препарата Зикадия™ следует избегать одновременного применения мощных ингибиторов изофермента СYP3A. Если одновременное применение мощных ингибиторов изофермента СYP3A необходимо, дозу препарата Зикадия™ следует снизить примерно на одну треть, округлив её до ближайшей дозы, кратной 150 мг. Следует тщательно контролировать безопасность у пациентов.

Если необходима длительная совместная терапия мощным ингибитором СYP3A и пациент хорошо переносит сниженную дозу, то дозу можно увеличить снова при тщательном мониторинге безопасности для устранения возможной недостаточности терапии.

При прекращении применения мощного ингибитора изофермента СYP3A, дозу препарата Зикадия™ следует вернуть к исходной, применявшейся до начала применения мощного ингибитора изофермента СYP3A4.

Особые группы пациентов

Пациенты с почечной недостаточностью

Не требуется коррекции дозы при применении препарата у пациентов с нарушением функции почек легкой или средней степени тяжести.

Вследствие отсутствия опыта применения препарата у пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени, необходимо соблюдать осторожность при применении препарата Зикадия™ у пациентов данной категории.

Пациенты с печеночной недостаточностью

На основании имеющихся данных препарат Зикадия™ преимущественно выводится через печень. Следует проявлять особую осторожность при лечении пациентов с тяжелым нарушением функции печени и снизить дозу

примерно на одну треть, округлив ее до ближайшей дозы 150 мг. Для пациентов с нарушениями функции печени легкой и средней степеней тяжести коррекции дозы препарата не требуется.

Пациенты пожилого возраста

Ограниченные данные по эффективности и безопасности применения препарата Зикадия™ у пациентов в возрасте 65 лет и старше позволяют предположить отсутствие необходимости коррекции дозы у пациентов данной категории. Данные о применении препарата у пациентов старше 85 лет отсутствуют.

Меры, которые необходимо принять в случае передозировки

О случаях передозировки препарата у человека не сообщалось. В случае передозировки следует начать соответствующее симптоматическое лечение, основываясь на состоянии пациента, и проводить его до разрешения симптомов.

Меры, необходимые при пропуске одной или нескольких доз лекарственного препарата

В случае пропуска дозы пациент должен принять ее, если до приема следующей дозы остается более 12 часов.

Указание на наличие риска симптомов отмены

Не применимо

Рекомендации по обращению за консультацией к медицинскому работнику для разъяснения способа применения лекарственного препарата

Пациенты должны обратиться за консультацией к медицинскому работнику для разъяснения способа применения лекарственного препарата.

Описание нежелательных реакций, которые проявляются при стандартном применении ЛП и меры, которые следует принять в этом случае

Следующие нежелательные реакции могут быть классифицированы в соответствии со следующими обозначениями: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$ до $<1/10$), нечасто ($\geq 1/1,000$ до $<1/100$), редко ($\geq 1/10,000$ до $<1/1,000$), очень редко ($<1/10,000$), или неизвестно (частота не может быть оценена по имеющимся данным). В пределах каждой частотной группировки нежелательные эффекты представлены в порядке убывания серьезности.

Очень часто

- анемия
- снижение аппетита
- потеря веса
- диарея⁵, тошнота⁵, рвота⁵, боль в животе⁶, запор, эзофагеальные нарушения⁷
- сыпь¹⁰
- повышенная утомляемость¹³

– отклонение лабораторных показателей функции печени от нормы¹⁴,
повышение креатинина

Часто

- гипергликемия, гипофосфатемия
- нарушение зрения¹
- перикардит², брадикардия³
- пневмонит⁴
- отклонения биохимических показателей функции печени от нормы⁸
- почечная недостаточность¹¹, нарушение функции почек¹²
- удлинение интервала *QT* на ЭКГ,
- повышение активности липазы и амилазы
- гепатотоксичность⁹

Нечасто

- панкреатит

Включая случаи в пределах групповых терминов:

¹ - Нарушение зрения (ухудшение зрения, нечеткость зрения, фотопсия, плавающие помутнения стекловидного тела, снижение остроты зрения, нарушение аккомодации, пресбиопия)

² – Перикардит (выпот в полость перикарда, перикардит)

³ – Брадикардия (брадикардия, синусовая брадикардия)

⁴ – Пневмонит (интерстициальная болезнь легких, пневмонит)

⁵ – Частота возникновения этих отдельных НЛР со стороны ЖКТ (диарея, тошнота, рвота) рассчитана на основе пациентов, принимающих рекомендуемую дозу церитиниба 450 мг во время еды.

⁶ – Боль в животе (боль в животе, боль в верхнем отделе живота, неприятные ощущения в животе, неприятные ощущения в эпигастральной области)

⁷ – Эзофагеальные нарушения (диспепсия, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, дисфагия)

⁸ - Отклонения биохимических показателей функции печени от нормы (нарушение функции печени, гипербилирубинемия)

⁹ – Гепатотоксичность (повреждение печени, обусловленное действием лекарственного средства, холестатический гепатит, гепатоцеллюлярное поражение печени, гепатотоксичность)

¹⁰ - Сыпь (сыпь, акнеформный дерматит, макуло-папулезная сыпь)

¹¹ - Почечная недостаточность (острое повреждение почек, почечная недостаточность)

¹² - Нарушение функции почек (азотемия, нарушение функции почек)

¹³ – Повышенная утомляемость (повышенная утомляемость, астения)

¹⁴ - Отклонение лабораторных показателей функции печени от нормы (повышение активности АЛТ, АСТ, гамма-глутамилтрансферазы, концентрации билирубина в крови, активности «печеночных» трансаминаз, активности «печеночных» ферментов, отклонения биохимических

показателей функции печени от нормы, повышение биохимических показателей функции печени, повышение уровня щелочной фосфатазы в крови)

Пациенты в возрасте 65 лет и старше

Профиль безопасности препарата у пациентов в возрасте 65 лет и старше является сходным с таковым у пациентов младше 65 лет. Данные по безопасности у пациентов старше 85 лет отсутствуют.

Гепатотоксичность

У менее чем 1 % пациентов наблюдается параллельное повышение АЛТ или АСТ больше чем в три раза от верхней границы нормы и общего билирубина более чем в два раза от верхней границы нормы при нормальном уровне щелочной фосфатазы. Увеличение кратности АЛТ от нормы наблюдается у 25 % пациентов, получавших церитиниб. У 40,6 % пациентов явления гепатотоксичности управлялись путем прерывания терапии или снижения дозы препарата. До начала лечения, каждые 2 недели в течение первых трех месяцев и ежемесячно во время терапии в дальнейшем рекомендуется контролировать лабораторные показатели функции печени, включая активность АСТ, АЛТ, концентрацию общего билирубина, с более частыми анализами при увеличении показателей 2-й, 3-й и 4-й степени. Необходимо контролировать у пациентов отклоненные лабораторные показатели функции печени и управлять в соответствии с рекомендациями.

Нежелательные реакции со стороны желудочно-кишечного тракта

Наиболее часто из желудочно-кишечных явлений отмечается возникновение диареи, тошноты и рвоты. Частота и тяжесть нежелательных лекарственных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта были ниже у пациентов, принимающих препарат Зикадия™ в дозе 450 мг во время еды, в сравнении с пациентами, принимающими препарат в дозировке 450 мг и 750 мг натощак.

Нежелательные реакции со стороны сердечно-сосудистой системы

Удлинение интервала QT

У пациентов, принимающих церитиниб, наблюдается случаи удлинения интервала QTc. Данные явления требуют снижения дозы или прерывания лечения у пациентов и приводили к прекращению терапии пациентов.

Не рекомендуется применять церитиниб у пациентов с врожденным синдромом пролонгации интервала QT или пациентов, принимающих препараты, способные вызывать удлинение интервала QT. Особую осторожность необходимо соблюдать при введении церитиниба у пациентов с повышенным риском развития желудочковой тахикардии типа «пируэт» во время лечения препаратом, вызывающим удлинение интервала QT.

Необходимо контролировать у пациентов удлинение интервала QT и проводить лечение в соответствии с рекомендациями.

Брадикардия

Необходимо тщательно оценивать применение сопутствующих лекарственных препаратов, связанных с брадикардией. Лечение пациентов, у которых развилась брадикардия, необходимо проводить в соответствии с разделами «Способ применения и дозы» и «Особые указания».

Интерстициальная болезнь легких/пневмонит

У пациентов, принимающих церитиниб, наблюдаются случаи развития тяжелой, жизнеугрожающей или приводящей к смертельному исходу интерстициальной болезни легких (ИБЛ)/пневмонита. Данные явления требуют снижения дозы или прерывание лечения у пациентов или приводили к прекращению терапии у пациентов. Следует проводить мониторинг пациентов с легочными симптомами, указывающими на интерстициальную болезнь легких/пневмонит. Необходимо исключить другие возможные причины интерстициальной болезни легких/пневмонита.

Гипергликемия

У пациентов, принимающих церитиниб, отмечаются случаи развития гипергликемии (любой степени тяжести). Данные явления требуют снижения дозы или прерывания лечения у пациентов. Риск развития гипергликемии выше у пациентов с сахарным диабетом и/или принимающих глюкокортикостероиды. Следует контролировать концентрацию глюкозы в сыворотке крови натошак до начала терапии препаратом церитинибом, а также периодически в процессе лечения по клиническим показаниям. Следует начать или скорректировать гипогликемическую терапию.

При возникновении ожидаемых лекарственных реакций обращаться к медицинскому работнику, фармацевтическому работнику или напрямую в информационную базу данных по нежелательным реакциям (действиям) на лекарственные препараты, включая сообщения о неэффективности лекарственных препаратов

РГП на ПХВ «Национальный Центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

<http://www.ndda.kz>

Дополнительные сведения

Состав лекарственного препарата

Одна капсула содержит

активное вещество – церитиниб 150 мг,

вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая, гидроксипропилцеллюлоза низкозамещенная, натрия крахмала гликолят (тип А), магния стеарат, кремния диоксид коллоидный безводный,

корпус капсулы: желатин, титана диоксид (Е 171), черные чернила,

крышечка капсулы: желатин, титана диоксид (Е 171), индигодин синий 2 (Е 132), черные чернила,
состав чернил черных: шеллак глазурь 45 %, железа оксид черный (Е 172), пропиленгликоль, аммония гидроксид 28 %.

Описание внешнего вида, запаха, вкуса

Твердые желатиновые капсулы размером 00 с непрозрачным белым корпусом с радиальной черной надписью «NVR» и непрозрачной синей крышечкой с радиальной черной надписью «LDK 150MG».

Содержимое капсул - порошок от белого до почти белого цвета.

Форма выпуска и упаковка

По 10 капсул помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки полихлортрифторэтилен/поливинилхлорид и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 5 контурных упаковок вместе с инструкцией по медицинскому применению на казахском и русском языках помещают в пачку из картона.

По 3 пачки в мультиупаковке.

Срок хранения

3 года

Не применять по истечении срока годности!

Условия хранения

Хранить в оригинальной упаковке при температуре не выше 30 °С.

Хранить в недоступном для детей месте!

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Сведения о производителе

Новартис Фарма Штейн АГ, Швейцария

Шаффхаузерштрассе, 4332 Штейн

тел.: +7 (727) 258-24-47

факс: +7 (727) 244-26-51

адрес электронной почты: drugsafety.cis@novartis.com

Держатель регистрационного удостоверения

Новартис Фарма АГ

Лихтштрассе 35, 4056 Базель, Швейцария

тел.: +7 (727) 258-24-47

факс: +7 (727) 244-26-51

адрес электронной почты: drugsafety.cis@novartis.com

Наименование, адрес и контактные данные (телефон, факс, электронная почта) организации на территории Республики Казахстан, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств от потребителей и ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства

Филиал Компании «Новартис Фарма Сервисэз АГ» в Республике Казахстан
050022 г. Алматы, ул. Курмангазы, 95

тел.: +7 (727) 258-24-47

факс: +7 (727) 244-26-51

адрес электронной почты: drugsafety.cis@novartis.com