

## МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

### ИНСТРУКЦИЯ

#### ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

#### **ЗИКАДИЯ®**

**РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР:** ЛП-004766

**ТОРГОВОЕ НАИМЕНОВАНИЕ:** Зикадия®

**МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ ИЛИ ГРУППИРОВОЧНОЕ НАИМЕНОВАНИЕ:**  
церитиниб

**ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА:** капсулы

#### **СОСТАВ**

1 капсула содержит:

*действующее вещество:* церитиниб – 150,00 мг;

*вспомогательные вещества:* целлюлоза микрокристаллическая, гипролоза, карбоксиметилкрахмал натрия, магния стеарат, кремния диоксид коллоидный;

*оболочка капсулы:* желатин, титана диоксид (E171), индигокармин (E132), чернила черные.

В состав чернил черных входит: шеллак, краситель железа оксид черный (E172), пропиленгликоль, аммиак водный.

#### **ОПИСАНИЕ**

Твердые желатиновые капсулы № 00 с синей непрозрачной крышечкой и белым непрозрачным корпусом. На крышечке черным цветом нанесена радиальная маркировка «LDK 150MG», на корпусе – черным цветом радиальная маркировка «NVR».

Содержимое капсул: порошок белого или почти белого цвета.

**ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА:** противоопухолевое средство – протеинтирозинкиназы ингибиторы.

**Код АТХ:** L01XE28.

#### **ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**

##### ***Механизм действия***

Церитиниб - высокоселективный и мощный ингибитор киназы анапластической лимфомы (anaplastic lymphoma kinase - ALK) для применения внутрь. Церитиниб ингибирует аутофосфорилирование ALK, ALK-опосредованное фосфорилирование сигнальных белков и пролиферацию ALK-зависимых опухолевых клеток как *in vitro*, так и *in vivo*.

Транслокация гена *ALK* приводит к экспрессии образующегося гибридного белка и, как следствие, конститутивной активации ALK-опосредованного сигнального каскада при немелкоклеточном раке легкого (НМРЛ). В большинстве случаев НМРЛ партнером для транслокации *ALK* является ген *EML4*. Образующийся химерный белок EML4-ALK содержит домен протеинкиназы ALK, слитый с N-концевой частью EML4. Церитиниб ингибирует киназу EML4-ALK в клеточной линии НМРЛ (H2228), что приводит к подавлению пролиферации клеток *in vitro* и регрессии опухолей у иммунодефицитных мышей и крыс, несущих ксенотрансплантаты клеточной линии H2228.

### **Фармакодинамика**

Было показано, что церитиниб дозозависимо ингибирует активность ALK-киназы и ALK-опосредованную передачу сигналов в линии клеток Karpas 299 (клеточная линия лимфомы) и H2228 (клеточная линия рака легкого). Церитиниб ингибирует пролиферацию опухолевых клеток *in vitro* и приводит к регрессии опухоли *in vivo* у мышей и крыс на моделях ксенотрансплантата. Церитиниб подавляет активность киназы ALK приблизительно в 20 раз мощнее, чем кризотиниб: по данным ферментного анализа активность киназы ALK (50 % ингибирующая концентрация (ИК<sub>50</sub>) при ингибировании ALK составляет 0,15 нмоль для церитиниба и 3 нмоль для кризотиниба. Из киназной панели, состоящей из 36 ферментов, церитиниб ингибировал еще только 2 другие киназы с активностью приблизительно в 50 раз меньшей, чем при ингибировании ALK. Ко всем другим киназам из панели активность церитиниба была в 500 раз меньше по сравнению с ALK, что демонстрирует высокую степень селективности. В фармакодинамическом исследовании применения однократной дозы и исследовании эффективности многократной дозы на опухолевых моделях лимфомы Karpas 299 и рака легкого H2228 было показано, что для достижения регресса опухоли необходимо подавить активность ALK на 60 % - 80 %.

### **Фармакокинетика**

#### **Всасывание**

Максимальная концентрация в плазме крови (C<sub>max</sub>) церитиниба достигалась приблизительно через 4-6 часов после однократного применения внутрь. Всасывание после применения внутрь оценивалось как  $\geq 25$  % на основании процентного содержания метаболита в кале. Абсолютная биодоступность церитиниба не установлена.

Ежедневный прием церитиниба внутрь приводит к достижению равновесного состояния приблизительно через 15 дней, которое остается стабильным и далее со средним геометрическим соотношением кумуляции 6,2 после 3 недель ежедневного приема.

После приема однократной дозы церитиниба внутрь натошак его экспозиция в плазме,

представленная  $C_{max}$  и  $AUC_{last}$ , повышалась пропорционально дозе в диапазоне от 50 до 750 мг. Напротив, после ежедневного повторного приема концентрация перед приемом очередной дозы ( $C_{min}$ ) повышалась в большей степени, чем пропорционально дозе.

#### *Влияние пищи на всасывание*

Системная экспозиция церитиниба повышается при приеме с пищей. Значение площади под кривой «концентрация-время» (AUC)  $AUC_{inf}$  церитиниба было на 58 % и 73 % выше ( $C_{max}$  приблизительно на 43 % и 41 % выше) у здоровых пациентов, при одновременном однократном приеме 500 мг церитиниба с пищей с низким (330 Ккал и 9 грамм жира) и высоким содержанием жира (1000 Ккал и 58 грамм жира) соответственно, в сравнении с приемом натощак.

По данным исследования по оптимизации дозы с участием пациентов, принимающих церитиниб в суточной дозе 450 мг или 600 мг с пищей (приблизительно 100-500 калорий и 1,5-15 г жира), и пациентов, принимающих церитиниб в суточной дозе 750 мг натощак, не обнаружено клинически значимой разницы в системной экспозиции церитиниба в равновесном состоянии для групп пациентов (N=36), принимающих церитиниб в дозе 450 мг с пищей, в сравнении с пациентами (N=31), принимающими церитиниб в дозе 750 мг натощак. Отмечалось незначительное снижение показателей AUC в равновесном состоянии (Доверительный Интервал [ДИ] 90 %) на 4 % (-13 %, 24 %) и  $C_{max}$  (90 % ДИ) на 3 % (-14 %, 22 %). В то же время, показатели AUC (90 % ДИ) и  $C_{max}$  (90 % ДИ) в группе пациентов (N=30), принимающих церитиниб в дозе 600 мг с пищей, снизились на 24 % (3 %, 49 %) и 25 % (4 %, 49 %) соответственно в сравнении с группой пациентов, принимающих церитиниб в дозе 750 мг натощак.

Максимальная рекомендуемая суточная доза препарата Зикадия® составляет 450 мг внутрь во время приема пищи один раз в день (см. раздел «Способ применения и дозы»).

#### *Распределение*

Связь с белками плазмы крови человека *in vitro* имеет дозозависимый характер от 50 нг/мл до 10000 нг/мл и составляет около 97 %. Объем распределения ( $Vd/F$ ) составил 4230 л у пациентов после приема внутрь натощак однократной дозы 750 мг препарата Зикадия®. Кроме того, церитиниб более предпочтительно распределяется в эритроцитах, по сравнению с плазмой крови, со средним соотношением *in vitro* кровь/плазма 1,35. Исследования *in vitro* подтверждают, что церитиниб является субстратом Р-гликопротеина (Р-ГП), но не является субстратом белка резистентности рака молочной железы (breast cancer resistance protein - BCRP) или белка множественной лекарственной устойчивости 2 типа (multi-resistance protein 2 - MRP2). Кажущаяся пассивная проницаемость для

церитиниба *in vitro* была определена как низкая.

У крыс церитиниб проникал через интактный гематоэнцефалический барьер с соотношением  $AUC_{inf}$  головной мозг/плазма крови около 15 %. Отсутствуют данные по соотношению экспозиции головной мозг/плазма крови у человека.

#### *Метаболизм/ Биотрансформация*

*In vitro* исследования демонстрируют, что изофермент CYP3A является основным изоферментом, вовлеченным в метаболический клиренс церитиниба.

После приема внутрь натошак однократной дозы 750 мг церитиниб является основным циркулирующим компонентом (82 %) в плазме крови у человека. В общей сложности было обнаружено 11 метаболитов, циркулирующих в плазме крови, средний вклад в радиоактивность по AUC которых составил  $\leq 2,3$  % для каждого метаболита. Основными путями биотрансформации, обнаруженными у здоровых добровольцев являются монооксигенация, O-дезалкилирование и N-формилирование. Вторичными путями биотрансформации с участием первичных продуктов биотрансформации являются глюкуронирование и дегидрогенизация. Дополнительно наблюдалось присоединение тиольной группы к O-дезалкилированному церитинибу.

#### *Выведение*

После приема внутрь натошак однократной дозы церитиниба кажущийся конечный период полувыведения из плазмы крови ( $T_{1/2}$ ), рассчитанный как среднее геометрическое, варьировал от 31 до 41 часа у пациентов в диапазоне доз от 400 до 750 мг. Средний геометрический показатель кажущегося клиренса (CL/F) церитиниба был ниже в равновесном состоянии (33,2 л/ч) после ежедневного приема внутрь в дозе 750 мг, чем после однократного приема в дозе 750 мг (88,5 л/ч). Таким образом предполагается, что церитиниб демонстрирует нелинейность фармакокинетики с течением времени.

Основным путем выведения церитиниба и его метаболитов является выведение через кишечник. Экскреция с фекалиями составляла 91 % вводимой пероральной дозы, при этом 68 % дозы выделялось в виде неизмененного церитиниба. Только 1,3 % принятой внутрь дозы выводится почками.

#### ***Фармакокинетика у особых групп пациентов***

##### *Влияние возраста, пола и расы*

Популяционный фармакокинетический анализ показал, что возраст, пол и раса не оказывают клинически значимого влияния на экспозицию церитиниба.

##### *Пациенты с нарушением функции печени*

Влияние на фармакокинетику после приема внутрь натошак однократной дозы 750 мг

церитиниба оценивали у пациентов с исходным нарушением функции печени легкой (N = 8), средней (N = 7) или тяжелой (N = 7) степеней (класс А, В и С по шкале Чайлд-Пью, соответственно) и нормальной функцией печени (N = 8).

Средний геометрический показатель системного воздействия ( $AUC_{inf}$ ) церитиниба был увеличен на 18 % и 2 % у пациентов с нарушениями функции печени легкой и средней степеней тяжести соответственно, по сравнению с пациентами с нормальной функцией печени.

#### *Пациенты с нарушением функции почек*

Применение церитиниба у пациентов с нарушением функции почек не изучалось. Тем не менее, доступные данные свидетельствуют о незначительном выведении церитиниба почками (1,3 % от однократной принятой внутрь дозы).

При популяционном фармакокинетическом анализе 345 пациентов с нарушением функции почек легкой степени тяжести (клиренс креатинина (КК) от 60 до <90 мл/мин), 82 пациентов с нарушением функции почек средней степени тяжести (КК от 30 до < 60 мл/мин) и 546 пациентов с нормальной функцией почек (КК  $\geq$  90 мл/мин) во всех группах были продемонстрированы сходные значения экспозиции. Таким образом, у пациентов с нарушением функции почек легкой и средней степеней тяжести коррекции дозы не требуется (см. раздел «Способ применения и дозы»). Пациенты с нарушением функции почек тяжелой степени (КК <30 мл/мин) не были включены в клинические исследования.

#### *Электрокардиография сердца*

Потенциал удлинения интервала QT для церитиниба оценивался в 7 клинических исследованиях препарата Зикадия<sup>®</sup>. Для оценки влияния церитиниба на интервал QT у 925 пациентов были собраны последовательные записи электрокардиограммы (ЭКГ) после приема внутрь натощак однократной дозы 750 мг препарата Зикадия<sup>®</sup> и в равновесном состоянии. При централизованном анализе данных ЭКГ впервые возникшее удлинение интервала QTc > 500 мсек было выявлено у 12 пациентов (1,3 %). У 58 пациентов (6,3 %) отмечалось удлинение интервала QTc на > 60 мсек от исходного значения. Анализ среднего значения данных интервала QTc при средней равновесной концентрации по результатам клинического исследования III фазы показал, что на фоне применения церитиниба в дозе 750 мг натощак верхняя граница увеличения длительности интервала QTc составляет 15,3 мсек (при двустороннем 90 % доверительном интервале (ДИ)).

Фармакокинетический/фармакодинамический анализ позволяет предположить, что церитиниб может вызывать дозозависимое удлинение интервала QTc.

## **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ**

Местнораспространенный или метастатический немелкоклеточный рак легкого, положительный по киназе анапластической лимфомы (ALK).

## **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ**

Повышенная чувствительность к церитинибу или любому из вспомогательных веществ препарата.

Детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не доказана).

Беременность и период грудного вскармливания.

## **С ОСТОРОЖНОСТЬЮ**

Следует соблюдать осторожность при применении препарата у пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени, нарушением функции печени тяжелой степени, синдромом врожденного удлинения QT, удлинением интервала QT, в том числе в анамнезе, или предрасположенностью к удлинению интервала QT, хронической сердечной недостаточностью, брадиаритмией, нарушениями водно-электролитного баланса, а также у пациентов, принимающих антиаритмические и другие препараты, удлиняющие интервал QT, препараты, способные вызывать брадикардию (в том числе бета-адреноблокаторы, недигидропиридиновые блокаторы «медленных» кальциевых каналов, клонидин, дигоксин); у пациентов с гипергликемией, сахарным диабетом и/или принимающих глюкокортикостероиды; при одновременном применении с мощными ингибиторами и индукторами изофермента CYP3A/P-ГП; при одновременном применении с субстратами, метаболизирующимися изоферментом CYP3A, или известными субстратами CYP3A с узким терапевтическим индексом; при одновременном применении с лекарственными средствами, являющимися субстратами изоферментов CYP2A6 и CYP2E1; при одновременном применении лекарственных средств, являющихся субстратами BCRP; при одновременном применении с лекарственными средствами, влияющими на уровень pH желудочного сока.

## **ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ**

### ***Беременность***

Данных по применению препарата Зикадия® у беременных женщин недостаточно. Исследования репродуктивной токсичности (в т.ч. исследования влияния на эмбриофетальное развитие) у животных показали отсутствие фетотоксического или

тератогенного действия церитиниба в период органогенеза; однако экспозиция церитиниба в плазме крови матери была несколько ниже экспозиции, наблюдаемой при применении у пациенток вне беременности в рекомендуемых для человека дозах. Потенциальный риск у человека неизвестен.

### ***Период грудного вскармливания***

Неизвестно, выделяется ли церитиниб с грудным молоком. Поскольку многие лекарственные препараты проникают в грудное молоко у человека и вследствие возможного развития серьезных нежелательных лекарственных реакций у новорожденных детей/младенцев, следует прекратить грудное вскармливание, либо прекратить лечение препаратом Зикадия<sup>®</sup>, принимая во внимание значимость его применения для матери.

### ***Пациенты с сохраненным репродуктивным потенциалом***

#### ***Контрацепция***

Пациенткам с сохраненным репродуктивным потенциалом рекомендуется использовать надежные методы контрацепции (методы, для которых риск зачатия составляет менее 1 %) во время лечения препаратом Зикадия<sup>®</sup> и в течение 3 месяцев после прекращения лечения.

#### ***Инфертильность***

Формальные доклинические исследования потенциального влияния церитиниба на фертильность не проводились. Потенциальное влияние препарата Зикадия<sup>®</sup> на фертильность мужчин и женщин неизвестно.

## **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ**

Лечение препаратом Зикадия<sup>®</sup> следует проводить только под наблюдением врача, имеющего опыт работы с противоопухолевыми препаратами.

Перед применением препарата Зикадия<sup>®</sup> у пациентов с НМРЛ следует определить наличие экспрессии ALK с использованием точного валидированного метода.

Препарат Зикадия<sup>®</sup> следует принимать внутрь во время приема пищи один раз в день ежедневно в одно и то же время. Капсулы следует проглатывать целиком, запивая водой, их нельзя разжевывать или раздавливать.

Рекомендованная доза препарата Зикадия<sup>®</sup> составляет 450 мг один раз в день.

В случае пропуска приема дозы, ее следует принять немедленно, в случае, если до очередного приема осталось более 12 часов.

В случае возникновения рвоты, не следует принимать дополнительную дозу препарата, а только следующую по схеме дозу.

Максимальная рекомендуемая суточная доза составляет 450 мг. Лечение препаратом

следует продолжать пока наблюдается клинический эффект.

### **Коррекция дозы**

На основании индивидуальных показателей безопасности и переносимости, может потребоваться временное прекращение применения и/или снижение дозы препарата Зикадия®. Если снижение дозы требуется в связи с развитием нежелательных лекарственных реакций (НЛР), не перечисленных в Таблице 1, ежедневную дозу препарата Зикадия® необходимо снижать ступенчато на 150 мг. Следует применять стандартные методы диагностики и лечения для как можно более раннего выявления и купирования возможных НЛР.

Применение препарата Зикадия® необходимо прекратить при непереносимости однократной дозы 150 мг, принятой вместе с пищей.

В Таблице 1 суммированы рекомендации по временному прекращению, снижению дозы или прекращению применения препарата Зикадия® при выявлении отдельных НЛР.

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

<b>Критерий</b>	<b>Режим дозирования препарата Зикадия®</b>
Тяжелая или непереносимая тошнота, рвота или диарея, несмотря на оптимальную противорвотную или противодиарейную терапию	Временно прекратить применение препарата Зикадия® до исчезновения симптомов, после чего возобновить лечение препаратом в дозе, сниженной на 150 мг.
Повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) или аспартатаминотрансферазы (АСТ) более чем в 5 раз выше верхней границы нормы (ВГН) с одновременным повышением концентрации общего билирубина не более чем в 2 раза выше ВГН.	Временно прекратить применение препарата Зикадия® до восстановления показателей АЛТ/АСТ до исходных значений или до значений, превышающих ВГН не более чем в 3 раза, после чего возобновить лечение препаратом в дозе, сниженной на 150 мг.
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).	Прекратить применение препарата Зикадия®.

<b>Критерий</b>	<b>Режим дозирования препарата Зикадия®</b>
Развитие интерстициальных заболеваний легких (ИЗЛ) или пневмонита любой степени тяжести на фоне лечения препаратом.	Прекратить применение препарата Зикадия®.
Удлинение интервала QTc > 500 мсек как минимум на двух отдельных записях электрокардиограммы (ЭКГ).	Временно прекратить применение препарата Зикадия® до восстановления исходных показателей или продолжительности интервала QTc < 481 мсек, после чего возобновить лечение препаратом Зикадия® в дозе, сниженной на 150 мг.
Удлинение интервала QTc > 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.	Прекратить применение препарата Зикадия®.
Брадикардия* (симптоматическая, тяжелой степени, клинически выраженная, требующая медицинского вмешательства).	Временно прекратить применение препарата Зикадия® до исчезновения симптомов брадикардии или до достижения частоты сердечных сокращений (ЧСС) 60 уд/мин или выше. Провести оценку одновременно применяемых лекарственных средств, 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 или достижения ЧСС 60 уд/мин и выше следует возобновить терапию препаратом Зикадия® в прежней дозе.

Критерий	Режим дозирования препарата Зикадия®
	<p>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.</p>
<p>Брадикардия* (жизнеугрожающая, требующая неотложного медицинского вмешательства).</p>	<p>Прекратить применение препарата Зикадия®, если влияние других одновременно применяемых лекарственных средств на развитие брадикардии не установлено.</p> <p>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 150 мг, с более частым контролем состояния**.</p>
<p>Устойчивая гипергликемия &gt; 250 мг/дл (13,9 ммоль/л), не поддающаяся коррекции оптимальной гипогликемической терапией</p>	<p>Временно прекратить применение препарата Зикадия® до достижения адекватного контроля гликемии, затем возобновить применение в дозе, сниженной на 150 мг.</p> <p>Если адекватного контроля гликемии достичь не удастся, следует прекратить применение препарата Зикадия®.</p>
<p>Повышение уровня липазы или амилазы до 3-ей степени и более (согласно стандартным терминологическим критериям оценки</p>	<p>Временно прекратить применение препарата Зикадия® до восстановления показателей активности липазы или амилазы до 1 степени и менее, после чего возобновить лечение</p>

Критерий	Режим дозирования препарата Зикадия®
нежелательных явлений Национального института онкологии США, NCI CTCAE).	препаратом Зикадия® в дозе, сниженной на 150 мг.
* ЧСС менее 60 ударов в минуту (уд/мин) ** При возникновении рецидива прекратить прием препарата	

### ***Мощные ингибиторы изофермента СУР3А***

При применении препарата Зикадия® следует избегать одновременного применения мощных ингибиторов изофермента СУР3А. Если одновременное применение мощных ингибиторов изофермента СУР3А необходимо, дозу препарата Зикадия® следует снизить примерно на одну треть, округлив её до ближайшей, кратной 150 мг.

Следует тщательно контролировать пациентов с точки зрения безопасности в случае необходимости одновременного применения с такими препаратами.

Если необходима длительная одновременная терапия с мощным ингибитором СУР3А 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 СУР3А, дозу препарата Зикадия® следует вернуть к исходной, применявшейся до начала применения мощного ингибитора изофермента СУР3А.

### ***Субстраты изофермента СУР3А***

В случае применения церитиниба совместно с другими лекарственными препаратами, необходимо ознакомиться с инструкцией этих лекарственных препаратов для того, чтобы принять во внимание рекомендации относительно их совместного применения с ингибиторами изофермента СУР3А4.

Следует избегать совместное применение церитиниба с субстратами, которые в основном метаболизируются с помощью изофермента СУР3А, или с субстратами изофермента СУР3А, которые имеют узкие терапевтические диапазоны (например, алфузозин, амиодарон, цизаприд, циклоспорин, дигидроэрготамин, эрготамин, фентанил, пимозид, квиетиapiны, хинидин, ловастатин, симвастатин, силденафил, мидазолам, триазолам, такролимус, альфентанил и сиролимус), и по возможности следует использовать альтернативные лекарственные препараты, которые менее чувствительны к ингибированию изоферментом СУР3А4. Но если это необходимо, следует рассмотреть возможность снижения дозы совместно принимаемых лекарственных препаратов, которые

являются субстратами изофермента CYP3A с узкими терапевтическими диапазонами.

### ***Особые группы пациентов***

#### *Пациенты с нарушением функции почек*

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 нарушением функции печени*

Для пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени (класс C по шкале Чайлд-Пью) рекомендовано снижение дозы препарата Зикадия® приблизительно на треть, округляя до ближайшего, кратного дозе 150 мг, значения. Не требуется коррекции дозы при применении препарата у пациентов с нарушением функции печени легкой и средней степеней тяжести (класс A и B по шкале Чайлд-Пью соответственно).

#### *Пациенты пожилого возраста (65 лет и старше)*

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. Отсутствуют доступные данные о применении препарата Зикадия® у пациентов в возрасте старше 85 лет.

### **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ**

Нежелательные лекарственные реакции (НЛР), описанные ниже, отражают применение препарата Зикадия® в дозе 750 мг один раз в день натощак у 925 пациентов с ALK-положительным распространенным НМРЛ по данным 7 клинических исследований, включая 2 рандомизированных исследования III фазы с активным контролем.

Средняя длительность лечения препаратом Зикадия® в дозе 750 мг натощак составила 44,9 недель (от 0,1 до 200,1 недель). Необходимость снижения дозы препарата возникла у 62,2 % пациентов, временное прекращение терапии - у 74,8 % пациентов. Частота нежелательных явлений (НЯ), потребовавших отмены препарата Зикадия®, составила 12,1 %. Среди НЯ, приводивших к отмене препарата Зикадия®, чаще всего (> 0,5 %) отмечались пневмония (0,6 %) и дыхательная недостаточность (0,6 %).

Следующие НЛР отмечались у пациентов, принимающих препарат Зикадия® в дозе 750 мг натощак с частотой  $\geq 10$  %: диарея, тошнота, рвота, отклонение лабораторных показателей функции печени от нормы, повышенная утомляемость, боль в животе, снижение аппетита,

снижение массы тела, запор, повышение концентрации креатинина в крови, кожная сыпь, анемия, эзофагеальные нарушения.

Тяжелые НЛР (3-4 степени тяжести) отмечались у пациентов, принимающих препарат Зикадия® в дозе 750 мг натощак с частотой  $\geq 5\%$ : отклонение лабораторных показателей функции печени от нормы, повышенная утомляемость, рвота, гипергликемия, тошнота, диарея.

В исследовании по оптимизации дозы у пациентов с ALK-положительным распространенным НМРЛ, как получавших, так и не получавших лечение, общий профиль безопасности препарата Зикадия®, в рекомендуемой дозе 450 мг при приеме совместно с пищей (N = 108) соответствовал профилю безопасности препарата Зикадия® в дозе 750 мг при приеме натощак (N = 110), за исключением снижения желудочно-кишечных НЛР, при достижении сопоставимой эффективности. Частота и тяжесть НЛР желудочно-кишечного тракта (диарея 59,3 %, тошнота 42,6 %, рвота 38 %; 1,9 % - НЛР 3-4 степени тяжести) были снижены у пациентов, получавших препарат Зикадия® в дозе 450 мг при приеме совместно с пищей, по сравнению с дозой 750 мг при приеме натощак (диарея 80 %, тошнота 60 %, рвота – 65,5 %; 17,3 % - НЛР 3-4 степеней тяжести). При приеме препарата Зикадия® в дозе 450 мг совместно с пищей у 24,1 % пациентов было зарегистрировано как минимум одно неблагоприятное событие, требующее снижения дозы, и у 55,6 % пациентов было зарегистрировано как минимум одно неблагоприятное событие, которое требовало временного прекращения приема исследуемого препарата.

Ниже представлены НЛР, возникшие при применении препарата Зикадия® в дозе 750 мг натощак в 7 клинических исследованиях (N=925). Частота отдельных желудочно-кишечных НЛР (диарея, тошнота и рвота) основана на данных пациентов, получавших дозу 450 мг один раз в день совместно с пищей (N = 108).

НЛР перечислены в соответствии с классификацией MedDRA. В пределах каждого системно-органный класса НЛР распределены по частоте возникновения в порядке уменьшения частоты. Для оценки частоты использованы следующие критерии: очень часто ( $\geq 1/10$ ); часто (от  $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ); нечасто (от  $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ); редко (от  $\geq 1/10000$  до  $< 1/1000$ ); очень редко ( $< 1/10000$ ); частота неизвестна (не может быть оценена по имеющимся данным).

*Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:* очень часто – анемия; часто – анемия (3-4 степени тяжести).

*Нарушения со стороны обмена веществ и питания:* очень часто – снижение аппетита; часто – гипергликемия, гипофосфатемия, снижение аппетита (3-4 степени тяжести).

*Нарушения со стороны органов зрения:* часто – нарушение зрения<sup>1</sup>.

*Нарушения со стороны сердца:* часто – перикардит<sup>2</sup>, брадикардия<sup>3</sup>.

*Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:* часто – пневмонит<sup>4</sup>.

*Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:* очень часто – рвота<sup>14</sup>, боль в животе<sup>5</sup>, запор, эзофагеальные нарушения<sup>6</sup>; часто - диарея (3-4 степени тяжести)<sup>14</sup>, боль в животе<sup>5</sup> (3-4 степени тяжести); нечасто – диарея, тошнота, панкреатит, запор (3-4 степени тяжести), эзофагеальные нарушения<sup>6</sup> (3-4 степени тяжести).

*Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:* часто – отклонения биохимических показателей функции печени от нормы<sup>7</sup>, гепатотоксичность<sup>8</sup>; нечасто – гепатотоксичность<sup>8</sup> (3-4 степени тяжести).

*Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:* очень часто – кожная сыпь<sup>9</sup>; нечасто - кожная сыпь<sup>9</sup> (3-4 степени тяжести).

*Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:* часто – почечная недостаточность<sup>10</sup>, нарушение функции почек<sup>11</sup>; нечасто - почечная недостаточность<sup>10</sup> (3-4 степени тяжести), нарушение функции почек<sup>11</sup> (3-4 степени тяжести).

*Общие расстройства и нарушения в месте введения:* очень часто - повышенная утомляемость<sup>12</sup>; часто - повышенная утомляемость<sup>12</sup> (3-4 степени тяжести).

*Лабораторные и инструментальные показатели:* очень часто - отклонение лабораторных показателей функции печени от нормы<sup>13</sup>, снижение массы тела, повышение концентрации креатинина; часто - снижение массы тела (3-4 степени тяжести), удлинение интервала QT на ЭКГ, повышение активности липазы, повышение активности амилазы; нечасто - повышение концентрации креатинина (3-4 степени тяжести).

*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 – Боль в животе (боль в животе, боль в верхнем отделе живота, дискомфорт в животе, дискомфорт в эпигастральной области)

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

7 - Отклонения биохимических показателей функции печени от нормы (нарушение функции печени, повышение концентрации билирубина в сыворотке крови)

8 – Гепатотоксичность (лекарственное поражение печени, холестатический гепатит, гепатоцеллюлярное поражение печени, гепатотоксичность)

9 – Кожная сыпь (сыпь, акнеформный дерматит, макуло-папулезная сыпь)

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

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

12 – Повышенная утомляемость (повышенная утомляемость, астения)

13 - 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 активности щелочной фосфатазы)

14 - Частота данных желудочно-кишечных НЛР (диарея, тошнота и рвота) основана на пациентах, получавших рекомендуемую дозу 450 мг один раз в день совместно с пищей (N = 89) в исследовании A2112 (ASCEND-8).

### ***Особые группы пациентов***

*Пациенты пожилого возраста (65 лет и старше)*

168 пациентов (18,2 %) из 925 в возрасте 65 лет и старше принимали препарат Зикадия® в 7 клинических исследованиях. Профиль безопасности препарата у пациентов в возрасте 65 лет и старше был сходным с таковым у пациентов младше 65 лет. Отсутствуют данные по безопасности применения препарата у пациентов старше 85 лет.

*Если любые из указанных в инструкции побочных эффектов усугубляются, или Вы заметили любые другие побочные эффекты, не указанные в инструкции, сообщите об этом врачу.*

### **ПЕРЕДОЗИРОВКА**

Имеются ограниченные данные о случаях передозировки препарата у человека. В случае передозировки показана поддерживающая и симптоматическая терапия.

### **ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ**

***Лекарственные средства, которые могут повышать концентрацию церитиниба в плазме крови***

### Мощные ингибиторы изофермента СYP3A

У здоровых добровольцев одновременное однократное применение 450 мг натошак церитиниба с кетоконазолом (200 мг 2 раза в день в течение 14 дней), мощного ингибитора изофермента СYP3A/Р-ГП, приводило к 2,9 и 1,2-кратному повышению  $AUC_{inf}$  и  $C_{max}$  церитиниба, соответственно, по сравнению с применением церитиниба в монотерапии. Согласно результатам моделирования, равновесная АUC 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.

Следует избегать одновременного применения препарата Зикадия® и мощных ингибиторов изофермента СYP3A. При невозможности избежать одновременного применения с мощными ингибиторами изофермента СYP3A, включая, но не ограничиваясь такими лекарственными средствами как ритонавир, саквинавир, телитромицин, кетоконазол, итраконазол, вориконазол, позаконазол и нефазодон, дозу препарата Зикадия® следует снизить примерно на одну треть, округлив её до ближайшей, кратной 150 мг. При прекращении применения мощного ингибитора изофермента СYP3A, дозу препарата Зикадия® следует вернуть к исходной, применявшейся до начала применения мощного ингибитора изофермента СYP3A (см. раздел «Способ применения»).

### Ингибиторы Р-гликопротеина

Основываясь на данных *in vitro*, церитиниб является субстратом переносчика Р-гликопротеина (Р-ГП). В случае применения препарата Зикадия® 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 изофермента СYP3A и Р-гликопротеина

У здоровых добровольцев одновременное однократное применение 750 мг натошак церитиниба с рифампицином (600 мг в день в течение 14 дней), мощным индуктором изофермента СYP3A/Р-ГП, приводило к 70 % и 44 % снижению  $AUC_{inf}$  и  $C_{max}$  церитиниба соответственно по сравнению с применением церитиниба в монотерапии. Одновременное применение препарата Зикадия® с мощными индукторами изофермента СYP3A/Р-ГП снижает плазменную концентрацию церитиниба. Следует избегать одновременного приема с мощными индукторами изофермента СYP3A, 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.

### **Лекарственные средства, концентрацию которых может изменять церитиниб**

#### Субстраты изоферментов CYP3A и CYP2C9

Основываясь на данных *in vitro*, церитиниб конкурентно ингибирует метаболизм мидазолама, субстрата изофермента CYP3A, и диклофенака, субстрата изофермента CYP2C9. Наблюдалось также зависящее от времени ингибирование изофермента CYP3A.

Церитиниб был классифицирован *in vivo* как сильный ингибитор изофермента CYP3A4. Он обладает способностью взаимодействовать с лекарственными средствами, которые метаболизируются изоферментом CYP3A, что может привести к повышению концентрации других препаратов в сыворотке крови. Одновременное применение однократной дозы мидазолама (чувствительного субстрата изофермента CYP3A), с последующим назначением препарата Зикадия® (750 мг/сутки натошак) в течение 3 недель, приводит к 5,4-кратному повышению AUC<sub>inf</sub> (90% ДИ) церитиниба в сравнении с назначением только мидазолама. Следует избегать одновременного применения препарата Зикадия® прежде всего с субстратами, метаболизирующимися изоферментом CYP3A, или известными субстратами изофермента CYP3A с узким терапевтическим индексом (например, алфузозин, амиодарон, цизаприд, циклоспорин, дигидроэрготамина, эрготамина, фентанил, пимозид, кветиапин, хинидин, ловастатин, симвастатин, силденафил, мидазолам, триазолам, такролимус, альфентанил и сиролимус), и по возможности следует использовать альтернативные лекарственные препараты, которые менее чувствительны к ингибированию изоферментом CYP3A4. Если же одновременное применение неизбежно, то рекомендуется снижение дозы субстратов изофермента CYP3A с узким терапевтическим индексом.

Церитиниб был классифицирован *in vivo* как слабый ингибитор изофермента CYP2C9. Одновременное применение однократной дозы варфарина (субстрата изофермента CYP2C9), с последующим назначением препарата Зикадия® (750 мг/сутки натошак) в течение 3 недель, приводит к повышению AUC<sub>inf</sub> S-варфарина (90% ДИ) на 54% (36%, 75%) в сравнении с назначением только варфарина. Следует избегать одновременного применения препарата Зикадия® прежде всего с субстратами, метаболизирующимися изоферментом CYP2C9, или известными субстратами изофермента CYP2C9 с узким терапевтическим индексом (в т.ч. фенитоином и варфарином). Если же одновременное применение неизбежно, то рекомендуется снижение дозы субстратов изофермента CYP2C9 с узким терапевтическим индексом. Необходимо чаще контролировать МНО

(международное нормализованное отношение) при неизбежном назначении препарата Зикадия® и варфарина, т.к. отмечается повышение антикоагулянтных свойств последнего.

#### Субстраты изоферментов CYP2A6 и CYP2E1

Основываясь на данных *in vitro*, церитиниб также ингибирует изоферменты CYP2A6 и CYP2E1 в клинически значимых концентрациях, поэтому церитиниб потенциально может повышать 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.

Эффективность контрацептивных средств, принимаемых внутрь, может быть снижена при одновременном применении с церитинибом.

#### **Лекарственные средства, являющиеся субстратами переносчиков**

Основываясь на данных *in vitro*, церитиниб не ингибирует апикальные эффлюксные переносчики 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. Также, основываясь на данных *in vitro*, предполагается, что в клинически значимых концентрациях церитиниб может ингибировать BCRP и P-ГП в стенке кишечника. В связи с тем, что церитиниб потенциально может повышать концентрацию в плазме крови лекарственных средств, являющихся субстратами BCRP и P-ГП, следует соблюдать осторожность при одновременном применении лекарственных средств, являющимися субстратами BCRP (розувастатин, топотекан, сульфасалазин) и P-ГП (дигоксин, дабигатран, колхицин, правастатин), и тщательно контролировать возникновение НЛР.

#### **Фармакодинамическое взаимодействие**

В клинических исследованиях у пациентов, принимавших препарат Зикадия®, наблюдались случаи удлинения интервала QTc, поэтому следует соблюдать осторожность при применении препарата у пациентов с удлинением интервала QT, в том числе в анамнезе, или предрасположенностью к удлинению интервала QT, а также у пациентов, принимающих антиаритмические препараты класса I (хинидин, прокаинамид, дизопирамид) или класса III (амиодарон, соталол, дофетилид, ибутилид) или другие

препараты, удлиняющие интервал QT, такие как астемизол, домперидон, дроперидол, хлорохин, галофантрин, кларитромицин, галоперидол, метадон, цизаприд и моксифлоксацин. Следует тщательно контролировать продолжительность интервала QT у пациентов данной категории.

### ***Лекарственные средства, влияющие на уровень pH желудочного сока***

Лекарственные средства, уменьшающие кислотность желудочного сока (например, ингибиторы протонного насоса, блокаторы  $H_2$  – гистаминовых рецепторов, антацидные средства) могут изменять растворимость церитиниба и снижать его биодоступность, т.к. отмечалась зависимость растворимости от уровня pH, при этом происходит уменьшение растворимости церитиниба с увеличением pH *in vitro*. В клиническом исследовании лекарственного взаимодействия у здоровых добровольцев (N=22) при одновременном применении 750 мг церитиниба однократно натощак и эзомепразола (ингибитора протонного насоса) в дозе 40 мг ежедневно в течение 6 дней отмечалось снижение экспозиции церитиниба ( $AUC_{inf}$  и  $C_{max}$  снижались до 76 % и 79 %, соответственно). Однако, одновременное применение 750 мг церитиниба однократно натощак с ингибитором протонного насоса в течение 6 дней в подгруппе пациентов клинического исследования предполагает меньшее влияние на экспозицию церитиниба в сравнении со здоровыми добровольцами. Так было отмечено снижение AUC (90 % ДИ) на 30 % (0 %, 52 %) и  $C_{max}$  (90 % ДИ) на 25 % (5 %, 41 %). При этом не отмечено клинически значимого влияния на экспозицию церитиниба в равновесном состоянии при его приеме один раз в сутки. Полученные данные также подтверждает анализ в подгруппах, основанный на результатах трех клинических исследований (N> 400) с участием пациентов как получавших ингибиторы протонного насоса, так и не получавших, продемонстрировавший схожую экспозицию в равновесном состоянии, а также клиническую эффективность и безопасность.

### ***Взаимодействие с пищей/напитками***

Препарат Зикадия® следует принимать внутрь во время приема пищи. Биодоступность церитиниба повышается при одновременном приеме препарата с пищей.

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

## **ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ**

### ***Гепатотоксичность***

В клинических исследованиях у 1,1 % пациентов, принимавших препарат Зикадия<sup>®</sup>, наблюдались случаи развития гепатотоксичности (см. раздел «Побочное действие»). Повышение активности АЛТ тяжелой степени (3-4 степеней тяжести) наблюдалось у 25 % пациентов, принимавших препарат Зикадия<sup>®</sup>. По данным клинических исследований у <1 % пациентов наблюдалось повышение активности АЛТ/АСТ более чем в 3 раза выше ВГН с одновременным повышением концентрации общего билирубина более чем в 2 раза выше ВГН при показателях активности щелочной фосфатазы в пределах нормы.

В большинстве случаев данные изменения были обратимы при временном прекращении терапии и/или снижении дозы препарата. В нескольких случаях потребовалась отмена препарата Зикадия<sup>®</sup>.

До начала лечения 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 (см. раздел «Способ применения и дозы»).

#### ***Интерстициальная болезнь легких (ИЗЛ) / пневмонит***

В клинических исследованиях у пациентов, принимавших препарат Зикадия<sup>®</sup>, наблюдались случаи развития тяжелой, жизнеугрожающей или приводящей к смертельному исходу интерстициальной болезни легких/пневмонита (см. раздел «Побочные действия»). Большинство случаев тяжелых, жизнеугрожающих состояний разрешалось или же течение их улучшалось при отмене препарата Зикадия<sup>®</sup>.

Следует контролировать состояние пациента с целью выявления симптомов, указывающих на развитие ИЗЛ и/или пневмонита. При выявлении ИЗЛ и/или пневмонита любой степени тяжести на фоне лечения следует исключить другие возможные причины развития ИЗЛ и/или пневмонита и прекратить применение препарата Зикадия<sup>®</sup> (см. раздел «Способ применения и дозы»).

#### ***Удлинение интервала QT***

В клинических исследованиях у пациентов, принимавших препарат Зикадия<sup>®</sup>, наблюдались случаи удлинения интервала QTc, которое может приводить к желудочковой тахикардии (например, к желудочковой тахикардии типа «пируэт») или внезапной смерти (см. раздел «Побочные действия»). При централизованном анализе данных ЭКГ впервые возникшее удлинение интервала QTc > 500 мсек было выявлено у 12 пациентов (1,3 %), у 6 из которых отмечалось увеличение интервала QTc > 450 мсек от исходного значения. У 58 пациентов (6,3 %) отмечалось удлинение интервала QTc на > 60 мсек от исходного значения.

Фармакокинетический/фармакодинамический анализ позволяет предположить, что церитиниб вызывает дозозависимое удлинение интервала QTc.

Следует избегать применения препарата Зикадия® у пациентов с синдромом врожденного удлинения QT, а также соблюдать осторожность при применении препарата у пациентов с удлинением интервала QT, в том числе в анамнезе, или предрасположенностью к удлинению интервала QT, хронической сердечной недостаточностью, брадиаритмией, нарушениями водно-электролитного баланса, а также у пациентов, принимающих антиаритмические и другие препараты, удлиняющие интервал QT. Рекомендуется проводить периодический контроль ЭКГ и содержания электролитов (например, калия) у пациентов данной категории.

По клиническим показаниям при возникновении рвоты, диареи, дегидратации или нарушений функции почек следует проводить коррекцию водно-электролитного баланса. Следует прекратить применение препарата Зикадия® при удлинении интервала QTc > 500 мсек или более чем на 60 мсек от исходного значения, а также при развитии желудочковой тахикардии типа «пируэт» или полиморфной желудочковой аритмии или при наличии симптомов/признаков развития аритмии тяжелой степени. Необходимо временно прекратить применение препарата Зикадия® у пациентов с удлинением интервала QTc > 500 мсек до восстановления исходных значений или до уменьшения длины интервала QTc < 481 мсек по данным, по крайней мере, двух измерений ЭКГ, а затем возобновить применение препарата Зикадия® в дозе, сниженной на 150 мг.

### ***Брадикардия***

В клинических исследованиях у пациентов, принимавших препарат Зикадия®, наблюдались случаи развития брадикардии (см. раздел «Побочные действия»).

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). 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 восстановления ЧСС до 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, сниженной на 150 мг, с более частым контролем состояния.

### ***Желудочно-кишечная токсичность***

Диарея, тошнота и рвота были зарегистрированы в исследовании подбора дозы у 76,9 % из 108 пациентов, получавших препарат Зикадия® в рекомендуемой дозе 450 мг при приеме совместно с пищей. Данные НЛР в 52,8 % случаях были событиями 1 степени тяжести и в 22,2 % - 2 степени. У двух пациентов (1,9 %) наблюдались НЛР 3 степени тяжести каждая (диарея и рвота). Девяти пациентам (8,3 %) потребовалось временное прекращение применения лекарственного препарата из-за развития диареи, тошноты или рвоты. Ни один пациент не нуждался во временном прекращении лечения препаратом Зикадия® из-за диареи, тошноты или рвоты.

Необходимо контролировать состояние пациента 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 (см. раздел «Способ применения и дозы»).

### ***Гипергликемия***

В клинических исследованиях менее чем у 10 % пациентов, принимавших препарат Зикадия®, отмечались случаи развития гипергликемии (любой степени тяжести). У 5,4 % пациентов отмечалось развитие гипергликемии 3-й и 4-й степеней тяжести (см. раздел «Побочные действия»). 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 Зикадия®, а также периодически в процессе лечения по клиническим показаниям.

При необходимости следует начать или скорректировать гипогликемическую терапию.

### ***Повышение активности липазы и/или амилазы***

В клинических исследованиях у пациентов, получавших препарат, зарегистрированы случаи повышения активности липазы и/или амилазы (см. раздел «Побочные действия»).

Следует контролировать активность липазы и амилазы до и во время терапии препаратом Зикадия® в соответствии с клиническими показаниями (см. раздел «Способ применения и дозы»).

#### **ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ ТРАНСПОРТНЫМИ СРЕДСТВАМИ И/ИЛИ МЕХАНИЗМАМИ**

Препарат Зикадия® оказывает незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами и/или механизмами. Учитывая возможность развития некоторых НЛР при применении препарата Зикадия® (повышенная утомляемость, нарушения зрения), пациентам следует соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и/или механизмами.

#### **ФОРМА ВЫПУСКА**

Капсулы 150 мг. По 10 капсул в блистере из ПХТФЭ/ПВХ и алюминиевой фольги. По 5 или 9 блистеров вместе с инструкцией по медицинскому применению в картонной пачке. По 3 пачки с 5 блистерами в мультиупаковке.

#### **УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ**

При температуре не выше 30 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

#### **СРОК ГОДНОСТИ**

3 года.

Препарат не применять по истечении срока годности.

#### **УСЛОВИЯ ОТПУСКА**

Отпускают по рецепту.

#### **НАИМЕНОВАНИЕ И АДРЕС ЮРИДИЧЕСКОГО ЛИЦА, НА ИМЯ КОТОРОГО ВЫДАНО РЕГИСТРАЦИОННОЕ УДОСТОВЕРЕНИЕ**

Новартис Фарма АГ; Лихтштрассе 35, 4056 Базель, Швейцария / Novartis Pharma AG; Lichtstrasse 35, 4056 Basel, Switzerland

#### **ПРОИЗВОДИТЕЛЬ (ВСЕ СТАДИИ ПРОИЗВОДСТВА)**

Новартис Фарма Штейн АГ; Шаффхаузерштрассе, 4332 Штейн, Швейцария / Novartis Pharma Stein AG; Schaffhauserstrasse, 4332 Stein, Switzerland

**ПОЛУЧИТЬ ДОПОЛНИТЕЛЬНУЮ ИНФОРМАЦИЮ О ПРЕПАРАТЕ, А ТАКЖЕ НАПРАВИТЬ ПРЕТЕНЗИИ И ИНФОРМАЦИЮ О НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ ЯВЛЕНИЯХ МОЖНО ПО СЛЕДУЮЩЕМУ АДРЕСУ В РОССИИ:**

ООО «Новартис Фарма»

125315, г. Москва, Ленинградский проспект, дом 70

NPI v0.1  
Approved 12-Nov-2021  
According to 2020-PSB/GLC-1172-s v. 3.0

тел. (495) 967 12 70

факс (495) 967 12 68

[www.novartis.ru](http://www.novartis.ru)

Никинен С.В.  
Менеджер по регуляторным проектам  
ООО «Новартис Фарма»