#### ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕ<mark>КАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА</mark>

#### 1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Зикадия, 150 мг, капсулы.

# 2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: церитиниб.

Каждая капсула содержит 150 мг церитиниба.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

#### 3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Капсулы.

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.

## 4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

#### 4.1. Показания к применению

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

#### 4.2. Режим дозирования и способ применения

Лечение препаратом Зикадия следует проводить только под наблюдением врача, имеющего опыт работы с противоопухолевыми препаратами.

Перед применением препарата Зикадия у пациентов с немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) следует определить наличие экспрессии ALK с использованием точного валидированного метода.

#### Режим дозирования

Рекомендованная доза препарата Зикадия составляет 450 мг один раз в день.

Максимальная рекомендуемая суточная доза составляет 450 мг.

Лечение препаратом следует продолжать пока наблюдается клинический эффект.

#### Пропуск дозы

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

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

#### 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

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

Критерий	Режим дозирования препарата Зикадия		
одновременным повышением	раза, после чего возобновить лечение		
концентрации общего билирубина не	препаратом в дозе, сниженной на 150 мг.		
более чем в 2 раза выше ВГН.			
Повышение активности АЛТ и АСТ	Прекратить применение препарата Зикадия.		
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).			
Развитие интерстициальных	Прекратить применение препарата Зикадия.		
заболеваний легких (ИЗЛ) или			
пневмонита любой степени тяжести на			
фоне лечения препаратом.			
Удлинение интервала QTc > 500 мсек	Временно прекратить применение препарата		
как минимум на двух отдельных	Зикадия до восстановления исходных		
записях электрокардиограммы (ЭКГ).	показателей или продолжительности		
	интервала QTc < 481 мсек, после чего		
	возобновить лечение препаратом Зикадия в		
	дозе, сниженной на 150 мг.		
Удлинение интервала QTc > 500 мсек	Прекратить применение препарата Зикадия.		
или более чем на 60 мсек от исходного			
значения и желудочковая тахикардия			
типа «пируэт» или полиморфная			
желудочковая тахикардия, или			
признаки/симптомы выраженной			
аритмии.			
Брадикардия* (симптоматическая,	Временно прекратить применение препарата		
тяжелой степени, клинически	Зикадия до исчезновения симптомов		
выраженная, требующая	брадикардии или до достижения частоты		
медицинского вмешательства).			

Критерий	Режим дозирования препарата Зикадия			
	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.			
	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,	Прекратить применение препарата Зикадия,			
требующая неотложного	если влияние других одновременно			
медицинского вмешательства).	применяемых лекарственных средств на			
	развитие брадикардии не установлено.			
	Если установлено влияние другого			
	одновременно применяемого препарата и его			
	применение прекращено или произведена			
	коррекция дозы, то после исчезновения			

Критерий	Режим дозирования препарата Зикадия			
	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**.			
Устойчивая гипергликемия> 250 мг/дл	Временно прекратить применение препарата			
(13,9 ммоль/л), не поддающаяся	Зикадия до достижения адекватного контроля			
коррекции оптимальной	гликемии, затем возобновить применение в			
гипогликемической терапией	дозе, сниженной на 150 мг.			
	Если адекватного контроля гликемии достичь			
	не удается, следует прекратить применение			
	препарата Зикадия.			
Повышение уровня липазы или	Временно прекратить применение препарата			
амилазы до 3-ей степени и более	Зикадия до восстановления показателей			
(согласно стандартным	активности липазы или амилазы до 1 степени и			
терминологическим критериям оценки	менее, после чего возобновить лечение			
нежелательных явлений	препаратом Зикадия в дозе, сниженной на			
Национального института онкологии	150 мг.			
США, NCI CTCAE).				
* ЧСС менее 60 ударов в минуту (уд/мин)				

<sup>\*</sup> ЧСС менее 60 ударов в минуту (уд/мин)

## Мощные ингибиторы изофермента СҮРЗА

При применении препарата Зикадия следует избегать одновременного применения мощных ингибиторов изофермента СҮРЗА. Если одновременное применение мощных ингибиторов изофермента СҮРЗА 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 СҮРЗА и

<sup>\*\*</sup> При возникновении рецидива прекратить прием препарата

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 СҮРЗА, дозу препарата Зикадия следует вернуть к исходной, применявшейся до начала применения мощного ингибитора изофермента СҮРЗА.

Субстраты изофермента СҮРЗА

В случае применения церитиниба совместно с другими лекарственными препаратами, необходимо ознакомиться с инструкцией по применению этих лекарственных препаратов для того, чтобы принять во внимание рекомендации относительно их совместного применения с ингибиторами изофермента СҮРЗА4.

Следует избегать совместное применение церитиниба с субстратами, которые в основном метаболизируются с помощью изофермента СҮРЗА, или с субстратами изофермента СҮРЗА, которые имеют узкие терапевтические диапазоны (например, алфузозин, амиодарон, цизаприд, циклоспорин, дигидроэрготамин, эрготамин, фентанил, пимозид, кветиапины, хинидин, ловастатин, симвастатин, силденафил, мидазолам, триазолам, такролимус, алфентанил и сиролимус), и по возможности следует использовать альтернативные лекарственные препараты, которые чувствительны менее ингибированию изоферментом СҮРЗА4. Но если это необходимо, следует рассмотреть возможность снижения дозы совместно принимаемых лекарственных препаратов, которые являются субстратами изофермента СҮРЗА с узкими терапевтическими диапазонами.

#### Особые группы пациентов

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

Пациенты с нарушением функции почек

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

ООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ от 29.08.2023 № 16632

Вследствие отсутствия опыта применения пренарата у пациентов е 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 С 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 А и В по шкале Чайлд-Пью соответственно).

#### Дети

Безопасность и эффективность препарата Зикадия у пациентов в возрасте младше 18 лет не установлены. Данные отсутствуют.

#### Способ применения

Препарат Зикадия 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.

#### 4.3. Противопоказания

Гиперчувствительность к церитинибу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.

#### 4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

#### Гепатотоксичность

В клинических исследованиях у 1,1 % пациентов, принимавших препарат Зикадия, наблюдались случаи развития гепатотоксичности (см. раздел 4.8). Повышение активности АЛТ тяжелой степени (3-4 степеней тяжести) наблюдалось у 25 % пациентов, принимавших препарат Зикадия. 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.

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 4.2).

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

В клинических исследованиях у пациентов, принимавших препарат Зикадия, наблюдались случаи развития тяжелой, жизнеугрожающей или приводящей к смертельному исходу интерстициальной болезни легких/пневмонита (см. раздел 4.8). Большинство случаев тяжелых, жизнеугрожающих состояний разрешалось или же течение их улучшалось при отмене препарата Зикадия.

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 (см. раздел 4.2).

#### Удлинение интервала QT

В клинических исследованиях у пациентов, принимавших препарат Зикадия, наблюдались случаи удлинения интервала QTc, которое может приводить к желудочковой тахиаритмии (например, к желудочковой тахикардии типа «пируэт») или внезапной смерти (см. раздел 4.8). 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 4.8).

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. Одному пациенту (0,9 %) потребовалась корректировка дозы из-за рвоты. Ни одному из пациентов не потребовалось прекращение 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 4.2).

#### 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 4.8). Риск развития гипергликемии выше у пациентов с сахарным диабетом и/или принимающих глюкокортикостероиды.

Следует контролировать концентрацию глюкозы в сыворотке крови натощак 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 4.8).

Следует контролировать активность липазы и амилазы до и во время терапии препаратом Зикадия в соответствии с клиническими показаниями (см. раздел 4.2).

#### Содержание натрия

Этот лекарственный препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия на таблетку, покрытую пленочной оболочкой, то есть практически не содержит натрия.

# 4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

#### Влияние других лекарственных средств на препарат Зикадия

Лекарственные средства, которые могут повышать концентрацию церитиниба в плазме крови

## Мощные ингибиторы изофермента СҮРЗА

У здоровых добровольцев одновременное однократное применение 450 мг натощак церитиниба с кетоконазолом (200 мг 2 раза в день в течение 14 дней), мощного ингибитора изофермента СҮРЗА/Р-ГП, приводило к 2,9 и 1,2-кратному повышению АUC<sub>inf</sub> и С<sub>тах</sub> 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 СҮРЗА. При невозможности избежать одновременного применения с мощными ингибиторами изофермента СҮРЗА, 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 СҮРЗА, дозу препарата Зикадия следует вернуть к исходной, применявшейся до начала применения мощного

ингибитора изофермента СҮРЗА (см. раздел 4.2).

## <u>Ингибиторы Р-гликопротеина</u>

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 СҮРЗА и Р-гликопротеина

У здоровых добровольцев одновременное однократное применение 750 мг натощак церитиниба с рифампицином (600 мг в день в течение 14 дней), мощным индуктором изофермента СҮРЗА/Р-ГП, приводило к 70 % и 44 % снижению АUС<sub>іпf</sub> и С<sub>тах</sub> церитиниба соответственно по сравнению с применением церитиниба в монотерапии. Одновременное применение препарата Зикадия с мощными индукторами изофермента СҮРЗА/Р-ГП снижает плазменную концентрацию церитиниба. Следует избегать одновременного приема с мощными индукторами изофермента СҮРЗА, 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.

### Влияние препарата Зикадия на другие лекарственные препараты

Лекарственные средства, концентрацию которых может изменять церитиниб Субстраты изоферментов СҮРЗА и СҮР2С9

Основываясь на данных *in vitro*, церитиниб конкурентно ингибирует метаболизм мидазолама, субстрата изофермента СҮРЗА, и диклофенака, субстрата изофермента СҮР2С9. Наблюдалось также зависящее от времени ингибирование изофермента СҮРЗА. Церитиниб был классифицирован *in vivo* как мощный ингибитор изофермента СҮРЗА4. Он обладает способностью взаимодействовать с лекарственными средствами, которые метаболизируются изоферментом СҮРЗА, что может привести к повышению концентрации других препаратов в сыворотке крови. Одновременное применение однократной дозы

мидазолама (чувствительного субстрата изофермента СҮРЗА), с последующим

назначением препарата Зикадия (750 мг/сутки натощак) в течение 3 недель, приводит к 5,4-кратному повышению АUC<sub>inf</sub> (90% ДИ) церитиниба в сравнении с назначением только мидазолама. Следует избегать одновременного применения препарата Зикадия прежде всего с субстратами, метаболизирующимися изоферментом СҮРЗА, или известными субстратами изофермента СҮРЗА с узким терапевтическим индексом (например, алфузозин, амиодарон, цизаприд, циклоспорин, дигидроэрготамин, эрготамин, фентанил, пимозид, кветиапин, хинидин, ловастатин, симвастатин, силденафил, мидазолам, триазолам, такролимус, алфентанил и сиролимус), и по возможности следует использовать альтернативные лекарственные препараты, которые менее чувствительны ингибированию изоферментом СҮРЗА4. Если же одновременное применение неизбежно, то рекомендуется снижение дозы субстратов изофермента СҮРЗА с узким терапевтическим индексом.

Церитиниб был классифицирован *in vivo* как слабый ингибитор изофермента СҮР2С9. Одновременное применение однократной дозы варфарина (субстрата изофермента СҮР2С9), с последующим назначением препарата Зикадия (750 мг/сутки натощак) 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 СҮР2С9, или известными субстратами изофермента СҮР2С9 с узким терапевтическим индексом (в т.ч. фенитоином и варфарином). Если же одновременное применение неизбежно, то рекомендуется снижение дозы субстратов изофермента СҮР2С9 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 СҮР2А6 и СҮР2Е1

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,

## COOTBETCTBYET 9KCПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ oт 29.08.2023 № 16632 (ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

являющимися субстратами изоферментов СҮР<del>2А6 и СҮР2Е1 и тщательно контролировать</del> 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 QTс, 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 рН желудочного сока

Лекарственные средства, уменьшающие кислотность желудочного сока (например, ингибиторы протонного насоса, блокаторы Н2-гистаминовых рецепторов, антацидные средства) могут изменять растворимость церитиниба и снижать его биодоступность, т.к. отмечалась зависимость растворимости от уровня рН, 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<sub>inf</sub> и C<sub>max</sub> 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 С<sub>тах</sub> (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 СҮРЗА в стенке кишечника, возможно повышение биодоступности церитиниба.

#### 4.6. Фертильность, беременность и лактация

Женщины с детородным потенциалом (контрацепция у мужчин и женщин)

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

# 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.

#### Лактация

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, принимая во внимание значимость его применения для матери.

## <u>Фертиль</u>ность

Формальные доклинические исследования потенциального влияния церитиниба на фертильность не проводились. Потенциальное влияние препарата Зикадия на фертильность мужчин и женщин неизвестно.

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

#### 4.8. Нежелательные реакции

#### Резюме профиля безопасности

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 ≥ 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.

ALK-положительным исследовании ПО оптимизации дозы пациентов с У 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 % - HЛР 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.

#### Табличное резюме нежелательных реакций

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 представлены по системно-органным классам в соответствии с классификацией MedDRA. Внутри каждого системно-органного класса нежелательные лекарственные реакции приведены в порядке уменьшения их частоты. Кроме того, для каждой нежелательной лекарственной реакции приведена соответствующая ей категория частоты в соответствии со следующими обозначениями: очень часто ( $\geq 1/10$ ); часто ( $\geq 1/100$ 0, < 1/100); редко ( $\geq 1/1000$ 0, < 1/10000); очень редко (< 1/100000).

Таблица 3. Нежелательные лекарственные реакции у пациентов, получавших лечение препаратом Зикадия (N=925)

Нежелательная лекарственная реакция	Все степени, n (%)	Категория частоты	3/4 степени, n (%)	Категория частоты
Нарушения со стороні	ы крови и лимфа	атической сист	емы	
Анемия	141 (15,2)	Очень часто	28 (3,0)	Часто
Нарушения метаболиз	вма и питания			
Снижение аппетита	365 (39.5)	Очень часто	20 (2,2)	Часто
Гипергликемия	87 (9,4)	Часто	50 (5,4)	Часто
Гипофосфатемия	49 (5,3)	Часто	21 (2,3)	Часто
Нарушения со стороні	ы органа зрения			
Нарушение зрения <sup>1</sup>	65 (7,0)	Часто	0	1
Нарушения со стороні	ы сердца			
Перикардит <sup>2</sup>	54 (5,8)	Часто	24 (2,6)	Часто
Брадикардия <sup>3</sup>	21 (2,3)	Часто	0	-
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и				
средостения				
$\Pi$ невмонит $^4$	19 (2,1)	Часто	11 (1,2)	Часто
Желудочно-кишечные нарушения				
Диарея	64 (59,3)	Очень часто	1(0,9)	Нечасто
Тошнота	46 (42,6)	Очень часто	0	-
Рвота <sup>14</sup>	41 (38,0)	Очень часто	1(0,9)	Нечасто

5	10 ( (1 ( 1)		22 (2.5)	**
Боль в животе <sup>5</sup>	426 (46,1)	Очень часто	23 (2,5)	Часто
Запор	222 (24,0)	Очень часто	3 (0,3)	Нечасто
Эзофагеальные	130 (14,1)	Очень часто	4 (0,4)	Нечасто
нарушения <sup>6</sup>				
Панкреатит	5 (0,5)	Нечасто	5 (0,5)	Нечасто
Нарушения со сторон	ы печени и желч	невыводящих п	утей	
Отклонения	20 (2,2)	Часто	9 (1,0)	Часто
биохимических				
показателей функции				
печени от нормы <sup>7</sup>				
Гепатотоксичность <sup>8</sup>	10 (1,1)	Часто	4 (0,4)	Нечасто
Нарушения со сторон	ы кожи и подког	жных тканей		
Кожная сыпь <sup>9</sup>	181 (19,6)	Очень часто	4 (0,4)	Нечасто
Нарушения со сторон	ы почек и мочев	выводящих пут	ей	
Почечная	17 (1,8)	Часто	2 (0,2)	Нечасто
недостаточность <sup>10</sup>				
Нарушение функции	9 (1,0)	Часто	1 (0,1)	Нечасто
почек11				
Общие расстройства і	и реакции в мест	ге введения		
Повышенная	448 (48.4)	Очень часто	71 (7,7)	Часто
утомляемость <sup>12</sup>				
Лабораторные и инст	рументальные п	оказатели		
Отклонение	560 (60,5)	Очень часто	347 (37,5)	Очень часто
лабораторных				
показателей функции				
печени от нормы <sup>13</sup>				
Снижение массы тела	255 (27,6)	Очень часто	26 (2,8)	Часто
Повышение	204 (22,1)	Очень часто	5 (0,5)	Нечасто
концентрации				
креатинина				
Удлинение интервала	90 (9,7)	Часто	19 (2,1)	Часто
QT на				
электрокардиограмме				
Повышение	44 (4,8)	Часто	32 (3,5)	Часто
активности липазы				
Повышение	65 (7,0)	Часто	29 (3,1)	Часто
активности амилазы				

Включая случаи в пределах групповых терминов:

<sup>&</sup>lt;sup>1</sup> - Нарушение зрения (ухудшение зрения, нечеткость зрения, фотопсия, плавающие помутнения стекловидного тела, снижение остроты зрения, нарушение аккомодации, пресбиопия)

<sup>&</sup>lt;sup>2</sup> - Перикардит (выпот в полость перикарда, перикардит)

<sup>&</sup>lt;sup>3</sup> - Брадикардия (брадикардия, синусовая брадикардия)

<sup>4 -</sup> Пневмонит (интерстициальная болезнь легких, пневмонит)

<sup>&</sup>lt;sup>5</sup> - Боль в животе (боль в животе, боль в верхнем отделе живота, дискомфорт в животе, дискомфорт в эпигастральной области)

<sup>6 -</sup> Эзофагеальные нарушения (диспепсия, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, дисфагия)

- <sup>7</sup> Отклонения биохимических показателей функции печени от нормы (нарушение функции печени, повышение концентрации билирубина в сыворотке крови)
- <sup>8</sup> Гепатотоксичность (лекарственное поражение печени, холестатический гепатит, гепатоцеллюлярное поражение печени, гепатотоксичность)
- 9 Кожная сыпь (сыпь, акнеформный дерматит, макуло-папулезная сыпь)
- <sup>10</sup> Почечная недостаточность (острое повреждение почек, почечная недостаточность)
- 11 Нарушение функции почек (азотемия, нарушение функции почек)
- <sup>12</sup> Повышенная утомляемость (повышенная утомляемость, астения)
- <sup>13</sup> 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).

#### Прочие особые популяции

Пациенты пожилого возраста

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.

#### 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. 1Телефон: +7 (800) 550-99-03, +7

(499) 578-02-20

Факс: +7 (495) 698-15-73

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru Сайт: www.roszdravnadzor.gov.ru

## Республика Казахстан

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

Адрес: 010000, г. Астана, ул. А.Иманова, 13, 4 этаж

Телефон: +7 7172 235 135

Электронная почта: farm@dari.kz, pdlc@dari.kz, vigilance@dari.kz

Сайт: www.ndda.kz **4.9. Передозировка** 

Имеются ограниченные данные о случаях передозировки препарата у человека.

В случае передозировки показана поддерживающая и симптоматическая терапия.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

## 5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевые средства; ингибиторы протеинкиназ; ингибиторы киназы анапластической лимфомы (ALK).

Код ATX: L01ED02

#### 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 (Н2228), что приводит к подавлению пролиферации клеток in *vitro* и регрессии опухолей у иммунодефицитных мышей и крыс, несущих ксенотрансплантанты клеточной линии H2228.

## Фармакодинамические эффекты

Было показано, что церитиниб дозозависимо ингибирует активность АLК-киназы и АLК-

опосредованную передачу сигналов в линии клеток Karpas 299 (клеточная линия лимфомы) и Н2228 (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 приблизительно в 20 раз мощнее, чем кризотиниб: по данным ферментного анализа активность киназы АLK (50 % ингибирующая концентрация (ИК50) при ингибировании ALK составляет 0,15 нМ для церитиниба и 3 нМ 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 %.

#### 5.2. Фармакокинетические свойства

#### Абсорбция

Максимальная концентрация в плазме крови ( $C_{max}$ ) 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 натощак 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

## COOTBETCTBYET 9KCПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ oт 29.08.2023 № 16632 (ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

кривой «концентрация-время» (AUC) AUC<sub>inf</sub> перитиниба было на 58 % и 73 % выше (С<sub>тах</sub> 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 АUС в равновесном состоянии (Доверительный Интервал [ДИ] 90 %) на 4 % (-13 %, 24 %) и С<sub>тах</sub> (90 % ДИ) на 3 % (-14 %, 22 %). В то же время, показатели АUС (90 % ДИ) и С<sub>тах</sub> (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 4.2).

#### 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

## COOTBETCTBYET ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ ot 29.08.2023 № 16632 (ПОСПЕЛОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

соотношением AUC<sub>inf</sub> головной мозг/плазма крови около 15 %. Отсутствуют данные по

соотношению экспозиции головной мозг/плазма крови у человека.

#### **Биотрансформация**

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

После приема внутрь натощак 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 АUС которых составил ≤ 2,3 % для каждого метаболита. Основными путями биотрансформации, обнаруженными у здоровых добровольцев являются монооксигенация, О-дезалкилирование и N-формилирование. Вторичными путями биотрансформации с участием первичных продуктов биотрансформации являются глюкуронирование и дегидрогенизация. Дополнительно наблюдалось присоединение тиольной группы к О-дезалкилированному церитинибу.

#### Элиминация

После приема внутрь натощак 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.

#### Пациенты особых категорий

Влияние возраста, пола, расы и массы тела

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

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 ≥ 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 4.2). Пациенты с нарушением функции почек тяжелой степени (КК <30 мл/мин) не были включены в клинические исследования.

Пациенты с нарушением функции печени

Влияние на фармакокинетику после приема внутрь натощак 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 A, B и C по шкале Чайлд-Пью, соответственно) и нормальной функцией печени (N=8).

Средний геометрический показатель системного воздействия (AUC<sub>inf</sub>) 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.

#### Электрокардиография сердиа

Потенциал удлинения интервала QT для церитиниба оценивался в 7 клинических исследованиях препарата Зикадия. 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 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 ПІ фазы показал, что на фоне применения церитиниба в дозе

750 мг натощак верхняя граница увеличения длительности интервала QTe составляет

15,3 мсек (при двустороннем 90 % доверительном интервале (ДИ)).

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

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

#### 6.1. Перечень вспомогательных веществ

Содержимое капсулы

Целлюлоза микрокристаллическая

Гипролоза

Карбоксиметилкрахмал натрия

Магния стеарат

Кремния диоксид коллоидный

Оболочка капсулы

Желатин

Титана диоксид (Е171)

Индигокармин (Е132)

Чернила черные

Шеллак

Краситель железа оксид черный (Е172)

Пропиленгликоль

Аммиак водный

#### 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 °C.

## 6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 10 капсул в блистере из полихлортрифторэтилена, поливинилхлорида и алюминиевой фольги.

По 5 или 9 блистеров вместе с листком-вкладышем в картонной пачке.

По 3 пачки с 5 блистерами в мультиупаковке.

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

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в соответствии с установленными национальным законодательством требованиями.

## 7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Новартис Фарма АГ / Novartis Pharma AG

Лихтштрассе 35, 4056 Базель, Швейцария / Lichtstrasse 35, 4056 Basel, Switzerland

#### 7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Новартис Фарма»

Адрес: 125315, г. Москва, Ленинградский проспект, д. 70

Телефон: +7 495 967 12 70

Факс: +7 495 967 12 68

Электронная почта: drug.safety russia@novartis.com

#### Республика Казахстан

Филиал Компании «Новартис Фарма Сервисэз АГ» в Республике Казахстан

Адрес: 050022 г. Алматы, ул. Курмангазы, 95

Телефон: +7 727 258 24 47

Электронная почта: drugsafety.cis@novartis.com

# 8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

# 9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

## 10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Зикадия доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <a href="http://eec.eaeunion.org/">http://eec.eaeunion.org/</a>