

«Қазақстан Республикасы
Денсаулық сақтау министрлігі
Медициналық және
фармацевтикалық бақылау
комитеті» РММ төрағасының
2021 жылғы «27» қыркүйектің
№ N043194 бұйрығымен
БЕКІТІЛГЕН

ДӘРІЛІК ПРЕПАРАТТЫҢ ЖАЛПЫ СИПАТТАМАСЫ

1. ДӘРІЛІК ПРЕПАРАТ АТАУЫ

Зикадия, 150 мг капсулалар

2. САПАЛЫҚ ЖӘНЕ САНДЫҚ ҚҰРАМЫ

2.1 Жалпы сипаттамасы

Церитиниб

2.2 Сапалық және сандық құрамы

Бір капсуланың құрамында:

белсенді зат – церитиниб 150 мг.

Қосымша заттар: натрий крахмалы гликоляты (А типі), индиготин көк 2 (Е 132), пропиленгликоль.

Қосымша заттардың толық тізімін 6.1-бөлімнен қараңыз.

3. ДӘРІЛІК ТҮРІ

Капсулалар.

«NVR» радиалды қара жазуы бар мөлдір емес ақ корпусы және «LDK 150MG» радиалды қара жазуы бар мөлдір емес көк қақпағы бар 00 өлшемді қатты желатинді капсулалар.

Капсулалардың ішіндегісі - ақтан ақ түске дейінгі ұнтақ.

4. КЛИНИКАЛЫҚ ДЕРЕКТЕРІ

4.1 Қолданылуы

- Зикадия препараты монотерапия ретінде анапластикалық лимфома (ALK) киназасы бойынша оң, өкпенің жергілікті таралған ұсақ жасушалы емес обыры бар ересек пациенттерге бірінші кезектегі терапия жүргізу үшін көрсетілген

- Зикадия препараты монотерапия ретінде бұрын кризотинибпен ем қабылдаған, анапластикалық лимфоманың (ALK) киназасы бойынша оң, өкпенің жергілікті таралған ұсақ жасушалы емес обыры бар ересек пациенттерді емдеу үшін көрсетілген.

4.2 Дозалау режимі және қолдану тәсілі

Зикадия препаратымен емді обырға қарсы түрлі дәрілік препараттарды қолдану тәжірибесі бар дәрігер тағайындауы және бақылауы тиіс.

ALK анықтауға арналған талдау

ALK-оң ӨМЕО бар пациенттерді іріктеу үшін ALK анықтау үшін дәл және бекітілген талдау әдісі қажет (5.1-бөлімді қараңыз).

Зикадия дәрілік препаратымен емдеуді бастар алдында ALK-оң ӨМЕО мәртебесі белгіленуі тиіс. ALK-оң ӨМЕО-ны бағалауды нақты қолданылатын технологияны қолдануға білікті зертханалар жүргізуі керек.

Дозалау режимі

Зикадия препаратының ұсынылатын дозасы тәулігіне бір рет тәуліктің бір уақытында тамақтану кезінде ішке 450 мг құрайды.

Ұсынылатын ең жоғары доза 450 мг құрайды (пероральді, тамақтану кезінде күніне бір рет қабылдау керек). Препаратпен емдеуді пациентте жүргізілген емнің клиникалық әсері байқалғанға дейін жалғастыру керек.

Дозаны өткізіп алған жағдайда, егер келесі дозаны қабылдағанға дейін 12 сағаттан артық уақыт қалса, пациент оны қабылдауы тиіс.

Егер препараттың кезекті дозасын қабылдау кезінде құсу пайда болса, препараттың қосымша дозасын қабылдамаған жөн, ал келесі дозаны ұйғарымға сәйкес қабылдаған жөн.

Зикадия препаратын қолдануды тамақтану кезінде қабылданатын 150 мг тәуліктік дозаны көтере алмаған кезде тоқтату қажет.

Жағымсыз құбылыстармен байланысты дозаны түзету

Жүргізілетін емнің қауіпсіздігі мен төзімділігінің жеке көрсеткіштері негізінде Зикадия препаратының қолданылуын уақытша тоқтату және/немесе дозасын азайту қажет болуы мүмкін. Егер дозаны төмендету 1-кестеде көрсетілмеген жағымсыз дәрілік реакцияның (ЖДР) дамуына байланысты талап етілсе, Зикадия препаратының дозасын біртіндеп тәулігіне 150 мг-ға азайту қажет. Ықтимал ЖДР ерте анықтау және тоқтату мақсатында диагностика мен емдеудің стандартты әдістерін қолданған жөн.

Тамақтану кезінде 450 мг дозада Зикадия препаратын қабылдайтын пациенттер арасында пациенттердің 24.1%-ында ең аз дегенде бір дозаны төмендетуді талап ететін жағымсыз құбылыс, ал пациенттердің 55.6%-ында ең аз дегенде бір дозаны тоқтатуды талап ететін жағымсыз құбылыс байқалған. Қандай да бір себептермен дозаның алғашқы төмендеуіне дейінгі орташа уақыт 9.7 аптаны құрады.

1-кестеде ЖДР анықталған кезде Зикадия препаратын қолдануды уақытша тоқтату, дозасын азайту немесе толық тоқтату жөніндегі ұсынымдар жинақталған.

1-кесте. ЖДР анықталған кезде Зикадия препаратының дозасын түзету бойынша ұсынымдар

Критерийлер	Зикадия препаратын дозалау режимі
Оңтайлы құсуға қарсы немесе диареяға қарсы терапиямен тоқтатылмайтын ауыр немесе төзбейтін жүрек айну, құсу немесе диарея.	Зикадия препаратын қолдануды ЖДР жойылғанға дейін уақытша тоқтату, содан кейін Зикадия препаратын 150 мг-ге төмендетілген дозада қолдануды қайта бастау.
Аланинаминотрансфераза (АЛТ) немесе аспартатаминотрансфераза (АСТ) белсенділігінің жалпы билирубин концентрациясының ҚЖШ-дан 2 еседен артық емес жанама артуымен қалыптың жоғарғы шегінен (ҚЖШ) 5 еседен артық жоғарылауы.	Зикадия препаратын қолдануды АЛТ/АСТ бастапқы көрсеткіштері қалпына келгенше немесе ҚЖШ-дан 3 еседен астам асатын мәндерге дейін уақытша тоқтату, содан кейін 150 мг-ға төмендетілген дозада Зикадия препаратымен емдеуді қайта бастау.
Жалпы билирубин концентрациясының бір мезгілде ҚЖШ-дан 2 есе артуымен (холестаз немесе гемолиз болмаған кезде) АЛТ және АСТ белсенділігінің ҚЖШ-дан 3 есе артуы.	Зикадия препаратын қолдануды тоқтату.
Өкпенің интерстициялық ауруы/емдеумен байланысты кез келген сатыдағы пневмонит	Зикадия препаратын қолдануды тоқтату.

Критерийлер	Зикадия препаратын дозалау режимі
Жүректің жиырылу жиілігі (QTc) > 500 мсек бойынша түзетілген QT аралығының ұзаруы кем дегенде екі бөлек электрокардиограмма (ЭКГ) жазбаларында.	Зикадия препаратын қолдануды бастапқы көрсеткіштер қалпына келгенше немесе QTc ≤ 480 мсек аралығының ұзақтығына дейін уақытша тоқтату, электролиттік теңгерімді тексеру және қажет болған жағдайда түзету, содан кейін Зикадия препаратымен емдеуді 150 мг-ға төмендетілген дозада қайта бастау.
Бастапқы мәннен QTc > 500 мсек немесе >60 мсек аралығы және «пируэт» типті қарыншалық тахикардия немесе полиморфты қарыншалық тахикардия немесе айқын аритмияның белгілері/симптомдары.	Зикадия препаратын қолдануды тоқтату.
Брадикардия ^a (медициналық араласуды қажет ететін симптоматикалық, ауыр және клиникалық айқын болуы мүмкін).	Брадикардия симптомдары жоғалғанға дейін (дәрежесі ≤ 1) немесе ЖЖЖ 60 соққы/мин және одан жоғары жеткенге дейін Зикадия препаратын қолдануды уақытша тоқтату қажет. Брадикардияны тудыруы мүмкін қатар жүретін дәрілік препараттарды, сондай-ақ гипотензивті дәрілік препараттарды бағалау. Егер бір мезгілде қолданылатын басқа препараттың әсері анықталса және оны қолдану тоқтатылса немесе дозаны түзету жүргізілсе, онда брадикардия симптомдары жоғалғаннан немесе ЖЖЖ 60 соққы/мин және одан жоғары жеткеннен кейін Зикадия препаратымен емдеуді бұрынғы дозада қайта бастау керек. Егер бір мезгілде қолданылатын басқа препараттың әсері анықталмаса немесе оны қолдану тоқтатылмаса немесе дозаны түзету жүргізілмесе, онда брадикардия симптомдары жоғалғаннан немесе ЖЖЖ 60 соққы/мин және одан жоғары жеткеннен кейін Зикадия препаратымен емдеуді 150 мг-ға төмендетілген дозада қайта бастау керек.
Брадикардия ^a (өмірге қауіпті, шұғыл медициналық араласуды қажет ететін).	Егер бір мезгілде қолданылатын басқа препараттың әсері анықталмаса, Зикадия препаратын қолдануды тоқтату керек. Егер бір мезгілде қолданылатын басқа препараттың әсері анықталса және оны қолдану тоқтатылса немесе дозаны түзету жүргізілсе, онда брадикардия симптомдары жоғалғаннан немесе ЖЖЖ 60 соққы/мин дейін және одан жоғары ұлғайғаннан кейін жағдайды жиі бақылай отырып, 150 мг-ға азайтылған дозада Зикадия препаратымен емді жаңарту керек ^b .
Оңтайлы гипогликемиялық еммен түзетуге келмейтін тұрақты гипергликемия > 250 мг/дл.	Гликемияны талапқа сай бақылауға жеткенге дейін Зикадия препаратын қолдануды уақытша тоқтату, содан кейін Зикадия препаратын 150 мг-ға төмендетілген дозада қолдануды қайта бастау.

Критерийлер	Зикадия препаратын дозалау режимі
	Егер гликемияны адекватты бақылауға оңтайлы ем жүргізу жолымен қол жеткізілмесе, Зикадия препаратын қолдануды тоқтату керек.

Критерийлер	Зикадия препаратын дозалау режимі
Липаза немесе амилаза деңгейін 3-дәрежеге дейін және одан жоғары көтеру.	Көрсеткіштер 1 немесе одан төмен дәрежеге оралғанға дейін Зикадия препаратын қолдануды уақытша тоқтату, содан кейін 150 мг-ға төмендетілген дозада Зикадия препаратын қолдануды қайта бастау.
a Жүректің жиырылу жиілігі минутына 60 соққыдан аз (соққы/мин).	
b Рецидив пайда болған жағдайда препаратты қабылдауды тоқтату керек.	

СҮРЗА изоферментінің күшті тежегіштері

Зикадия препаратын тағайындаған кезде СҮРЗА изоферментінің күшті тежегіштерін бір мезгілде қолданудан аулақ болу керек (4.5-бөлімді қараңыз). Егер СҮРЗА изоферментінің күшті тежегіштерін бір мезгілде қолдану қажет болса, Зикадия препаратының дозасын оны 150 мг еселі ең жақын дозаға дейін дөңгелектеп, шамамен үштен біріне (клиникалық тексерілмеген доза) азайту керек. Пациенттердің қауіпсіздігін мұқият бақылау керек.

Егер күшті СҮРЗА тежегішімен ұзақ бірлескен терапия қажет болса және пациент төмендетілген дозаны жақсы көтерсе, онда терапияның ықтимал жеткіліксіздігін жою үшін қауіпсіздікке мұқият мониторинг жүргізу арқылы дозаны қайтадан арттыруға болады.

СҮРЗА изоферментінің қуатты тежегішін қолдануды тоқтатқан кезде Зикадия препаратының дозасын СҮРЗА изоферментінің қуатты тежегішін қолдануды бастағанға дейін қолданылған бастапқы дозаға қайтару керек.

СҮРЗА изоферментінің субстраттары

Церитинибті басқа дәрілік заттармен бірге қолданған жағдайда, оларды СҮРЗА4 изоферментінің тежегіштерімен бірге қолдануға қатысты ұсынымдарды назарға алу үшін осы дәрілік препараттардың қысқаша сипаттамасымен (ДПҚС) танысу қажет.

Церитинибті негізінен СҮРЗА изоферментінің көмегімен метаболизденетін субстраттармен немесе тар терапиялық диапазондары бар СҮРЗА изоферментінің субстраттарымен (мысалы, алфузозин, амиодарон, цизаприд, циклоспорин, дигидроэрготамин, эрготамин, фентанил, пимозид, кветиапиндер, хинидин, ловастатин, симвастатин, силденафил, мидазолам, триазолам, такролимус, альфентанил және сиролimus) бірге қолданудан аулақ болу керек және мүмкіндігінше СҮРЗА4 изоферментімен тежелуге аз сезімтал баламалы дәрілік препараттарды пайдалану керек. Бірақ егер бұл қажет болса, тар терапиялық диапазондары бар СҮРЗА изоферментінің субстраттары болып табылатын бірге енгізілетін дәрілік препараттардың дозасын төмендету мүмкіндігін қарастыру керек.

Пациенттердің ерекше топтары

Бүйрек функциясының жеткіліксіздігі бар пациенттер

Бүйрек функциясының жеткіліксіздігі бар пациенттерде арнайы фармакокинетикалық зерттеу жүргізілмеген. Соған қарамастан, қолда бар мәліметтер негізінде церитинибтің бүйрек арқылы шығарылуы өте мардымсыз. Сондықтан бүйрек функциясының жеңіл немесе орташа жеткіліксіздігі бар пациенттерде дозаны түзету талап етілмейді. Бүйрек функциясы ауыр дәрежеде бұзылған пациенттерде препаратты қолдану тәжірибесінің болмауы салдарынан осы санаттағы пациенттерге церитинибті қолданғанда сақ болу қажет (5.2-бөлімді қараңыз).

Бауыр функциясының жеткіліксіздігі бар пациенттер

Қолда бар деректер негізінде церитиниб негізінен бауыр арқылы шығарылады. Бауыр функциясының ауыр жеткіліксіздігі бар пациенттерді емдеу кезінде ерекше сақ болу керек. Мұндай пациенттерде дозаны 150 мг еселі ең жақын дозаға дейін дөңгелектеп, шамамен үштен біріне азайту керек (4.4 және 5.2-бөлімдерді қараңыз). Бауыр

функциясының жеңіл немесе орташа жеткіліксіздігі бар пациенттерде дозаны түзету талап етілмейді.

Егде жастағы пациенттер

65 және одан жоғары жастағы пациенттерде церитинибті қолданудың тиімділігі мен қауіпсіздігі жөніндегі шектеулі деректер осы санаттағы пациенттерде дозаны түзету қажеттілігінің жоқтығын болжауға мүмкіндік береді (5.2-бөлімді қараңыз). Препаратты 85 жастан асқан пациенттерде қолдану туралы деректер жоқ.

Бала жасындағы пациенттер

Балалар мен 18 жасқа дейінгі жасөспірімдерде церитинибті қолданудың тиімділігі мен қауіпсіздігі жөніндегі деректер белгісіз. Деректер жоқ.

Қолдану тәсілі

Зикадия дәрілік препараты ішуге арналған. Капсулаларды тамақтану кезінде тәулігіне бір рет күнделікті бір уақытта қабылдау керек. Қажетті әсерге жету үшін Зикадия препаратын тамақтану кезінде қабылдау керек. Бұл жүрек жалғау немесе толық тамақтану болуы мүмкін (5.2-бөлімді қараңыз). Капсулаларды сумен ішіп, бүтіндей жұту керек; оларды шайнауға немесе майдалауға болмайды.

Қатар жүретін ауруы дамыған және Зикадия препаратын тамақпен бірге қабылдай алмайтын пациенттерге арналған нұсқауларды 4.5-бөлімнен қараңыз.

4.3 Қолдануға болмайтын жағдайлар

- әсер етуші затқа немесе 6.1-бөлімде көрсетілген қандай да бір қосымша заттарға жоғары сезімталдық.
- - балалар мен 18 жасқа дейінгі жасөспірімдер

4.4 Айрықша нұсқаулар және қолдану кезіндегі сақтандыру шаралары

Гепатоуыттылық

Клиникалық зерттеулерде церитиниб қабылдаған пациенттердің 1,1% - ында гепатоуыттылықтың дамуы байқалды. АЛТ белсенділігінің 3- және 4-ауырлық дәрежесіндегі жоғарылауы пациенттердің 25%-ында байқалды. Көптеген жағдайларда бұл өзгерістер емді үзген және/немесе препараттың дозасын азайтқан кезде қайтымды болды. Бірнеше жағдайда препаратты тоқтату қажет болды.

Ем басталғанға дейін алғашқы үш ай ішінде әрбір 2 апта сайын және терапия кезінде ай сайын одан әрі бауыр функциясының зертханалық көрсеткіштерін (АСТ, АЛТ белсенділігін, жалпы билирубин концентрациясын қоса) бақылау ұсынылады. Клиникалық көрсеткіштер бойынша «бауыр» трансаминазаларының белсенділігі және жалпы билирубин концентрациясы жоғарылаған кезде осы көрсеткіштерге неғұрлым жиі бақылау жүргізген жөн (4.2 және 4.8-бөлімдерді қараңыз). Бауыр функциясының ауыр жеткіліксіздігі бар пациенттерді емдеу кезінде ерекше сақ болу керек, мұндай пациенттерде препараттың дозасын түзету қажет (4.2-бөлімді қараңыз). Осы пациенттерде препаратты қолданудың шектеулі тәжірибесі церитинибтің бір реттік дозасын, 750 мг, ашқарынға қабылдаған 10 пациенттің 2-інде негізгі жағдайының нашарлағанын (бауыр энцефалопатиясы) көрсетті (4.2, 4.8 және 5.2-бөлімдерді қараңыз). Бауыр энцефалопатиясының дамуына зерттелетін препаратты қолданудан басқа факторлар әсер етуі мүмкін, алайда зерттелетін препаратты қолдану мен байқалатын құбылыс арасындағы байланысты толығымен жоққа шығаруға болмайды. Бауыр функциясының жеңіл немесе орташа жеткіліксіздігі бар пациенттерде дозаны түзету талап етілмейді (4.2-бөлімді қараңыз).

Өкпенің интерстициялық ауруы/пневмонит

Клиникалық зерттеулерде церитиниб қабылдаған пациенттерде ауыр, өмірге қауіп төндіретін немесе өлімге әкелетін өкпенің интерстициялық ауруының

(ӨИА)/пневмониттің даму жағдайлары байқалды. Осындай ауыр/өмірге қауіп төндіретін жағдайлардың көпшілігі емді тоқтатқан кезде шешілді немесе олардың ағымы жақсарды. ӨИА/пневмониттің дамуын көрсететін симптомдарды анықтау мақсатында пациенттердің жағдайын бақылау керек. Препаратпен емдеу аясында пациентте кез келген дәрежедегі ӨИА/пневмонит анықталған кезде Зикадия препаратын қолдануды тоқтату және ӨИА/пневмониттің дамуының басқа да ықтимал себептерін жоққа шығару керек (4.2 және 4.8-бөлімдерді қараңыз).

QT аралығының ұзаруы

Клиникалық зерттеулерде церитиниб қабылдаған пациенттерде қарыншалық тахикардияның дамуына (мысалы, «пируэт» типті қарыншалық тахикардияға) немесе кенеттен өлімге әкелуі мүмкін QTc аралығының ұзару жағдайлары (4.8 және 5.2-бөлімдерді қараңыз) байқалды.

Туа біткен QT аралығының ұзару синдромы бар пациенттерге Зикадия препаратын қолданудан аулақ болу керек. Алдыңғы брадикардиясы бар пациенттерде (жүректің жиырылу жиілігі минутына 60 соққыдан аз [соққы/мин]), анамнезінде QTc аралығының ұзаруы бар немесе QTc аралығының ұзаруына бейім пациенттерде, аритмияға қарсы препараттарды немесе QT аралығының ұзаруын туғызуға қабілетті басқа да дәрілік препараттарды қабылдайтын пациенттерде, сондай-ақ бұрын жүрек ауруы бар және/немесе су-электролит теңгерімінің бұзылуы бар пациенттерде ем басталғанға дейін күтілетін пайда мен ықтимал қауіптің арақатынасын бағалау қажет. Мұндай пациенттерде ЭКГ-ға және электролиттердің (мысалы, калийдің) мөлшеріне мерзімді бақылау жүргізу ұсынылады. Клиникалық көрсеткіштер бойынша пациенттерде құсу, диарея, дегидратация немесе бүйрек функциясының бұзылуы пайда болған кезде су-электролит теңгерімін түзету керек. Зикадия препаратын бастапқы мәнінен QTc > 500 мсек немесе > 60 мсек аралық ұзартылған пациенттерде, сондай-ақ «пируэт» типті қарыншалық тахикардияның немесе полиморфты қарыншалық аритмияның дамуы кезінде немесе ауыр дәрежелі аритмияның даму симптомдары/белгілері болған кезде қолдануды тоқтату керек. Бастапқы мәндерді қалпына келтіргенге дейін немесе QTc < 480 мсек аралығының ұзақтығын азайтқанға дейін кемінде екі бөлек ЭКГ деректері бойынша QTc > 500 мсек аралығын ұзартумен пациенттерде Зикадия препаратын қолдануды уақытша тоқтату, содан кейін Зикадия препаратын 150 мг-ға төмендетілген дозада қолдануды жаңарту қажет (4.2, 4.8 және 5.2-бөлімдерді қараңыз).

Брадикардия

Клиникалық зерттеулерде церитиниб қабылдаған 925 пациенттің 21-інде (2,3 %) брадикардия дамуының асимптомдық жағдайлары байқалды (ЖЖЖ 60 соққы/мин аз). Мүмкіндігінше Зикадия препаратын және брадикардияны туғызуға қабілетті басқа да препараттарды (оның ішінде бета-адреноблокаторларды, «баяу» кальций түтіктерінің дигидропиридинді емес блокаторларды, клонидинді, дигоксинді) бір мезгілде қолданудан аулақ болу керек. ЖЖЖ және артериялық қысымды (АҚ) үнемі бақылау қажет. Брадикардия симптомдары пайда болған кезде (өмірге қауіп төндірмейтін) Зикадия препаратын қолдануды олар жойылғанға дейін немесе ЖЖЖ 60 соққы/мин және одан астам жеткенге дейін уақытша тоқтату, брадикардияны туындатуы мүмкін бір мезгілде қолданылатын препараттардың әсерін бағалау және қажет болған кезде Зикадия препаратының дозасын төмендету қажет. Өмірге қауіп төндіретін брадикардия дамыған жағдайда, егер брадикардияның дамуына басқа препараттардың әсері анықталмаса, Зикадия препаратын қолдануды тоқтату керек; алайда, егер бір мезгілде қолданылатын басқа препараттардың брадикардияның немесе гипотензияның дамуына әсері анықталса, брадикардия симптомдары жоғалғанға дейін немесе ЖЖЖ 60 соққы/мин және одан астам жеткенге дейін Зикадия препаратын қолдануды уақытша тоқтату қажет. Егер бір мезгілде қолданылатын басқа препараттың дозасын түзету немесе оны қолдануды

тоқтату мүмкін болса, онда брадикардия симптомдары жоғалғаннан немесе ЖЖЖ 60 соққы/мин дейін және одан жоғары ұлғайғаннан кейін жағдайды жиі бақылай отырып, 150 мг-ға төмендеген дозада Зикадия препаратымен емдеуді қайта бастау керек (4.2 және 4.8-бөлімдерді қараңыз).

Асқазан-ішек жолы тарапынан жағымсыз реакциялар

Дозаны оңтайландыруды зерттеу барысында диарея, жүрек айну немесе құсу тамақтану кезінде 450 мг ұсынылған дозада Зикадия препаратын қабылдаған 108 пациенттің 76,9% - ында пайда болды және негізінен 1-ауырлық дәрежесі (52,8 %) және 2-дәрежесі (22,2%) болды. Екі пациентте (1,9%) 3-дәрежедегі бір құбылыстан (тиісінше диарея және құсу) байқалды. Тоғыз пациентте (8,3 %) диарея, жүрек айну немесе құсу дамуына байланысты зерттелетін препаратты қабылдауды тоқтату қажет болды. Бір пациентке (0,9 %) құсуға байланысты дозаны түзету қажет болды. Асқазан-ішек жолы тарапынан жағымсыз дәрілік реакциялардың жиілігі мен ауырлығы 750 мг дозада Зикадия препаратын ашқарынға қабылдайтын пациенттерде жоғары болды (пациенттердің 80% - ында диарея, жүрек айнуы 60% - да, құсу 65,5% - да; пациенттердің 17,3% - ында реакциялар 3/4-ауырлық дәрежесінде болды), препаратты тамақтану кезінде 450 мг дозада қабылдайтын пациенттермен салыстырғанда (пациенттердің 59,3% - ында диарея, жүрек айнуы 42,6%-ында, құсу 38,0%-ында; пациенттердің 1,9%-ында 3/4 ауырлық дәрежесі). Тамақпен бірге 450 мг және ашқарынға 750 мг қабылдау тобындағы бірде-бір пациентке диарея, жүрек айну немесе құсудың дамуына байланысты Зикадия препаратының дозасын төмендету немесе оны тоқтату қажет болмады (4.8-бөлімді қараңыз).

Пациенттердің жағдайын бақылау және клиникалық көрсеткіштер кезінде диареяға қарсы, құсуға қарсы дәрілерді, сондай-ақ инфузиялық терапияны қоса алғанда, стандартты емдік шараларды қолдану қажет. Қажет болған жағдайда препаратты қолдануды уақытша тоқтату немесе дозасын төмендету керек (4.2 және 4.8-бөлімдерді қараңыз). Егер препараттың кезекті дозасын қабылдау кезінде құсу пайда болса, препараттың қосымша дозасын қабылдамаған жөн, бірақ келесі дозаны ұйғарымға сәйкес қабылдаған жөн.

Гипергликемия

Клиникалық зерттеулерде церитиниб қабылдаған пациенттердің кемінде 10%-ында гипергликемияның даму жағдайлары (ауырлықтың кез келген дәрежесі) байқалды; пациенттердің 5,4%-ында 3- және 4-ауырлық дәрежесіндегі гипергликемияның дамуы байқалды. Қант диабеті бар және/немесе глюкокортикостероидтарды қабылдайтын пациенттерде гипергликемияның даму қаупі жоғары болды.

Зикадия препаратымен емдеу басталғанға дейін, сондай-ақ клиникалық көрсеткіштер бойынша емдеу процесінде мерзімді түрде қан сарысуындағы глюкозаның концентрациясын ашқарынға бақылау керек. Қажет болса, гипогликемиялық терапияны бастау немесе түзету керек (4.2 және 4.8-бөлімдерді қараңыз).

Липаза және/немесе амилазаның жоғарылауы

Клиникалық зерттеулерде церитиниб қабылдаған пациенттерде липаза және/немесе амилаза деңгейінің жоғарылауы байқалды. Зикадия препаратымен емдеуді бастағанға дейін және клиникалық көрсеткіштер бойынша емдеу процесінде мерзімді түрде липаза мен амилаза деңгейлерін бақылау керек (4.2 және 4.8-бөлімдерді қараңыз). Церитиниб қабылдаған пациенттерде панкреатиттің пайда болу жағдайлары туралы хабарланды (4.8-бөлімді қараңыз).

Натрий мөлшері

Бұл дәрілік препараттың құрамында бір дозаға шаққанда 1 ммоль аз натрий (23 мг) бар, яғни іс жүзінде «құрамында натрий жоқ».

4.5 Басқа дәрілік препараттармен өзара әрекеттесуі және өзара әрекеттесудің басқа түрлері

Қан плазмасындағы церитиниб концентрациясын арттыруы мүмкін дәрілік заттар
СҮРЗА изоферментінің күшті тежегіштері

Дені сау еріктілерде 450 мг церитинибті СҮРЗА/Р-гр изоферментінің күшті тежегіші кетоконазолмен (14 күн ішінде күніне 2 рет 200 мг) бір мезгілде бір рет қолдану, тиісінше, церитинибті монотерапияда қолданумен салыстырғанда церитинибтің AUC_{inf} және C_{max} 2,9 - және 1,2 есе жоғарылауына әкелді. Модельдеу нәтижелеріне сәйкес 200 мг кетоконазолмен бір мезгілде 14 күн бойы күніне екі рет қолданғанда неғұрлым төмен дозаларда церитинибтің тепе-теңдік АUC церитинибті монотерапияда қолданған кездегіден ерекшеленбейді. Зикадия препаратын тағайындаған кезде СҮРЗА изоферментінің күшті тежегіштерін бір мезгілде қолданудан аулақ болу керек. СҮРЗА изоферментінің күшті тежегіштерімен бір мезгілде қолдануды болдырмау мүмкін болмаған кезде (ритонавир, саквинавир, телитромицин, кетоконазол, итраконазол, вориконазол, позаконазол және нефазодон сияқты дәрілік заттарды қоса алғанда, бірақ онымен шектелмей), церитинибтің дозасын оны 150 мг еселі ең жақын дозаға дейін дөңгелете отырып, шамамен үштен бірге төмендету керек. СҮРЗА изоферментінің қуатты тежегішін қолдануды тоқтатқан кезде церитинибтің дозасын СҮРЗА изоферментінің қуатты тежегішімен емдеуді бастағанға дейін қолданылған бастапқы дозаға қайтару керек.

Р- гр тежегіштері

In vitro деректері негізінде церитиниб Р-гликопротеині (Р-гр) эффлюкс тасымалдаушысының субстраты болып табылады. Церитинибті Р-гр тежейтін дәрілік заттармен қолданған жағдайда, церитиниб концентрациясының жоғарылауы мүмкін. Р-гр тежегіштерімен бір мезгілде қолданғанда сақ болу және ЖДР дамуын мұқият қадағалау қажет.

Қан плазмасындағы церитиниб концентрациясын төмендетуі мүмкін дәрілік заттар

СҮРЗА және Р - гр изоферменттерінің қуатты индукторлары

Дені сау еріктілерде 750 мг церитинибті рифампицинмен (14 күн бойы күніне 600 мг), СҮРЗА/Р-гр изоферментінің қуатты индукторымен бір мезгілде бір рет қолдану церитинибтің AUC_{inf} және C_{max} монотерапияда церитинибті қолданумен салыстырғанда тиісінше 70% және 44%-ға төмендеуіне әкелді. СҮРЗА/Р-гр изоферментінің қуатты индукторларымен церитинибті бір мезгілде қолдану церитинибтің плазмалық концентрациясын төмендетеді. Карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин, рифабутин, рифампицин, шілтер жапырақты шайқурай (*Hypericum perforatum*) сияқты дәрілік заттарды қоса алғанда, бірақ онымен шектелмей, СҮРЗА изоферментінің қуатты индукторларымен бір мезгілде қабылдаудан аулақ болу керек. Р-гр индукторларымен бір мезгілде қолданған кезде сақ болу керек.

Асқазанның рН-на әсер ететін препараттар

Церитиниб рН-тәуелді ерігіштігін көрсетеді және *in vitro* рН жоғарылаған кезде нашар ериді. Қышқылдықты өзгертетін препараттар (мысалы, протон сорғысының тежегіштері, H₂- рецепторларының антагонистері, антацидтер) церитинибтің ерігіштігін өзгертуі және оның биожетімділігін төмендетуі мүмкін. Сау еріктілерде 6 күн ішінде тәулігіне 40 мг протонды помпа тежегішімен (эзомепразолмен) 750 мг церитинибтің бір реттік дозасын ашқарынға бірге қолдану церитинибтің АUC 76%-ға, ал C_{max} — 79%-ға төмендетті. Дәріаралық өзара әрекеттесуді зерттеу оқиғалардың ең нашар нұсқасында протон сорғы тежегішінің әсерін зерттеу үшін әзірленді, бірақ клиникалық қолдану аясында протон сорғы тежегішінің церитиниб экспозициясының мәндеріне әсері аз болды. Асқазандағы қышқылдықты төмендететін препараттардың тепе-теңдік

жағдайында церитинибтің биожетімділігіне әсерін бағалау бойынша арнайы зерттеу жүргізілген жоқ. Протон сорғысының тежегіштерін бірге қолданған кезде сақ болу керек, өйткені церитинибтің концентрациясы төмендеуі мүмкін. H₂-блокаторларды немесе антацидтерді бірге қолдану туралы деректер жоқ. Дегенмен, церитинибтің биожетімділігінің клиникалық маңызды төмендеу қаупі, егер олар церитиниб дозасын қабылдаудан 10 сағат бұрын немесе 2 сағаттан кейін, ал антацидтер жағдайында — оларды церитиниб дозасын қабылдаудан 2 сағат бұрын немесе 2 сағаттан кейін енгізсе, H₂-блокаторлармен бірге қолданған кезде төмен болуы мүмкін.

Концентрациясын церитиниб өзгерте алатын дәрілік заттар

СYP3A және СYP2C9 изоферменттерінің субстраттары

In vitro деректеріне сүйене отырып, церитиниб СYP3A изоферментінің субстраты мидазоламның және СYP2C9 изоферментінің субстраты диклофенактың метаболизмін бәсекелі түрде тежейді. Сондай-ақ уақытқа байланысты СYP3A изоферментінің тежелуі байқалды.

Церитиниб *in vivo* СYP3A4 изоферментінің күшті тежегіші ретінде жіктелді. Ол СYP3A изоферментімен метаболизденетін дәрілік заттармен өзара әрекеттесу қабілетіне ие, бұл қан сарысуындағы басқа препараттардың концентрациясының жоғарылауына әкелуі мүмкін. Церитинибті 3 апта қабылдаған соң мидазоламның бір реттік дозасын (СYP3A изоферментінің сезімтал субстратын) бірге қабылдау пациенттерде (күн сайын ашқарынға 750 мг қабылдаған) мидазолам монотерапиясымен салыстырғанда мидазолам AUC_{inf} (90% СА) 5,4 есе (4,6, 6,3) арттырды. Церитинибті негізінен СYP3A изоферментінің көмегімен метаболизденетін субстраттармен немесе тар терапиялық диапазондары бар СYP3A изоферментінің субстраттарымен (мысалы, алфузозин, амиодарон, цизаприд, циклоспорин, дигидроэрготаминам, эрготаминам, фентанил, пимозид, кветиапиндер, хинидин, ловастатин, симвастатин, силденафил, мидазолам, триазолам, такролимус, альфентанил және сиролimus) бірге қолданудан аулақ болу керек және мүмкіндігінше СYP3A4 изоферментімен тежелуге аз сезімтал баламалы дәрілік препараттарды пайдалану керек. Бірақ егер бұл қажет болса, тар терапиялық диапазондары бар СYP3A изоферментінің субстраттары болып табылатын бірге енгізілетін дәрілік препараттардың дозасын төмендету мүмкіндігін қарастыру керек.

Церитиниб *in vivo* СYP2C9 изоферментінің әлсіз тежегіші ретінде жіктелді. Варфариннің бір дозасын (СYP2C9 изоферментінің субстраты) бірге қолдану пациенттерде церитиниб қабылдаудың 3 аптасынан кейін (күн сайын ашқарынға 750 мг қабылдаған) варфариннің монотерапиясымен салыстырғанда S-варфариннің AUC_{inf} (90% СА) 54%-ға (36%, 75%) арттырды. Церитинибті негізінен СYP2C9 изоферментінің көмегімен метаболизденетін субстраттармен немесе тар терапиялық диапазоны бар (мысалы, фенитоин және варфарин) СYP2C9 изоферментінің субстраттарымен бірге қолданудан аулақ болу керек. Бірақ егер бұл қажет болса, тар терапиялық диапазондары бар СYP2C9 изоферментінің субстраттары болып табылатын бірге енгізілетін дәрілік препараттардың дозасын төмендету мүмкіндігін қарастыру керек. Егер варфаринмен бір мезгілде қолданбау мүмкін болмаса, халықаралық қалыпқа келтірілген қатынасты (ХҚК) мониторингілеу жиілігін арттыру туралы мәселені қарастыруға болады.

СYP2A6 және СYP2E1 изоферменттерінің субстраттары

In vitro деректеріне сүйене отырып, церитиниб сондай-ақ клиникалық маңызды концентрацияларда СYP2A6 және СYP2E1 изоферменттерін тежейді. Сондықтан церитиниб негізінен осы изоферменттермен метаболизденетін бір мезгілде қолданылатын дәрілік заттардың плазмадағы концентрациясын арттыруы мүмкін. СYP2A6 және СYP2E1 изоферменттерінің субстраттары болып табылатын дәрілік

заттармен бір мезгілде қолданғанда сақ болу және ЖДР туындауын мұқият бақылау қажет.

СҮР3А4 бөгде реттелетін ферменттердің басқа РХР индукция қаупін толығымен жоққа шығаруға болмайды. Ішілетін контрацептивтерді бірге енгізу тиімділігі төмендеуі мүмкін.

Тасымалдаушылар субстраты болып табылатын дәрілік заттар

In vitro мәліметтеріне сүйене отырып, церитиниб апикальды эффлюкс MRP2 тасымалдаушысын, OATP1B1 немесе OATP1B3 бауырдағы трансмембраналық тасымалдаушыларды, OAT1 және OAT3 бүйректердегі органикалық аниондардың трансмембраналық тасымалдаушыларын немесе клиникалық маңызды концентрациядағы OCT1 немесе OCT2 органикалық катиондарының трансмембраналық тасымалдаушыларын тежемейді. Сондықтан дәрілік өзара әрекеттесу нәтижесінде осы тасымалдаушылардың субстраттарын церитинибпен клиникалық маңызды тежелуі екіталай. *In vitro* деректеріне сүйене отырып, церитиниб клиникалық маңызды концентрацияларда интестинальді Р-гр және БРРМЖ изоферменттерін тежеуге бейім. Сондықтан церитиниб осы ақуыздармен тасымалданатын бір мезгілде қолданылатын дәрілік заттардың плазмадағы концентрациясын арттыруы мүмкін. БРРМЖ субстраттарымен (мысалы, розувастатин, топотекан, сульфасалазин) және Р-гр субстраттарымен (дигоксин, дабигатран, колхицин, правастатин) бірге қолданғанда сақ болу және ЖДР пайда болуын мұқият бақылау қажет.

Фармакодинамикалық өзара әрекеттесуі

Клиникалық зерттеулерде церитиниб қолдану кезінде QT аралығының ұзаруы байқалды. Сондықтан аритмияға қарсы препараттарды қабылдайтын пациенттерді қоса, QT аралығының ұзаруы бар немесе дамуы мүмкін пациенттерде церитинибті сақтықпен қолданған жөн, мысалы, I классты антиаритмиктер (хинидин, прокаинамид, дизопирамид сияқты) немесе III классты (амиодарон, соталол, дофетилид, ибутилид сияқты) немесе QT аралығының ұзаруына әкелуі мүмкін басқа да дәрілік препараттар, мысалы, домперидон, дроперидол, хлорохин, галофантрин, кларитромицин, галоперидол, метадон, цисаприд және моксифлоксацин. Осы препараттармен біріктірілген терапия жағдайында QT аралығына мониторинг жүргізу керек (4.2 және 4.4-бөлімдерді қараңыз).

Тамақпен/сусындармен өзара әрекеттесу

Зикадия препаратын тамақтану кезінде қабылдау ұсынылады. Церитинибтің биожетімділігі препаратты тамақпен бір мезгілде қабылдағанда артады.

Қатар жүретін ауру дамыған және Зикадия препаратын тамақпен бірге қабылдауға қабілетсіз пациенттер препаратты емнің баламалы әдісі ретінде ашқарынға қабылдай алады; бұл ретте дозаны қабылдаудан екі сағат бұрын және қабылдаған соң бір сағатқа дейін тамақтанудан бас тарту керек. Пациенттер препаратты ашқарынға қабылдау режимінен препаратты тамақпен бірге қабылдау режиміне ауыспауы тиіс. Дозаны тиісінше түзету қажет, яғни препаратты тамақтану кезінде 450 мг немесе 300 мг дозада қабылдайтын пациенттерге тиісінше дозаны ашқарынға қабылдаған кезде 750 мг немесе 450 мг дейін арттыру керек (5.2-бөлімді қараңыз), ал тамақтану кезінде 150 мг қабылдаған пациенттерге препаратты қабылдауды тоқтату керек. ЖДР анықталған кезде Зикадия препаратының дозасын келесі түзету жөніндегі ұсынымдарды 1-кестеден қараңыз (4.2-бөлімді қараңыз). Ашқарынға қабылдаған кезде ең жоғары рұқсат етілетін доза 750 мг құрайды (5.2-бөлімді қараңыз).

Пациентті грейпфрут немесе грейпфрут шырынын тұтынудан аулақ болу қажеттігі туралы ескерткен жөн, өйткені оларды қолданған кезде ішек қабырғасындағы СҮР3А изоферментінің белсенділігін тежеуге және церитинибтің биожетімділігін арттыруға

болады.

4.6 Фертильділік, жүктілік және лактация

Бала көтеретін шақтағы әйелдер

Бала көтеретін шақтағы әйелдерге Зикадия препаратын қабылдау кезінде және емдеуді тоқтатқаннан кейін 3 айға дейін контрацепцияның өте тиімді әдісін қолдану ұсынылады (4.5-бөлімді қараңыз).

Жүктілік

Жүкті әйелдерге церитинибті қолдану туралы деректер шектеулі.

Жануарлардағы репродуктивті ұйттылықты зерттеу жеткіліксіз (5.3-бөлімді қараңыз).

Зикадия препаратын әйелдің клиникалық жағдайы церитинибпен емдеуді талап ететін жағдайларды қоспағанда, жүктілік кезінде қолдануға болмайды.

Бала емізу кезеңі

Церитиниб/оның метаболиттерінің емшек сүтімен бөлінетіні белгісіз. Жаңа туылған нәрестелер/сәбилер үшін қауіпті жоққа шығаруға болмайды.

Бала үшін емшек сүтінің пайдасы мен ана үшін препаратты қолданудың маңыздылығын ескере отырып, бала емізуден бас тарту немесе Зикадия препаратымен емдеуден бас тарту туралы шешім қабылдау қажет (5.3-бөлімді қараңыз).

Репродуктивті функция

Зикадия препаратының ерлер мен әйелдерде бедеулікті тудыруға қабілеттілігі туралы ақпарат жоқ (5.3-бөлімді қараңыз).

4.7 Көлік құралдарын немесе қауіптілігі зор механизмдерді басқару қабілетіне әсері

Зикадия препараты көлік құралын басқару және әртүрлі механизмдерді пайдалану қабілетіне аз әсер етеді. Көлік құралын басқару және әртүрлі механизмдерді пайдалану кезінде сақ болу қажет, өйткені пациенттерде қатты шаршағыштық немесе көздің көруінің бұзылуы байқалуы мүмкін.

4.8 Жағымсыз реакциялар

Қауіпсіздік бейініне шолу

Төменде сипатталған жағымсыз дәрілік реакциялар (ЖДР) екі рандомизацияланған, белсенді бақыланатын, III фазаны қоса алғанда (A2301 және A2303 зерттеулері) жеті клиникалық зерттеулерден тұратын кешен барысында кең таралған ALK-оң ОМЕО бар 925 пациентте 750 мг дозада ашқарынға күніне бір рет қабылдаған кезде Зикадия препаратының әсерін көрсетеді.

Ашқарынға қабылдаған кезде 750 мг дозада Зикадия препаратымен емдеудің орташа ұзақтығы 44,9 аптаны (0,1-ден 200,1 аптаға дейін) құрады.

Келесі ДЖР Зикадия препаратын 750 мг дозада ашқарынға қабылдайтын пациенттер арасында $\geq 10\%$ жиілікпен байқалды: диарея, жүрек айну, құсу, қатты шаршағыштық, бауыр функциясының зертханалық көрсеткіштерінің қалыптан ауытқуы, іштің ауыруы, тәбеттің төмендеуі, салмақ жоғалту, іш қату, қандағы креатинин концентрациясының жоғарылауы, бөртпе, анемия және өңеш аурулары.

Зикадия препаратын 750 мг дозада ашқарынға қабылдайтын пациенттер арасында $\geq 5\%$ жиілікпен ауырлығы 3-4-дәрежелі ЖДР: бауыр функциясының зертханалық көрсеткіштерінің қалыптан ауытқуы, қатты шаршау, құсу, гипергликемия, жүрек айну және диарея.

A2112 (ASCEND-8) дозасын оңтайландыруды зерттеуде асқазан-ішек жолы тарапынан жағымсыз дәрілік реакциялардың төмендеуін қоспағанда, таралған ALK-оң ОМЕО бар, ем алған және алмаған пациенттерде 450 мг ұсынылған дозадағы Зикадия препаратының тамақпен қабылдаған кездегі жалпы қауіпсіздік бейіні (N = 108) 750 мг дозада Зикадия препаратын ашқарынға (N = 110) қабылдаған кездегі қауіпсіздік бейініне сәйкес келді; тепе-тең жағдайда салыстырмалы тиімділікке қол жеткізген кезде (қараңыз. 5.1-бөлім

және төмендегі «Асқазан-ішек жолы тарапынан жағымсыз реакциялар» қосалқы бөлімі).

ЖДР кестеленген тізімі

2-кестеде

ашқарынға

(N = 925) 750 мг дозада Зикадия препаратымен ем қабылдаған пациенттерде жеті клиникалық зерттеуде тіркелген ЖДР жиілігі көрсетілген. АДЖ тарапынан жекелеген ЖДР туындау жиілігі (диарея, жүрек айнуы, құсу) тамақтану кезінде күніне бір рет 450 мг дозаны қабылдайтын пациенттер негізінде есептелген (N = 108).

ЖДР MedDRA нормативтік-құқықтық қызметіне арналған медициналық сөздіктің жүйелік-орган класына сәйкес берілген. Әрбір жүйелік-ағзалық класс шегінде ЖДР жиіліктің кему тәртібімен пайда болу жиілігі бойынша бөлінген. Жиілікті бағалау үшін келесі критерийлер пайдаланылды: өте жиі ($\geq 1/10$); жиі ($\geq 1/100$ -ден $< 1/10$ -ға дейін); жиі емес ($\geq 1/1000$ -нан $< 1/100$ -ге дейін); сирек ($\geq 1/10\ 000$ -нан $< 1/1000$ -ға дейін); өте сирек ($< 1/10\ 000$); жиілігі белгісіз (қолда бар деректер бойынша бағалау мүмкін емес).

2-кесте. Зикадия препаратымен ем қабылдаған пациенттердегі ЖДР

Жүйелік-ағзалық класс (басым пайдаланылатын термин)	Зикадия N = 925 %	Жиілік санаты
Қан және лимфа жүйесі тарапынан бұзылулар		
Анемия	15,2	Өте жиі
Зат алмасу және тамақтану тарапынан бұзылулар		
Тәбеттің төмендеуі	39,5	Өте жиі
Гипергликемия	9,4	Жиі
Гипофосфатемия	5,3	Жиі
Көру ағзасы тарапынан бұзылулар		
Көрудің бұзылуы ^a	7,0	Жиі
Жүрек тарапынан болатын бұзылулар		
Перикардит ^b	5,8	Жиі
Брадикардия ^c	2,3	Жиі
Тыныс алу жүйесі, кеуде және көкірекорта ағзалары тарапынан бұзылулар		
Пневмонит ^d	2,1	Жиі
Асқазан-ішек жолы тарапынан бұзылулар		
Диарея ^e	59,3	Өте жиі
Жүрек айнуы ^e	42,6	Өте жиі
Құсу ^e	38,0	Өте жиі
Іштің ауыруы ^f	46,1	Өте жиі
Іш қату	24,0	Өте жиі
Өңеш аурулары ^g	14,1	Өте жиі
Панкреатит	0,5	Жиі емес
Бауыр және өт шығару жолдары тарапынан бұзылулар		
Бауыр функциясының биохимиялық көрсеткіштерінің қалыптан ауытқуы ^h	2,2	Жиі
Гепатоуыттылық ⁱ	1,1	Жиі
Тері және тері асты тіндері тарапынан бұзылулар		
Бөртпе ^j	19,6	Өте жиі
Бүйрек және несеп шығару жолдары тарапынан бұзылулар		
Бүйрек функциясының жеткіліксіздігі ^k	1,8	Жиі
Бауыр функциясының бұзылуы ^l	1,0	Жиі
Жалпы бұзылулар және енгізу орнындағы реакциялар		

Жүйелік-ағзалық класс (басым пайдаланылатын термин)	Зикадия N = 925 %	Жиілік санаты
Шаршағыштық ^m	48,4	Өте жиі
Зертханалық зерттеулер		
Бауыр функциясының биохимиялық көрсеткіштерінің қалыптан ауытқуы ⁿ	60,5	Өте жиі
Салмақ жоғалту	27,6	Өте жиі
Қандағы креатинин деңгейінің жоғарылауы	22,1	Өте жиі
Электрокардиограмма QT аралығының ұзаруы	9,7	Жиі
Липаза белсенділігінің жоғарылауы	4,8	Жиі
Амилаза белсенділігінің жоғарылауы	7,0	Жиі
Топтық терминдер ішіндегі жағдайларды қоса алғанда.		
^a Көрудің бұзылуы (көрудің нашарлауы, көрудің анық болмауы, фотопсия, шыны тәрізді дененің құбылмалы бұлдырауы, көру өткірлігінің төмендеуі, аккомодацияның бұзылуы, пресбиопия).		
^b Перикардит (перикард қуысындағы жалқық, перикардит).		
^c Брадикардия (брадикардия, синустық брадикардия).		
^d Пневмонит (өкпенің интерстициялық ауруы, пневмонит).		
^e АІЖ тарапынан осы жекелеген ЖДР пайда болу жиілігі (диарея, жүрек айнуы, құсу) A2112 (ASCEND-8) зерттеуі шеңберінде тамақтану кезінде (N = 108) 450 мг церитинибтің ұсынылатын дозасын қабылдайтын пациенттер негізінде есептелген (төмендегі «Асқазан-ішек жолы тарапынан жағымсыз реакциялар» қосалқы бөлімін қараңыз).		
^f Іштің ауыруы (іштің ауыруы, іштің жоғарғы бөлігіндегі ауырсыну, іштегі жайсыздық, эпигастрий аймағындағы жайсыздық).		
^g Өңеш аурулары (диспепсия, гастроэзофагеальды рефлюкс ауруы, дисфагия).		
^h Бауыр функциясының биохимиялық көрсеткіштерінің қалыптан ауытқуы (бауыр функциясының бұзылуы, гипербилирубинемия).		
ⁱ Гепатоуыттылық (дәрілік заттың әсерінен бауырдың зақымдануы, холестаздық гепатит, бауырдың гепатоцеллюлярлық зақымдануы, гепатоуыттылық).		
^j Бөртпе (бөртпе, акнеформалы дерматит, макуло-папулезді бөртпе).		
^k Бүйрек функциясының жеткіліксіздігі (бүйректің жедел зақымдануы, бүйрек функциясының жеткіліксіздігі).		
^l Бүйрек функциясының бұзылуы (азотемия, бүйрек функциясының бұзылуы).		
^m Жоғары шаршағыштық (жоғары шаршағыштық, астения).		
ⁿ Бауыр функциясының зертханалық көрсеткіштерінің қалыптан ауытқуы (аланинаминотрансфераза (АЛТ) белсенділігінің артуы, аспартатаминотрансфераза (АСТ), гамма-глутамилтрансфераза, қандағы билирубин концентрациясы, «бауыр» трансаминазаларының белсенділігі, «бауыр» ферменттерінің белсенділігі, бауыр функциясының биохимиялық көрсеткіштерінің қалыптан ауытқуы, бауыр функциясының биохимиялық көрсеткіштерінің жоғарылауы, қандағы сілтілік фосфатаза деңгейінің жоғарылауы).		

Егде жастағы пациенттер (65 жастан асқан)

Жеті клиникалық зерттеуде Зикадия препаратын қабылдаған 925 пациенттің 168-і (18,2%) 65 жастан асқан. 65 және одан жоғары жастағы пациенттерде препараттың

қауіпсіздік бейіні 65 жастан кіші пациенттерге ұқсас болды (4.2-бөлімді қараңыз). 85 жастан асқан пациенттердегі қауіпсіздік бойынша деректер жоқ.

Гепатоуыттылық

Церитинибтің клиникалық зерттеулерінде пациенттердің кемінде 1% - ында АЛТ немесе АСТ қалыптың жоғарғы шегінен үш есе артық және жалпы билирубиннің сілтілік фосфатазаның қалыпты деңгейі кезінде қалыптың жоғарғы шегінен екі есе артық параллель жоғарылауы байқалды. АЛТ белсенділігінің 3- және 4-ауырлық дәрежесіндегі жоғарылауы церитиниб қабылдаған пациенттердің 25%-ында байқалды. Пациенттердің 40,6%-ында гепатоуыттылық құбылыстары терапияны үзу немесе препарат дозасын төмендету жолымен нивелирленді. Церитинибтің клиникалық зерттеулерінде пациенттердің 1%-ына емдеуді толық тоқтату қажет болды (4.2 және 4.4-бөлімдерді қараңыз).

Ем басталғанға дейін алғашқы үш ай ішінде әрбір 2 апта сайын және ем кезінде ай сайын одан әрі АСТ, АЛТ белсенділігін, жалпы билирубин концентрациясын қоса алғанда, бауыр функциясының зертханалық көрсеткіштерін 2-, 3- және 4-дәрежелі көрсеткіштер ұлғайған кезде неғұрлым жиі талдаумен бақылау ұсынылады. Пациенттерде бауыр функциясының зертханалық көрсеткіштерінің ауытқуын бақылау және 4.2 және 4.4-бөлімдердегі ұсынымдарға сәйкес ем жүргізу қажет.

Асқазан-ішек жолы тарапынан жағымсыз реакциялар

Асқазан-ішек құбылыстарының ең көп кездесетіні диарея, жүрек айну және құсу болды. A2112 (ASCEND-8) дозасын оңтайландыруды зерттеуде тағаммен бірге ұсынылатын 450 мг дозада (N = 108) церитинибпен ем қабылдаған және қабылдамаған ALK-позитивті ӨМЕО бар пациенттерде диарея, жүрек айну және құсу, негізінен ауырлық дәрежесі 1 (52,8 %) және 2 (22,2%) сияқты құбылыстар байқалды. Екі түрлі пациентте диарея мен ауырлық дәрежесі 3 құсудың (1,9%) дамығаны туралы хабарланды. Асқазан-ішек құбылыстарын емдеу кезінде диареяға қарсы/құсуға қарсы дәрілерді қоса, ілеспе дәрілік препараттар басым қолданылды. Тоғыз пациентте (8,3 %) диарея, жүрек айну немесе құсудың дамуына байланысты зерттелетін препаратты қабылдауды тоқтату қажеттілігі туындады. Бір пациентке (0,9 %) дозаны түзету қажет болды. 450 мг тамақпен және 750 мг ашқарынға қабылдау топтарында бір де бір пациентте диарея, жүрек айну немесе құсу салдарынан зерттелетін препаратпен емдеуді тоқтату қажет болмады. Осы зерттеуде осы препаратты 750 мг дозада ашқарынға қабылдаған пациенттермен салыстырғанда Зикадия препаратын тамақпен бірге 450 мг дозада қабылдаған пациенттерде (диарея 59,3%, жүрек айнуы 42,6%, құсу 38,0 %; 1,9% ауырлығы 3-дәрежелі құбылыстың дамығаны хабарлады) АІЖ тарапынан жағымсыз реакциялардың дамуының төмен жиілігі мен ауырлық дәрежесі байқалды (диарея 80,0%, жүрек айнуы 60,0%, құсу 65,5%, пациенттердің 17,3%-ында ауырлығы 3-дәрежелі құбылыстың дамығаны туралы хабарлады). Пациенттерді емдеуді 4.2 және 4.4-бөлімдерге сәйкес жүргізу қажет.

QT аралығының ұзаруы

Церитиниб қабылдаған пациенттерде QTc аралығының ұзару жағдайлары байқалды. 7 клиникалық зерттеуде церитиниб қабылдаған пациенттердің 9,7%-ында 2,1% пациентте байқалған 3- немесе 4-дәрежелі құбылыстарды қоса алғанда, QT аралығының ұзару құбылыстары (кез келген дәрежедегі) байқалды. Бұл құбылыстар дозаны төмендетуді немесе пациенттердің 2,1%-ында емдеуді үзуді талап етті және пациенттердің 0,2%-ында емдеуді тоқтатуға алып келді.

QT аралығының туа біткен ұзару синдромы бар пациенттерге немесе QT аралығының

ұзаруын тудыруы мүмкін препараттарды қабылдайтын пациенттерге церитинибті қолдану ұсынылмайды (4.4 және 4.5-бөлімдерді қараңыз). QT аралығының ұзаруын тудыратын препаратпен емдеу кезінде «пируэт» типті қарыншалық тахикардияның даму қаупі жоғары пациенттерге церитиниб қолданған кезде ерекше сақтықты сақтау қажет. Пациенттерде QT аралығының ұзаруын бақылау және 4.2 және 4.4-бөлімдердегі ұсынымдарға сәйкес ем жүргізу қажет.

Брадикардия

Жеті клиникалық зерттеуде пациенттердің 2,3%-ында брадикардияның және/немесе синустық брадикардияның даму жағдайлары (ЖЖЖ 60 соққы/мин аз) (барлығы 1-дәрежелі) байқалған. Бұл құбылыстар дозаны төмендетуді немесе пациенттердің 0,2%-ында емдеуді тоқтатуды талап етті. Осы құбылыстардың ешқайсысы церитиниб терапиясын толық тоқтатуға әкелген жоқ. Брадикардиямен байланысты ілеспе дәрілік препараттарды қолдануды мұқият бағалау қажет. Брадикардия дамыған пациенттерді емдеуді 4.2 және 4.4-бөлімдерге сәйкес жүргізу қажет.

Өкпенің интерстициялық ауруы/пневмонит

Церитиниб қабылдаған пациенттерде ауыр, өмірге қауіп төндіретін немесе өлімге әкелетін өкпенің интерстициялық ауруының (ӨИА)/пневмониттің даму жағдайлары байқалды. 7 клиникалық зерттеуде өкпенің интерстициялық ауруы/кез келген ауырлық дәрежесіндегі пневмонит церитинибпен ем қабылдаған пациенттердің 2,1%-ында байқалды, ал 3- немесе 4-дәрежелі құбылыстар пациенттердің 1,2%-ында тіркелді. Бұл құбылыстар пациенттердің 1,1%-ында дозаны төмендетуді немесе емдеуді үзуді талап етті және пациенттердің 0,9%-ында терапияны тоқтатуға алып келді. Өкпенің интерстициялық ауруын/пневмонитті көрсететін өкпе симптомдары бар пациенттерге мониторинг жүргізу керек. Өкпенің интерстициялық ауруының/пневмониттің басқа да ықтимал себептерін жою қажет (4.2 және 4.4-бөлімдерді қараңыз).

Гипергликемия

7 клиникалық зерттеуде церитиниб қабылдаған пациенттердің 9,4%-ында гипергликемияның даму жағдайлары (ауырлықтың кез келген дәрежесі) байқалды; пациенттердің 5,4%-ында 3- және 4-дәрежелі гипергликемияның дамуы байқалды. Бұл құбылыстар пациенттердің 1,4%-ында дозаны төмендетуді немесе емдеуді үзуді талап етті және пациенттердің 0,1%-ында терапияны тоқтатуға алып келді. Қант диабеті бар және/немесе глюкокортикостероидтарды қабылдайтын пациенттерде гипергликемияның даму қаупі жоғары.

Церитиниб препаратымен емдеу басталғанға дейін, сондай-ақ клиникалық көрсетілімдер бойынша емдеу процесінде мерзімді түрде ашқарынға қан сарысуындағы глюкоза концентрациясын бақылау керек. Гипогликемиялық терапияны бастау немесе түзету қажет (4.2 және 4.4-бөлімдерді қараңыз).

Күмәнді жағымсыз реакциялар туралы хабарлау

ДП «пайда-қауіп» арақатынасын үздіксіз мониторингтеуді қамтамасыз ету мақсатында ДП тіркеуден кейін күмән тудыратын жағымсыз реакциялар туралы хабарлау маңызды. Медициналық қызметкерлерге ҚР жағымсыз реакциялар туралы ұлттық хабарландыру жүйесі арқылы дәрілік препараттың кез келген күмәнді жағымсыз реакциялары туралы мәлімдеуге кеңес беріледі.

Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрлігі Медициналық және фармацевтикалық бақылау комитетінің «Дәрілік заттар мен медициналық бұйымдарды сараптау ұлттық орталығы» ШЖҚ РМК

<http://www.ndda.kz>

4.9 Артық дозалану

Адамда препараттың артық дозалану жағдайлары туралы хабарланған жоқ. Артық дозаланудың барлық жағдайларында тиісті симптоматикалық емдеуді бастау керек.

5. ФАРМАКОЛОГИЯЛЫҚ ҚАСИЕТТЕРІ

5.1. Фармакодинамикалық қасиеттері

Фармакотерапиялық тобы: Антинеопластикалық препараттар. Басқа антинеопластикалық препараттар. Протеинкиназа тежегіштері. Церитиниб.
АТХ коды L01XE28

Әсер ету механизмі

Церитиниб — ішке қолдануға арналған, анапластикалық лимфома киназасының (ALK) жоғары селективті және күшті тежегіші. Церитиниб ALK автофосфорлануын, ALK арқылы сигналдық ақуыздардың фосфорлануын және ALK-тәуелді ісік жасушаларының пролиферациясын *in vitro* және *in vivo* тежейді.

ALK генінің транслокациясы пайда болған гибриді ақуыздың экспрессиясын және нәтижесінде өкпенің ұсақ жасушалы емес обыры (ӨҰЖО) кезінде ALK сигналдық жүйесіндегі аберрацияны анықтайды. ӨҰЖО жағдайында ALK транслокациясының серіктесі-EML4 гені; бұл EML4-ALK гибриді ақуызының пайда болуына әкеледі, құрамында ALK протеинкиназа домені бар, EML4-тің N-соңғы бөлігімен біріктірілген. Церитиниб ӨҰЖО (H2228) жасуша желісіндегі EML4-ALK киназасының белсенділігіне қатысты тиімділікті көрсетеді, бұл *in vitro* жасуша пролиферациясының тежелуіне және тышқандар мен егеуқұйрықтарда ксенотрансплантация арқылы алынған H2228 жасуша желісі ісіктерінің регрессиясына әкеледі.

Клиникалық тиімділігі және қауіпсіздігі

Бұрын емделмеген таралған ALK-оң ӨҰЖО - A2301 3-фазасын рандомизацияланған зерттеу (ASCEND-4).

A2301 3- фазасын жаһандық көп орталықты рандомизацияланған ашық зерттеуде неoadьювантты немесе адьювантты терапияны қоспағанда, бұрын обырға қарсы жүйелі ем (ALK тежегішін қоса) алмаған, кең таралған ALK-оң ӨҰЖО бар пациенттерді емдеу кезінде Зикадия препаратының тиімділігі мен қауіпсіздігі көрсетілді.

Барлығы 376 пациент церитинибпен (аш қарынға тәулігіне 750 мг/мг) немесе химиотерапиямен (зерттеушінің таңдауы бойынша — пеметрексед [500 мг/м²] плюс цисплатин [75 мг/м²] немесе карбоплатин AUC 5-6] әр 21 күн сайын) ем алу үшін 1:1 арақатынасында (алдыңғы адьювантты/неoadьювантты химиотерапия және скрининг кезінде мида метастаздардың болуы/болмауын ДДҰ бойынша жалпы жағдайды бағалау негізінде стратификацияланған) рандомизацияланды. Аурудың өршуінсіз химиотерапияның (индукцияның) 4 циклын аяқтаған пациенттер одан әрі әрбір 21 күн сайын бір препаратты қолдана отырып, демеуші ем ретінде пеметрексед (500 мг/м²) - алды. Бір жүз сексен тоғыз (189) пациент церитинибпен емдеу тобына, ал бір жүз сексен жеті (187) химиотерапия тобына рандомизацияланды.

Орташа жасы 54 жас (ауқымы: 22-81 жас); пациенттердің 78,5% - ы 65 жасқа толмаған. Пациенттердің 57,4% - ы әйелдер болды. Зерттеу популяциясының 53,7 % - ы еуропалық нәсілге, 42,0 %—ы моңғолоид, 1,6%-ы қара нәсілге және 2,6%-ы басқа нәсілдерге жатады. Пациенттердің көпшілігінде аденокарцинома болған (96,5%) және олардың көпшілігі бұрын-соңды темекі шекпеген немесе бұрын шеккен (92,0 %). Шығыстың Біріккен онкологтар тобының (ECOG) шкаласы бойынша пациенттің жалпы жағдайын бағалау пациенттердің 37,0 %/56,4 %/6,4% - ында 0/1/2 кұрады және пациенттердің 32,2%-ында қосылу кезеңінде миында метастаздар болған. Миында метастаздары бар

пациенттердің 59,5%-ы қосу кезеңінде бұрын сәулелік терапия қабылдамаған. Клиникалық түрде көрінетін ОЖЖ (орталық жүйке жүйесі) метастаздары бар, неврологиялық тұрақсыз немесе скринингтен 2 апта бұрын ОЖЖ симптомдарын емдеу үшін стероидтардың дозасын ұлғайтуды талап ететін пациенттер зерттеуден шығарылды.

Пациенттерге, егер зерттеушінің пікірінше, оларда тұрақты клиникалық тиімділік байқалса, тағайындалған зерттелетін препаратты қабылдауды бастапқы үдеуден кейін жалғастыруға рұқсат етілді. Химиотерапия тобына рандомизацияланған пациенттер, Тәуелсіз бағалау жөніндегі комитет соқыр режимде (BIRC) растаған тығыз ісіктердің (RECIST) жауабын бағалау критерийлеріне сәйкес анықталған аурудың өршуі кезінде церитинибпен емдеуге көшуі мүмкін. Химиотерапия тобында емдеуді тоқтатқан 145 пациенттен (72,4%) жүз бес (105) пациент одан әрі бірінші қатардағы ісікке қарсы ем ретінде ALK тежегішін алды. Оның ішінде 81 пациент церитиниб алды.

Кейінгі бақылаудың орташа ұзақтығы 19,7 айды құрады (рандомизациядан бастап деректерді жинауды тоқтату күніне дейін).

Зерттеу BIRC расталған аурудың үдеуінсіз (ҮТҚ) тірі қалудың статистикалық маңызды жақсарғанын көрсете отырып, өзінің бастапқы мақсатына сәйкес келді (3-кестені және 1-суретті қараңыз). Церитинибпен емдеу кезінде ҮТҚ жақсаруы зерттеушінің бағалауына және жас, жыныс, нәсіл, темекі шегу класы, онкологиялық пациенттің ECOG бойынша жалпы жағдайын және аурудың ауыртпалығын қоса алғанда, әртүрлі қосалқы топтардың арасында сәйкес келді.

Жалпы тірі қалу (ЖТҚ) бойынша деректер дайындалмады және ЖТҚ қорытынды талдауы үшін қажетті құбылыстардың шамамен 42,3% құрайтын 107 өлім туралы мәліметтер болды.

A2301 зерттеуінің тиімділігі туралы мәліметтер 3-кестеде жинақталған, ал ҮТҚ және ЖТҚ үшін Каплан-Мейер қисықтары сәйкесінше 1-суретте және 2-суретте көрсетілген.

3-кесте. ASCEND-4 (A2301 зерттеуі): бұрын ем алмаған, ALK-оң ӨҰЖО таралған пациенттердегі тиімділік бойынша нәтижелер

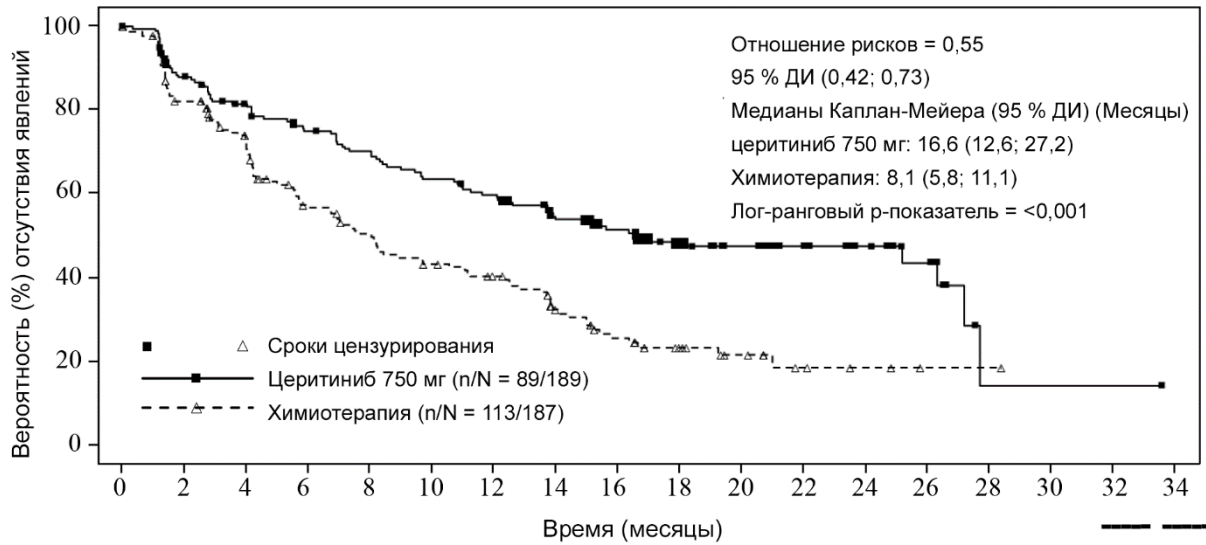
	Церитиниб (N = 189)	Химиотерапия (N = 187)
Үдеусіз тірі қалу (BIRC сәйкес)		
Құбылыстар саны, n (%)	89 (47,1)	113 (60,4)
Медиана, айлар ^d (95 % СА)	16,6 (12,6; 27,2)	8,1 (5,8; 11,1)
ТҚ (95 % СА) ^a	0,55 (0,42; 0,73)	
p-көрсеткіш ^b	< 0,001	
Жалпы тірі қалу		
Құбылыстар саны, n (%)	48 (25,4)	59 (31,6)
Медиана, айлар ^d (95 % СА)	АН (29,3, АН)	26,2 (22,8, АН)
24 айдан кейін ЖТҚ ^d , % (95% СА)	70,6 (62,2; 77,5)	58,2 (47,6; 67,5)
ТҚ (95 % СА) ^a	0,73 (0,50; 1,08)	
p-көрсеткіш ^b	0,056	
Ісіктің жауабы (BIRC сәйкес)		
Жауаптың жалпы деңгейі (95% СА)	72,5 % (65,5, 78,7)	26,7 % (20,5, 33,7)
Жауаптың ұзақтығы (BIRC сәйкес)		
Респонденттер саны	137	50
Медиана, айлар ^d (95 % СА)	23,9, (16,6; АН)	11,1 (7,8; 16,4)
18 айдан кейін құбылыстарсыз жиілік ^d , % (95% СА)	59,0 (49,3; 67,4)	30,4 (14,1; 48,6)

ТҚ = тәуекелдер қатынасы; СА = сенімді аралық; BIRC = соқыр режимдегі тәуелсіз бағалау комитеті; АН = анықталмаған

Кокстың пропорционалды тәуекелдерін стратификацияланған талдау негізінде. стратификацияланған лог-рангалық критерий негізінде.

ЖТҚ талдауы басқа терапияға ауысудың әсері үшін түзетілмеген.
Каплан-Мейер әдісінің көмегімен орнатылған.

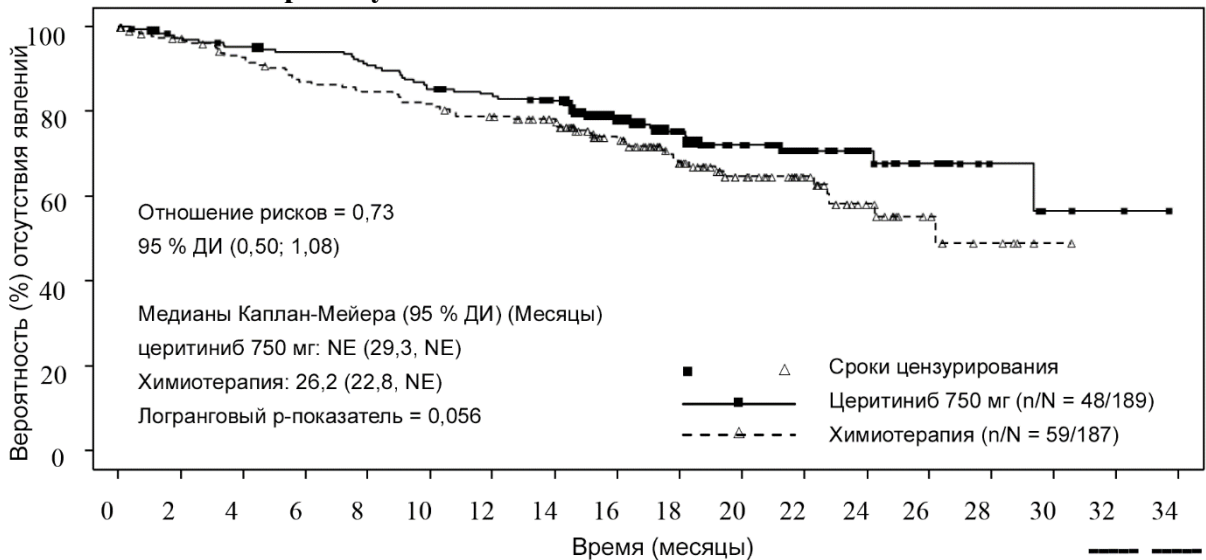
1-сурет ASCEND-4 (A2301 зерттеуі): BIRC бағалауына сәйкес Каплан-Мейер әдісі бойынша өршусіз тірі қалу қисықтары



Бұрынғыша қауіп бар пациенттердің саны

Уақыт (айлар)	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34
Церитиниб 750 мг	189	155	139	125	116	105	98	76	59	43	32	23	16	11	1	1	1	0
Химиотерапи	187	136	114	82	71	60	53	35	24	16	11	5	3	1	1	0	0	0

2-сурет ASCEND-4 (A2301 зерттеуі): емдеу тобындағы Каплан-Мейер әдісі бойынша жалпы тірі қалу кестесі



Бұрынғыша қауіп бар пациенттердің саны

Уақыт (айлар)	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34
Церитиниб 750 мг	189	180	175	171	165	155	150	138	103	77	56	39	26	18	6	3	2	0
Химиотерапи	187	172	161	150	146	141	134	124	97	69	49	35	19	10	5	1	0	0

Емдеу нәтижелерін бағалауға арналған сауалнамалар (Өкпе обырының симптомдарын бағалау шкаласы [LCSS]. EORTC-QLQ-C30 [C30], EORTC QLQ-LC13 [LC13] және EQ-

5D-5L) зерттеу барысында уақытша нүктелердің көпшілігінде барлық сауалнамалар үшін церитиниб және химиотерапия алған пациенттер топтарындағы пациенттердің 80% немесе одан да көп бөлігін толтырды.

Церитиниб өкпе обырының алдын-ала анықталған симптомдары нашарлағанға дейінгі уақытты едәуір арттырды: жөтел, ауырсыну және еңтігу (LCSS біріктірілген соңғы нүктесі: ТҚ = 0,61. 95% СА:

0,41, 0,90, нашарлауға дейінгі орташа уақыт [TTD] АН (95% СА: 20,9, АН) церитиниб тобында 18,4 айға қарсы [13,9, АН] химиотерапия тобында; LC13: ТҚ = 0,48. 95% СА: 0,34, 0,69, орташа TTD 23,6 ай (95% СА: 20,7, АН) церитиниб тобында 12,6 айға қарсы [95 СА: 8,9, 14,9] химиотерапия тобында).

Церитиниб қабылдаған пациенттер химиотерапия тобымен салыстырғанда өмір сүру сапасы мен жаһандық денсаулық жағдайы көрсеткіштерінің (LCSS [p < 0,001], QLQ-C30 [p < 0,001] және EQ-5D-5L [p < 0,001] индексі) айтарлықтай жақсарғанын көрсетті.

A2301 зерттеуі: енгізу кезеңінде мида метастаздар анықталған 44 пациентте және енгізу кезеңінен кейін кем дегенде миды бір радиологиялық бағалауы бар (церитиниб тобындағы 22 пациент және химиотерапия тобындағы 22 пациент) BIRC нейрорадиолог модификацияланған RECIST 1.1 шкаласы бойынша бассүйекшілік жауапты бағалады (яғни, мидағы 5 ошаққа дейін). Бассүйекшілік жауаптың (OIRR) жалпы жиілігі химиотерапия тобымен салыстырғанда (27,3%, (95%СА) 10,7, 50,2) церитиниб тобында (72,7%, 95% СА: 49,8, 89,3) жоғары болды.

BIRC шешімі бойынша RECIST 1.1 негізіндегі ҮТҚ медианасы церитиниб тобында мида метастаздары бар және мида метастаздары жоқ пациенттердің екі қосалқы тобындағы химиотерапия тобымен салыстырғанда көп болды. Мида метастаздары бар пациенттерде BIRC шешімі бойынша ҮТҚ медианасы церитиниб және химиотерапия топтарында 6,7 айға (95% СА: 8,1, 16,4) қарсы 10,7 айды (95% СА: 4,1, 10,6) құрады, тиісінше ТҚ = 0,70 (95% СА: 0,44, 1,12). Мида метастаздары жоқ пациенттерде ҮТҚ медианасы церитиниб және химиотерапия топтарында 8,3 айға (95 % СА: 6,0, 13,7) қарсы 26,3 ай (95 % СА: 15,4, 27,7) болды, сәйкесінше ТҚ = 0,48 (95% СА: 0,33, 0,69).

Бұрын емделген таралған ALK-оң ӨҰЖО — A2303 3-фазасын рандомизацияланған зерттеу (ASCEND-5).

Бұрын кризотинибпен ем қабылдаған, таралған ALK-оң ӨҰЖО бар пациенттерді емдеудегі Зикадия препаратының тиімділігі мен қауіпсіздігі A2303 3-фазасын жаһандық көп орталықты рандомизацияланған ашық зерттеуінде көрсетілді.

Талдауға бұрын кризотинибпен ем қабылдаған және химиотерапиядан өткен (бір немесе екі әдіс, оның ішінде платина препараттарына негізделген екі компонентті химиотерапия) таралған ALK-оң ӨҰЖО бар 231 пациент енгізілді. Бір жүз он бес (115) пациент Зикадия препаратымен емдеу тобына, ал бір жүз он алты (116) — химиотерапия тобына (пеметрексед немесе доцетаксел қолдана отырып) рандомизацияланды. Жетпіс үш (73) пациент доцетаксел және 40 — пеметрексед алды. Церитиниб тобында 115 пациент күніне бір рет ашқарынға 750 мг доза қабылдады. Орташа жасы 54 жасты құрады (диапазон: 28-84 жас); пациенттердің 77,1% - ы 65 жастан кіші болды. Пациенттердің 55,8% - ы әйелдер болды. Зерттеу популяциясының 64,5 %-ы еуропалық нәсілге, 29,4 %-ы моңғолоид нәсіліне, 0,4%-ы қара нәсілге және 2,6%-ы басқа нәсілдерден болды. Пациенттердің көпшілігінде аденокарцинома болған (97,0%) және олардың көпшілігі бұрын-соңды темекі шекпеген немесе бұрын шеккен (96,1 %). ECOG шкаласы бойынша пациенттің жалпы жағдайын бағалау тиісінше пациенттердің 46,3 %/47,6 %/6,1%-ында 0/1/2 құрады және пациенттердің 58,0%-ында қосу кезеңінде миында метастаздар болды. Барлық пациенттер бұрын кризотинибпен емделген. Бір пациенттен басқа барлығы бұрын кеш сатыдағы ауруға байланысты химиотерапиядан (оның ішінде платина препараттары негізінде екі компонентті химиотерапиядан) өтті; церитиниб тобындағы пациенттердің 11,3%-ы және химиотерапия тобындағы

пациенттердің 12,1%-ы бұрын кеш сатыдағы ауруға байланысты химиотерапияның екі әдісі бойынша өтті.

Егер зерттеушінің пікірі бойынша оларда тұрақты клиникалық тиімділік байқалса, пациенттерге тағайындалған зерттелетін препаратты бастапқы үдеуден кейін жалғастыруға рұқсат етілді. Химиотерапия тобына рандомизацияланған пациенттер BIRC жасырын режимінде Тәуелсіз бағалау жөніндегі комитет растаған тығыз ісіктердің (RECIST) жауабын бағалау критерийлеріне сәйкес анықталған аурудың өршуі кезінде Зикадия препаратымен емге бұдан әрі ауыса алады.

Кейінгі бақылаудың медианасы 16,5 айды құрады (рандомизациядан бастап деректерді жинауды тоқтату күніне дейін).

Зерттеу өзінің бастапқы мақсатына сәйкес келді, бұл аурудың үдеуінсіз тірі қалудың (ҮТҚ) статистикалық маңызды жақсарғанын көрсетті, оны BIRC церитиниб тобындағы қауіптің химиотерапия тобымен салыстырғанда 51% - ға болжамды төмендеуімен (4-кестені және 3-суретті қараңыз) растады. Зикадия препаратымен емдеу кезінде ҮТҚ жақсаруы жасын, жынысын, нәсілін, темекі шегу класын, ECOG бойынша онкологиялық пациенттің жалпы жағдайын, мида метастаздардың болуын немесе кризотинибке алдыңғы реакцияны қоса алғанда, әртүрлі қосалқы топтар арасында да сәйкес келді. ҮТҚ жақсаруы жергілікті зерттеушінің бағалауымен, сондай-ақ жалпы жауап деңгейін (ORR) және ауруды бақылау жиілігін (DCR) талдаумен күшейтілді.

ЖТҚ бойынша деректер церитиниб тобында 48 жағдайда (41,7 %) және химиотерапия тобында 50 жағдайда (43,1 %) толық болмады, бұл ЖТҚ қорытынды талдауы үшін қажетті жағдайлардың шамамен 50% - ына сәйкес келді. Бұдан басқа, химиотерапия тобындағы 81 пациент (69,8 %) бұдан әрі зерттеу шеңберінде емдеуді тоқтатқаннан кейін бірінші қатардағы ісікке қарсы ем ретінде Зикадия препаратын алды.

A2303 зерттеуінің тиімділігі туралы мәліметтер 4-кестеде жинақталған, ал ҮТҚ және ЖТҚ үшін Каплан-Мейер қисықтары сәйкесінше 3-суретте және 4-суретте көрсетілген.

4-кесте. ASCEND-5 (A2303 зерттеуі): бұрын ем қабылдаған, таралған/метастатикалық ALK-оң ОҰЖО бар пациенттерде тиімділік бойынша нәтижелер

	Церитиниб (N = 115)	Химиотерапия (N = 116)
Кейінгі бақылаудың ұзақтығы		16.5
Медианалық мән (айлар) (ең аз — ең көп)	(2,8	- 30,9)
Үдеусіз тірі қалу (BIRC сәйкес)		
Құбылыстар саны, n (%)	83 (72,2 %)	89 (76.7 %)
Медиана, айлар (95 % СА)	5,4 (4,1; 6,9)	1,6 (1,4; 2,8)
ТҚ (95 % СА) ^a	0,49 (0,36; 0,67)	
p-көрсеткіш ^b	< 0,001	
Жалпы тірі қалу ^c		
Құбылыстар саны, n (%)	48 (41.7 %)	50 (43,1 %)
Медиана, айлар (95 % СА)	18,1 (13,4; 23,9)	20,1 (11,9; 25,1)
ТҚ (95 % СА) ^a	1,00 (0,67; 1,49)	
p-көрсеткіш ^b	0,496	
Ісіктің жауаптары (BIRC сәйкес)		
Объективті жауаптың жиілігі (95% СА)	39,1 % (30,2; 48,7)	6,9 % (3,0; 13,1)
Жауаптың ұзақтығы		
Респонденттер саны	45	8
Медиана, айлар ^d (95 % СА)	6,9 (5,4; 8,9)	8,3 (3,5, АН)
9 айдан кейін құбылыстардың болмауының есептік ықтималдылығы ^d (95% СА)	31,5 % (16,7 %, 47,3 %)	45,7 % (6,9 %, 79,5 %)

ТҚ = тәуекелдер қатынасы; СА = сенімділік аралығы; BIRC = бүркемеленген тәуелсіз

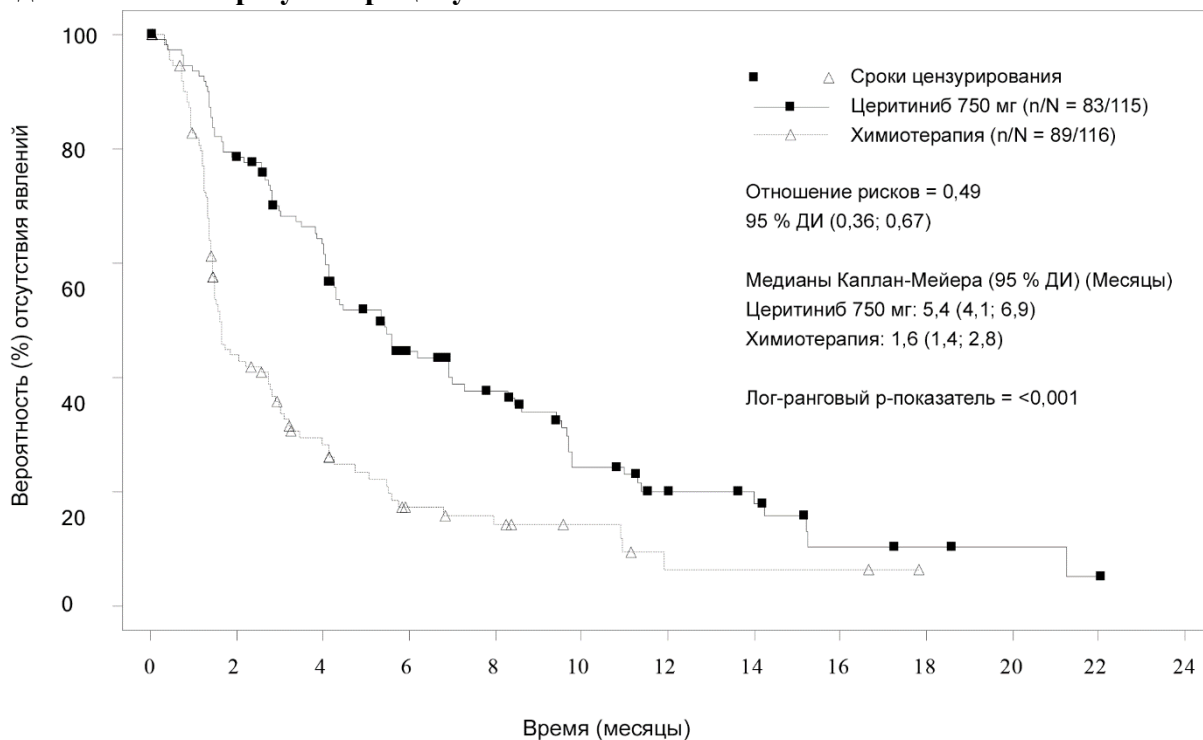
қадалау комитеті; АН = анықталмаған

Жоқстың пропорционалды тәуекелдерін стратификацияланған талдау негізінде.
стратификацияланған лог-рангалық критерий негізінде.

ЖТҚ талдауы басқа терапияға ауысудың ықтимал қарама-қайшылықты әсерлері үшін түзетілмеген.

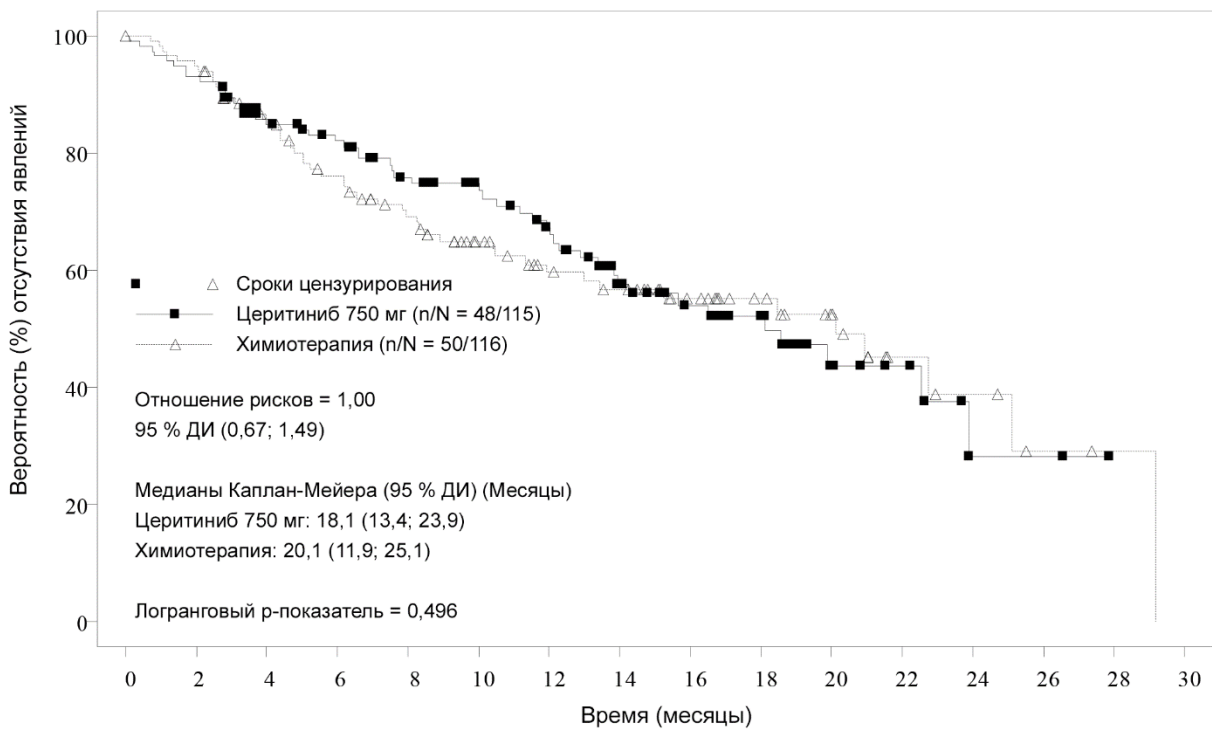
Каплан-Мейер әдісінің көмегімен орнатылған.

3-сурет. ASCEND-5 (A2303 зерттеуі): BIRC бағалауына сәйкес Каплан-Мейер әдісі бойынша өршусіз тірі қалу кестесі



Уақыт (айлар)	Бұрынғыша қауіп бар пациенттердің саны												
	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24
Церитиниб 750 мг	115	87	68	40	31	18	12	9	4	3	2	1	0
Химиотерапия	116	45	26	12	9	6	2	2	2	0	0	0	0

4-сурет. ASCEND-5 (A2303 зерттеуі): емдеу тобындағы Каплан-Мейер әдісі бойынша жалпы тірі қалу кестесі



Уақыт (айлар)	Бұрынғыша қауіп бар пациенттердің саны															
	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30
Церитиниб 750 мг	115	107	92	83	71	61	52	37	28	23	13	8	2	2	0	0
Химиотерапия	116	109	91	78	66	53	43	39	29	22	17	7	5	2	1	0

Емдеу нәтижелерін бағалауға арналған сауалнамалар EORTC QLQ C30/LC13, LCSS және EQ-5D-5L көмегімен жиналды. Церитиниб және химиотерапия топтарындағы пациенттердің 75% немесе одан да көп бөлігі LCSS сауалнамаларын зерттеу кезінде көптеген уақыт нүктелеріне толтырды. Химиотерапиямен салыстырғанда Зикадия препаратын қабылдаған кезде обырға тән көптеген жеңіл симптомдардың айтарлықтай жақсаруы туралы хабарланды (LCSS симптомдары шкаласы бойынша 6-дан 4-і және QLQ-LC13 шкаласы бойынша 12-ден 10-ы). Церитиниб өкпе обырының белгілі бір симптомдары нашарлағанға дейін уақытты едәуір арттырды: жөтел, ауырсыну және енгізу (LCSS біріктірілген соңғы нүктесі: ТҚ = 0,40; 95% СА: 0,25, 0,65, [TTD] нашарлағанға дейінгі орташа уақыт 18,0 ай (95% СА: 13,4 АН) церитиниб тобында 4,4 айға қарсы (95% СА: 1,6, 8,6) химиотерапия тобында; LC13: ТҚ = 0,34; 95% СА: 0,22, 0,52, орташа TTD 11,1 ай (95% СА: 7,1, 14,2) церитиниб тобында 2,1 айға қарсы (95% СА: 1,0, 5,6] химиотерапия тобында). EQ-5D сауалнамасы химиотерапия тобымен салыстырғанда Зикадия тобындағы пациенттер арасында денсаулық жағдайының айтарлықтай жалпы жақсарғанын көрсетті.

Ми метастаздары бар 133 пациентте A2303 зерттеуінде (Зикадия тобындағы 66 пациент және химиотерапия тобындағы 67 пациент) BIRC нейрорадиолог модификацияланған RECIST 1.1 шкаласы бойынша бассүйекішілік реакцияны бағалады (яғни, мидағы 5 ошаққа дейін). Химиотерапия тобымен салыстырғанда (5,0%, 95% СА: 0,1, 24,9) церитиниб тобында (35,3%, 95% СА: 14,2, 61,7) енгізу кезеңінде мида метастаздары анықталған және енгізу кезеңінен кейін кем дегенде бір ми бағалауы бар пациенттер арасында OIRR жоғары болды. BIRC шешімі бойынша RECIST 1.1 негізіндегі ҮТҚ медианасы церитиниб тобында мида метастаздары бар және мида метастаздары жоқ пациенттердің екі қосалқы тобындағы химиотерапия тобымен салыстырғанда көп болды. Мида метастаздары бар пациенттерде BIRC шешімі бойынша ҮТҚ медианасы тиісінше

ТҚ = 0,54 (95% СА: 0,36, 0,80) церитиниб және химиотерапия топтарында 1,5 айға (95% СА: 1,3, 1,8) қарсы 4,4 айды (95% СА: 3,4, 6,2) құрады. Мида метастаздары жоқ пациенттерде ҮТҚ медианасы 8,3 айды құрады (95% СА: 4,1, 14,0), 2,8 айға қарсы (95% СА: 1,4, 4,1), церитиниб және химиотерапия топтарында сәйкесінше ТҚ = 0,41 (95% СА: 0,24, 0,69).

A2112 (ASCEND8) дозасын оңтайландыруды зерттеу

450 мг дозада тамақпен бірге қабылданатын Зикадия препаратының тиімділігі A2112 (ASCEND-8) дозаларын оңтайландыруды көп орталықты ашық зерттеу барысында бағаланды. Бұрын ем алмаған жергілікті таралған немесе метастатикалық ALK-оң ӨҰЖО бар 147 пациентті тәулігіне бір рет 450 мг (N = 73) дозада тамақпен Зикадия препаратын немесе тәулігіне бір рет 750 мг (N = 74) дозада ашқарынға Зикадия препаратын алу үшін топтарға рандомизациялады. BIRC бағалауы бойынша RECIST 1.1 негізінде қауіпсіздіктің негізгі екінші нүктесі ORR болды.

Препаратты қабылдаудың екі тобында жергілікті таралған немесе метастатикалық ALK-оң ӨҰЖО бар, 450 мг тамақпен (N = 73) және 750 мг ашқарынға (N = 74) қабылдаған бұрын емделмеген пациенттердің популяциялық сипаттамалары мынадай болды: орташа жасы 54,3 және 51,3 жас, 65 жастан кіші (78,1 және 83,8%), әйелдер (56,2 және 47,3%), европалық нәсіл (49,3 және 54,1%), моңғолоидтық нәсіл (39,7 және 35,1 %), ешқашан шылым шекпеген немесе шегуді қойған (90,4 және 95,9 %), ДДҰ шкаласы бойынша ФС 0 немесе 1 (91,7 және 91,9 %), аденокарциноманың гистологиялық түрі (98,6 және 93,2 %) және ми метастаздары (32,9 және 28,4 %) сәйкесінше.

ASCEND-8 зерттеу тиімділігінің нәтижелері төмендегі 5-кестеде берілген.

5-кесте. ASCEND-8 (A2112 зерттеуі): BIRC бағалауы бойынша бұрын ем алмаған жергілікті таралған немесе метастатикалық ALK-оң ӨҰЖО бар пациенттердегі тиімділік бойынша нәтижелер

Тиімділік параметрі	Тағаммен қабылданатын 750 мг церитиниб (N = 73)	Ашқарынға қабылданатын 750 мг церитиниб (N = 74)
Жауаптың жалпы деңгейі (ORR: CR+PR), n (%) (95 % СА) ^a	57 (78,1) (66,9; 86,9)	56 (75,7) (64,3; 84,9)
СА: Сенімділік аралығы		
Толық жауап (CR) және ішінара жауап (PR) жауап критерийлеріне сәйкестіктің бірінші жағдайынан кейін кемінде 4 аптадан соң жүргізілген көптеген бағалаулармен расталған. Жауаптың жалпы деңгейі RECIST 1.1 сәйкес BIRC бағалауы негізінде анықталды.		
^a Нақты биномиальды 95% сенімділік аралығы		

X2101 және A2201 бір топтық зерттеулер

Бұрын ALK тежегішімен ем қабылдаған ALK-оң ӨҰЖО бар пациенттерді емдеу үшін Зикадия препаратын қолдану 1/2 фазаның (X2101 зерттеу және A2201 зерттеу) 2 жаһандық көп орталықты ашық бір топтық зерттеулерінде зерттелді.

X2101 зерттеуіне барлығы ALK - оң ӨҰЖО бар, күніне бір рет ашқарынға 750 мг дозада Зикадия препаратымен ем қабылдаған 246 пациент: ALK тежегішімен алдыңғы ем қабылдаған 163 және ALK тежегішімен бұрын ем алмаған 83 пациент енгізілді. ALK тежегішімен алдыңғы ем қабылдаған ALK - оң ӨҰЖО бар 163 пациенттің орташа жасы 52 жасты құрады (диапазоны: 24-80 жас); пациенттердің 86,5%-ы 65 жастан кіші, ал 54%-ы әйелдер болды. Пациенттердің көпшілігі европалық нәсіл (66,3%) немесе моңғолоид нәсілінен (28,8%) болды. Пациенттердің 93,3% - ында аденокарцинома болған, ал 96,9% ешқашан темекі шекпеген немесе бұрын шеккен. Барлық пациенттер зерттеуге енгізілгенге дейін терапияның кем дегенде бір түрімен және 84,0 % — екі және одан да көп түрімен емделген.

A2201 зерттеуіне бұрын кризотинибпен емдеуден кейін 1-3 желінің цитоуытты химиотерапиясын алған және кейіннен кризотинибпен емдеу аясында үдеу байқалған 140 пациент кірді. Орташа жасы 51 жас (диапазон: 29-80 жас); пациенттердің 87,1%-ы 65 жастан кіші, ал 50,0%-ы әйелдер болды. Пациенттердің көпшілігі европалық нәсіл (60,0%) немесе моңғолоид нәсілінен (37,9%) болды. Пациенттердің 92,1%-ында аденокарцинома болды.

Екі зерттеудің тиімділігі бойынша негізгі мәліметтер 6-кестеде берілген. Жалпы тірі қалу (ЖТҚ) бойынша қорытынды деректер A2201 зерттеуі үшін ұсынылған. X2101 зерттеуі үшін талдау кезінде ЖТҚ деректері әлі дайын болмады.

6-кесте. ALK-оң кең таралған ӨҰЖО — X2101 және A2201 зерттеулерінің тиімділігі бойынша нәтижелерге шолу

	X2101 зерттеуі Церитиниб 750 мг N = 163	A2201 зерттеуі Церитиниб 750 мг N = 140
Кейінгі бақылаудың ұзақтығы	10,2	14,1
Медианалық мән (айлар) (ең аз — ең көп)	(0,1-24,1)	(0,1-35,5)
Жауаптың жалпы деңгейі		
Зерттеуші (95% СА)	56,4 % (48,5; 64,2)	40,7 % (32,5; 49,3)
BIRC (95 % СА)	46,0 % (38,2; 54,0)	35,7 % (27,8; 44,2)
Жауаптың ұзақтығы*		
Зерттеуші (айлар, 95% СА)	8,3 (6,8; 9,7)	10,6 (7,4; 14,7)

	X2101 зерттеуі Церитиниб 750 мг N = 163	A2201 зерттеуі Церитиниб 750 мг N = 140
BIRC (айлар, 95% СА)	8,8 (6,0; 13,1)	12,9 (9,3; 18,4)
Үдеусіз тірі қалу		
Зерттеуші (айлар, 95% СА)	6,9 (5,6; 8,7)	5,8 (5,4; 7,6)
BIRC (айлар, 95% СА)	7,0 (5,7; 8,7)	7,4 (5,6; 10,9)
Жалпы тірі қалу (айлар, 95% СА)	16,7 (14,8, АН)	15,6 (13,6; 24,2)

АН = анықталмаған.

X2101 зерттеуі: RECIST 1.0 көмегімен бағаланған жауаптар.

A2201 зерттеуі: RECIST 1.1 көмегімен бағаланған жауаптар.

* Тек CR, PR расталған пациенттерді қамтиды.

X2101 және A2201 зерттеулерінде миға метастаздану пациенттердің тиісінше 60,1% және 71,4%-ында байқалды. Миға метастаздары бар пациенттер үшін ORR, DOR және PFS (BIRC бағалауы бойынша) бастапқы кезеңде осы зерттеулердің жалпы популяциясы үшін тіркелгенге сәйкес келді.

Аденокарциномадан басқа ісіктердің гистологиялық көрінісі

Аденокарциномадан ерекшеленетін ісіктердің гистологиялық көрінісі бар ALK-оң ӨҰЖО пациенттер үшін шектеулі ақпарат бар.

Егде жастағы пациенттер

Егде жастағы пациенттер үшін тиімділігі бойынша шектеулі деректер бар. 85 жастан асқан пациенттер үшін тиімділік бойынша деректер жоқ.

Бала жасындағы пациенттер

Еуропалық дәрі-дәрмек агенттігі Зикадия препаратын өкпе обыры бар балалар популяциясының барлық қосалқы топтарында зерттеу нәтижелерін беру міндеттемесін алып тастады (ұсақ жасушалы және ұсақ жасушалы емес обыр) (4.2-бөлімде балаларға қолдану туралы ақпаратты қараңыз).

5.2 Фармакокинетикалық қасиеттері

Сіңуі

Церитинибтің қан плазмасындағы ең жоғары концентрациясы (C_{max}) ішке бір рет қолданғаннан кейін шамамен 4-6 сағаттан соң жетті. Пероральді қолданғаннан кейінгі сіңірілуі нәжістегі метаболиттің пайыздық құрамы негізінде $\geq 25\%$ -ды құрады. Церитинибтің абсолютті биожетімділігі анықталмаған.

Церитинибтің жүйелі әсері тамақпен бірге қабылдағанда жоғарылаған. AUC_{inf} церитинибтің «концентрация-уақыт» қисығы астындағы ауданның мәні сау пациенттерде 500 мг церитинибтің бір реттік дозасын құрамында майы аз тағаммен (шамамен 330 килокалория және 9 грамм май бар) және құрамында майы жоғары тағаммен (шамамен 1000 килокалория және 58 грамм май бар) бір мезгілде қолданған кезде, ашқарынға қолданумен салыстырғанда 58% және 73% жоғары (C_{max} шамамен 43% және 41% жоғары) болды,

A2112 (ASCEND-8) дозаны оңтайландыру зерттеуінде препаратты күн сайын 450 мг немесе 600 мг дозада тамақтану кезінде (шамамен 100 -500 килокалория және 1,5-15 грамм май) қабылдаған және ашқарынға 750 мг дозада (доза және қабылдау режимі [тамақпен немесе ашқарынға] басында бекітілген) қабылдаған пациенттердегі көрсеткіштерді салыстырғанда 450 мг тамақпен (N = 36) және 750 мг ашқарынға (N = 31) қабылдаған топтар арасындағы тепе-теңдік жағдайында церитинибтің жүйелі әсерінде клиникалық маңызды айырмашылықтар анықталмады; тепе-тең AUC (90% СА) 4%-ға (-13 %, 24 %) және C_{max} (90% СА) 3 %-ға (-14 %, 22 %) шамалы жоғарылағаны байқалды. Керісінше, тепе-теңдік AUC (90% СА) және C_{max} (90% СА) 600 мг тамақпен (N = 30) қабылдайтын топ үшін 24 % (3%, 49 %) және 25 % (4 %, 49 %), тиісінше, ашқарынға 750 мг қабылдайтын топпен салыстырғанда жоғарылады. Зикадия препаратының ең жоғары ұсынылатын дозасы 450 мг құрайды (пероральді, күніне бір рет тамақтану кезінде қабылдау керек) (4.2-бөлімді қараңыз).

Церитинибтің бір реттік дозасын ішке қабылдағаннан кейін оның C_{max} және AUC_{last} ұсынған плазмалық экспозициясы ашқарынға қабылдау жағдайында 50-ден 750 мг дейінгі диапазондағы дозаға пропорционалды түрде жоғарылады. Керісінше, күнделікті қайта қабылдаудан кейін кезекті дозаны (C_{min}) қабылдау алдындағы концентрация дозаға пропорционалдыға қарағанда көбірек дәрежеде жоғарылады.

Таралуы

Церитинибті адамның қан плазмасының ақуыздарымен байланысуы *in vitro* 50 нг/мл-ден 10 000 нг/мл-ге дейінгі диапазондағы концентрациясына қарамастан шамамен 97%-ды құрайды. Сонымен қатар, церитиниб қан плазмасымен салыстырғанда эритроциттерде *in vitro* орташа қан/плазма қатынасы 1,35-ке қарағанда анағұрлым жақсырақ таралады. *In vitro* зерттеулері церитиниб Р-гликопротеиннің (Р-gp) субстраты болып табылады, бірақ сүт безі обырының резистенттілік ақуызының (breast cancer resistance protein — BCRP) немесе бірнеше дәріге төзімділік ақуызының 2 (multi-resistance protein 2 — MRP2) субстраты болып табылмайды деп болжайды. Церитиниб үшін *in vitro* көрінетін пассив өткізгіштігі төмен деп анықталды.

Егеуқұйрықтарда церитиниб мидың/қан плазмасының (AUC_{inf}) қатынасы шамамен 15% болатын зақымданбаған гематоэнцефалиялық тосқауыл арқылы өтті. Адамның ми/қан плазмасы экспозициясының арақатынасы бойынша деректер жоқ.

Биотрансформациясы

In vitro-зерттеулер СУР3А изоферментінің церитинибтің метаболизмдік клиренсіне қатысатын негізгі изофермент екенін көрсетеді.

Ашқарынға бір реттік 750 мг дозасын қабылдағаннан кейін, церитиниб адам қанының плазмасындағы негізгі айналымдағы компонент болды. Жалпы алғанда, қан плазмасында айналымда жүрген 11 метаболит анықталды, AUC бойынша радиоактивтілікке орташа үлес әрбір метаболит үшін $\leq 2,3\%$ -ды құрады. Дені сау еріктілерде кездесетін биотрансформацияның негізгі жолдары - монооксигенация, О-дезалкилизация және N-формилизация. Биотрансформацияның бастапқы өнімдерінің қатысуымен биотрансформацияның екінші жолдары глюкурондау және дегидрогенизация болып табылады. Сонымен қатар, тиол тобының О-дезалкилденген церитинибке қосылуы байқалды.

Шығарылуы

Церитинибтің бір реттік дозасын ашқарынға қабылдағаннан кейін орташа геометриялық ретінде есептелген қан плазмасынан жартылай шығарылудың соңғы кезеңі ($T_{1/2}$) пациенттерде 400-ден 750 мг-ға дейінгі доза диапазонында 31-ден 41 сағатқа дейін ауытқыды. Күнделікті церитинибті ішке қабылдау шамамен 15 күннен кейін тепе-теңдік жағдайға жетеді, ол тұрақты болып қалады және одан әрі күнделікті қабылдаған соң 3

аптадан кейін кумуляцияның орташа геометриялық қатынасы 6,2 болады. Церитинибтің айқын көрінетін клиренсінің (CL/F) орташа геометриялық көрсеткіші 750 мг (88,5 л/сағ) дозада бір рет қабылдағаннан кейінгіге қарағанда 750 мг дозада күнделікті ішке қабылдағаннан кейін тепе-теңдік жағдайында (33,2 л/сағ) төмен болды. Бұл церитиниб уақыт өте келе фармакокинетиканың дозаға тәуелсіздігін көрсетеді деп болжауға мүмкіндік береді.

Церитиниб пен оның метаболиттерінің шығарылуының негізгі жолы - нәжіспен шығу. Бұл ретте өзгермеген церитинибтің мөлшері ішке қабылданған дозаның шамамен 68%-ын құрайды. Ішке қабылданған дозаның тек 1,3%-ы бүйрекпен шығарылады.

Ерекше популяциялар

Бауыр функциясы бұзылған пациенттер

Бауыр функциясының бұзылуының церитинибтің бір реттік дозасының фармакокинетикасына әсері (ашқарынға 750 мг қабылдау) бауыр функциясының жеңіл (Чайлд-Пью бойынша А класы; N = 8), орташа (Чайлд-Пью бойынша В класы; N = 7) немесе ауыр (Чайлд-Пью бойынша С класы; N = 7) жеткіліксіздігі бар және бауыр функциясы қалыпты 8 сау адамда бағаланды. Церитинибтің орташа геометриялық AUC_{inf} (байланыспаған AUC_{inf}) бауыр функциясының жеңіл және орташа жеткіліксіздігі бар пациенттерде тиісінше бауырдың қалыпты функциясы бар зерттеуге қатысушылармен салыстырғанда 18%-ға (35%) және 2%-ға (22%) ұлғайды.

Церитинибтің AUC_{inf} (байланыспаған AUC_{inf}) геометриялық орташа мәні бауырдың қалыпты функциясы бар зерттеуге қатысушылармен салыстырғанда бауыр функциясының ауыр жеткіліксіздігі бар пациенттерде 66%-ға (108%) артты (4.2-бөлімді қараңыз). Тұрақты жағдайдағы бауыр функциясы бұзылған пациенттерге арнайы фармакокинетикалық зерттеу жүргізілген жоқ.

Бүйрек функциясы бұзылған пациенттер

Бүйрек функциясы бұзылған пациенттерге арнайы фармакокинетикалық зерттеу жүргізілмеген. Қолжетімді деректер церитинибтің бүйрекпен аздап шығарылатынын (ішке қабылданатын бір реттік дозадан 1,3%) айғақтайды.

Бүйрек функциясының ауырлығы жеңіл дәрежеде бұзылған 345 пациентті (креатинин клиренсі (КК) 60-тан < 90 мл/мин дейін), бүйрек функциясының ауырлығы орташа дәрежеде бұзылған 82 пациентті (КК 30-дан < 60 мл/мин дейін) және бүйрек функциясы қалыпты 546 пациентті (КК > 90 мл/мин) популяциялық фармакокинетикалық талдау кезінде барлық топтарда церитиниб экспозициясының ұқсас мәндері көрсетілгені анықталды. Осылайша, бүйрек функциясының ауырлығы жеңіл және орташа дәрежеде бұзылған пациенттерде дозаны түзету талап етілмейді. Бүйрек функциясы ауыр дәрежеде бұзылған пациенттер (КК < 30 мл/мин) Зикадия препаратының клиникалық зерттеулеріне енгізілмеген (4.2-бөлімді қараңыз).

Жастың, жыныстың және нәсілдің әсері

Популяциялық фармакокинетикалық талдау жас, жыныс және нәсіл церитинибтің экспозициясына клиникалық маңызды әсер етпейтінін көрсетті.

Кардиоэлектрофизиология

Церитиниб үшін QT аралығын ұзарту әлеуеті Зикадия препаратының жеті клиникалық зерттеуінде бағаланды. Күніне бір рет ашқарынға 750 мг дозада Зикадия препаратымен ем қабылдаған 925 пациентте QT аралығына церитинибтің әсерін бағалау үшін бір реттік дозаны қабылдағаннан кейін және тепе-тең жағдайда электрокардиограмманың (ЭКГ) жүйелі жазбалары жиналды. ЭКГ деректерін орталықтандырылған талдау кезінде алғаш рет 12 пациентте (1,3%) $QTc > 500$ мсек аралығының ұзаруы анықталды. 58 пациентте

(6,3 %) QTc аралығының бастапқы мәнінен 60 мсек артық ұзаруы байқалды. A2301 клиникалық зерттеу деректері негізінде жүргізілген QTc аралығының орташа мәндерін талдау ашқарынға 750 мг дозада Зикадия препаратын қолдану аясында орташа тепе-тең концентрация кезінде QTc аралығының ұзақтығының артуының жоғарғы шегі бастапқы мәненнен 90 % екі жақты сенімді аралық (CA) кезінде 15,3 мсек құрайтынын көрсетті. Фармакокинетикалық талдау церитиниб концентрацияға тәуелді QTc аралығының ұзаруын туындатуы мүмкін деп болжауға мүмкіндік береді (4.4-бөлімді қараңыз).

5.3. Клиникаға дейінгі қауіпсіздік деректері

Қауіпсіздікті бағалау бойынша фармакологиялық зерттеулер көрсеткендей, церитиниб тыныс алу және орталық жүйке жүйесінің өмірлік маңызды функцияларына әсер етпейді. *In vitro* деректері церитинибтің hERG калий каналына тежеуші әсері көрінетін IC50 0,4 мкМ екенін көрсетеді. Маймылдарға жүргізілген *in vivo* телеметриялық зерттеу 4 жануардың 1-інде оларға церитинибтің ең жоғары дозасын енгізгеннен кейін QT аралығының ұзаруын көрсетті. Маймылдарға жүргізілген ЭКГ зерттеулерінде церитиниб дозаларын енгізудің 4 немесе 13 аптасынан кейін QT аралығының ұзаруы немесе ЭКГ-да қалыптан ауытқу байқалмады.

ТК6 желісінің жасушаларында микроядролық тест оң болды. Церитинибтің *in vitro* және *in vivo* геноуыттылық зерттеулерінде мутагендік немесе кластогендік белгілер болған жоқ. Сондықтан адам үшін геноуыттылық қауіптің болуы болжанбайды.

Церитинибтің канцерогенділігіне зерттеулер жүргізілген жоқ.

Жүкті егеуқұйрықтар мен үй қояндарына жүргізілетін репродуктивті уыттылықты зерттеулер (яғни эмбрионалдық дамуды зерттеулер) органогенез кезеңінде церитиниб енгізгеннен кейін фетоуыттылық немесе тератогендік әсерін анықтаған жоқ; дегенмен, ана организмнің қан плазмасындағы дәрілік заттың құрамы адамға ұсынылған дозаны қабылдау кезінде байқалатын деңгейден төмен болды. Церитинибтің репродуктивтік жүйеге ықтимал әсеріне ресми клиникаға дейінгі зерттеулер жүргізілмеген.

Церитинибтің енгізілуімен байланысты негізгі уытты көрініс егеуқұйрықтар мен маймылдарда шеткері қандағы нейтрофилдер санының артуымен бірге жүретін бауырдан тыс өт жолдарының қабынуы болды. Жасушалық/нейтрофильді типтегі өт жолдарының бауырдан тыс аралас қабынуы ұйқы безіне және/немесе он екі елі ішекке жоғары дозалар енгізілген кезде өтті. Асқазан-ішек жолы тарапынан уытты көрініс екі түрде де байқалды және дене салмағының төмендеуімен, тамақ ішудің төмендеуімен, құсумен (маймылдарда), диареямен және жоғары дозаларды енгізумен, эрозияны, шырышты қабықтың қабынуын және крипталар мен он екі елі ішектің шырышасты қабығында көбікті макрофагтардың болуын қоса алғанда, гистопатологиялық зақымданулармен қатар жүрді. Бауырдың зақымдануы адамдарға ұсынылған дозаны қабылдаған кезде клиникалық деңгейге жақын әсер ету деңгейінде де байқалды және бірнеше жануарлардағы бауыр трансминазаларының ең аз жоғарылауын және бауыршілік өт түтіктерінің эпителийінің вакуолизациясын қамтыды. Альвеолярлы көбікті макрофагтар (расталған фосфолипидоз) егеуқұйрықтардың өкпесінде байқалды, бірақ маймылдарда болмады. Макрофагтардың жинақталуы егеуқұйрықтар мен маймылдардың лимфатүйіндерінде табылды. Нысана ағзалардың функциясы ішінара немесе толығымен қалпына келді.

Қалқанша безіне әсері егеуқұйрықтарда да (микроскоптық деңгейде корреляциясыз тиротроптық гормон және трийодтиронин/тироксин Т3/Т4 концентрациясының шамалы жоғарылауы), сондай-ақ маймылдарда (төрт апталық зерттеуде аталықтарда коллоид деңгейінің төмендеуі, сондай-ақ фолликулдардың диффузды гиперплазиясы және 13 апталық зерттеуде жоғары дозалар енгізген кезде бір маймылда тиреотропты гормон концентрациясының жоғарылауы) байқалды. Клиникаға дейінгі зерттеулердегі бұл әсерлер шамалы, тұрақты емес және біртекті болмағандықтан, жануарларда церитиниб қабылдау мен қалқанша безінің өзгеруі арасында байланыс бар-жоғы белгісіз.

6. ФАРМАЦЕВТИКАЛЫҚ СИПАТТАМАЛАРЫ

6.1. Қосымша заттар тізбесі

Капсуланың ішіндегісі:

Микрокристаллды целлюлоза
Төмен алмастырылған гидроксипропилцеллюлоза
Натрий крахмалы гликоляты (А типі)
Магний стеараты
Сусыз коллоидты кремнийдің қостотығы

Капсуланың корпусы:

Желатин
Титанның қостотығы (Е 171)
Қара сия

Капсуланың қақпағы:

Желатин
Титанның қостотығы (Е 171)
Индигодин көк 2 (Е 132)
Қара сия

Қара сияның құрамы:

Шеллак глазурь 45 %
Темірдің қара тотығы (Е 172)
Пропиленгликоль
Аммоний гидроксиді 28 %.

6.2. Үйлесімсіздігі

Қатысты емес.

6.3 Жарамдылық мерзімі

3 жыл

Жарамдылық мерзімі өткеннен кейін қолдануға болмайды.

6.4 Сақтау кезіндегі айрықша сақтандыру шаралары

Түпнұсқалық қаптамасында 30 °С-ден аспайтын температурада сақтау керек.
Балалардың қолы жетпейтін жерде сақтау керек!

6.5 Шығарылу түрі және қаптамасы

10 капсуладан полихлортрифторэтилен/поливинилхлорид үлбірінен және лакталған басылған алюминий фольгадан жасалған пішінді ұяшықты қаптамаға салады.
5 пішінді қаптамадан медициналық қолдану жөніндегі қазақ және орыс тілдеріндегі нұсқаулықпен бірге картон қорапшаға салынған. 3 қорапшадан мультиқаптамада.

6.6 Пайдаланылған дәрілік препаратты немесе дәрілік препаратты қолданудан немесе онымен жұмыс істеуден кейін алынған қалдықтарды жою кезіндегі айрықша сақтану шаралары.

Дәрілік препараттың пайдаланылмаған барлық қалдықтарын немесе қалдықтарды жергілікті талаптарға сәйкес утилизациялау қажет.

6.7 Дәріханалардан босатылу шарттары

Рецепт арқылы

7. ТІРКЕУ КУӘЛІГІНІҢ ҰСТАУШЫСЫ

Швейцария

Новартис Фарма АГ, Лихтштрассе 35, 4056 Базель
тел.: (727) 258-24-47
факс: (727) 244-26-51
e-mail: drugsafety.cis@novartis.com

7.1. ТІРКЕУ КУӘЛІГІ ҰСТАУШЫСЫНЫҢ ӨКІЛІ

Тұтынушылардың шағымдарын мына мекенжайға жолдау керек:

Қазақстан Республикасы

Новартис Фарма Сервисэз АГ компаниясының Қазақстан Республикасындағы филиалы
050022 Алматы қ., Құрманғазы к-сі, 95

тел.: (727) 258-24-47

факс: (727) 244-26-51

e-mail: drugsafety.cis@novartis.com

8. ТІРКЕУ КУӘЛІГІНІҢ НӨМІРІ

ҚР-ДЗ-5№022282

9. БАСТАПҚЫ ТІРКЕЛГЕН (ТІРКЕУ, ҚАЙТА ТІРКЕУ РАСТАЛҒАН) КҮН

Тіркеу күні: 15.12.2016

10. МӘТІН ҚАЙТА ҚАРАЛҒАН КҮН

Дәрілік препараттың жалпы сипаттамасын ресми сайттан қарауға болады
<http://www.ndda.kz>

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

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Зикадия, капсулы 150 мг

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

2.1 Общее описание

Церитиниб

2.2 Качественный и количественный состав

Одна капсула содержит:

активное вещество – церитиниб 150 мг.

Вспомогательные вещества: натрия крахмала гликолят (тип А), индигодин синий 2 (Е 132), пропиленгликоль.

Полный список вспомогательных веществ см. в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Капсулы.

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

Содержимое капсул - порошок от белого до почти белого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1 Показания к применению

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

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

4.2 Режим дозирования и способ применения

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

Анализ для определения ALK

Для отбора пациентов с ALK-положительным НМРЛ, необходим точный и утвержденный метод анализа для определения ALK (см. раздел 5.1).

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

Режим дозирования

Рекомендуемая доза препарата Зикадия составляет 450 мг внутрь один раз в день во время еды в одно и то же время суток.

Максимальная рекомендуемая доза составляет 450 мг (принимать перорально, один раз в день во время еды). Лечение препаратом следует продолжать до тех пор, пока у пациента наблюдается клинический эффект от проводимой терапии.

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

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

Применение препарата Зикадия необходимо прекратить при непереносимости суточной дозы 150 мг, принимаемой во время еды.

Коррекция дозы в связи с нежелательными явлениями

На основании индивидуальных показателей безопасности и переносимости проводимого лечения может потребоваться временное прекращение применения и/или снижение дозы препарата Зикадия. Если снижение дозы требуется в связи с развитием нежелательной лекарственной реакции (НЛР), не перечисленной в таблице 1, дозу препарата Зикадия необходимо снижать постепенно на 150 мг в сутки. Следует применять стандартные методы диагностики и лечения с целью как можно более раннего выявления и купирования возможных НЛР.

Среди пациентов, принимающих препарат Зикадия в дозировке 450 мг во время еды, у 24.1 % пациентов наблюдалось нежелательное явление, требующее снижения по меньшей мере одной дозы, а у 55.6 % пациентов — нежелательное явление, требующее отмены по меньшей мере одной дозы. Среднее время до первого снижения дозы по какой-либо причине составило 9.7 недель.

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

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

Критерии	Режим дозирования препарата Зикадия
Сильная или невыносимая тошнота, рвота или диарея, не купируемые оптимальной противорвотной или противодиарейной терапией.	Временно прекратить применение препарата Зикадия до исчезновения НЛР, затем возобновить применение Зикадия в дозе, сниженной на 150 мг.
Повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) или аспартатаминотрансферазы (АСТ) более чем в 5 раз от верхней границы нормы (ВГН) с сопутствующим повышением концентрации общего билирубина не более чем в 2 раза от ВГН.	Временно прекратить применение препарата Зикадия до восстановления исходных показателей АЛТ/АСТ или до значений, превышающих ВГН более чем в 3 раза, после чего возобновить лечение препаратом Зикадия в дозе, сниженной на 150 мг.
Увеличение активности АЛТ и АСТ более чем в 3 раза от ВГН с одновременным повышением концентрации общего билирубина более чем в 2 раза от ВГН (при отсутствии холестаза или гемолиза).	Прекратить применение препарата Зикадия.
Интерстициальное заболевание легких/пневмонит любой стадии, связанный с лечением	Прекратить применение препарата Зикадия.

Критерии	Режим дозирования препарата Зикадия
Удлинение интервала QT, скорректированного по частоте сердечных сокращений (QTc) > 500 мсек как минимум на двух отдельных записях электрокардиограммы (ЭКГ).	Временно прекратить применение препарата Зикадия до восстановления исходных показателей или продолжительности интервала QTc ≤ 480 мсек, проверить и, при необходимости, скорректировать электролитный баланс, после чего возобновить лечение препаратом Зикадия в дозе, сниженной на 150 мг.
Интервал QTc > 500 мсек или >60 мсек от исходного значения и желудочковая тахикардия типа «пируэт», или полиморфная желудочковая тахикардия, или признаки/симптомы выраженной аритмии.	Прекратить применение препарата Зикадия.
Брадикардия ^a (симптоматическая, может быть тяжелой степени и клинически выраженной, требующей медицинского вмешательства).	Временно прекратить применение препарата Зикадия до исчезновения симптомов брадикардии (степень ≤ 1) или до достижения ЧСС 60 уд/мин и выше. Оценить сопутствующие лекарственные препараты, которые могут вызывать брадикардию, а также гипотензивные лекарственные препараты. 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 не установлено или 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 ^a (жизнеугрожающая, требующая неотложного медицинского вмешательства).	Если влияние другого одновременно применяемого препарата не установлено, прекратить применение препарата Зикадия. 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 ^b .
Устойчивая гипергликемия > 250 мг/дл, не поддающаяся коррекции	Временно прекратить применение препарата Зикадия до достижения адекватного контроля

Критерии	Режим дозирования препарата Зикадия
оптимальной гипогликемической терапией.	гипогликемии, затем возобновить применение препарата Зикадия в дозе, сниженной на 150 мг. Если путем проведения оптимальной терапии адекватного контроля гликемии достичь не удастся, следует прекратить применение препарата Зикадия.
Повышение уровня липазы или амилазы до 3-й степени и выше.	Временно прекратить применение препарата Зикадия до возвращения показателей к степени 1 или ниже, затем возобновить применение препарата Зикадия в дозе, сниженной на 150 мг.
^a Частота сердечных сокращений менее 60 ударов в минуту (уд/мин).	
^b При возникновении рецидива прекратить прием препарата.	

Мощные ингибиторы изофермента СУР3А

При назначении препарата Зикадия следует избегать одновременного применения мощных ингибиторов изофермента СУР3А (см. раздел 4.5). Если одновременное применение мощных ингибиторов изофермента СУР3А необходимо, дозу препарата Зикадия следует снизить примерно на одну треть (клинически не проверенная доза), округлив ее до ближайшей дозы, кратной 150 мг. Следует тщательно контролировать безопасность у пациентов.

Если необходима длительная совместная терапия 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 средствами, необходимо ознакомиться с краткой характеристикой этих лекарственных препаратов (КХЛП) 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, кветиапины, 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 вводимых лекарственных препаратов, которые являются субстратами изофермента СУР3А с узкими терапевтическими диапазонами.

Особые группы пациентов

Пациенты с почечной недостаточностью

Специальное фармакокинетическое исследование у пациентов с почечной недостаточностью не проводилось. Тем не менее на основании имеющихся данных выведение церитиниба через почки очень незначительно. Поэтому у пациентов с легкой или умеренной почечной недостаточностью коррекции дозы не требуется. Вследствие отсутствия опыта применения препарата у пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени необходимо соблюдать осторожность при применении церитиниба у

пациентов данной категории (см. раздел 5.2).

Пациенты с печеночной недостаточностью

На основании имеющихся данных церитиниб преимущественно выводится через печень. Особую осторожность следует соблюдать при лечении пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью. У таких пациентов доза должна быть уменьшена примерно на одну треть, округлив ее до ближайшей дозы, кратной 150 мг (см. разделы 4.4 и 5.2). У пациентов с легкой или умеренной печеночной недостаточностью коррекции дозы не требуется.

Пациенты пожилого возраста

Ограниченные данные по эффективности и безопасности применения церитиниба у пациентов в возрасте 65 лет и старше позволяют предположить отсутствие необходимости коррекции дозы у пациентов данной категории (см. раздел 5.2). Данные о применении препарата у пациентов старше 85 лет отсутствуют.

Пациенты детского возраста

Данные по эффективности и безопасности применения церитиниба у детей и подростков до 18 лет неизвестны. Нет данных.

Способ применения

Лекарственный препарат Зикадия предназначен для приема внутрь. Капсулы следует принимать один раз в сутки во время еды в одно и то же время суток. Для достижения необходимого воздействия важно принимать препарат Зикадия во время еды. Это может быть перекус или полноценный прием пищи (см. раздел 5.2). Капсулы необходимо проглатывать целиком, запивая водой; не следует их разжевывать или измельчать.

Указания для пациентов, у которых развилось сопутствующее заболевание, и которые не могут принимать препарат Зикадия вместе с пищей, см. в разделе 4.5.

4.3 Противопоказания

- повышенная чувствительность к действующему веществу или каким-либо вспомогательным веществам, указанным в разделе 6.1.
- детский и подростковый возраст до 18 лет

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

Гепатотоксичность

В клинических исследованиях у 1,1 % пациентов, принимавших церитиниб, наблюдалось развитие гепатотоксичности. Повышение активности АЛТ 3-й и 4-й степени тяжести наблюдалось у 25 % пациентов. В большинстве случаев данные изменения были обратимы при прерывании терапии и/или снижении дозы препарата. В нескольких случаях потребовалась отмена препарата.

До начала лечения каждые 2 недели в течение первых трех месяцев и ежемесячно во время терапии в дальнейшем рекомендуется контролировать лабораторные показатели функции печени (включая активность АСТ, АЛТ, концентрацию общего билирубина). По клиническим показаниям при повышении активности «печеночных» трансаминаз и концентрации общего билирубина следует проводить более частый контроль данных показателей (см. разделы 4.2 и 4.8). Особую осторожность следует соблюдать при лечении пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью, у таких пациентов необходимо корректировать дозу препарата (см. раздел 4.2). Ограниченный опыт применения препарата у этих пациентов показал ухудшение основного состояния (печеночная энцефалопатия) у 2 пациентов из 10, которые принимали однократную дозу церитиниба, 750 мг, натошак (см. разделы 4.2, 4.8 и 5.2). На развитие печеночной энцефалопатии могли повлиять другие факторы, помимо применения исследуемого препарата, однако связь между применением исследуемого препарата и наблюдаемым явлением полностью исключать нельзя. У пациентов с легкой или умеренной

печеночной недостаточностью коррекция дозы не требуется (см. раздел 4.2).

Интерстициальная болезнь легких/пневмонит

В клинических исследованиях у пациентов, принимавших церитиниб, наблюдались случаи развития тяжелой, жизнеугрожающей или приводящей к смертельному исходу интерстициальной болезни легких (ИБЛ)/пневмонита. Большинство таких тяжелых/жизнеугрожающих случаев разрешалось, или их течение улучшалось при отмене лечения.

Следует контролировать состояние пациентов с целью выявления симптомов, указывающих на развитие ИБЛ/пневмонита. При выявлении у пациента ИБЛ/пневмонита любой степени на фоне лечения препаратом следует прекратить применение препарата Зикадия и исключить другие возможные причины развития ИБЛ/пневмонита (см. разделы 4.2 и 4.8).

Удлинение интервала QT

В клинических исследованиях у пациентов, принимавших церитиниб, наблюдались случаи удлинения интервала QTc (см. разделы 4.8 и 5.2), которое может приводить к развитию желудочковой тахикардии (например, к желудочковой тахикардии типа «пируэт») или внезапной смерти.

Следует избегать применение препарата Зикадия у пациентов с врожденным синдромом пролонгации интервала QT. Необходимо оценивать соотношение ожидаемой пользы и возможных рисков до начала терапии у пациентов с предшествующей брадикардией (частота сердечных сокращений менее 60 ударов в минуту [уд/мин]), у пациентов с удлинением интервала QTc в анамнезе или с предрасположенностью к удлинению интервала QTc, у пациентов, принимающих антиаритмические препараты или другие лекарственные препараты, способные вызывать удлинение интервала QT, а также у пациентов с ранее имевшимся заболеванием сердца и/или с нарушениями водно-электролитного баланса. Рекомендуется проводить периодический контроль ЭКГ и содержания электролитов (например, калия) у таких пациентов. По клиническим показаниям при возникновении у пациентов рвоты, диареи, дегидратации или нарушений функции почек следует проводить коррекцию водно-электролитного баланса. Следует прекратить применение препарата Зикадия у пациентов с удлинением интервала QTc > 500 мсек или > 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 по данным по крайней мере двух отдельных ЭКГ до восстановления исходных значений или до уменьшения продолжительности интервала QTc < 480 мсек, а затем возобновить применение препарата Зикадия в дозе, сниженной на 150 мг (см. разделы 4.2, 4.8 и 5.2).

Брадикардия

В клинических исследованиях у 21 из 925 (2,3 %) пациентов, принимавших церитиниб, наблюдались асимптомные случаи развития брадикардии (ЧСС менее 60 уд/мин).

Следует по возможности избегать одновременного применения препарата Зикадия и других препаратов, способных вызывать брадикардию (в том числе бета-адреноблокаторов, недигидропиридиновых блокаторов «медленных» кальциевых каналов, клонидина, дигоксина). Необходимо регулярно контролировать ЧСС и артериальное давление (АД). При возникновении симптомов брадикардии (не являющейся жизнеугрожающей) необходимо временно прекратить применение препарата Зикадия до их исчезновения или до достижения ЧСС 60 уд/мин и более, оценить влияние одновременно применяемых препаратов, способных вызывать

брадикардию, и при необходимости снизить дозу препарата Зикадия. Следует прекратить применение препарата Зикадия в случае развития жизнеугрожающей брадикардии, если влияние других препаратов на развитие брадикардии не установлено; однако если установлено влияние других одновременно применяемых препаратов на развитие брадикардии или гипотензии, необходимо временно прекратить применение препарата Зикадия до исчезновения симптомов брадикардии или до достижения ЧСС 60 уд/мин и более. Если доза другого одновременно применяемого препарата может быть скорректирована или его применение прекращено, 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 (см. разделы 4.2 и 4.8).

Нежелательные реакции со стороны желудочно-кишечного тракта

В ходе исследования оптимизации дозы диарея, тошнота или рвота возникали у 76,9 % из 108 пациентов, принимающих препарат Зикадия в рекомендованной дозировке 450 мг во время еды и в основном имели 1 степень тяжести (52,8 %) и 2 степень (22,2 %). У двух пациентов (1,9 %) наблюдалось по одному явлению 3 степени (диарея и рвота соответственно). У девяти пациентов (8,3 %) потребовалось прерывание приема исследуемого препарата ввиду развития диареи, тошноты или рвоты. Одному пациенту (0,9 %) потребовалась коррекция дозы в связи с рвотой. Частота и тяжесть нежелательных лекарственных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта были выше у пациентов, принимающих препарат Зикадия в дозировке 750 мг натощак (диарея у 80 % пациентов, тошнота у 60 %, рвота у 65,5 %; у 17,3 % пациентов реакции были 3/4 степени тяжести), в сравнении с пациентами, принимающими препарат в дозировке 450 мг во время еды (диарея у 59,3 % пациентов, тошнота у 42,6 %, рвота у 38,0 %; у 1,9 % пациентов реакции были 3/4 степени тяжести).

Ни одному пациенту из групп приема 450 мг с пищей и 750 мг натощак не потребовалось снижение дозы или отмена препарата Зикадия ввиду развития диареи, тошноты или рвоты (см. раздел 4.8).

Необходимо контролировать состояние пациентов и при клинических показаниях применять стандартные лечебные мероприятия, включая прием противодиарейных, противорвотных средств, а также инфузионную терапию. При необходимости следует временно прекратить применение или снизить дозу препарата (см. разделы 4.2 и 4.8). Если рвота возникла во время приема очередной дозы препарата, не следует принимать дополнительную дозу препарата, но следующую дозу принять в соответствии с предписанием.

Гипергликемия

В клинических исследованиях менее чем у 10 % пациентов, принимавших церитиниб, отмечались случаи развития гипергликемии (любой степени тяжести); у 5,4 % пациентов отмечалось развитие гипергликемии 3-й и 4-й степени тяжести. Риск развития гипергликемии был 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 (см. разделы 4.2 и 4.8).

Повышение липазы и/или амилазы

В клинических исследованиях у пациентов, принимавших церитиниб, наблюдалось повышение уровня липазы и/или амилазы. Следует контролировать уровни липазы и амилазы до начала лечения препаратом Зикадия и периодически в процессе лечения по

клиническим показаниям (см. разделы 4.2 и 4.8). Сообщалось о случаях возникновения панкреатита у пациентов, получавших церитиниб (см. раздел 4.8).

Содержание натрия

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

4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Лекарственные средства, которые могут повышать концентрацию церитиниба в плазме крови

Мощные ингибиторы изофермента CYP3A

У здоровых добровольцев одновременное однократное применение натошак 450 мг церитиниба с кетоконазолом (200 мг 2 раза в день в течение 14 дней), мощного ингибитора изофермента CYP3A/P-*gp*, приводило к 2,9- и 1,2-кратному повышению AUC_{inf} и C_{max} церитиниба соответственно по сравнению с применением церитиниба при монотерапии. Согласно результатам моделирования равновесная AUC церитиниба в более низких дозах при одновременном применении с кетоконазолом 200 мг два раза в день в течение 14 дней не отличается от таковой при применении церитиниба при монотерапии. При назначении препарата Зикадия следует избегать одновременного применения мощных ингибиторов изофермента CYP3A. При невозможности избежать одновременного применения с мощными ингибиторами изофермента CYP3A (включая, но не ограничиваясь этим, такие лекарственные средства, как ритонавир, саквинавир, телитромицин, кетоконазол, итраконазол, вориконазол, позаконазол и нефазодон), дозу церитиниба следует снизить примерно на одну треть, округлив ее до ближайшей дозы, кратной 150 мг. При прекращении применения мощного ингибитора изофермента CYP3A дозу церитиниба следует вернуть к исходной, применявшейся до начала лечения мощным ингибитором изофермента CYP3A.

Ингибиторы P- *gp*

На основе данных *in vitro* церитиниб является субстратом эффлюксного переносчика P-гликопротеина (P-*gp*). В случае применения церитиниба с лекарственными средствами, ингибирующими P-*gp*, возможно повышение концентрации церитиниба. Необходимо соблюдать осторожность при одновременном применении с ингибиторами P-*gp* и тщательно отслеживать развитие НЛР.

Лекарственные средства, которые могут снижать концентрацию церитиниба в плазме крови

Мощные индукторы изоферментов CYP3A и P- *gp*

У здоровых добровольцев одновременное однократное применение натошак 750 мг церитиниба с рифампицином (600 мг в день в течение 14 дней), мощным индуктором изофермента CYP3A/P-*gp*, приводило к снижению AUC_{inf} и C_{max} церитиниба на 70 % и 44 % соответственно по сравнению с применением церитиниба при монотерапии. Одновременное применение церитиниба с мощными индукторами изофермента CYP3A/P-*gp* снижает плазменную концентрацию церитиниба. Следует избегать одновременного приема с мощными индукторами изофермента CYP3A, включая, но не ограничиваясь этим, такие лекарственные средства, как карбамазепин, фенobarбитал, фенитоин, рифабутин, рифампицин, зверобой продырявленный (*Hypericum perforatum*). Необходимо соблюдать осторожность при одновременном применении с индукторами P-*gp*.

Препараты, влияющие на pH желудка

Церитиниб демонстрирует pH-зависимую растворимость и становится плохо растворимым при повышении pH *in vitro*. Препараты, изменяющие кислотность

(например, ингибиторы протонной помпы, антагонисты H₂-рецепторов, антациды), могут изменять растворимость церитиниба и снижать его биодоступность. Совместное применение натошак однократной дозы церитиниба 750 мг с ингибитором протонной помпы (эзомепразолом) 40 мг/сутки в течение 6 дней у здоровых добровольцев снижало AUC церитиниба на 76 %, а C_{max} — на 79 %. Исследование межлекарственного взаимодействия было разработано для изучения воздействия ингибитора протонной помпы при наихудшем варианте развития событий, однако в рамках клинического использования влияние ингибитора протонной помпы на значения экспозиции церитиниба оказалось менее выраженным. Специального исследования по оценке влияния препаратов, снижающих кислотность в желудке, на биодоступность церитиниба в равновесных условиях не проводилось. Рекомендуется соблюдать осторожность при совместном применении ингибиторов протонной помпы, так как концентрация церитиниба может быть снижена. Данные о совместном применении H₂-блокаторов или антацидов отсутствуют. Тем не менее риск клинически значимого снижения биодоступности церитиниба, вероятно, ниже при совместном применении с H₂-блокаторами, если они вводятся за 10 часов до или через 2 часа после приема дозы церитиниба, а в случае с антацидами — при их введении за 2 часа до или через 2 часа после приема дозы церитиниба.

Лекарственные средства, концентрацию которых может изменять церитиниб:

Субстраты изоферментов CYP3A и CYP2C9

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. Совместное применение однократной дозы мидазолама (чувствительного субстрата изофермента CYP3A) после 3 недель приема церитиниба у пациентов (принимавших 750 мг ежедневно натошак) увеличивало AUC_{inf} мидазолама (90% ДИ) в 5,4 раза (4,6, 6,3) по сравнению с монотерапией мидазоламом. Следует избегать совместное применение церитиниба с субстратами, которые в основном метаболизируются с помощью изофермента CYP3A, или с субстратами изофермента CYP3A, которые имеют узкие терапевтические диапазоны (например, алфузозин, амиодарон, цизаприд, циклоспорин, дигидроэрготамин, эрготамин, фентанил, пимозид, кветиапины, хинидин, ловастатин, симвастатин, силденафил, мидазолам, триазолам, такролимус, альфентанил и сиролimus), и по возможности следует использовать альтернативные лекарственные препараты, которые менее чувствительны к ингибированию изоферментом CYP3A4. Но если это необходимо, следует рассмотреть возможность снижения дозы совместно вводимых лекарственных препаратов, которые являются субстратами изофермента CYP3A с узкими терапевтическими диапазонами.

Церитиниб был классифицирован *in vivo* как слабый ингибитор изофермента CYP2C9. Совместное применение одной дозы варфарина (субстрат изофермента CYP2C9) после 3 недель приема церитиниба у пациентов (принимавших 750 мг ежедневно натошак) увеличило AUC_{inf} S-варфарина (90% ДИ) на 54% (36%, 75%) по сравнению с монотерапией варфарином. Следует избегать совместное применение церитиниба с субстратами, которые в основном метаболизируются с помощью изофермента CYP2C9, или с субстратами изофермента CYP2C9, которые имеют узкие терапевтические диапазоны (например, фенитоин и варфарин). Но если это необходимо, следует

рассмотреть возможность снижения дозы совместно вводимых лекарственных препаратов, которые являются субстратами изофермента CYP2C9 с узкими терапевтическими диапазонами. Если одновременное применение с варфарином избежать нельзя, можно рассмотреть вопрос о повышении частоты мониторинга международного нормализованного отношения (МНО).

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.

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

Лекарственные средства, являющиеся субстратами переносчиков

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

Фармакодинамические взаимодействия

В клинических исследованиях при применении церитиниба наблюдалось удлинение интервала QT. Поэтому следует с осторожностью применять церитиниб у пациентов, у которых имеется или может развиваться удлинение интервала QT, включая пациентов, которые принимают антиаритмические препараты, например антиаритмики I класса (такие как хинидин, прокаинамид, дизопирамид) или III класса (такие как амиодарон, соталол, дофетилид, ибутилид), или другие лекарственные препараты, которые могут привести к удлинению интервала QT, например, домперидон, дроперидол, хлорохин, галофантрин, кларитромицин, галоперидол, метадон, цизаприд и моксифлоксацин. В случае комбинированной терапии с данными препаратами показан мониторинг интервала QT (см. разделы 4.2 и 4.4).

Взаимодействие с пищей/напитками

Препарат Зикадия рекомендуется принимать во время еды. Биодоступность церитиниба повышается при одновременном приеме препарата с пищей.

Пациенты, у которых развилось сопутствующее заболевание и которые неспособны принимать препарат Зикадия вместе с пищей, могут принимать препарат натошак в качестве альтернативного метода терапии; при этом отказаться от приема пищи следует

за два часа до и через час после приема дозы. Пациенты не должны переключаться с режима приема препарата натощак на режим приема препарата вместе с пищей. Дозу необходимо должным образом скорректировать, т. е. пациентам, принимающим препарат в дозировке 450 мг или 300 мг во время еды, следует соответственно увеличить дозу до 750 мг или 450 мг при приеме натощак (см. раздел 5.2), а пациентам, принимающим 150 мг во время еды, следует отменить прием препарата. Рекомендации по последующей коррекции дозы препарата Зикадия при выявлении НЛР см. в таблице 1 (см. раздел 4.2). Максимальная допустимая доза при приеме натощак составляет 750 мг (см. раздел 5.2).

Следует предупредить пациента о необходимости избегать употребления грейпфрута или грейпфрутового сока, поскольку при их употреблении возможно ингибирование активности изофермента CYP3A в стенке кишечника и повышение биодоступности церитиниба.

4.6 Фертильность, беременность и лактация

Женщины детородного возраста

Женщинам детородного возраста следует рекомендовать использовать очень эффективный метод контрацепции во время приема препарата Зикадия и до 3 месяцев после прекращения лечения (см. раздел 4.5).

Беременность

Данные по применению церитиниба у беременных женщин ограничены.

Исследования репродуктивной токсичности у животных недостаточны (см. раздел 5.3).

Препарат Зикадия не следует применять во время беременности за исключением случаев, когда клиническое состояние женщины требует терапии церитинибом.

Период кормления грудью

Неизвестно, выделяется ли церитиниб/его метаболиты с грудным молоком. Нельзя исключать риск для новорожденных детей/младенцев.

Необходимо принять решение отказаться от грудного вскармливания, либо воздержаться от лечения препаратом Зикадия, принимая во внимание значимость пользы грудного вскармливания для ребенка и применения препарата для матери (см. раздел 5.3).

Репродуктивная функция

Информация о потенциальной способности препарата Зикадия вызывать бесплодие у мужчин и женщин отсутствует (см. раздел 5.3).

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и потенциально опасными механизмами

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

4.8 Нежелательные реакции

Обзор профиля безопасности

Нежелательные лекарственные реакции (НЛР), описанные ниже, отражают воздействие препарата Зикадия при приеме один раз в день натощак в дозировке 750 мг у 925 пациентов с распространенным ALK-положительным НМРЛ в ходе комплекса из семи клинических исследований, включая два рандомизированных, активно контролируемых, III фазы (исследования A2301 и A2303).

Средняя продолжительность лечения препаратом Зикадия в дозировке 750 мг при приеме натощак составила 44,9 недели (от 0,1 до 200,1 недели).

Следующие НЛР отмечались с частотой $\geq 10\%$ среди пациентов, принимающих

препарат Зикадия натошак в дозировке 750 мг: диарея, тошнота, рвота, повышенная утомляемость, отклонение лабораторных показателей функции печени от нормы, боль в животе, снижение аппетита, потеря веса, запор, повышение концентрации креатинина в крови, сыпь, анемия и заболевания пищевода.

НЛР 3–4-й степени тяжести с частотой $\geq 5\%$ среди пациентов, принимающих препарат Зикадия натошак в дозировке 750 мг: отклонение лабораторных показателей функции печени от нормы, повышенная утомляемость, рвота, гипергликемия, тошнота и диарея. В исследовании оптимизации дозы A2112 (ASCEND-8) у пациентов с распространенным ALK-положительным 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 натошак (N = 110), за исключением снижения нежелательных лекарственных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта; при достижении сопоставимой эффективности в равновесном состоянии (см. раздел 5.1 и подраздел «Нежелательные реакции со стороны желудочно-кишечного тракта» ниже).

Табулированный список НЛР

В таблице 2 показана частота НЛР, зарегистрированных в семи клинических исследованиях у пациентов, получавших лечение препаратом Зикадия в дозе 750 мг при приеме натошак (N = 925). Частота возникновения отдельных НЛР со стороны ЖКТ (диарея, тошнота, рвота) рассчитана на основе пациентов, принимающих дозу 450 мг один раз в день во время еды (N = 108).

НЛР перечислены в соответствии с системно-органным классом медицинского словаря для нормативно-правовой деятельности MedDRA. В пределах каждого системно-оргannого 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 $\geq 1/10\,000$ до $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10\,000$); частота неизвестна (не может быть оценена по имеющимся данным).

Таблица 2. НЛР у пациентов, получавших лечение препаратом Зикадия

Системно-органный класс (термин предпочтительного употребления)	Зикадия N = 925 %	Категория частоты
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы		
Анемия	15,2	Очень часто
Нарушения со стороны обмена веществ и питания		
Снижение аппетита	39,5	Очень часто
Гипергликемия	9,4	Часто
Гипофосфатемия	5,3	Часто
Нарушения со стороны органа зрения		
Нарушение зрения ^a	7,0	Часто
Нарушения со стороны сердца		
Перикардит ^b	5,8	Часто
Брадикардия ^c	2,3	Часто
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения		
Пневмонит ^d	2,1	Часто
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта		
Диарея ^e	59,3	Очень часто
Тошнота ^e	42,6	Очень часто

Системно-органный класс (термин предпочтительного употребления)	Зикадия N = 925 %	Категория частоты
Рвота ^e	38,0	Очень часто
Боль в животе ^f	46,1	Очень часто
Запор	24,0	Очень часто
Заболевания пищевода ^g	14,1	Очень часто
Панкреатит	0,5	Нечасто
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей		
Отклонения биохимических показателей функции печени от нормы ^h	2,2	Часто
Гепатотоксичность ⁱ	1,1	Часто
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей		
Сыпь ^j	19,6	Очень часто
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей		
Почечная недостаточность ^k	1,8	Часто
Нарушение функции почек ^l	1,0	Часто
Общие нарушения и реакции в месте введения		
Утомляемость ^m	48,4	Очень часто
Лабораторные исследования		
Отклонения биохимических показателей функции печени от нормы ⁿ	60,5	Очень часто
Потеря веса	27,6	Очень часто
Повышенный уровень креатинина в крови	22,1	Очень часто
Удлинение интервала QT на электрокардиограмме	9,7	Часто
Повышение активности липазы	4,8	Часто
Повышение активности амилазы	7,0	Часто
Включая случаи в пределах групповых терминов.		
^a Нарушение зрения (ухудшение зрения, нечеткость зрения, фотопсия, плавающие помутнения стекловидного тела, снижение остроты зрения, нарушение аккомодации, пресбиопия).		
^b Перикардит (выпот в полость перикарда, перикардит).		
^c Брадикардия (брадикардия, синусовая брадикардия).		
^d Пневмонит (интерстициальная болезнь легких, пневмонит).		
^e Частота возникновения этих отдельных НЛР со стороны ЖКТ (диарея, тошнота, рвота) рассчитана на основе пациентов, принимающих рекомендуемую дозу церитиниба 450 мг во время еды (N = 108), в рамках исследования A2112 (ASCEND-8) (см. подраздел «Нежелательные реакции со стороны желудочно-кишечного тракта» ниже).		
^f Боль в животе (боль в животе, боль в верхнем отделе живота, дискомфорт в животе, дискомфорт в эпигастральной области).		
^g Заболевания пищевода (диспепсия, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, дисфагия).		
^h Отклонения биохимических показателей функции печени от нормы (нарушение функции печени, гипербилирубинемия).		
ⁱ Гепатотоксичность (повреждение печени, обусловленное действием лекарственного средства, холестатический гепатит, гепатоцеллюлярное поражение		

Системно-органный класс (термин предпочтительного употребления)	Зикадия N = 925 %	Категория частоты
печени, гепатотоксичность).		
J Сыпь (сыпь, акнеформный дерматит, макуло-папулезная сыпь).		
k Почечная недостаточность (острое повреждение почек, почечная недостаточность).		
l Нарушение функции почек (азотемия, нарушение функции почек).		
m Повышенная утомляемость (повышенная утомляемость, астения).		
n Отклонение лабораторных показателей функции печени от нормы (повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспаратаминотрансферазы (АСТ), гамма-глутамилтрансферазы, концентрации билирубина в крови, активности «печеночных» трансаминаз, активности «печеночных» ферментов, отклонения биохимических показателей функции печени от нормы, повышение биохимических показателей функции печени, повышение уровня щелочной фосфатазы в крови).		

Пожилые пациенты (старше 65 лет)

168 из 925 пациентов (18,2 %), принимавших препарат Зикадия в семи клинических исследованиях, были в возрасте 65 лет и старше. Профиль безопасности препарата у пациентов в возрасте 65 лет и старше был сходным с таковым у пациентов младше 65 лет (см. раздел 4.2). Данные по безопасности у пациентов старше 85 лет отсутствуют.

Гепатотоксичность

В клинических исследованиях церитиниба у менее чем 1 % пациентов наблюдалось параллельное повышение АЛТ или АСТ больше чем в три раза от верхней границы нормы и общего билирубина более чем в два раза от верхней границы нормы при нормальном уровне щелочной фосфатазы. Повышение активности АЛТ 3-й и 4-й степени тяжести наблюдалось у 25 % пациентов, получавших церитиниб. У 40,6 % пациентов явления гепатотоксичности нивелировались путем прерывания терапии или снижения дозы препарата. В клинических исследованиях церитиниба у 1 % пациентов потребовалась полная отмена лечения (см. разделы 4.2 и 4.4).

До начала лечения, каждые 2 недели в течение первых трех месяцев и ежемесячно во время терапии в дальнейшем рекомендуется контролировать лабораторные показатели функции печени, включая активность АСТ, АЛТ, концентрацию общего билирубина, с более частыми анализами при увеличении показателей 2-й, 3-й и 4-й степени. Необходимо контролировать у пациентов отклонение лабораторных показателей функции печени и проводить лечение в соответствии с рекомендациями в разделах 4.2 и 4.4.

Нежелательные реакции со стороны желудочно-кишечного тракта

Наиболее часто из желудочно-кишечных явлений отмечалось возникновение диареи, тошноты и рвоты. В исследовании оптимизации дозы A2112 (ASCEND-8) у пациентов с распространенным ALK-позитивным НМРЛ, получавших и не получавших лечение церитинибом в рекомендуемой дозе 450 мг с пищей (N = 108), отмечались такие явления, как диарея, тошнота и рвота, преимущественно степени тяжести 1 (52,8 %) и 2 (22,2 %). У двух разных пациентов сообщалось о развитии диареи и рвоты 3 степени тяжести (1,9 %). При лечении желудочно-кишечных явлений преимущественно применялись сопутствующие лекарственные препараты, включая противодиарейные/противорвотные средства. У девяти пациентов (8,3 %) возникла необходимость в прекращении приема исследуемого препарата в связи с развитием диареи, тошноты или рвоты. Одному пациенту (0,9 %) потребовалась коррекция дозы. В группах приема 450 мг с пищей и

750 мг натошак ни один пациент не нуждался в прекращении лечения исследуемым препаратом из-за диареи, тошноты или рвоты. В этом же исследовании отмечалась более низкая частота и степень тяжести развития побочных реакций со стороны ЖКТ у пациентов, получавших препарат Зикадия в дозе 450 мг с пищей (диарея 59,3 %, тошнота 42,6 %, рвота 38,0 %; 1,9 % сообщили о развитии явления 3 степени тяжести) по сравнению с пациентами, получавшими данный препарат натошак в дозе 750 мг (диарея 80,0 %, тошнота 60,0 %, рвота 65,5 %, 17,3 % пациентов сообщили о развитии явления 3 степени тяжести). Лечение пациентов необходимо проводить в соответствии с разделами 4.2 и 4.4.

Удлинение интервала QT

У пациентов, принимавших церитиниб, наблюдались случаи удлинения интервала QTс. В 7 клинических исследованиях у 9,7 % пациентов, принимавших церитиниб, наблюдались явления удлинения интервала QT (любой степени), включая явления 3-й или 4-й степени у 2,1 % пациентов. Данные явления требовали снижения дозы или прерывание лечения у 2,1 % пациентов и приводили к прекращению терапии у 0,2 % пациентов.

Не рекомендуется применять церитиниб у пациентов с врожденным синдромом пролонгации интервала QT или пациентов, принимающих препараты, способные вызывать удлинение интервала QT (см. разделы 4.4 и 4.5). Особую осторожность необходимо соблюдать при применении церитиниба у пациентов с повышенным риском развития желудочковой тахикардии типа «пируэт» во время лечения препаратом, вызывающим удлинение интервала QT.

У пациентов необходимо контролировать удлинение интервала QT и проводить лечение в соответствии с рекомендациями в разделах 4.2 и 4.4.

Брадикардия

В семи клинических исследованиях у 2,3 % пациентов наблюдались случаи развития брадикардии и/или синусовой брадикардии (ЧСС менее 60 уд/мин) (все 1-й степени). Данные явления требовали снижения дозы или прерывание лечения у 0,2 % пациентов. Ни одно из данных явлений не приводило к полной отмене терапии церитинибом. Необходимо тщательно оценивать применение сопутствующих лекарственных препаратов, связанных с брадикардией. Лечение пациентов, у которых развилась брадикардия, необходимо проводить в соответствии с разделами 4.2 и 4.4.

Интерстициальная болезнь легких/пневмонит

У пациентов, принимавших церитиниб, наблюдались случаи развития тяжелой, жизнеугрожающей или приводящей к смертельному исходу интерстициальной болезни легких (ИБЛ)/пневмонита. В 7 клинических исследованиях интерстициальная болезнь легких/пневмонит любой степени тяжести отмечалась у 2,1 % пациентов, получавших лечение церитинибом, а явления 3-й или 4-й степени зарегистрированы у 1,2 % пациентов. Данные явления требовали снижения дозы или прерывания лечения у 1,1 % пациентов и приводили к прекращению терапии у 0,9 % пациентов. Следует проводить мониторинг пациентов с легочными симптомами, указывающими на интерстициальную болезнь легких/пневмонит. Необходимо исключить другие возможные причины интерстициальной болезни легких/пневмонита (см. разделы 4.2 и 4.4).

Гипергликемия

В 7 клинических исследованиях у 9,4 % пациентов, принимавших церитиниб, отмечались случаи развития гипергликемии (любой степени тяжести); у 5,4 % пациентов отмечалось развитие гипергликемии 3-й и 4-й степени тяжести. Данные явления

требовали снижения дозы или прерывания лечения у 1,4 % пациентов и приводили к прекращению терапии у 0,1 % пациентов. Риск развития гипергликемии выше у пациентов с сахарным диабетом и/или принимающих глюкокортикостероиды.

Следует контролировать концентрацию глюкозы в сыворотке крови натошак до начала терапии препаратом церитиниб, а также периодически в процессе лечения по клиническим показаниям. Следует начать или скорректировать гипогликемическую терапию (см. разделы 4.2 и 4.4).

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации ЛП с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» ЛП. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях ЛП через национальную систему сообщения о нежелательных реакциях РК.

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

<http://www.ndda.kz>

4.9 Передозировка

О случаях передозировки препарата у человека не сообщалось. Во всех случаях передозировки следует начать соответствующее симптоматическое лечение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Антинеопластические препараты. Антинеопластические препараты другие. Протеинкиназы ингибиторы. Церитиниб.
Код АТХ L01XE28

Механизм действия

Церитиниб — высокоселективный и мощный ингибитор киназы анапластической лимфомы (ALK), предназначенный 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 определяет экспрессию образующегося гибридного белка и, как следствие, абerrации в сигнальной системе ALK при немелкоклеточном раке легкого (НМРЛ). В большинстве случаев НМРЛ партнером транслокации ALK является ген EML4; это приводит к образованию гибридного белка EML4-ALK, содержащего домен протеинкиназы ALK, слитого с N-концевой частью EML4. Церитиниб демонстрирует эффективность в отношении активности EML4-ALK киназы в клеточной линии НМРЛ (H2228), приводя к ингибированию клеточной пролиферации *in vitro* и регрессии опухолей клеточной линии H2228, полученных ксенотрансплантацией у мышей и крыс.

Клиническая эффективность и безопасность

Ранее не лечившийся распространенный ALK-положительный НМРЛ, — рандомизированное исследование 3 фазы A2301 (ASCEND-4).

В глобальном многоцентровом рандомизированном открытом исследовании 3 фазы A2301 были продемонстрированы эффективность и безопасность препарата Зикадия при лечении пациентов с распространенным ALK-положительным НМРЛ, которые ранее не получали системной противораковой терапии (включая ингибитор ALK) за исключением неадьювантной или адьювантной терапии.

Всего 376 пациентов были рандомизированы в соотношении 1:1 (стратифицированы на основании оценки общего состояния по ВОЗ, предшествующей адъювантной/неоадъювантной химиотерапии и наличия/отсутствия метастазов в головной мозг на момент скрининга) для получения лечения церитинибом (750 мг/сутки натоцак) или химиотерапии (по выбору исследователя — пеметрексед [500 мг/м²] плюс цисплатин [75 мг/м²] или карбоплатин [AUC 5–6] каждый 21 день). Пациенты, завершившие 4 цикла химиотерапии (индукция) без прогрессирования заболевания, в дальнейшем получали пеметрексед (500 мг/м²) в качестве поддерживающей терапии с применением одного препарата каждый 21 день. Сто восемьдесят девять (189) пациентов были рандомизированы в группу терапии церитинибом, а сто восемьдесят семь (187) — в группу химиотерапии.

Средний возраст составлял 54 года (диапазон: 22–81 год); 78,5 % пациентов были младше 65 лет. 57,4 % пациентов были женщины. 53,7 % популяции исследования принадлежали к европеоидной расе, 42,0 % - к монголоидной, 1,6 % — к негроидной и 2,6 % относились к другим расам. У большинства пациентов имела место аденокарцинома (96,5 %), и большинство из них никогда не курили или были курильщиками в прошлом (92,0 %). Оценка общего состояния пациента по шкале Восточной объединенной группы онкологов (ECOG) составляла 0/1/2 у 37,0%/56,4%/6,4 % пациентов, и у 32,2% пациентов были метастазы в головной мозг на этапе включения. 59,5 % пациентов с метастазами в головной мозг на этапе включения не проходили ранее лучевую терапию. Пациенты с метастазами в ЦНС (центральную нервную систему), проявляющимися клинически, которые были неврологически нестабильны или требовали увеличения доз стероидов для лечения симптомов ЦНС в течение 2 недель до скрининга, исключались из исследования.

Пациентам разрешалось продолжить прием назначенного исследуемого препарата после начального прогрессирования, если, по мнению исследователя, у них наблюдалась постоянная клиническая эффективность. Пациенты, рандомизированные в группу химиотерапии, могли переходить на терапию церитинибом при прогрессировании заболевания, определяемом согласно критериям оценки ответа солидных опухолей (RECIST), подтвержденного Комитетом, по независимой оценке, в слепом режиме (BIRC). Сто пять (105) пациентов из 145 пациентов (72,4 %), которые прекратили лечение в группе химиотерапии, получали в дальнейшем ингибитор ALK как противоопухолевую терапию первого ряда. Из них 81 пациент получал церитиниб.

Средняя продолжительность последующего наблюдения составила 19,7 месяца (от рандомизации до даты прекращения сбора данных).

Исследование соответствовало своей первичной цели, демонстрируя статистически значимое улучшение выживаемости без прогрессирования заболевания (ВБП), которое подтверждалось BIRC (см. таблицу 3 и рисунок 1). Улучшение ВБП при лечении церитинибом соответствовало оценке исследователя и среди различных подгрупп, включая возраст, пол, расу, класс курения, общее состояние онкологического пациента по ECOG и время болезни.

Данные по общей выживаемости (ОВ) не были подготовлены и содержали сведения о 107 смертях, составляющих примерно 42,3 % необходимых явлений для итогового анализа ОВ.

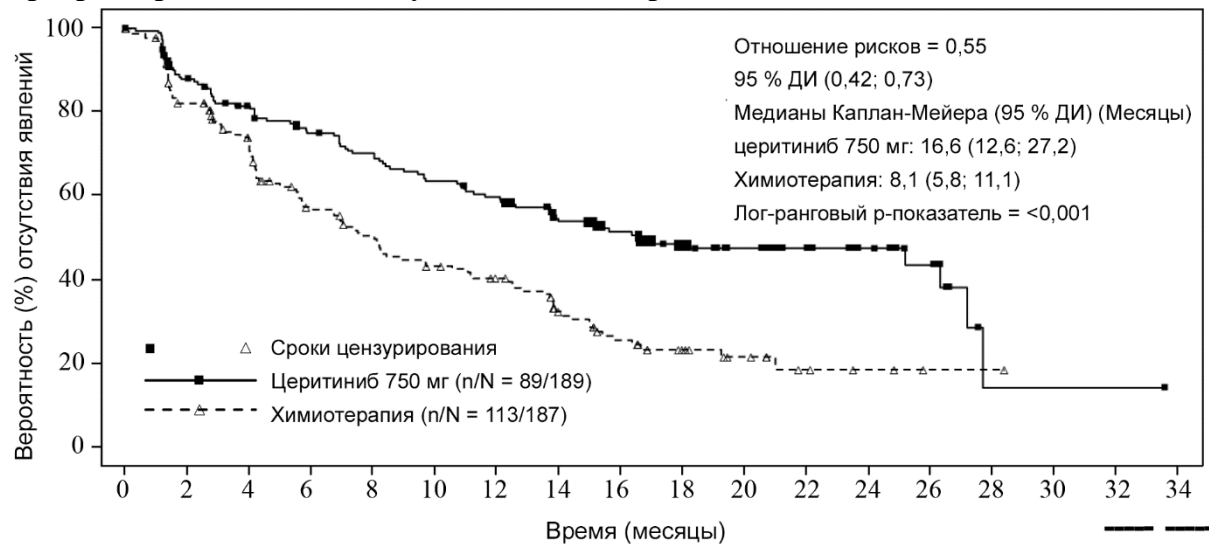
Данные по эффективности из исследования A2301 обобщены в таблице 3, а кривые Каплана-Мейера для ВБП и ОВ представлены на рисунке 1 и рисунке 2 соответственно.

Таблица 3. ASCEND-4 (Исследование A2301): результаты по эффективности у пациентов с распространенным ALK-положительным НМРЛ, ранее не получавших терапию

	Церитиниб (N = 189)	Химиотерапия (N = 187)
Выживаемость без прогрессирования		

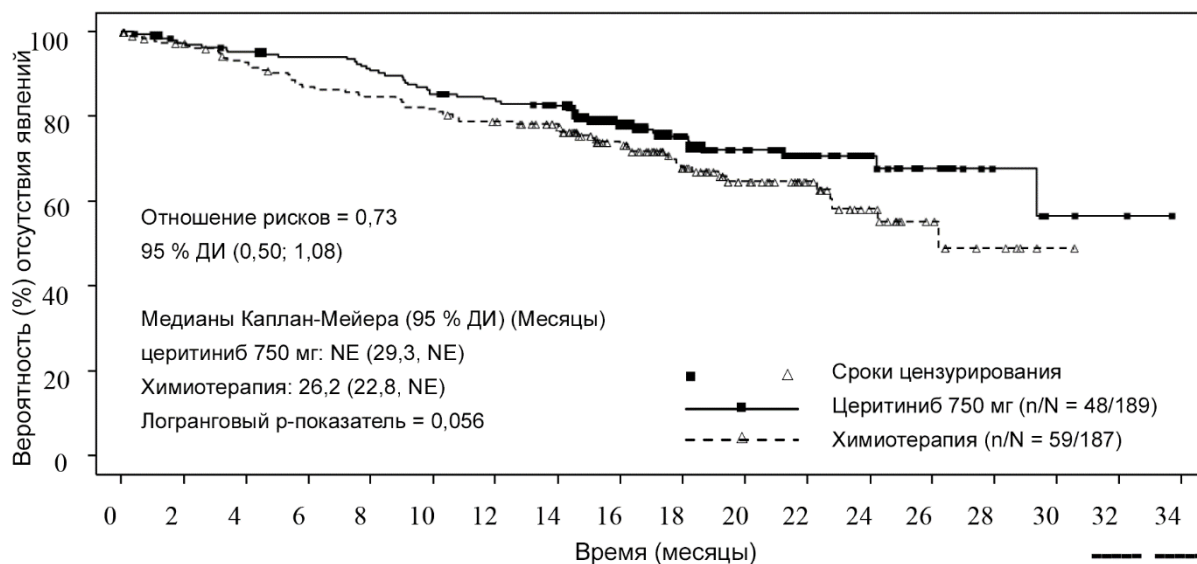
(согласно BIRC)		
Количество явлений, n (%)	89 (47,1)	113 (60,4)
Медиана, месяцы ^d (95 % ДИ)	16,6 (12,6; 27,2)	8,1 (5,8; 11,1)
ОР (95 % ДИ) ^a	0,55 (0,42; 0,73)	
p-показатель ^b	< 0,001	
Общая выживаемость		
Количество явлений, n (%)	48 (25,4)	59 (31,6)
Медиана, месяцы ^d (95 % ДИ)	НУ (29,3, НУ)	26,2 (22,8, НУ)
ОВ через 24 месяца ^d , % (95 % ДИ)	70,6 (62,2; 77,5)	58,2 (47,6; 67,5)
ОР (95 % ДИ) ^a	0,73 (0,50; 1,08)	
p-показатель ^b	0,056	
Ответ опухоли (согласно BIRC)		
Общий уровень ответа (95 % ДИ)	72,5 % (65,5, 78,7)	26,7 % (20,5, 33,7)
Продолжительность ответа (согласно BIRC)		
Количество респондеров	137	50
Медиана, месяцы ^d (95 % ДИ)	23,9, (16,6; НУ)	11,1 (7,8; 16,4)
Частота без явлений через 18 месяцев ^d , % (95 % ДИ)	59,0 (49,3; 67,4)	30,4 (14,1; 48,6)
ОР = отношение рисков; ДИ = доверительный интервал; BIRC = Комитет по независимой оценке в слепом режиме; НУ = не установлено		
На основании стратифицированного анализа пропорциональных рисков Кокса.		
На основании стратифицированного лог-рангового критерия.		
Анализ ОВ не был скорректирован для эффектов перехода на другую терапию.		
Установлено с помощью метода Каплана-Мейера.		

Рисунок 1 ASCEND-4 (Исследование A2301): кривые выживаемости без прогрессирования по методу Каплана-Мейера согласно оценке BIRC



Время (месяцы)	Число пациентов, у которых по-прежнему присутствует риск																	
	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34
Церитиниб 750 мг	189	155	139	125	116	105	98	76	59	43	32	23	16	11	1	1	1	0
Химиотерапия	187	136	114	82	71	60	53	35	24	16	11	5	3	1	1	0	0	0

Рисунок 2 ASCEND-4 (Исследование A2301): график общей выживаемости по методу Каплана-Мейера в лечебной группе



Время (месяцы)	Число пациентов, у которых по-прежнему присутствует риск																	
	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34
Церитиниб 750 мг	189	180	175	171	165	155	150	138	103	77	56	39	26	18	6	3	2	0
Химиотерапия	187	172	161	150	146	141	134	124	97	69	49	35	19	10	5	1	0	0

Опросники для оценки результатов лечения (Шкала оценки симптомов рака легкого [LCSS], EORTC-QLQ-C30 [C30], EORTC QLQ-LC13 [LC13] и EQ-5D-5L) заполнили 80% пациентов или более в группах пациентов, получавших церитиниб и химиотерапию, для всех опросников в большинстве временных точек в ходе исследования.

Церитиниб значительно увеличил время до ухудшения предварительно указанных определенных симптомов рака легкого, представляющих интерес: кашель, боль и одышка (комбинированная конечная точка LCSS: ОР = 0,61. 95 % ДИ: 0,41, 0,90, среднее время до ухудшения [TTD] НУ (95 % ДИ: 20,9, НУ) в группе церитиниба против 18,4 месяца [13,9, НУ] в группе химиотерапии; LC13: ОР = 0,48. 95 % ДИ: 0,34, 0,69, среднее TTD 23,6 месяца (95 % ДИ: 20,7, НУ) в группе церитиниба против 12,6 месяца [95 ДИ: 8,9, 14,9] в группе химиотерапии).

Пациенты, получавшие церитиниб, продемонстрировали значительное улучшение по сравнению с группой химиотерапии, показателей качества жизни и глобального состояния здоровья (LCSS [p < 0,001], QLQ-C30 [p < 0,001] и индекса EQ-5D-5L [p < 0,001]).

Исследование A2301: у 44 пациентов с определяемыми метастазами в головном мозге на этапе включения и, по крайней мере, одной радиологической оценкой головного мозга после этапа включения (22 пациента в группе церитиниба и 22 пациента в группе химиотерапии) нейрорадиолог BIRC оценивал интракраниальный ответ по модифицированной шкале RECIST 1.1 (т. е. до 5 очагов в головном мозге). Общая частота интракраниального ответа (OIRR) была выше в группе церитиниба (72,7 %, 95 % ДИ: 49,8, 89,3) по сравнению с группой химиотерапии (27,3 %, (95 % ДИ) 10,7, 50,2).

Медиана ВВП по решению BIRC на основании RECIST 1.1 была больше в группе церитиниба по сравнению с группой химиотерапии в обеих подгруппах пациентов с метастазами в головном мозге и без метастазов в головной мозг. Медиана ВВП по решению BIRC у пациентов с метастазами в головной мозг составила 10,7 месяца (95 % ДИ: 8,1, 16,4) против 6,7 месяца (95 % ДИ: 4,1, 10,6) в группах церитиниба и химиотерапии, соответственно, с ОР = 0,70 (95 % ДИ: 0,44, 1,12). Медиана ВВП у пациентов без метастазов в головном мозге составляла 26,3 месяца (95 % ДИ: 15,4, 27,7) против 8,3 месяца (95 % ДИ: 6,0, 13,7) в группах церитиниба и химиотерапии,

соответственно, с ОР = 0,48 (95 % ДИ: 0,33, 0,69).

Ранее лечившийся распространенный ALK-положительный НМРЛ — рандомизированное исследование 3 фазы A2303 (ASCEND-5).

Эффективность и безопасность препарата Зикадия при лечении пациентов с распространенным ALK-положительным НМРЛ, которые ранее получали лечение кризотинибом, были продемонстрированы в глобальном многоцентровом рандомизированном открытом исследовании 3 фазы A2303.

В анализ был включен 231 пациент с распространенным ALK-положительным НМРЛ, которые ранее получали лечение кризотинибом и проходили химиотерапию (один или два метода, включая двухкомпонентную химиотерапию на основе препаратов платины). Сто пятнадцать (115) пациентов были рандомизированы в группу терапии препаратом Зикадия, а сто шестнадцать (116) — в группу химиотерапии (с применением пеметрекседа или доцетаксела). Семьдесят три (73) пациента получали доцетаксел и 40 — пеметрексед. В группе церитиниба 115 пациентов принимали дозу 750 мг один раз в день натошак. Средний возраст составлял 54 года (диапазон: 28–84 года); 77,1 % пациентов были младше 65 лет. 55,8 % пациентов были женщины. 64,5 % популяции исследования принадлежали к европеоидной расе, 29,4 % - к монголоидной, 0,4 % — к негроидной и 2,6 % относились к другим расам. У большинства пациентов была аденокарцинома (97,0 %), и большинство из них никогда не курили или были курильщиками в прошлом (96,1 %). Оценка общего состояния пациента по шкале ECOG составляла 0/1/2 у 46,3 %/47,6 %/6,1 % пациентов соответственно, и у 58,0 % пациентов были метастазы в головной мозг на этапе включения. Все пациенты ранее уже проходили лечение кризотинибом. Все кроме одного пациента ранее проходили химиотерапию (в том числе двухкомпонентную химиотерапию на основе препаратов платины) по поводу заболевания на поздней стадии; 11,3 % пациентов в группе церитиниба и 12,1 % пациентов в группе химиотерапии ранее проходили по два метода химиотерапии по поводу заболевания на поздней стадии.

Пациентам разрешалось продолжить назначенный исследуемый препарат после начального прогрессирования, если, по мнению исследователя, у них наблюдалась постоянная клиническая эффективность. Пациенты, рандомизированные в группу химиотерапии, могли в дальнейшем переходить на терапию препаратом Зикадия при прогрессировании заболевания, которое определялось согласно критериям оценки ответа солидных опухолей (RECIST), подтвержденного Комитетом, по независимой оценке, в слепом режиме BIRC.

Медиана последующего наблюдения составила 16,5 месяцев (от рандомизации до даты прекращения сбора данных).

Исследование соответствовало своей первичной цели, демонстрируя статистически значимое улучшение выживаемости без прогрессирования заболевания (ВБП), которое подтверждалось BIRC с расчетным снижением риска в группе церитиниба в сравнении с группой химиотерапии на 51 % (см. таблицу 4 и рисунок 3). Улучшение ВБП при лечении препаратом Зикадия соответствовало и среди различных подгрупп, включая возраст, пол, расу, класс курения, общее состояние онкологического пациента по ECOG, наличие метастаз в головной мозг или предшествующую реакцию на кризотиниб. Улучшение ВБП было в дальнейшем подкреплено оценкой местного исследователя, а также анализом общего уровня ответа (ORR) и частоты контроля заболевания (DCR).

Данные по ОБ были неполными в 48 случаях (41,7 %) в группе церитиниба и в 50 случаях (43,1 %) в группе химиотерапии, что соответствовало примерно 50 % необходимых случаев для итогового анализа ОБ. Кроме того, 81 пациент (69,8 %) в группе химиотерапии получали в дальнейшем препарат Зикадия в качестве противоопухолевой терапии первого ряда после прекращения лечения в рамках исследования.

Данные по эффективности из исследования A2303 обобщены в таблице 4, а кривые

Каплана-Мейера для ВВП и ОВ представлены на рисунке 3 и рисунке 4 соответственно.
Таблица 4. ASCEND-5 (Исследование A2303): результаты по эффективности у пациентов с распространенным/метастатическим ALK-положительным НМРЛ, ранее получавших терапию

	Церитиниб (N = 115)	Химиотерапия (N = 116)
Продолжительность последующего наблюдения		16.5
Медианное значение (месяцы) (мин. — макс.)	(2,8	- 30,9)
Выживаемость без прогрессирования (согласно BIRC)		
Количество явлений, n (%)	83 (72,2 %)	89 (76,7 %)
Медиана, месяцы (95 % ДИ)	5,4 (4,1; 6,9)	1,6 (1,4; 2,8)
ОР (95 % ДИ) ^a	0,49 (0,36; 0,67)	
p-показатель ^b	< 0,001	
Общая выживаемость ^c		
Количество явлений, n (%)	48 (41,7 %)	50 (43,1 %)
Медиана, месяцы (95 % ДИ)	18,1 (13,4; 23,9)	20,1 (11,9; 25,1)
ОР (95 % ДИ) ^a	1,00 (0,67; 1,49)	
p-показатель ^b	0,496	
Ответы опухоли (согласно BIRC)		
Частота объективного ответа (95 % ДИ)	39,1 % (30,2; 48,7)	6,9 % (3,0; 13,1)
Продолжительность ответа		
Количество респондеров	45	8
Медиана, месяцы ^d (95 % ДИ)	6,9 (5,4; 8,9)	8,3 (3,5, НУ)
Расчетная вероятность отсутствия явлений через 9 месяцев ^d (95 % ДИ)	31,5 % (16,7 %, 47,3 %)	45,7 % (6,9 %, 79,5 %)

ОР = отношение рисков; ДИ = доверительный интервал; BIRC = маскированный независимый наблюдательный комитет; НУ = не установлено

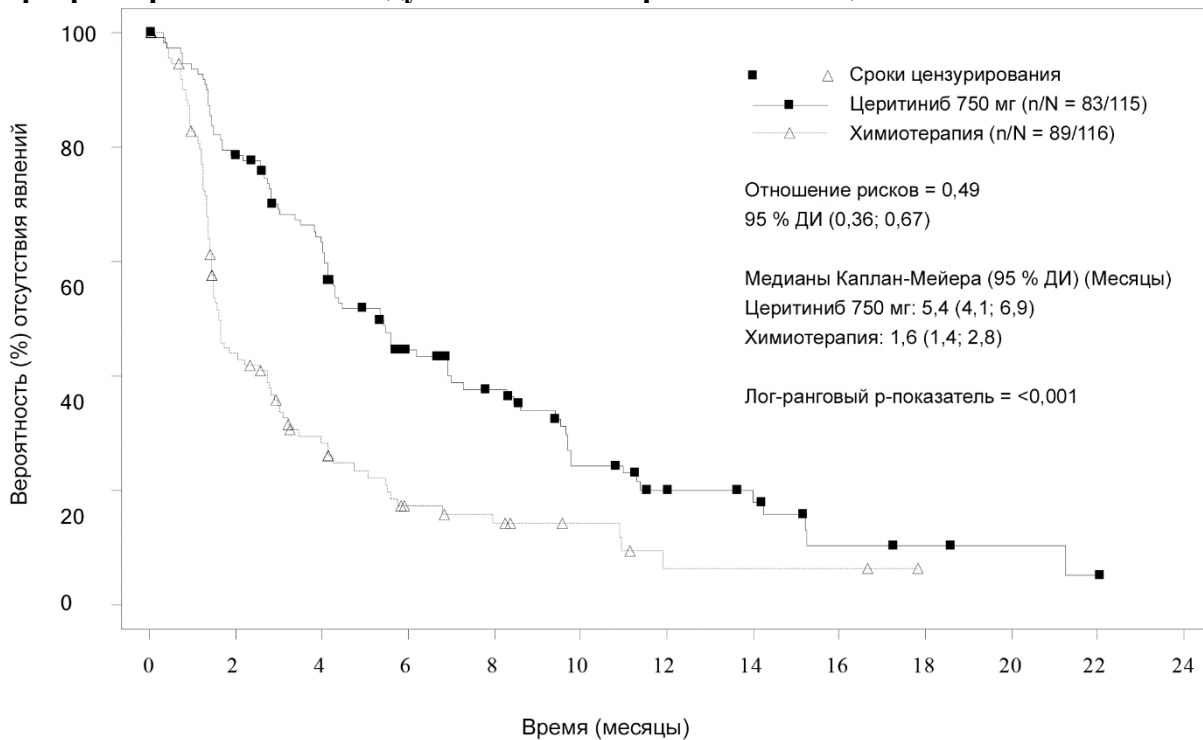
На основании стратифицированного анализа пропорциональных рисков Кокса.

На основании стратифицированного лог-рангового критерия.

Анализ ОВ не был скорректирован для потенциально противоречивых эффектов перехода на другую терапию.

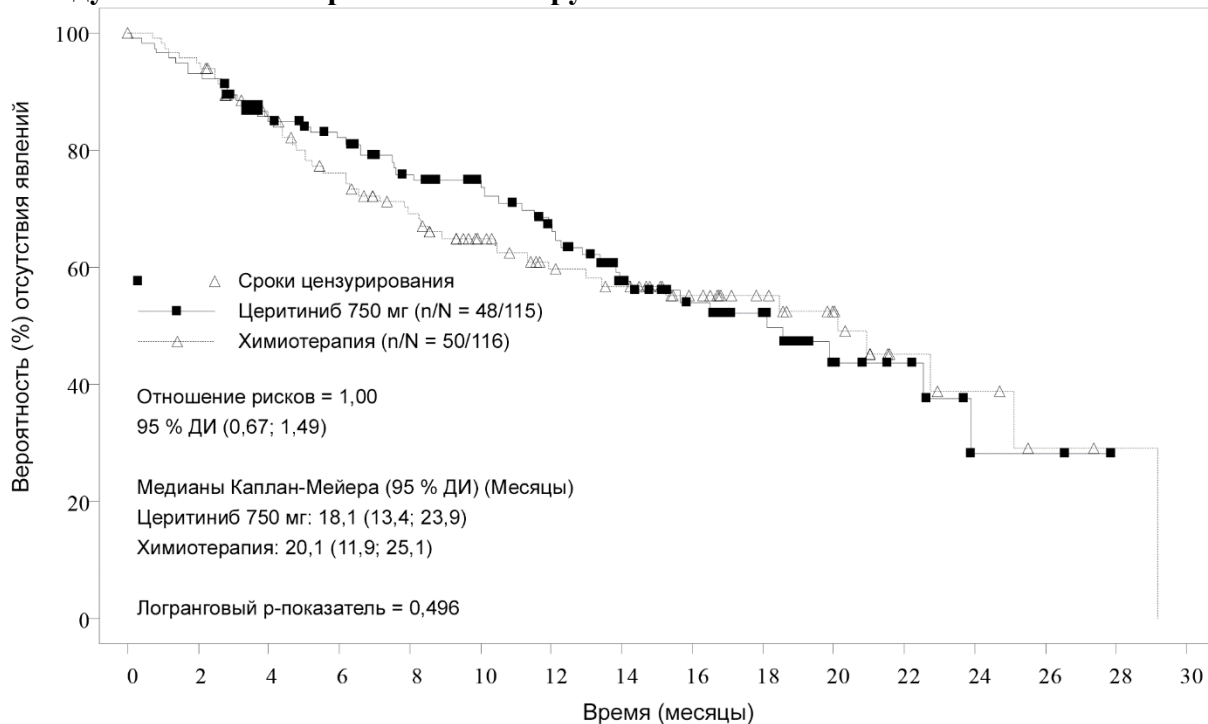
Установлено с помощью метода Каплана-Мейера.

Рисунок 3. ASCEND-5 (Исследование A2303): график выживаемости без прогрессирования по методу Каплана-Мейера согласно оценке BIRC



Время (месяцы)	Число пациентов, у которых по-прежнему присутствует риск												
	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24
Церитиниб 750 мг	115	87	68	40	31	18	12	9	4	3	2	1	0
Химиотерапия	116	45	26	12	9	6	2	2	2	0	0	0	0

Рисунок 4. ASCEND-5 (Исследование A2303): график общей выживаемости по методу Каплана-Мейера в лечебной группе



Время	Число пациентов, у которых по-прежнему присутствует риск															
	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30
Церитиниб 750 мг	115	87	68	40	31	18	12	9	4	3	2	1	0	0	0	0
Химиотерапия	116	45	26	12	9	6	2	2	2	0	0	0	0	0	0	0

(месяцы)																
Церитиниб 750 мг	115	107	92	83	71	61	52	37	28	23	13	8	2	2	0	0
Химиотерапия	116	109	91	78	66	53	43	39	29	22	17	7	5	2	1	0

Опросники для оценки результатов лечения были собраны с помощью EORTC QLQ C30/LC13, LCSS и EQ-5D-5L. 75 % пациентов или более в группах церитиниба и химиотерапии заполнили опросники LCSS в большинстве временных точек в ходе исследования. Сообщалось о значительных улучшениях большинства типичных для рака легких симптомов при приеме препарата Зикадия в сравнении с химиотерапией (4 из 6 по шкале симптомов LCSS и 10 из 12 по шкале QLQ-LC13). Церитиниб значительно увеличил время до ухудшения определенных симптомов рака легкого, представляющих интерес: кашель, боль и одышка (комбинированная конечная точка LCSS: ОР = 0,40; 95 % ДИ: 0,25, 0,65, среднее время до ухудшения [TTD] 18,0 месяцев (95 % ДИ: 13,4 НУ) в группе церитиниба против 4,4 месяца (95 % ДИ: 1,6, 8,6) в группе химиотерапии; LC13: ОР = 0,34; 95 % ДИ: 0,22, 0,52, среднее TTD 11,1 месяца (95 % ДИ: 7,1, 14,2) в группе церитиниба против 2,1 месяца (95 % ДИ: 1,0, 5,6] в группе химиотерапии). Опросник EQ-5D показал значительное общее улучшение состояния здоровья среди пациентов в группе Зикадия в сравнении с группой химиотерапии.

В исследовании A2303 у 133 пациентов с метастазами в головном мозге на этапе включения (66 пациентов в группе Зикадия и 67 пациентов в группе химиотерапии) нейрорадиолог BIRC оценивал интракраниальный ответ по модифицированной шкале RECIST 1.1 (т. е. до 5 очагов в головном мозге). OIRR среди пациентов с определяемыми метастазами в головном мозге на этапе включения и, по крайней мере, одной оценкой головного мозга после этапа включения был выше в группе церитиниба (35,3 %, 95 % ДИ: 14,2, 61,7) по сравнению с группой химиотерапии (5,0 %, 95 % ДИ: 0,1, 24,9). Медиана ВВП по решению BIRC на основании RECIST 1.1 была больше в группе церитиниба по сравнению с группой химиотерапии в обеих подгруппах пациентов с метастазами в головном мозге и без метастазов в головном мозге. Медиана ВВП по решению BIRC у пациентов с метастазами в головном мозге составила 4,4 месяца (95 % ДИ: 3,4, 6,2) против 1,5 месяцев (95 % ДИ: 1,3, 1,8) в группах церитиниба и химиотерапии соответственно с ОР = 0,54 (95 % ДИ: 0,36, 0,80). Медиана ВВП у пациентов без метастазов в головном мозге составляла 8,3 месяца (95 % ДИ: 4,1, 14,0) против 2,8 месяца (95 % ДИ: 1,4, 4,1) в группах церитиниба и химиотерапии, соответственно, с ОР = 0,41 (95 % ДИ: 0,24, 0,69).

Исследование оптимизации дозы A2112 (ASCEND8)

Эффективность препарата Зикадия, принимаемого с пищей в дозе 450 мг, оценивали в ходе многоцентрового открытого исследования оптимизации доз A2112 (ASCEND-8). 147 пациентов с местнораспространенным или метастатическим ALK-позитивным НМРЛ, которые ранее не получали лечение, рандомизировали на группы для получения препарата Зикадия с пищей в дозе 450 мг один раз в сутки (N = 73) или Зикадия натошак в дозе 750 мг один раз в сутки (N = 74). По оценке BIRC на основании RECIST 1.1 ключевой вторичной конечной точкой безопасности являлся ORR.

Популяционные характеристики ранее не получавших лечения пациентов с местнораспространенным или метастатическим ALK-позитивным НМРЛ в двух группах приема препарата, 450 мг с пищей (N = 73) и 750 мг натошак (N = 74), были следующими: средний возраст 54,3 и 51,3 года, возраст моложе 65 лет (78,1 и 83,8 %), женщины (56,2 и 47,3 %), европеоидной расы (49,3 и 54,1 %), монголоидной расы (39,7 и 35,1 %), никогда не курили или бросили курить (90,4 и 95,9 %), ФС по шкале ВОЗ 0 или 1 (91,7 и 91,9 %), гистологический тип аденокарцинома (98,6 и 93,2 %) и метастазы

в головной мозг (32,9 и 28,4 %) соответственно.

Результаты эффективности исследования ASCEND-8 обобщены в таблице 5 ниже.

Таблица 5. ASCEND-8 (Исследование A2112): результаты по эффективности у пациентов с локально распространенным или метастатическим ALK-положительным НМРЛ, ранее не получавших терапию, по оценке BIRC

Параметр эффективности	Церитиниб 450 мг, принимаемый с пищей (N = 73)	Церитиниб 750 мг, принимаемый натощак (N = 74)
Общий уровень ответа (ORR: CR+PR), n (%) (95 % ДИ) ^a	57 (78,1) (66,9; 86,9)	56 (75,7) (64,3; 84,9)

ДИ: Доверительный интервал

Полный ответ (CR) и частичный ответ (PR) подтверждены множественными оценками, проведенными не ранее, чем через 4 недели после первого случая соответствия критериям ответа.

Общий уровень ответа был определен на основании оценки BIRC согласно RECIST 1.1.

^a Точный биномиальный 95 % доверительный интервал

Одногрупповые исследования X2101 и A2201

Применение препарата Зикадия для лечения пациентов с ALK-положительным НМРЛ, ранее получавших терапию ингибитором ALK, изучалось в 2 глобальных многоцентровых открытых одногрупповых исследованиях фазы 1/2 (исследование X2101 и исследование A2201).

В исследовании X2101 всего было включено 246 пациентов с ALK-положительным НМРЛ, которые получали лечение препаратом Зикадия в дозе 750 мг один раз в день натощак: 163, получавших предшествующую терапию ингибитором ALK, и 83, не получавших ранее терапию ингибитором ALK. У 163 пациентов с ALK-положительным НМРЛ, получавших предшествующую терапию ингибитором ALK, средний возраст составлял 52 года (диапазон: 24–80 лет); 86,5 % пациентов были младше 65 лет, а 54 % были женщины. Большинство пациентов были европеоидной расы (66,3 %) или монголоидной расы (28,8 %). У 93,3 % пациентов была аденокарцинома, а 96,9 % никогда не курили или были курильщиками в прошлом. Все пациенты получали лечение минимум одним видом терапии до включения в исследование и 84,0 % — двумя и более видами.

Исследование A2201 включало 140 пациентов, которые ранее получали цитотоксическую химиотерапию 1–3 линии после лечения кризотинибом и у которых затем наблюдалась прогрессия на фоне лечения кризотинибом. Средний возраст составлял 51 год (диапазон: 29–80 лет); 87,1 % пациентов были младше 65 лет, а 50,0 % были женщины. Большинство пациентов были европеоидной расы (60,0 %) или монголоидной расы (37,9 %). У 92,1 % пациентов была аденокарцинома.

Основные данные по эффективности из обоих исследований обобщены в таблице 6. Итоговые данные по общей выживаемости (ОВ) представлены для исследования A2201. Для исследования X2101 данные по ОВ еще не были подготовлены на момент анализа.

Таблица 6. ALK-положительный распространенный НМРЛ — обзор результатов по эффективности исследований X2101 и A2201

	Исследование X2101 Церитиниб 750 мг N = 163	Исследование A2201 Церитиниб 750 мг N = 140
Продолжительность последующего наблюдения	10,2	14,1
Медианное значение (месяцы) (мин. — макс.)	(0,1-24,1)	(0,1-35,5)

	Исследование X2101 Церитиниб 750 мг N = 163	Исследование A2201 Церитиниб 750 мг N = 140
Общий уровень ответа		
Исследователь (95 % ДИ)	56,4 % (48,5; 64,2)	40,7 % (32,5; 49,3)
BIRC (95 % ДИ)	46,0 % (38,2; 54,0)	35,7 % (27,8; 44,2)
Продолжительность ответа *		
Исследователь (месяцы, 95 % ДИ)	8,3 (6,8; 9,7)	10,6 (7,4; 14,7)
BIRC (месяцы, 95 % ДИ)	8,8 (6,0; 13,1)	12,9 (9,3; 18,4)
Выживаемость прогрессирования	без	
Исследователь (месяцы, 95 % ДИ)	6,9 (5,6; 8,7)	5,8 (5,4; 7,6)
BIRC (месяцы, 95 % ДИ)	7,0 (5,7; 8,7)	7,4 (5,6; 10,9)
Общая выживаемость (месяцы, 95 % ДИ)	16,7 (14,8, НУ)	15,6 (13,6; 24,2)

НУ = не установлено.

Исследование X2101: ответы, оценивавшиеся с помощью RECIST 1.0.

Исследование A2201: ответы, оценивавшиеся с помощью RECIST 1.1.

* Включает только пациентов с подтвержденным CR, PR.

В исследованиях X2101 и A2201 метастазы в головной мозг наблюдались у 60,1 % и 71,4 % пациентов соответственно. ORR, DOR и PFS (по оценке BIRC) для пациентов с метастазами в головной мозг на исходном этапе соответствовали таковым, зарегистрированным для общей популяции данных исследований.

Гистологическая картина опухолей, отличных от аденокарциномы

Для пациентов с ALK-положительным НМРЛ с гистологической картиной опухолей, отличных от аденокарциномы, доступна ограниченная информация.

Пожилые пациенты

Для пожилых пациентов доступны ограниченные данные по эффективности. Для пациентов старше 85 лет данные по эффективности отсутствуют.

Пациенты детского возраста

Европейское агентство по лекарственным средствам сняло обязательство подавать результаты исследований препарата Зикадия во всех подгруппах детской популяции с раком легкого (мелкоклеточного и немелкоклеточного рака) (см. информацию о применении у детей в разделе 4.2).

5.2 Фармакокинетические свойства

Всасывание

Максимальная концентрация в плазме крови (C_{\max}) церитиниба достигалась приблизительно через 4–6 часов после однократного применения внутрь. Абсорбция после перорального применения составляла $\geq 25\%$ на основании процентного содержания метаболита в кале. Абсолютная биодоступность церитиниба не установлена. Системное воздействие церитиниба повышалось при приеме с пищей. Значение площади под кривой «концентрация — время» AUC_{inf} церитиниба было на 58 % и 73 % выше (C_{\max} приблизительно на 43 % и 41 % выше) у здоровых пациентов при одновременном применении однократной дозы церитиниба 500 мг с пищей с низким содержанием жира (содержащей приблизительно 330 килокалорий и 9 грамм жира) и пищей с высоким содержанием жира (содержащей приблизительно 1000 килокалорий и 58 грамм жира) соответственно, в сравнении с применением натощак.

В исследовании оптимизации дозы A2112 (ASCEND-8) при сравнении показателей пациентов, принимающих препарат Зикадия в дозе 450 мг или 600 мг ежедневно во время еды (приблизительно 100 -500 килокалорий и 1,5-15 граммов жира) и в дозе 750 мг ежедневно натощак (доза и режим приема [с пищей или натощак] были изначально утверждены), не было обнаружено клинически значимых различий в системном воздействии церитиниба в равновесном состоянии между группами приема 450 мг с пищей (N = 36) и 750 мг натощак (N = 31); было отмечено лишь небольшое повышение равновесных AUC (90 % ДИ) на 4 % (-13 %, 24 %) и C_{max} (90 % ДИ) на 3 % (-14 %, 22 %). Напротив, равновесные AUC (90 % ДИ) и C_{max} (90 % ДИ) для группы, принимающей 600 мг с пищей (N = 30), повысились на 24 % (3 %, 49 %) и 25 % (4 %, 49 %), соответственно, в сравнении с группой, принимающей 750 мг натощак. Максимальная рекомендуемая доза препарата Зикадия составляет 450 мг (принимать перорально, один раз в день во время еды) (см. раздел 4.2).

После применения внутрь однократной дозы церитиниба его плазменная экспозиция, представленная C_{max} и AUC_{last} , повышалась пропорционально дозе в диапазоне от 50 до 750 мг в условиях приема натощак. Напротив, после ежедневного повторного приема концентрация перед приемом очередной дозы (C_{min}) повышалась в большей степени, чем пропорционально дозе.

Распределение

Связывание церитиниба с белками плазмы крови человека *in vitro* составляет около 97 % вне зависимости от концентрации в диапазоне от 50 нг/мл до 10 000 нг/мл. 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* предполагают, что церитиниб является субстратом Р-гликопротеина (P-gp), но не является субстратом белка резистентности рака молочной железы (breast cancer resistance protein — BCRP) или белка множественной лекарственной резистентности 2 (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 головной мозг/плазма крови (AUC_{inf}) около 15 %. Отсутствуют данные по соотношению экспозиции головной мозг/плазма крови у человека.

Биотрансформация

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

После приема внутрь натощак однократной дозы 750 мг церитиниб являлся основным циркулирующим компонентом в плазме крови 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, 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.

Выведение

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. 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. 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). Это позволяет предположить, что церитиниб демонстрирует нелинейность фармакокинетики с течением времени.

Основным путем выведения церитиниба и его метаболитов является выведение с калом. При этом количество неизмененного церитиниба составляет около 68 % от принятой внутрь дозы. Только 1,3 % принятой внутрь дозы выводится почками.

Особые популяции

Пациенты с нарушением функции печени

Влияние нарушения функции печени на фармакокинетику однократной дозы церитиниба (прием 750 мг натощак) оценивали у пациентов с легкой (класс А по Чайлд-Пью; N = 8), умеренной (класс В по Чайлд-Пью; N = 7) или тяжелой (класс С по Чайлд-Пью; N = 7) печеночной недостаточностью и у 8 здоровых людей с нормальной функцией печени. Среднее геометрическое AUC_{inf} (несвязанного AUC_{inf}) церитиниба было увеличено на 18% (35%) и на 2% (22%) у пациентов с легкой и умеренной печеночной недостаточностью, соответственно, по сравнению с участниками исследования с нормальной функцией печени.

Среднее геометрическое AUC_{inf} (несвязанного AUC_{inf}) церитиниба было увеличено на 66% (108%) у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью по сравнению с участниками исследования с нормальной функцией печени (см. раздел 4.2). Специальное фармакокинетическое исследование у пациентов с нарушением функции печени, находящихся в стабильном состоянии, не проводилось.

Пациенты с нарушением функции почек

Специальное фармакокинетическое исследование у пациентов с нарушением функции почек не проводилось. Доступные данные свидетельствуют о незначительном выведении церитиниба почками (1,3 % от однократной принимаемой 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) было выявлено, что во всех группах были продемонстрированы сходные значения экспозиции церитиниба. Таким образом, у пациентов с нарушением функции почек легкой и средней степени тяжести коррекции дозы не требуется. Пациенты с нарушением функции почек тяжелой степени (КК < 30 мл/мин) не были включены в клинические исследования препарата Зикадия (см. раздел 4.2).

Влияние возраста, пола и расы

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

Кардиоэлектрофизиология

Потенциал удлинения интервала QT для церитиниба оценивался в семи клинических исследованиях препарата Зикадия. Для оценки влияния церитиниба на интервал QT у 925 пациентов, получавших лечение препаратом Зикадия в дозе 750 мг один раз в день натощак, были собраны последовательные записи электрокардиограммы (ЭКГ) после приема однократной дозы 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 более чем на 60 мсек от исходного значения. Анализ средних значений интервала QTc, проведенный на основании данных клинического исследования A2301, показал, что при средней равновесной концентрации на фоне применения препарата Зикадия в дозе 750 мг натошак верхняя граница увеличения длительности интервала QTc составляет 15,3 мсек от исходного значения при двустороннем доверительном интервале 90 % (ДИ). Фармакокинетический анализ позволяет предположить, что церитиниб может вызывать зависимое от концентрации удлинение интервала QTc (см. раздел 4.4).

5.3 Данные доклинической безопасности

Фармакологические исследования по оценке безопасности показали: церитиниб не влияет на жизненно важные функции дыхательной и центральной нервной систем. Данные *in vitro* показывают, что IC50, при которой проявляется ингибирующее влияние церитиниба на калиевый канал hERG, составляет 0,4 мкМ. Телеметрическое исследование *in vivo* у обезьян продемонстрировало удлинение интервала QT у 1 из 4 животных после введения им максимальной дозы церитиниба. В исследованиях ЭКГ у обезьян через 4 или 13 недель введения доз церитиниба не наблюдалось удлинение интервала QT или отклонение от нормы на ЭКГ.

Микроядерный тест на клетках линии ТК6 был положительным. В других исследованиях генотоксичности церитиниба *in vitro* и *in vivo* признаки мутагенности или кластогенности отсутствовали. Поэтому наличие генотоксического риска для человека не предполагается.

Исследования церитиниба на предмет канцерогенности не проводились.

Исследования репродуктивной токсичности (т.е. исследования эмбрионального развития), проводимые у беременных крыс и кроликов, не выявили фетотоксического или тератогенного эффекта после введения церитиниба в период органогенеза; тем не менее содержание лекарственного вещества в плазме крови материнского организма было ниже уровня, наблюдаемого при приеме рекомендованной дозы для человека. Официальные доклинические исследования потенциального влияния церитиниба на репродуктивную систему не проводились.

Основным токсическим проявлением, связанным с введением церитиниба, у крыс и обезьян было воспаление внепеченочных желчных протоков, которое сопровождалось повышением количества нейтрофилов в периферической крови. Смешанное воспаление внепеченочных желчных протоков клеточного/нейтрофильного типа переходило на поджелудочную железу и/или двенадцатиперстную кишку при введении более высоких доз. Токсическое проявление со стороны желудочно-кишечного тракта наблюдалось у обоих видов и сопровождалось уменьшением массы тела, снижением приема пищи, рвотой (у обезьян), диареей и, при введении высоких доз, гистопатологическими поражениями, включая эрозию, воспаление слизистой оболочки и наличие пенистых макрофагов в криптах и подслизистой оболочке двенадцатиперстной кишки. Поражение печени также наблюдалось у обоих видов при уровне воздействия, близком к клиническому при приеме рекомендованной дозы для человека и включало в себя минимальное повышение печеночных трансаминаз у нескольких животных и вакуолизацию эпителия внутрипеченочных желчных протоков. Альвеолярные пенистые макрофаги (подтвержденный фосфолипидоз) наблюдались в легких у крыс, но отсутствовали у обезьян. В лимфоузлах у крыс и обезьян обнаруживались скопления макрофагов. Функция органов-мишеней восстановилась частично или полностью.

Влияние на щитовидную железу наблюдалось как у крыс (небольшое повышение концентраций тиреотропного гормона и трийодтиронина/тироксина Т3/Т4 без корреляции на микроскопическом уровне), так и у обезьян (снижение уровня коллоида у самцов в четырехнедельном исследовании, а также диффузная гиперплазия фолликулов и повышение концентраций тиреотропного гормона у одной обезьяны при введении

высоких доз в 13-недельном исследовании). Поскольку эти эффекты в доклинических исследованиях были незначительными, непостоянными и неоднородными, неясно, имеется ли связь между приемом церитиниба и изменениями в щитовидной железе у животных.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1 Перечень вспомогательных веществ

Содержимое капсулы:

Целлюлоза микрокристаллическая

Гидроксипропилцеллюлоза низкозамещенная

Натрия крахмала гликолят (тип А)

Магния стеарат

Кремния диоксид коллоидный безводный

Корпус капсулы:

Желатин

Титана диоксид (Е 171)

Черные чернила

Крышечка капсулы:

Желатин

Титана диоксид (Е 171)

Индигодин синий 2 (Е 132)

Черные чернила

Состав чернил черных:

Шеллак глазурь 45 %

Железа оксид черный (Е 172)

Пропиленгликоль

Аммония гидроксид 28 %.

6.2 Несовместимость

Неприменимо.

6.3 Срок годности

3 года

Не применять по истечении срока годности.

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

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

Хранить в недоступном для детей месте!

6.5 Форма выпуска и упаковка

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

По 5 контурных упаковок вместе с инструкцией по медицинскому применению на казахском и русском языках помещают в пачку из картона. По 3 пачки в мультиупаковке.

6.6 Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним

Все неиспользованные остатки лекарственного препарата или отходы необходимо утилизировать в соответствии с местными требованиями.

6.7 Условия отпуска из аптек

По рецепту

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Швейцария

Новартис Фарма АГ, Лихтштрассе 35, 4056 Базель

тел.: (727) 258-24-47

факс: (727) 244-26-51

e-mail: drugsafety.cis@novartis.com

7.1. ПРЕДСТАВИТЕЛЬ ДЕРЖАТЕЛЯ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Претензии потребителей направлять по адресу:

Республика Казахстан

Филиал Компании Новартис Фарма Сервисэз АГ в Республике Казахстан

050022 г. Алматы, ул. Курмангазы, 95

тел.: (727) 258-24-47

факс: (727) 244-26-51

e-mail: drugsafety.cis@novartis.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

РК-ЛС-5№022282

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата регистрации: 15.12.2016

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата доступна на официальном сайте <http://www.ndda.kz>