Инструкция по применению
Зикадия капсулы 150 мг 90 шт

Характеристики



Форма выпуска: Капсулы
Страна: Швейцария
Производитель: Новартис Фарма
Порядок отпуска: по рецепту
Действующее вещество: Цеританиб
Количество в упаковке: 90
Дозировка действующего вещества: 150 мг

Описание

Твердые желатиновые капсулы № 00 с синей непрозрачной крышечкой и белым непрозрачным корпусом. На крышечке черным цветом нанесена радиальная маркировка «LDK 150MG», на корпусе - черным цветом радиальная маркировка «NVR». Содержимое капсул: порошок белого или почти белого цвета.

Действующее вещество

Цеританиб

Состав

1 капсула содержит: действующее вещество: цеританиб - 150,00 мг, вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая, гипролоза, карбоксиметилкрахмал натрия, магния стеарат, кремния диоксид коллоидный, Оболочка капсулы: желатин, титана диоксид (Е171), индигокармин (Е132), чернила черные. В состав чернил черных входит: шеллак, краситель железа оксид черный (Е 172), пропиленгликоль, аммиак водный.

Форма выпуска

Капсулы

Фармакокинетика

Всасывание Максимальная концентрация в плазме крови (Cmax) цеританиба

достигалась приблизительно через 4-6 часов после применения внутрь. Всасывание после применения внутрь оценивалась как >25% на основании процентного содержания метаболита в кале. Абсолютная биодоступность церитиниба не установлена. Системная экспозиция церитиниба повышается при приеме с пищей. Значение площади под кривой «концентрация-время» (AUC) AUCinf церитиниба было на 58% и 73% выше (Cmax приблизительно на 43% и 41% выше) при одновременном применении с пищей с низким и высоким содержанием жира соответственно. По данным клинического исследования с участием пациентов, принимающих церитиниб в суточной дозе 450 мг или 600 мг с пищей (приблизительно 100-500 калорий и 1,5-15 г жира), и пациентов, принимающих церитиниб в суточной дозе 750 мг натощак, сравнение системной экспозиции в равновесном состоянии продемонстрировало схожие показатели для групп пациентов (N=36), принимающих церитиниб в дозе 450 мг с пищей, и пациентов (N=31), принимающих церитиниб в дозе 750 мг натощак. Отмечалось незначительное снижение показателей AUC (Доверительный Интервал [ДИ] 90%) на 4% (-13%, 24%) и Cmax (90% ДИ) на 3% (-14%, 22%). В тоже время, показатели AUC (90% ДИ) и Cmax (90% ДИ) в группе пациентов (N=30), принимающих церитиниб в дозе 600 мг с пищей, снизились на 24% (3%, 49%) и 25%) (4%, 49%) соответственно в сравнении с группой пациентов, принимающих церитиниб в дозе 750 мг натощак. Применение церитиниба в суточной дозе > 600 мг с пищей приводит к большей системной экспозиции, чем применение церитиниба в суточной дозе 750 мг натощак, что может привести к росту нежелательных лекарственных реакций (НЛР). После применения внутрь однократной дозы церитиниба его плазменная экспозиция, представленная Cmax и AUClast, повышалась пропорционально дозе в диапазоне от 50 до 750 мг. Напротив, после ежедневного повторного приема концентрация перед приемом очередной дозы (Cmin) повышалась в большей степени, чем пропорционально дозе. Распределение Связь с белками плазмы крови человека in vitro имеет дозозависимый характер от 50 нг/мл до 10000 нг/мл и составляет около 97%. Кроме того, церитиниб более предпочтительно распределяется в эритроцитах, по сравнению с плазмой крови, со средним соотношением in vitro кровь/плазма 1,35. In vitro исследования подтверждают, что церитиниб является субстратом Р-гликопротеина (Р-ГП), но не является субстратом белка резистентности рака молочной железы (breast cancer resistance protein - BCRP) или белка множественной лекарственной резистентности 2 (multi-resistance protein 2 - MRP2). Кажущаяся пассивная проницаемость для церетиниба in vitro была определена как низкая. У крыс церитиниб проникал через интактный гематоэнцефалический барьер с соотношением AUCmf головной мозг/плазма крови около 15%. Отсутствуют данные по соотношению экспозиции головной мозг/плазма крови у человека. Метаболизм Invitroисследования демонстрируют, что изофермент CYP3A является основным изоферментом, вовлеченным в метаболический клиренс церитиниба. После приема внутрь

однократной дозы 750 мг церитиниб является основным циркулирующим компонентом в плазме крови у человека. В общей сложности было обнаружено 11 метаболитов, циркулирующих в плазме крови, средний вклад в радиоактивность по AUC которых составил 500 мсек было выявлено у 12 пациентов (1,3%). У 58 пациентов (6,3%) отмечалось удлинение интервала QTc на >60 мсек от исходного значения. Анализ среднего значения данных интервала QTc при средней равновесной концентрации по результатам клинического исследования III фазы показал, что на фоне применения церитиниба в дозе 750 мг верхняя граница увеличения длительности интервала QTc составляет 15,3 мсек (при двустороннем 90% доверительном интервале (ДИ)). Фармакокинетический/фармакодинамический анализ позволяет предположить, что церитиниб может вызывать дозозависимое удлинение интервала QTc.

Показания

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

Способ применения и дозы

Способ применения и режим дозирования конкретного препарата зависят от его формы выпуска и других факторов. Оптимальный режим дозирования определяет врач. Следует строго соблюдать соответствие используемой лекарственной формы конкретного препарата показаниям к применению и режиму дозирования. Для приема внутрь. Биодоступность церитиниба повышается при одновременном приеме препарата с пищей. Рекомендуемая доза - 450 мг 1 раз/сут. Максимальная доза составляет 450 мг/сут. Лечение следует продолжать пока наблюдается клинический эффект. При развитии побочных реакций требуется коррекция дозы.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к церитинибу или любому из вспомогательных веществ препарата. Детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не доказана). Беременность и период грудного вскармливания.

Применение при беременности и кормлении грудью

Пациентки с сохраненным репродуктивным потенциалом Пациенткам с сохраненным репродуктивным потенциалом рекомендуется использовать надежные методы контрацепции во время лечения препаратом Зикадия® и в течение 3 месяцев после прекращения лечения. Беременность Отсутствуют данные по применению препарата Зикадия® у беременных женщин. Исследования репродуктивной токсичности (в т.ч. исследования влияния на эмбриофетальное развитие) у животных показали отсутствие фетотоксического или тератогенного действия церитиниба в период органогенеза, однако экспозиция церитиниба в плазме крови матери была несколько ниже экспозиции, наблюдаемой при применении у пациенток вне беременности в дозе 750 мг в клинических исследованиях. Потенциальный риск у человека неизвестен. Период грудного вскармливания Неизвестно, выделяется ли церитиниб с грудным молоком. Поскольку многие лекарственные препараты проникают в грудное молоко у человека и вследствие возможного развития серьезных нежелательных лекарственных реакций у новорожденных детей/младенцев, находящихся на грудном вскармливании, следует отказаться от грудного вскармливания, либо воздержаться от лечения препаратом Зикадия®, принимая во внимание значимость его применения для матери. Фертильность Потенциальное влияние препарата Зикадия® на фертильность мужчин и женщин неизвестно.

Побочные действия

НЛР, описанные ниже, отражают применение препарата Зикадия® у 925 пациентов с ALK- положительным распространенным НМРЛ в стартовой дозе 750 мг внутрь один раз в день по данным 7 клинических исследований, включая 2 рандомизированных, активно контролируемых, III фазы. Средняя длительность лечения препаратом Зикадия® составила 44,9 недель (от 0,1 до 200,1 недель). Необходимость снижения дозы препарата возникла у 62,2% пациентов, а во временном прерывании терапии - у 74,8% пациентов. Частота нежелательных явлений (НЯ), потребовавших отмены препарата, составила 12,1%. Среди НЯ, приводивших к отмене препарата, чаще всего (>0,5%) отмечались пневмония (0,6%) и дыхательная недостаточность (0,6%). Следующие НЛР отмечались с частотой ^10%: диарея, тошнота, рвота, отклонение лабораторных показателей функции печени от нормы, повышенная утомляемость, боль в животе, снижение аппетита, снижение массы тела, запор, повышение концентрации креатинина в крови, кожная сыпь, анемия, эзофагеальные нарушения. Тяжелые НЛР (3-4 степени тяжести) с частотой >5%: отклонение лабораторных показателей функции печени от нормы, повышенная утомляемость, рвота, гипергликемия, тошнота, диарея. Ниже представлены НЛР, возникавшие при применении препарата Зикадия® в рекомендуемой дозе 750 мг в 7 клинических

исследованиях (N=925). НЛР перечислены в соответствии с системно-органным классом медицинского словаря для нормативно-правовой деятельности MedDRA. В пределах каждого системно-органного класса НЛР распределены по частоте возникновения в порядке уменьшения частоты. Для оценки частоты использованы следующие критерии: очень часто (≥ 1/10), часто (от ≥ 1/100 до <1/10), нечасто (от ≥ 1 /1000 до <1/100), редко (от ≥ 1/10000 до <1/1000), очень редко (<1/10000), частота неизвестна (не может быть оценена по имеющимся данным). Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: очень часто - анемия, часто - анемия (3-4 степени тяжести). Нарушения со стороны обмена веществ и питания: очень часто - снижение аппетита, часто - гипергликемия, гипофосфатемия, снижение аппетита (3-4 степени тяжести). Нарушения со стороны органа зрения: часто - нарушение зрения1. Нарушения со стороны сердца: часто - перикардит2, брадикардия3. Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: часто - пневмонит4. Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: очень часто - диарея, тошнота, рвота, боль в животе3, запор, эзофагеальные нарушения6, часто - диарея (3-4 степени тяжести), тошнота (3-4 степени тяжести), рвота (3-4 степени тяжести), боль в животе5 (3-4 степени тяжести), нечасто - панкреатит, запор (3-4 степени тяжести), эзофагеальные нарушения6 (3-4 степени тяжести). Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: часто - отклонения биохимических показателей функции печени от нормы7, гепатотоксичность8, нечасто - гепатотоксичность8 (3-4 степени тяжести). Нарушения со стороны колеи и подкожных тканей: очень часто - кожная сыпь9, нечасто - кожная сыпь9 (3-4 степени тяжести). Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: часто - почечная недостаточность10, нарушение функции почек11, нечасто - почечная недостаточность10 (3-4 степени тяжести), нарушение функции почек11 (3-4 степени тяжести). Общие расстройства и нарушения в месте введения: очень часто - повышенная утомляемость12, часто - повышенная утомляемость12 (3-4 степени тяжести). Лабораторные и инструментальные показатели: очень часто - отклонение лабораторных показателей функции печени от нормы13, снижение массы тела, повышение концентрации креатинина, часто - снижение массы тела (3-4 степени тяжести), удлинение интервала QT на ЭКГ, повышение активности липазы, повышение активности амилазы, нечасто -повышение концентрации креатинина (3-4 степени тяжести). Включая случаи в пределах групповых терминов: 1 - Нарушение зрения (ухудшение зрения, нечеткость зрения, фотопсия, плавающие помутнения стекловидного тела, снижение остроты зрения, нарушение аккомодации, пресбиопия) 2 - Перикардит (выпот в полость перикарда, перикардит) 3 - Брадикардия (брадикардия, синусовая брадикардия) 4 - Пневмонит (интерстициальная болезнь легких, пневмонит) 5 - Боль в животе (боль в животе, боль в верхнем отделе живота, дискомфорт в животе, дискомфорт в эпигастральной области) 6 - Эзофагеальные

нарушения (диспепсия, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, дисфагия) 7 - Отклонения биохимических показателей функции печени от нормы (нарушение функции печени, повышение концентрации билирубина в сыворотке крови) 8 - Гепатотоксичность (лекарственное поражение печени, холестатический гепатит, гепатоцеллюлярное поражение печени, гепатотоксичность) 9 - Кожная сыпь (сыпь, акнеформный дерматит, макуло-папулезная сыпь) 10 - Почечная недостаточность (острое повреждение почек, почечная недостаточность) 11 - Нарушение функции почек (азотемия, нарушение функции почек) 12 - Повышенная утомляемость (повышенная утомляемость, астения) 13 - Отклонение лабораторных показателей функции печени от нормы (повышение активности АЛТ, АСТ, гамма-глутамилтрансферазы, концентрации билирубина в крови, активности «печеночных» трансаминаз, активности «печеночных» ферментов, отклонения биохимических показателей функции печени от нормы, повышение биохимических показателей функции печени, повышение активности щелочной фосфатазы) НЛР со стороны ЖКТ Сравнение частоты возникновения НЛР со стороны ЖКТ (диарея, тошнота и рвота всех степеней тяжести) в клиническом исследовании при применении препарата Зикадия® с пищей в суточной дозе 450 мг или 600 мг (N=44, N=46) и в суточной дозе 750 мг натощак (N=45) продемонстрировало снижение частоты перечисленных НЛР в группе пациентов, применяющих препарат Зикадия® с пищей в суточной дозе 450 мг (47,7%, 45,5% и 22,7% соответственно). В группе пациентов, получавших препарат Зикадия® в суточной дозе 750 мг натощак, отмечалось развитие НЛР (диарея, тошнота и рвота) с частотой 64,4%, 62,2% и 42,2% соответственно. НЛР 1 степени тяжести (диарея, тошнота и рвота) возникали с частотой 43,2%, 29,5% и 18,2% соответственно у пациентов, получавших препарат Зикадия® с пищей в дозе 450 мг, и с частотой 51,1%, 40,0% и 33,3% соответственно у пациентов, получавших препарат Зикадия® в дозе 750 мг натощак. НЛР 2 степени тяжести (диарея, тошнота и рвота) возникали с частотой 4,5 %, 15,9% и 4,5% соответственно у пациентов, получавших препарат Зикадия® с пищей в дозе 450 мг, и с частотой 13,3%, 15,6% и 2,2% соответственно у пациентов, получавших препарат Зикадия® в дозе 750 мг натощак. Не отмечалось случаев возникновения НЛР 3 или 4 степени тяжести (диарея, тошнота и рвота) у пациентов, получавших препарат Зикадия® с пищей в дозе 450 мг, в то время как у пациентов, получавших препарат Зикадия® в дозе 750 мг натощак частота возникновения составляла 0%, 6,7% и 6,7% соответственно. Общий профиль безопасности препарата Зикадия® по результатам данного клинического исследования соответствовал установленному. Пациенты в возрасте 65 лет и старше 168 пациентов (18,2%) из 925 в возрасте 65 лет и старше принимали препарат Зикадия® в 7 клинических исследованиях. Профиль безопасности препарата у пациентов в возрасте 65 лет и старше был сходным с таковым у пациентов младше 65 лет. Отсутствуют данные по безопасности применения препарата у пациентов старше

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

Передозировка

О случаях передозировки препаратом у человека не сообщалось. В случае передозировки показана поддерживающая и симптоматическая терапия.

Взаимодействие с другими препаратами

Лекарственные средства, которые могут повышать концентрацию церитиниба в плазме крови У здоровых добровольцев одновременное однократное применение 450 мг церитиниба с кетоконазолом (200 мг 2 раза в день в течение 14 дней), мощного ингибитора изофермента CYP3A/P-ГП, приводило к 2,9 и 1,2-кратному повышению AUCinr и Cmax церитиниба соответственно по сравнению с применением церитиниба в 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 в монотерапии. При невозможности избежать одновременного применения с мощными ингибиторами изофермента CYP3A, включая, но не ограничиваясь такими лекарственными средствами как ритонавир, саквинавир, телитромицин, кетоконазол, итраконазол, вориконазол, позаконазол и нефазодон, дозу церитиниба следует снизить примерно на одну треть, округлив её до ближайшей, кратной 150 мг. При прекращении применения мощного ингибитора изофермента CYP3A, дозу церитиниба следует вернуть к исходной, применявшейся до начала применения мощного ингибитора изофермента CYP3A. Основываясь на данных in vitro, церитиниб является субстратом переносчика Р-ГП. В случае применения церитиниба с лекарственными средствами, ингибирующими Р-ГП, возможно повышение концентрации церитиниба. Необходимо соблюдать осторожность при одновременном применении с ингибиторами Р-ГП и тщательно отслеживать развитие НЛР. Лекарственные средства, которые могут снижать концентрацию церитиниба в плазме крови У здоровых добровольцев одновременное однократное применение 750 мг церитиниба с рифампицином (600 мг в день в течение 14 дней), мощным индуктором изофермента CYP3A/P-rn, приводило к 70% и 44% снижению AUCinf и Cmax церитиниба соответственно по сравнению с применением церитиниба в монотерапии. Одновременное применение церитиниба с мощными индукторами изофермента CYP3A/P-ГП снижает плазменную концентрацию церитиниба. Следует избегать одновременного приема с мощными индукторами изофермента CYP3A, включая, но не ограничиваясь такими лекарственными средствами как карбамазепин,

фенобарбитал, фенитоин, рифабутин, рифампицин, зверобой продырявленный (Hypericum perforatum). Необходимо соблюдать осторожность при одновременном применении с индукторами Р-ГП. Лекарственные средства, концентрацию которых может изменять церитиниб 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. Cmax церитиниба в равновесном состоянии при его применении в рекомендуемой дозе 750 мг ежедневно может превышать константу ингибирования для изоферментов CYP3A и CYP2C9, что позволяет предположить способность церитиниба ингибировать клиренс других лекарственных средств, в клинически значимых концентрациях метаболизирующихся этими изоферментами. Может потребоваться снижение дозы лекарственных средств, метаболизирующихся преимущественно изоферментами CYP3A и CYP2C9. Следует избегать одновременного применения церитиниба с известными субстратами изофермента CYP3A с узким терапевтическим индексом (в т.ч. астемизол, цизаприд, циклоспорин, эрготамин, фентанил, пимозид, хинидин, такролимус, алфентанил и сиролимус) и известными субстратами изофермента CYP2C9 с узким терапевтическим индексом (в т.ч. фенитоин и варфарин). Основываясь на данных in vitro, церитиниб также ингибирует изоферменты CYP2A6 и CYP2E1 в клинически значимых концентрациях, поэтому церитиниб потенциально может повышать концентрацию в плазме одновременно применяемых лекарственных средств, которые метаболизируются преимущественно этими изоферментами. Необходимо соблюдать осторожность при одновременном применении с лекарственными средствами, являющимися субстратами изоферментов CYP2A6 и CYP2E1 и тщательно контролировать возникновение НЛР. Эффективность контрацептивных средств, принимаемых внутрь, может быть снижена при одновременном применении с церитинибом. Лекарственные средства, являющиеся субстратами переносчиков Основываясь на данных in vitro, церитиниб не ингибирует 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. Также, основываясь на данных in vitro, предполагается, что в клинически значимых концентрациях церитиниб может ингибировать BCRP и Р-ГП в стенке кишечника. В связи с тем, что церитиниб потенциально может повышать концентрацию в плазме крови лекарственных средств, являющихся субстратами BCRP и Р-ГП, следует соблюдать осторожность при одновременном применении лекарственных средств, являющимися субстратами BCRP (розувастатин, топотекан,

сульфасалазин) и Р-ГП (дигоксин, дабигатран, колхицин, правастатин), и тщательно контролировать возникновение НЛР. Фармакодинамическое взаимодействие В клинических исследованиях у пациентов, принимавших препарат Зикадия®, наблюдались случаи удлинения интервала QTc, поэтому следует соблюдать осторожность при применении препарата у пациентов с удлинением интервала QT, в том числе в анамнезе, или предрасположенностью к удлинению интервала QT, а также у пациентов, принимающих антиаритмические препараты класса I (хинидин, прокаинамид, дизопирамид) или класса III (амиодарон, соталол, дофетилид, ибутилид) или другие препараты, удлиняющие интервал QT, такие как астемизол, домперидон, дроперидол, хлорохин, галофантрин, кларитромицин, галоперидол, метадон, цизаприд и моксифлоксацин. Следует тщательно контролировать продолжительность интервала QT у пациентов данной категории. Лекарственные средства, влияющие на уровень pH желудочного сока Лекарственные средства, уменьшающие кислотность желудочного сока (например, ингибиторы протонного насоса, блокаторы Н2 - гистаминовых рецепторов, антацидные средства) могут изменять растворимость цсритиниба и снижать его биодоступность, т.к. отмечалась зависимость растворимости от уровня pH, при этом происходит уменьшение растворимости церитиниба с увеличением pH in vitro. В клиническом исследовании лекарственного взаимодействия у здоровых добровольцев (N=22) при одновременном применении 750 мг церитиниба однократно и эзомепразола (ингибитора протонного насоса) в дозе 40 мг ежедневно в течение 6 дней отмечалось снижение экспозиции церитиниба (AUCinf и Cmax снижались до 76% и 79%, соответственно). Однако одновременное применение 750 мг церитиниба однократно с ингибитором протонного насоса в течение 6 дней в подгруппе пациентов клинического исследования предполагает меньшее влияние на экспозицию церитиниба в сравнении со здоровыми добровольцами. Так, было отмечено снижение AUC (90% ДИ) на 30% (0%, 52%) и Cmax (90% ДИ) на 25% (5%, 41%). При этом не отмечено клинически значимого влияния на экспозицию церитиниба в равновесном состоянии при его приеме один раз в сутки. Это также подтверждает анализ в подгруппах, основанный на данных трех клинических исследований (N>400) с участием пациентов как получавших ингибиторы протонного насоса, так и не получавших, продемонстрировавший схожую экспозицию в равновесном состоянии, а также клиническую эффективность и безопасность. Взаимодействие с пищей/напитками Биодоступность церитиниба повышается при одновременном приеме препарата с пищей в зависимости от жирности употребляемых продуктов. Церитиниб следует принимать натощак. Следует воздержаться от приема пищи по крайней мере за 2 часа до и в течение 1 часа после приема препарата Зикадия®. Для пациентов с признаками НЛР со стороны ЖКТ следует рассмотреть возможность снижения дозы препарата Зикадия® при приеме с пищей. Следует предупредить пациента о необходимости избегать употребления

грейпфрута или грейпфрутового сока, поскольку вследствие ингибирования активности изофермента CYP3A в стенке кишечника, возможно повышение биодоступности церитиниба.

Особые указания

Гепатотоксичность В клинических исследованиях у 1,1% пациентов, принимавших препарат Зикадия®, наблюдались случаи развития гепатотоксичности. Повышение активности АЛТ и АСТ тяжелой степени (3-й и 4-й степени тяжести) наблюдалось у 25% пациентов, принимавших препарат Зикадия®. По данным клинических исследований у 500 мсек было выявлено у 12 пациентов (1,3%), у 6 из которых отмечалось увеличение интервала QTc >450 мсек от исходного значения. У 58 пациентов (6,3%) отмечалось удлинение интервала QTc на >60 мсек от исходного значения. Фармакокинетический/фармакодинамический анализ позволяет предположить, что церитиниб вызывает дозозависимое удлинение интервала QTc. Следует избегать применения препарата Зикадия® у пациентов с синдромом врожденного удлинения QT, а также соблюдать осторожность при применении препарата у пациентов с удлинением интервала QT, в том числе в анамнезе, или предрасположенностью к удлинению интервала QT, хронической сердечной недостаточностью, брадиаритмией, нарушениями водно-электролитного баланса, а также у пациентов, принимающих антиаритмические и другие препараты, удлиняющие интервал QT. Рекомендуется проводить периодический контроль ЭКГ и содержания электролитов (например, калия) у пациентов данной категории. По клиническим показаниям при возникновении у рвоты, диареи, дегидратации или нарушений функции почек следует проводить коррекцию водно-электролитного баланса. Следует прекратить применение препарата Зикадия® при удлинении интервала QTc >500 мсек или более чем на 60 мсек от исходного значения, а также при развитии желудочковой тахикардии типа «пируэт» или полиморфной желудочковой аритмии или при наличии симптомов/признаков развития аритмии тяжелой степени. Необходимо временно прекратить применение препарата Зикадия® у пациентов с удлинением интервала QTc >500 мсек до восстановления исходных значений или до уменьшения длины интервала QTc <481 мсек по данным по крайней мере двух ЭКГ, а затем возобновить применение препарата Зикадия® в дозе, сниженной на 150 мг. Брадикардия В клинических исследованиях у пациентов, принимавших препарат Зикадия®, наблюдались случаи развития брадикардии. Следует по возможности избегать одновременного применения препарата Зикадия® и других препаратов, способных вызывать брадикардию (в том числе бета-адреноблокаторы, недигидропиридиновые блокаторы «медленных» кальциевых каналов, клонидин, дигоксин). Необходимо регулярно контролировать ЧСС и

артериальное давление (АД). При возникновении симптомов брадикардии (не являющейся жизнеугрожающей) необходимо временно прекратить применение препарата Зикадия® до их исчезновения или до восстановления ЧСС до 60 уд/мин и более, оценить влияние одновременно применяемых препаратов, способных вызывать брадикардию, и при необходимости снизить дозу препарата Зикадия®. Следует прекратить применение препарата Зикадия® в случае развития жизнеугрожающей брадикардии, если влияние других препаратов на развитие брадикардии не установлено, однако если установлено влияние других одновременно применяемых препаратов на развитие брадикардии, необходимо временно прекратить применение препарата Зикадия® до исчезновения симптомов брадикардии или до достижения ЧСС 60 уд/мин и более, и после коррекции дозы одновременно применяемых препаратов или после их отмены, возобновить лечение препаратом Зикадия® в дозе, сниженной на 300 мг, с более частым контролем состояния. Желудочно-кишечная токсичность В клинических исследованиях при применении препарата Зикадия® очень часто отмечалось возникновение диареи, тошноты и рвоты. У 12,5% пациентов отмечалось возникновение тяжелой (3-й и 4-й степени тяжести) диареи, тошноты и рвоты. Необходимо контролировать состояние пациента и при необходимости применять стандартные лечебные мероприятия, включая противодиарейные, противорвотные средства, а также инфузионную терапию. При необходимости следует временно прекратить применение или снизить дозу препарата Зикадия®, для приема с пищей. Если рвота возникла во время приема очередной дозы препарата, не следует принимать дополнительную дозу препарата, а следующую дозу принять в соответствии с предписанием. Гипергликемия В клинических исследованиях менее чем у 10% пациентов, принимавших препарат Зикадия®, отмечались случаи развития гипергликемии (любой степени тяжести). У 5,4% пациентов отмечалось развитие гипергликемии 3-й и 4-й степени тяжести. Риск развития гипергликемии выше у пациентов с сахарным диабетом и/или принимающих глюкокортикостероиды. Следует контролировать концентрацию глюкозы в сыворотке крови натощак до начала терапии препаратом Зикадия®, а также периодически в процессе лечения по клиническим показаниям. При необходимости следует начать или скорректировать гипогликемическую терапию. Повышение активности липазы и /или амилазы В клинических исследованиях у пациентов, получавших препарат, зарегистрированы случаи увеличения активности липазы и/или амилазы. Следует контролировать активность липазы и амилазы до и во время терапии препаратом Зикадия® соответствии с клиническими показаниями (см. Способ применения и дозы). Влияние на способность управлять транспортными средствами и/или механизмами Препарат Зикадия® оказывает незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами и/или механизмами. Учитывая возможность развития некоторых НЛР при применении препарата Зикадия® (повышенная утомляемость,

нарушения зрения), пациентам следует соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и/или механизмами.

Срок хранения после открытия

2 года. Препарат не применять по истечении срока годности.

Условия хранения

При температуре не выше 30 °С. Хранить в недоступном для детей месте.