

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Zykadia 150 mg твърди капсули

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка твърда капсула съдържа 150 mg церитиниб (ceritinib).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Твърда капсула

Капсула с бяло непрозрачно тяло и синьо непрозрачно капаче, размер 00 (приблизителна дължина: 23,3 mm), с отпечатано "LDK 150MG" върху капачето и "NVR" върху тялото, съдържаща бял до почти бял прах.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Zykadia като монотерапия е показан за лечение от първа линия на възрастни пациенти с анапластичен лимфом киназа (ALK)-положителен авансирал недребноклетъчен рак на белия дроб (NSCLC).

Zykadia като монотерапия е показан за лечение на възрастни пациенти с анапластичен лимфом киназа (ALK)-положителен авансирал недребноклетъчен рак на белия дроб (NSCLC), при които е проведено лечение с кризотиниб.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с церитиниб трябва да бъде започнато и проследявано от лекар с опит в употребата на противоракови лекарствени продукти.

Изследване за ALK

За избора на пациенти с ALK-положителен NSCLC е необходим точен и валидиран метод за изследване на ALK (вж. точка 5.1).

Наличието на ALK-положителен NSCLC трябва да бъде установено преди започване на лечението с церитиниб. Оценката за наличие на ALK-положителен NSCLC трябва да бъде правена от лаборатории, специализирани в специфичната технология, която се използва.

Дозировка

Препоръчителната доза церитиниб е 450 mg, приети перорално веднъж дневно с храна, по едно и също време всеки ден.

Максималната препоръчителна доза с храна е 450 mg, приети перорално веднъж дневно. Лечението трябва да продължи, докато се наблюдава клинична полза от него.

Ако се пропусне доза, пациентът трябва да приеме пропуснатата доза, освен ако приемът на следващата доза не е в рамките на 12 часа.

Ако в хода на лечението настъпи повръщане, пациентът не трябва да приема допълнителна доза, а трябва да продължи със следващата доза по схемата.

Приемът на церитиниб трябва да се преустанови при пациенти, които не понасят доза от 150 mg дневно, приети с храна.

Коригиране на дозата поради нежелани реакции

Може да се наложи временно прекъсване и/или понижаване на дозата на церитиниб въз основа на индивидуалната безопасност и поносимост. Ако е необходимо понижаване на дозата поради нежелана реакция (НЛР), която не е описана в Таблица 1, то това трябва да стане на стъпки по 150 mg дневно. Трябва да се има предвид ранното разпознаване и овладяване на НЛР със стандартни поддържащи мерки.

При пациентите, лекувани с церитиниб 450 mg, приети с храна, 24,1% от пациентите имат нежелана реакция, изискваща поне еднократно понижаване на дозата, а 55,6% от пациентите имат нежелана реакция, изискваща поне еднократно прекъсване на лечението. Медианата на времето до първото понижение на дозата е приблизително 9,7 седмици.

Таблица 1 обобщава препоръките за прекъсване, понижаване на дозата или спиране на лечението с церитиниб при овладяването на определени НЛР.

Таблица 1 Коригиране на дозата на церитиниб и препоръки за овладяване на НЛР

Критерии	Доза на церитиниб
Силни или непоносими гадене, повръщане или диария, въпреки прилагането на оптимална терапия с антиеметици или антидиарийни средства.	Спрете приема на церитиниб, докато не настъпи подобрение, след това започнете отново приема на церитиниб, като намалите дозата със 150 mg.
Повишение на аланин аминотрансферазата (ALT) или аспартат аминотрансферазата (AST) >5 пъти горна граница на нормата (ГГН) заедно с общ билирубин ≤2 пъти ГГН	Спрете приема на церитиниб, докато се възстановят нивата на ALT/AST до изходните стойности или до ≤3 пъти ГГН, след това започнете отново приема, като намалите дозата със 150 mg.
Повишение на ALT или AST >3 пъти ГГН, съчетано с повишение на общия билирубин >2 пъти ГГН (при липса на холестаза или хемолиза)	Спрете окончателно церитиниб.
Наличие на свързани с лечението интерстициална белодробна болест (ИББ)/пневмонит от всяка степен	Спрете окончателно церитиниб.
QT коригиран спрямо сърдечната честота (QTc) >500 msec в поне 2 отделни електрокардиограми (ECGs)	Спрете приема на церитиниб, докато се възстанови до изходната стойност или докато QTc стане ≤480 msec, проверете и ако е необходимо коригирайте електролитите, след това започнете отново приема, като намалите дозата със 150 mg.

QTc >500 msec или промяна >60 msec спрямо изходната стойност и torsade de pointes или полиморфна камерна тахикардия или признаци/симптоми на сериозна аритмия	Спрете окончателно церитиниб.
Брадикардия ^a (симптоматична, може да бъде тежка и клинично значима, показана е медицинска интервенция)	Спрете приема на церитиниб, докато не претърпи обратно развитие до асимптоматична (степен ≤1) брадикардия или до сърдечна честота 60 удара в минута или повече. Направете оценка на съпътстващите лекарствени продукти, за които се знае, че предизвикват брадикардия, както и на антихипертензивните лекарствени продукти. Ако се идентифицира съпътстващ лекарствен продукт, който допринася за появата на брадикардия и приемът му се спре или дозата му се коригира, започнете отново приема на церитиниб със същата доза, докато брадикардията стане асимптоматична или до поява на сърдечна честота 60 удара в минута или повече. Ако не се идентифицира съпътстващ лекарствен продукт, който допринася за появата на брадикардия или ако приемът на допринасящите съпътстващи лекарствени продукти не се спре, или ако дозата им не се коригира, започнете отново приема на церитиниб с доза, намалена със 150 mg, докато брадикардията стане асимптоматична или до поява на сърдечна честота 60 удара в минута или повече.
Брадикардия ^a (животозастрашаващи последствия, показана е спешна интервенция)	Спрете окончателно приема на церитиниб, ако не се установи съпътстващия лекарствен продукт, който допринася за появата на брадикардия. Ако се идентифицира съпътстващия лекарствен продукт, който допринася за появата на брадикардия и приемът му се спре или ако дозата му се коригира, започнете отново приема на церитиниб в доза, намалена със 150 mg, докато брадикардията стане асимптоматична или до поява на сърдечна честота от 60 удара в минута или повече, при често мониториране^б.
Персистираща хипергликемия, по-висока от 250 mg/dl въпреки оптималната терапия за понижаване на кръвната захар.	Спрете приема на церитиниб, докато не бъде постигнат адекватен контрол върху хипергликемията, след това започнете отново приема на церитиниб, като намалите дозата със 150 mg. Ако не може да бъде постигнат адекватен контрол върху нивата на кръвната захар при оптимални медицински грижи, спрете изцяло приема на церитиниб.
Повишена липаза или амилаза от степен ≥3	Спрете приема на церитиниб, докато стойностите на липазата или амилазата спаднат до степен ≤1, след това подновете лечението, като намалите дозата със 150 mg.
^a Сърдечна честота по-малко от 60 удара в минута	
^б Спрете окончателно в случай на повторна поява	

Силни СУР3А инхибитори

Съпътстващата употреба на силни СУР3А инхибитори трябва да бъде избягвана (вж. точка 4.5). Ако съпътстваща употреба на силен СУР3А инхибитор е неизбежна, дозата на церитиниб трябва да бъде намалена с приблизително една трета (дозата не е клинично потвърдена), като я закръглите до най-близката доза, кратна на 150 mg. Пациентите трябва да бъдат внимателно проследени по отношение на безопасността.

Ако е необходимо продължително лечение със силен СУР3А инхибитор и пациентът понася добре намалената доза, дозата може да бъде повишена отново при внимателно проследяване по отношение на безопасността, за да се избегне потенциално недостатъчно лечение.

След преустановяване на приема на силния СУР3А инхибитор, възобновете лечението с дозата, която е била приемана преди започване на приема на силния СУР3А инхибитор.

СУР3А субстрати

Когато церитиниб се прилага едновременно с други лекарствени продукти, трябва да се направи справка с кратката характеристика на продукта (КХП) на другия продукт за препоръки относно едновременното приложение с СУР3А4 инхибитори.

Едновременното приложение на церитиниб със субстрати, които се метаболизират предимно чрез СУР3А, или със субстрати на СУР3А с тесен терапевтичен индекс (напр. алфузозин, амиодарон, цизаприд, циклоспорин, дихидроерготамин, ерготамин, фентанил, пимозид, кветиапин, хинидин, ловастатин, симвастатин, силденафил, мидазолам, триазолам, такролимус, алфентанил и сиरोлимус) трябва да се избягва и ако е възможно да се използват алтернативни лекарствени продукти, които са по-малко чувствителни към инхибирането на СУР3А4. Ако не може да се избегне, трябва да се обмисли намаляване на дозата на едновременно приложените лекарствени продукти, които са субстрати на СУР3А с тесен терапевтичен индекс.

Специални популации

Бъбречно увреждане

Конкретно фармакокинетично проучване при пациенти с бъбречно увреждане не е провеждано. Независимо от това, въз основа на наличните данни, елиминирането на церитиниб чрез бъбреците е пренебрежимо. Поради тази причина, не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане. Необходимо е повишено внимание при пациентите с тежко бъбречно увреждане, тъй като липсва опит с церитиниб в тази популация (вж. точка 5.2).

Чернодробно увреждане

Въз основа на наличните данни церитиниб се елиминира предимно чрез черния дроб. Необходимо е повишено внимание при лечение на пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане и дозата трябва да се намали с приблизително една трета, като се закръгли до най-близката доза, кратна на 150 mg (вж. точки 4.4 и 5.2). Не е необходимо коригиране на дозата при пациентите с лека или умерена степен на чернодробно увреждане.

Старческа възраст (≥ 65 години)

Ограничените данни относно безопасността и ефикасността на церитиниб при пациенти на възраст 65 години и повече не предполагат, че е необходимо коригиране на дозата при пациенти в старческа възраст (вж. точка 5.2). Липсват данни при пациенти на възраст над 85 години.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на церитиниб при деца и юноши на възраст до 18 години не са установени. Липсват данни.

Начин на приложение

Церитиниб е за перорално приложение. Капсулите трябва да се приемат перорално веднъж дневно с храна, по едно и също време всеки ден. Важно е церитиниб да се приема с храна, за да може да се постигне нужната експозиция. Храната може да бъде различна - от лека до пълно основно хранене (вж. точка 5.2). Капсулите трябва да се гълтат цели с вода и не трябва да се дъвчат или чупят.

За пациенти, при които се развие съпътстващо заболяване и не могат да приемат церитиниб с храна, моля обърнете се към точка 4.5.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Хепатотоксичност

В клиничните изпитвания случаи на хепатотоксичност възникват при 1,1% от пациентите, приемащи церитиниб. Повишение на ALT степен 3 или 4 е наблюдавано при 25% от пациентите. Болшинството от случаите са имали обратно развитие при прекъсване на приема и/или намаляване на дозата. При няколко случая е било необходимо спиране на лечението.

Пациентите трябва да бъдат проследени с помощта на лабораторни тестове за оценка на чернодробната функция (включително ALT, AST и общ билирубин) преди започване на лечението, на всеки 2 седмици през първите три месеца от лечението и ежемесечно след това. При пациентите, които имат повишаване на трансаминазите, е необходимо по-често проследяване на чернодробните трансаминази и общия билирубин, съгласно клиничните показания (вж. точки 4.2 и 4.8). Необходимо е повишено внимание при лечение на пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане и дозата им трябва да се коригира (вж. точка 4.2). Ограниченият опит при такива пациенти показва влошаване на подлежащото състояние (чернодробна енцефалопатия) при 2 от 10 пациенти, с експозиция на единични дози церитиниб 750 mg, приети на гладно (вж. точки 4.2, 4.8 и 5.2). Възможно е други фактори, които не са свързани с проучваното лечение, да са оказали влияние върху наблюдаваните случаи на чернодробна енцефалопатия, независимо от това връзката между проучваното лечение и събитията не може напълно да бъде изключена. Не е необходимо коригиране на дозата при пациентите с лека или умерена степен на чернодробно увреждане (вж. точка 4.2).

Интерстициална белодробна болест/пневмонит

В хода на клиничните изпитвания са наблюдавани случаи на тежки, животозастрашаващи или летални ИББ/пневмонит при пациенти, лекувани с церитиниб. При повечето от тези тежки/животозастрашаващи случаи е наблюдавано подобрение или оздравяване при прекъсване на лечението.

Пациентите трябва да бъдат проследени за поява на белодробни симптоми, предполагащи наличие на ИББ/пневмонит. Трябва да се изключат други възможни причини за ИББ/пневмонит, а при пациентите с доказани, свързани с лечението ИББ/пневмонит от всяка степен, употребата на церитиниб трябва да бъде окончателно преустановена (вж. точки 4.2 и 4.8).

Удължаване на QT интервала

В хода на клиничните изпитвания, при пациенти, лекувани с церитиниб, е наблюдавано удължаване на QTc интервала (вж. точки 4.8 и 5.2), което може да доведе до повишен риск от възникване на камерни тахиаритмии (напр. torsade de pointes) или внезапна смърт.

Употребата на церитиниб при пациенти със синдром на вроден удължен QT интервал трябва да се избягва. Ползите и потенциалните рискове от лечението с церитиниб трябва да се обмислят преди започването на терапия при пациенти със съществуваща брадикардия (сърдечна честота под 60 удара в минута), пациенти с анамнеза или предиспозиция за удължаване на QTc интервала, пациенти, приемащи антиаритмични средства или други лекарствени продукти, за които се знае, че удължават QT интервала, и пациенти със значимо предшестващо сърдечно заболяване и/или нарушения на електролитния баланс. Препоръчва се периодично проследяване чрез ЕКГ и периодично проследяване на електролитите (напр. калий) при тези пациенти. В случай на повръщане, диария, дехидратация или нарушена бъбречна функция, електролитите трябва да се коригират съгласно клиничните показания. Церитиниб трябва да се спре окончателно при пациенти, които имат QTc >500 msec или промяна >60 msec спрямо изходната стойност и torsade de pointes или полиморфна камерна тахикардия или признаци/симптоми на сериозна аритмия. Церитиниб трябва да се спре при пациентите, които имат QTc >500 msec при поне две отделни ЕКГ, докато не се възстанови обратно до изходната стойност или до QTc ≤480 msec, след което да се започне отново с доза, намалена със 150 mg (вж. точки 4.2, 4.8 и 5.2).

Брадикардия

Наблюдавани са асимптомни случаи на брадикардия (сърдечна честота под 60 удара в минута) при 21 от 925 (2,3%) пациенти, лекувани с церитиниб в хода на клиничните изпитвания.

Употребата на церитиниб в комбинация с други средства, за които се знае, че предизвикват брадикардия (напр. бета блокери, недихидропиридинови калциеви антагонисти, клонидин и дигоксин), трябва да се избягва, доколкото е възможно. Сърдечната честота и артериалното налягане трябва да се проследяват редовно. В случай на симптоматична брадикардия, която не е животозастрашаваща, приемът на церитиниб трябва да се спре, докато брадикардията стане асимптоматична или до сърдечна честота 60 удара в минута и повече, трябва да се оцени приемът на съпътстващи лекарствени продукти и дозата на церитиниб да се коригира, ако е необходимо. В случай на животозастрашаваща брадикардия приемът на церитиниб трябва да се спре незабавно, ако не се установи допринасящ съпътстващ продукт, ако обаче има връзка със съпътстващ лекарствен продукт, за който се знае, че причинява брадикардия или хипотония, приемът на церитиниб трябва да се спре, докато брадикардията стане асимптоматична или до постигане на сърдечна честота 60 удара в минута или повече. Ако дозата на съпътстващия лекарствен продукт може да се коригира или приемът му да се спре, приемът на церитиниб трябва да започне отново с доза, намалена със 150 mg, докато брадикардията стане асимптоматична или до поява на сърдечна честота 60 удара в минута или повече, при често мониториране (вж. точки 4.2 и 4.8).

Стомашно-чревни нежелани реакции

Диария, гадене или повръщане настъпват при 76,9% от 108 пациенти, лекувани с церитиниб в препоръчителна доза 450 mg, приети с храна, в проучване за оптимизиране на дозата и са предимно събития степен 1 (52,8%) и степен 2 (22,2%). Двама пациенти (1,9%) са получили по едно събитие степен 3 (съответно, диария и повръщане). При девет пациенти (8,3%) се налага временно прекъсване на лечението поради диария, гадене или повръщане. При един пациент (0,9%) се е наложило коригиране на дозата поради повръщане. В същото проучване честотата и тежестта на стомашно-чревните нежелани лекарствени реакции са били по-високи при пациентите, лекувани с церитиниб 750 mg на гладно (диария 80,0%, гадене 60,0%, повръщане 65,5%; 17,3% съобщават за събитие от степен 3) в сравнение с 450 mg с храна (диария 59,3%, гадене 42,6%, повръщане 38,0%; 1,9% съобщават за събитие степен 3).

В рамото с 450 mg, приети с храна, както и в рамото със 750 mg, приети на гладно в това проучване за оптимизиране на дозата, при нито един пациент не се налага спиране на приема на церитиниб поради диария, гадене или повръщане (вж. точка 4.8).

Пациентите трябва да бъдат проследени и да получат стандартни грижи, включително прием на антидиарични средства, антиеметици или вливане на течности, според клиничните показания. Приемът на лекарството трябва да се спре и дозата да се намали, ако е необходимо (вж. точки 4.2 и 4.8). Ако се появи повръщане по време на лечението, пациентът не трябва да приема допълнителна доза, а трябва да приеме следващата доза съгласно предписанието.

Хипергликемия

Случаи на хипергликемия (всички степени) са съобщени при по-малко от 10% от пациентите, лекувани с церитиниб в клиничните изпитвания; хипергликемия степен 3-4 е съобщена при 5,4% от пациентите. Рискът от хипергликемия е по-висок при пациентите със захарен диабет и/или съпътстващо приложение на кортикостероиди.

При пациентите трябва да бъде проследено нивото на кръвната захар на гладно преди започване на лечението с церитиниб и периодично след това, според клиничните показания. Трябва да се започне прием на антихипергликемични лекарствени продукти или да се оптимизира дозата им, според клиничните показания (вж. точки 4.2 и 4.8).

Повишаване на липазата и/или амилазата

В клиничните изпитвания се наблюдава повишаване на липазата и/или амилазата при пациенти, лекувани с церитиниб. Пациентите трябва да се проследяват за наличие на повишени стойности на липазата и амилазата преди започване на лечението с церитиниб и периодично след това, според клиничните показания (вж. точки 4.2 и 4.8). Има съобщения за случаи на панкреатит при пациенти, лекувани с церитиниб (вж. точка 4.8).

Съдържание на натрий

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на капсула, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Средства, които могат да повишат плазмената концентрация на церитиниб

Силни CYP3A инхибитори

При здрави индивиди едновременно прилагане на единична доза церитиниб 450 mg, приети на гладно с кетоконазол (200 mg два пъти дневно, в продължение на 14 дни), силен CYP3A/P-gp инхибитор, води до повишаване 2,9 пъти и 1,2 пъти съответно на AUC_{inf} и C_{max} , на церитиниб, сравнено със самостоятелното приложение на церитиниб. Посредством симулация е прогнозирано, че AUC в стационарно състояние на церитиниб при намалени дози след едновременно прилагане с кетоконазол 200 mg два пъти дневно в продължение на 14 дни е подобна на AUC в стационарно състояние на церитиниб, приложен самостоятелно. Съпътстващата употреба на силни CYP3A инхибитори трябва да се избягва по време на лечението с церитиниб. Ако съпътстваща употреба със силни CYP3A инхибитори е неизбежна (към тази група спадат, но не само, ритонавир, саквинавир, телитромицин, кетоконазол, итраконазол, вориконазол, позаконазол и нефазодон), дозата церитиниб трябва да бъде намалена с приблизително една трета, като я закръглите до най-близката доза, кратна на 150 mg. След преустановяване на приема на силния CYP3A инхибитор, лечението с церитиниб трябва да се възобнови в дозата, която е била приемана преди започване на приема на силния CYP3A4 инхибитор.

P-гр инхибитори

Въз основа на *in vitro* данни церитиниб е субстрат на ефлуксния транспортер Р-гликопротеин (Р-гр). Ако церитиниб се прилага с лекарствени продукти, които инхибират Р-гр, е възможно повишаване на концентрацията на церитиниб. Необходимо е повишено внимание при едновременно приложение с Р-гр инхибитори и трябва да се следи за поява на НЛР.

Средства, които могат да понижат плазмената концентрация на церитиниб

Силни CYP3A и P-гр индуктори

При здрави доброволци, едновременното прилагане на единична доза церитиниб 750 mg, приети на гладно с рифампицин (600 mg дневно в продължение на 14 дни), силен CYP3A/P-гр индуктор, води до понижаване със 70% и 44% съответно на AUC_{inf} и C_{max} на церитиниб, сравнено със самостоятелното приложение на церитиниб. Едновременното прилагане на церитиниб със силни CYP3A/P-гр индуктори, понижава плазмената концентрация на церитиниб. Едновременното приложение със силни CYP3A индуктори трябва да се избягва; към тази група спадат, но не само, карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин, рифабутин, рифампицин и жълт кантарион (*Hypericum perforatum*). Необходимо е повишено внимание при едновременно приложение с Р-гр индуктори.

Средства, повлияващи стомашното pH

Церитиниб демонстрира рН-зависима разтворимост и става слабо разтворим при повишаване на рН *in vitro*. Средства, намаляващи стомашната секреция (напр. инхибитори на протонната помпа, H_2 -рецепторни антагонисти, антиациди), могат да повлияят разтворимостта на церитиниб и да намалят неговата бионаличност. Едновременното приложение на единична доза церитиниб 750 mg, приети на гладно, с инхибитор на протонната помпа (езомепразол) 40 mg дневно в продължение на 6 дни при здрави участници понижава AUC на церитиниб със 76% и C_{max} със 79%. Проучването за лекарствени взаимодействия има за цел да се наблюдава влиянието на инхибиторите на протонната помпа при най-лошия сценарий, но при клинична употреба влиянието на инхибиторите на протонната помпа върху експозицията на церитиниб е по-слабо изразено. Конкретно проучване, което да оценява ефекта на намаляващите стомашната секреция средства върху бионаличността на церитиниб в стационарно състояние не е провеждано. Необходимо е повишено внимание при съпътстваща употреба на инхибитори на протонната помпа, тъй като експозицията на церитиниб може да бъде намалена. Липсват данни относно съпътстващата употреба на H_2 блокери или антиациди. Независимо от това, рискът от клинично значимо намаляване на бионаличността на церитиниб при съпътстваща употреба на H_2 блокери е възможно да бъде понижен, ако те се приложат 10 часа преди или 2 часа след приема на церитиниб, а на антиациди, ако те се приложат 2 часа преди или 2 часа след приема на церитиниб.

Средства, чиито плазмени концентрации могат да бъдат повлияни от церитиниб

CYP3A и CYP2C9 субстрати

Въз основа на *in vitro* данни церитиниб конкурентно инхибира метаболизма на CYP3A субстрата мидазолам и CYP2C9 субстрата диклофенак. Наблюдава се също така зависимо от времето инхибиране на CYP3A.

Церитиниб е класифициран *in vivo* като силен CYP3A4 инхибитор и има потенциал да взаимодейства с лекарствени продукти, които се метаболизират чрез CYP3A, което може да доведе до повишаване на серумната концентрация на другия продукт. Едновременното приложение на единична доза мидазолам (чувствителен субстрат на CYP3A) след 3-седмично приложение на церитиниб (750 mg дневно на гладно) повишава AUC_{inf} на мидазолам (90% CI) 5,4 пъти (4,6; 6,3) спрямо мидазолам, приложен самостоятелно. Едновременното приложение на церитиниб със субстрати, които се метаболизират предимно чрез CYP3A, или с CYP3A субстрати, за които се знае, че имат тесен терапевтичен индекс (напр. алфузозин, амиодарон, цизарпид, циклоспорин, дихидроерготамин, ерготамин, фентанил, пимозид, кветиапин, хинидин, ловастатин, симвастатин, силденафил, мидазолам, триазолам, такролимус, алфентанил и сиролимус) трябва да се избягва и ако е възможно да се използват алтернативни лекарствени продукти, които са по-малко чувствителни на инхибирането на CYP3A4. Ако не може да се избегне, трябва да се обмисли понижение на дозата на едновременно прилаганите CYP3A субстрати с тесен терапевтичен индекс.

Церитиниб е класифициран *in vivo* като слаб CYP2C9 инхибитор. Едновременното приложение на единична доза варфарин (субстрат на CYP2C9) след 3-седмично приложение на церитиниб (750 mg дневно на гладно) повишава AUC_{inf} на S-варфарина (90% CI) с 54% (36%, 75%) спрямо варфарин, приложен самостоятелно. Едновременното приложение на церитиниб със субстрати, които се метаболизират предимно чрез CYP2C9, или с CYP2C9 субстрати, за които се знае, че имат тесен терапевтичен индекс (напр. фенитоин и варфарин), трябва да се избягва. Ако не може да се избегне, трябва да се обмисли понижение на дозата на едновременно приложените лекарствени продукти, които са субстрати на CYP2C9 с тесен терапевтичен индекс. Трябва да се увеличи честотата на проследяване на международното нормализирано съотношение (INR), ако не може да се избегне едновременното приложение с варфарин.

CYP2A6 и CYP2E1 субстрати

Въз основа на *in vitro* данни церитиниб инхибира също CYP2A6 и CYP2E1 при клинично значими концентрации. Следователно церитиниб може да има потенциал да повиши плазмените концентрации на едновременно прилагани лекарствени продукти, които се метаболизират предимно чрез тези ензими. Необходимо е повишено внимание при едновременно приложение с CYP2A6 и CYP2E1 субстрати и трябва да се следи внимателно за поява на НЛР.

Рискът от индукция на други PXR-регулирани ензими извън CYP3A4 не може да се изключи напълно. Ефективността на едновременно прилагани перорални контрацептиви може да бъде намалена.

Средства, които са субстрати на транспортери

Въз основа на *in vitro* данни церитиниб не инхибира апикалния ефлуксен транспортер MRP2, чернодробните ъптейк транспортери OATP1B1 или OATP1B3, бъбречните ъптейк транспортери на органични аниони OAT1 и OAT3, или ъптейк транспортерите на органични катиони OCT1 или OCT2 при клинично значими концентрации. Следователно е малко вероятно да възникнат клинично значими взаимодействия от типа лекарство-лекарство в резултат на медирано от церитиниб инхибиране на субстратите за тези транспортери. Въз основа на *in vitro* данни се очаква церитиниб да инхибира интестиналните P-gr и BCRP при клинично значими концентрации. Поради тази причина е възможно церитиниб да повиши плазмената концентрация на едновременно приложени лекарствени продукти, които се транспортират от тези протеини. Необходимо е повишено внимание при едновременно прилагане на субстрати на BCRP (напр. розувастатин, топотекан, сулфасалазин) и субстрати на P-gr (дигоксин, дабигатран, колхицин, правастатин) и внимателно проследяване за поява на НЛР.

Фармакодинамични взаимодействия

В клиничните изпитвания е наблюдавано удължаване на QT интервала при церитиниб. Следователно, церитиниб трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти, които имат или могат да получат удължаване на QT интервала, включително пациентите, приемащи антиаритмични лекарствени продукти като антиаритмични средства клас I (напр. хинидин, прокаинамид, дизопирамид) или клас III (напр. амиодарон, соталол, дофетилид, ибутилид) или други лекарствени продукти, които могат да доведат до удължаване на QT интервала като домперидон, дроперидол, хлорохин, халофантрин, кларитромицин, халоперидол, метадон, цизаприд и моксифлоксацин. Необходимо е проследяване на QT интервала в случай на комбиниране на подобни лекарствени продукти (вж. точки 4.2 и 4.4).

Взаимодействия с храна/напитки

Церитиниб трябва да се приема с храна. Бионаличността на церитиниб се повишава при наличие на храна.

Пациентите, които развият съпътстващо заболяване и не могат да приемат церитиниб с храна, могат да приемат церитиниб на празен стомах и да преминат към друга схема на лечение, при която не трябва да се приема храна в продължение на поне два часа преди и един час след приема на дозата. Пациентите не трябва да променят постоянно прилагането от доза на гладно към доза след нахранване. Дозата трябва да се коригира внимателно, т.е. при пациентите, лекувани с 450 mg или 300 mg с храна, дозата трябва да се повиши съответно на 750 mg или 450 mg, приети на гладно (вж. точка 5.2), а при пациентите, лекувани със 150 mg с храна, лечението трябва да се спре. За по-нататъшното коригиране на дозата и препоръки за лечение на НЛР, моля следвайте Таблица 1 (вж. точка 4.2). Максималната разрешена доза на гладно е 750 mg (вж. точка 5.2).

Пациентите трябва да бъдат инструктирани да избягват да приемат грейпфрут и сок от грейпфрут, тъй като те могат да инхибират CYP3A в чревната стена и могат да повишат бионаличността на церитиниб.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал/контрацепция

Жените с детероден потенциал трябва да бъдат съветвани да използват високоефективен метод на контрацепция, докато приемат церитиниб и до 3 месеца след спиране на лечението (вж. точка 4.5).

Бременност

Липсват или има ограничени данни от употребата на церитиниб при бременни жени.

Проучванията при животни са недостатъчни по отношение на репродуктивната токсичност (вж. точка 5.3).

Церитиниб не трябва да се прилага по време на бременност, освен ако клиничното състояние на жената изисква лечение с церитиниб.

Кърмене

Не е известно дали церитиниб/метаболитите се екскретират в кърмата. Не може да се изключи наличие на риск за новороденото/кърмачето.

Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се преустанови/да не се приложи терапията с церитиниб, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за жената (вж. точка 5.3).

Фертилитет

Потенциалът на церитиниб да причинява инфертилитет при мъже и жени е неизвестен (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Zykadia повлиява в малка степен способността за шофиране или работа с машини. Необходимо е повишено внимание при шофиране или работа с машини по време на лечението, тъй като пациентите могат да усетят умора или зрителни нарушения.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Нежеланите лекарствени реакции (НЛР), описани по-долу, отразяват експозицията на церитиниб 750 mg, приети веднъж дневно на гладно, при 925 пациенти с ALK-положителен авансирал NSCLC, в рамките на седем клинични проучвания, включително две рандомизирани, активно контролирани проучвания фаза 3 (проучвания A2301 и A2303).

Медианата на експозицията на церитиниб 750 mg, приети на гладно, е била 44,9 седмици (интервал: 0,1 до 200,1 седмици).

НЛР с честота $\geq 10\%$ при пациентите, лекувани с церитиниб 750 mg, приети на гладно, са били диария, гадене, повръщане, умора, отклонение в чернодробните лабораторни тестове, коремна болка, намален апетит, понижаване на теглото, запек, повишен креатинин в кръвта, обрив, анемия и езофагеално нарушение.

Степен 3-4 НЛР с честота $\geq 5\%$ при пациентите, лекувани с церитиниб 750 mg, приети на гладно, са били отклонение в чернодробните лабораторни тестове, умора, повръщане, хипергликемия, гадене и диария.

В проучването за оптимизиране на дозата A2112 (ASCEND-8) както при лекуваните преди това, така и при нелекуваните пациенти с ALK-положителен авансирал NSCLC общият профил на безопасност на церитиниб при препоръчителната доза 450 mg, приети с храна (N=108) съответства на профила на безопасност на церитиниб 750 mg, приети на гладно (N=110), с изключение на намалената честота на стомашно-чревните нежелани лекарствени реакции, при достигане на сравнима експозиция в стационарно състояние (вж. точка 5.1 и раздел „Стомашно-чревни нежелани реакции“ по-долу).

Табличен списък на НЛР

Таблица 2 показва категориите по честота на НЛР, съобщени за церитиниб при пациенти, лекувани с доза 750 mg, приети на гладно, (N=925) в хода на седем клинични изпитвания. Честотата на избрани стомашно-чревни НЛР (диария, гадене и повръщане) се основава на пациентите, лекувани с доза 450 mg, приети веднъж дневно с храна (N=108).

НЛР са изброени съгласно MedDRA по системно-органни класове. В рамките на всеки системно-органен клас НЛР са подредени по честота, като най-честите са първи. В допълнение, за всяка НЛР е представена и съответната категория по честота, като е използвана следната конвенция (CIOMS III): много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); много редки ($< 1/10\,000$); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). В рамките на всяко групиране по честота, НЛР са представени в низходящ ред на сериозност.

Таблица 2 НЛР при пациенти, лекувани с церитиниб

Системо-органен клас	Церитиниб N=925 %	Категория по честота
Нарушения на кръвта и лимфната система		
Анемия	15,2	Много чести
Нарушения на метаболизма и храненето		
Намален апетит	39,5	Много чести
Хипергликемия	9,4	Чести
Хипофосфатемия	5,3	Чести
Нарушения на очите		
Зрително нарушение ^a	7,0	Чести
Сърдечни нарушения		
Перикардит ^b	5,8	Чести
Брадикардия ^b	2,3	Чести
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения		
Пневмонит ^г	2,1	Чести
Стомашно-чревни нарушения		
Диария ^д	59,3	Много чести
Гадене ^д	42,6	Много чести
Повръщане ^д	38,0	Много чести
Коремна болка ^е	46,1	Много чести
Запек	24,0	Много чести
Езофагеално нарушение ^ж	14,1	Много чести
Панкреатит	0,5	Нечести
Хепатобилиарни нарушения		
Отклонение в чернодробните функционални показатели ^з	2,2	Чести
Хепатотоксичност ^и	1,1	Чести
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		
Обрив ^й	19,6	Много чести
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища		
Бъбречна недостатъчност ^к	1,8	Чести
Бъбречно увреждане ^л	1,0	Чести
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		
Умора ^м	48,4	Много чести

Изследвания		
Отклонения в чернодробните лабораторни показатели ^н	60,5	Много чести
Понижаване на телото	27,6	Много чести
Повишен креатинин в кръвта	22,1	Много чести
Удължен QT интервал на електрокардиограма	9,7	Чести
Повишаване на липазата	4,8	Чести
Повишаване на амилазата	7,0	Чести
Включва случаи, съобщени в рамките на клъстерните термини:		
а	Зрително нарушение (зрително увреждане, замъглено зрение, фотопсия, мътнини в стъкловидното тяло, намалена зрителна острота, акомодационно нарушение, пресбиопия)	
б	Перикардит (перикарден излив, перикардит)	
в	Брадикардия (брадикардия, синусова брадикардия)	
г	Пневмонит (интерстициална белодробна болест, пневмонит)	
д	Честотата на тези избрани стомашно-чревни НЛР (диария, гадене и повръщане) се основава на пациентите, лекувани с препоръчителната доза церитиниб 450 mg, приети с храна, (N=108) в хода на проучване A2112 (ASCEND-8) (вж. раздел „Стомашно-чревни нежелани реакции“ по-долу)	
е	Коремна болка (коремна болка, болка в горната част на корема, стомашен дискомфорт, епигастрален дискомфорт)	
ж	Езофагеално нарушение (диспепсия, гастроезофагеална рефлуксна болест, дисфагия)	
з	Отклонение в чернодробните функционални показатели (нарушена чернодробна функция, хипербилирубинемия)	
и	Хепатотоксичност (лекарствено индуцирано чернодробно увреждане, холестатичен хепатит, хепатоцелуларно увреждане, хепатотоксичност)	
й	Обрив (обрив, акнеиформен дерматит, макулопапулозен обрив)	
к	Бъбречна недостатъчност (остро бъбречно увреждане, бъбречна недостатъчност)	
л	Бъбречно увреждане (азотемия, бъбречно увреждане)	
м	Умора (умора, астения)	
н	Отклонение в чернодробните лабораторни показатели (повишена аланин аминотрансфераза, повишена аспартат аминотрансфераза, повишена гама глутамилтрансфераза, повишен билирубин в кръвта, повишени трансаминази, повишени чернодробни ензими, отклонение в чернодробните функционални показатели, повишени чернодробни функционални показатели, повишена алкална фосфатаза в кръвта)	

Старческа възраст (≥65 години)

В седем клинични проучвания 168 от 925 пациенти (18,2%), лекувани с церитиниб, са били на възраст 65 или повече години. Профилът на безопасност при пациентите на възраст 65 или повече години е подобен на този при пациентите на възраст под 65 години (вж. точка 4.2). Липсват данни относно безопасността при пациенти на възраст над 85 години.

Хепатотоксичност

Едновременно повишаване на ALAT или ASAT над $3 \times$ ГГН и общия билирубин над $2 \times$ ГГН без повишаване на алкалната фосфатаза се наблюдава при по-малко от 1% от пациентите в клиничните проучвания с церитиниб. Повишение на ALAT степен 3 или 4 се наблюдава при 25% от пациентите, получаващи церитиниб. Събитията, свързани с хепатотоксичност, се овладяват чрез прекъсване на приема или намаляване на дозата при 40,6% от пациентите. По време на клиничните изпитвания с церитиниб при 1% от пациентите е било необходимо окончателно спиране на лечението (вж. точки 4.2 и 4.4).

Лабораторни тестове за оценка на чернодробната функция, включително ALAT, ASAT и общ билирубин трябва да бъдат проведени преди започване на лечението, на всеки 2 седмици през първите три месеца от лечението и ежесечно след това, като е необходимо по-често изследване при повишаване степен 2, 3 или 4. Необходимо е пациентите да бъдат проследявани за отклонения в чернодробните функционални показатели и лекувани съгласно препоръките в точки 4.2 и 4.4.

Стомашно-чревни нежелани реакции

Гадене, диария и повръщане са сред най-често съобщаваните стомашно-чревни събития. В проучването за оптимизиране на дозата A2112 (ASCEND-8) както при лекуваните, така и при нелекуваните преди това пациенти с ALK-положителен авансирал NSCLC, които са били на препоръчителната доза церитиниб 450 mg, приети с храна, (N=108) нежеланите събития диария, гадене и повръщане са предимно степен 1 (52,8%) и степен 2 (22,2%). За събития на диария и повръщане степен 3 се съобщава при двама различни пациенти (1,9%). Стомашно-чревните събития са били овладявани предимно чрез едновременно прилагане на други лекарствени продукти включително антиеметици/антидиарийни лекарствени продукти. При девет пациенти (8,3%) се е наложило временно прекъсване на лечението поради диария, гадене или повръщане. При един пациент (0,9%) се е наложило коригиране на дозата. В рамките с 450 mg, приети с храна, както и в рамките със 750 mg, приети на гладно, при нито един пациент не се налага прекратяване на лечението поради диария, гадене или повръщане. В същото проучване честотата и тежестта на стомашно-чревните нежелани лекарствени реакции са по-ниски при пациентите, лекувани с церитиниб 450 mg, приети с храна (диария 59,3%, гадене 42,6%, повръщане 38,0%; 1,9% съобщават събитие степен 3) в сравнение със 750 mg, приети на гладно (диария 80,0%, гадене 60,0%, повръщане 65,5%; 17,3% съобщават събитие степен 3). Пациентите трябва да бъдат лекувани съгласно препоръките в точки 4.2 и 4.4.

Удължаване на QT интервала

Наблюдавано е удължаване на QTc интервала при пациентите, лекувани с церитиниб. В седемте клинични изпитвания при 9,7% от пациентите, лекувани с церитиниб, са наблюдавани събития, свързани с удължаване на QT интервала (от всякаква степен), включително събития степен 3 или 4 при 2,1% от пациентите. Тези събития са наложили намаляване на дозата или прекъсване на приема при 2,1% от пациентите и са довели до спиране на лечението при 0,2% от пациентите.

Лечението с церитиниб не се препоръчва при пациенти, които имат синдром на вроден удължен QT интервал или които приемат лекарствени продукти, за които се знае, че удължават QTc интервала (вж. точки 4.4 и 4.5). Необходимо е особено повишено внимание при прилагане на церитиниб при пациенти с повишен риск от развитие на torsade de pointes в хода на лечението с удължаващи QTc интервала лекарствени продукти.

Пациентите трябва да бъдат проследявани за поява на удължен QT интервал и лекувани съгласно препоръките в точки 4.2 и 4.4.

Брадикардия

В седемте клинични проучвания събития, свързани с брадикардия и/или синусова брадикардия (сърдечна честота под 60 удара в минута) (всичките степен 1), се съобщават при 2,3% от пациентите. Тези събития са изисквали намаляване на дозата или прекъсване на лечението при 0,2% от пациентите. Никое от тези събития не е довело до спиране на лечението с церитиниб. Едновременно приложение на лекарствени продукти, свързани с брадикардия, трябва внимателно да се оцени. Пациентите, които получат симптоматична брадикардия, трябва да бъдат лекувани съгласно препоръките в точки 4.2 и 4.4.

Интестинална белодробна болест/пневмонит

Наблюдавани са сериозна, животозастрашаваща или летална интестинална белодробна болест (ИББ)/пневмонит при пациенти, лекувани с церитиниб. В седемте клинични изпитвания наличие на някаква степен ИББ/пневмонит се съобщава при 2,1% от пациентите, лекувани с церитиниб, а събития степен 3 или 4 при 1,2% от пациентите. Тези събития са изисквали намаляване на дозата или прекъсване на лечението при 1,1% от пациентите и са довели до спиране на лечението при 0,9% от пациентите. Пациентите с белодробни симптоми, предполагащи ИББ/пневмонит, трябва да бъдат проследявани. Трябва да бъдат изключени други потенциални причини за развитие на ИББ/пневмонит (вж. точки 4.2 и 4.4).

Хипергликемия

Хипергликемия (всички степени) се съобщава при 9,4% от пациентите, лекувани с церитиниб, в хода на седемте клинични изпитвания; събития степен 3 или 4 се съобщават при 5,4% от пациентите. Тези събития са изисквали намаляване на дозата или прекъсване на приема при 1,4% от пациентите и са довели до спиране на лечението при 0,1% от пациентите. Рискът от развитие на хипергликемия е по-висок при пациентите със захарен диабет/или едновременно приложение на кортикостероиди. Необходимо е проследяване на нивото на кръвната захар на гладно преди започване на лечението с церитиниб и периодично след това съгласно клиничните показания. При необходимост трябва да се приложат антихипергликемични лекарствени продукти или да се оптимизира лечението с такива (вж. точки 4.2 и 4.4).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

4.9 Предозиране

Няма съобщен опит с предозиране при хора. Във всички случаи на предозиране трябва да се започнат общи поддържащи мерки.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антинеопластични средства, инхибитори на анапластичен лимфом киназа (ALK), АТС код: L01ED02.

Механизъм на действие

Церитиниб е перорален, високоселективен и мощен инхибитор на ALK. Церитиниб инхибира автофосфорилирането на ALK, ALK-медираното фосфорилиране на низходящите сигнални протеини и пролиферацията на ALK-зависимите ракови клетки както *in vitro*, така и *in vivo*.

Транслокацията на ALK определя експресията на получения фузионен протеин, а впоследствие аберантното ALK сигнализиране в NSCLC. В повечето случаи на NSCLC, EML4 е транслокационен партньор на ALK; това води до образуването на EML4-ALK фузионен протеин, който съдържа протеин-киназния домен от ALK, съединен с N-терминалната част на EML4. Церитиниб показва, че е ефективен срещу активността на EML4-ALK в NSCLC клетъчни линии (H2228), което води до потискане на клетъчната пролиферация *in vitro* и туморна регресия в H2228-получени ксенографтове при мишки и плъхове.

Клинична ефикасност и безопасност

Нелекуван по-рано ALK-позитивен авансирал NSCLC – рандомизирано проучване фаза 3 A2301 (ASCEND-4)

Ефикасността и безопасността на церитиниб при лечение на пациенти с авансирал ALK-позитивен NSCLC, при които по-рано не е прилагана системна противоракова терапия (включително ALK инхибитор) с изключение на неoadювантна или адювантна терапия, са демонстрирани в глобално, многоцентрово, рандомизирано, открито проучване фаза 3 A2301.

Общо 376 пациенти са рандомизирани в съотношение 1:1 (стратифицирани по функционално състояние по СЗО преди адювантната/неoadювантната химиотерапия и наличието/липсата на мозъчни метастази при скрининга) да приемат или церитиниб (750 mg дневно на гладно), или химиотерапия (по избор на изследователя – пеметрексед [500 mg/m²] плюс цисплатин [75 mg/m²] или карбоплатин [AUC 5-6], приложени всеки 21 дни). Пациентите, които са завършили 4 цикъла химиотерапия (индукция) без прогресия на заболяването, впоследствие получават пеметрексед (500 mg/m²) като единствено средство за поддържаща терапия на всеки 21 дни. Сто осемдесет и девет (189) пациенти са рандомизирани на церитиниб и сто осемдесет и седем (187) са рандомизирани на химиотерапия.

Медианата на възрастта е 54 години (интервал: 22 до 81 години); 78,5% от пациентите са по-млади от 65 години. Общо 57,4% от пациентите са жени. 53,7% от популацията в проучването са от европейската раса, 42,0% азиатци, 1,6% чернокожи и 2,6% от друга раса. Мнозинството от пациентите са с аденокарцином (96,5%) и или никога не са пушили, или са бивши пушачи (92,0%). Функционалното състояние според Източната онкологична група за сътрудничество (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) е 0/1/2 при 37,0%/56,4%/6,4% от пациентите и 32,2% имат мозъчни метастази на изходно ниво. 59,5% от пациентите с мозъчни метастази на изходно ниво не са провеждали преди това лъчетерапия на мозъка. Пациентите със симптоматични метастази в ЦНС (централна нервна система), които са неврологично нестабилни или са се нуждаели от повишаващи се дози стероиди в рамките на 2 седмици преди скринирането, за преодоляване на симптомите от страна на ЦНС са изключени от проучването.

На пациентите е позволено да продължат назначеното им в рамките на проучването лечение след първоначална прогресия, при наличие на трайна клинична полза по преценка на изследователя. Пациентите, рандомизирани в рамото на химиотерапия, могат да преминат на церитиниб при дефинирана според Критериите за оценка на отговора при солидни тумори (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, RECIST) прогресия на заболяването, потвърдена от заслепена независима комисия (ЗНК). Сто и пет (105) пациенти от 145-те пациенти (72,4%), които са преустановили лечение в рамото на химиотерапия, са получили впоследствие ALK инхибитор като първа линия антинеопластична терапия. От тези пациенти 81 са получили церитиниб.

Медианата на продължителността на проследяване е 19,7 месеца (от рандомизацията до датата на заключване на данните) при първичния анализ.

Проучването постига първичната си цел, показвайки статистически значимо подобрене в преживяемостта без прогресия (ПБП), според ЗНК (вж. Таблица 3 и Фигура 1). Благоприятното повлияване на ПБП от церитиниб е в съответствие с оценката на изследователя и се наблюдава в различните подгрупи, обособени в зависимост от възрастта, пола, расата, тютюнопушенето, функционалното състояние по ECOG и тежестта на заболяването.

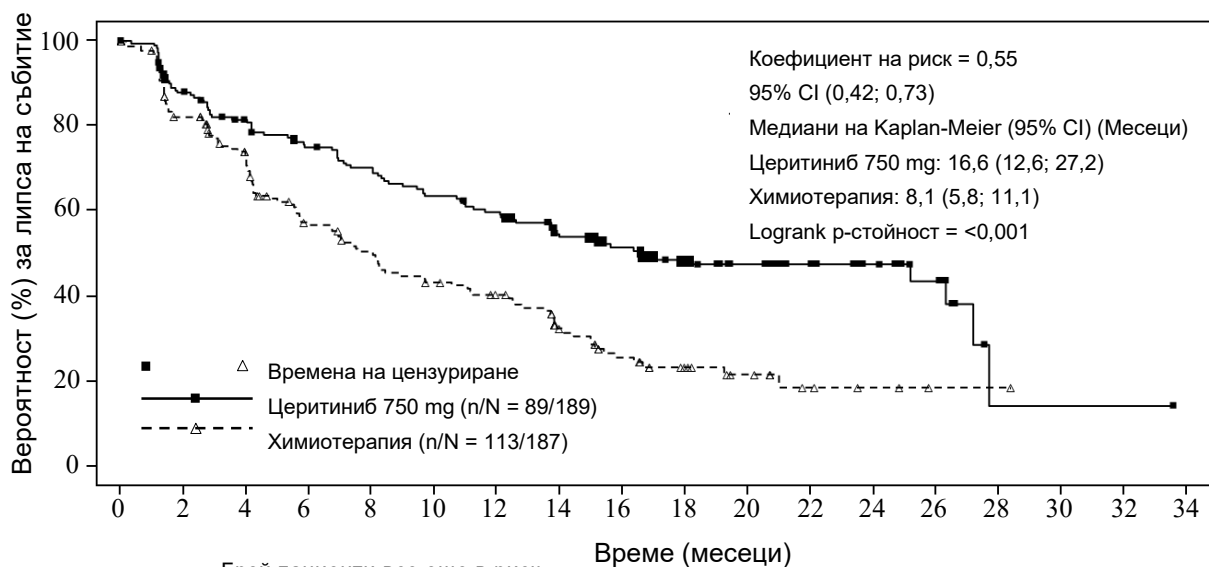
По времето на първичния анализ, данните за общата преживяемост (ОП) не са били готови с наличните 107 смъртни случая, представляващи приблизително 42,3% от необходимите събития за окончателен анализ на ОП.

Данните за ефикасността от Проучване A2301 са обобщени в Таблица 3, а кривите на Kaplan-Meier за ПБП и ОП са представени съответно на Фигура 1 и Фигура 2.

Таблица 3 ASCEND-4 (Проучване A2301) – Резултати за ефикасност при пациенти с нелекуван по-рано ALK-позитивен авансирал NSCLC (първичен анализ)

	Церитиниб (N=189)	Химиотерапия (N=187)
Преживяемост без прогресия (според ЗНК)		
Брой събития, n (%)	89 (47,1)	113 (60,4)
Медиана, месеци ^г (95% CI)	16,6 (12,6; 27,2)	8,1 (5,8; 11,1)
HR (95% CI) ^а	0,55 (0,42; 0,73)	
р-стойност ^б	<0,001	
Обща преживяемост ^с		
Брой събития, n (%)	48 (25,4)	59 (31,6)
Медиана, месеци ^г (95% CI)	NE (29,3; NE)	26,2 (22,8; NE)
Процент на ОП на 24-ия месец ^г , % (95% CI)	70,6 (62,2; 77,5)	58,2 (47,6; 67,5)
HR (95% CI) ^а	0,73 (0,50; 1,08)	
р-стойност ^б	0,056	
Повлияване на тумора (според ЗНК)		
Обща степен на повлияване (95% CI)	72,5% (65,5; 78,7)	26,7% (20,5; 33,7)
Продължителност на отговора (според ЗНК)		
Брой отговорили	137	50
Медиана, месеци ^г (95% CI)	23,9 (16,6; NE)	11,1 (7,8; 16,4)
Процент без събития на 18-ия месец ^г , % (95% CI)	59,0 (49,3; 67,4)	30,4 (14,1; 48,6)
HR=коefficient на риск; CI=доверителен интервал; ЗНК=заслепена независима комисия; NE= не може да бъде оценено		
^а Въз основа на стратифициран модел на Cox при пропорционален риск.		
^б Въз основа на стратифициран log-rank тест.		
^в Анализът на ОП не е коригиран по отношение на ефектите от преминаването от едно лекарство на друго.		
^г Изчислени по метода на Kaplan-Meier.		

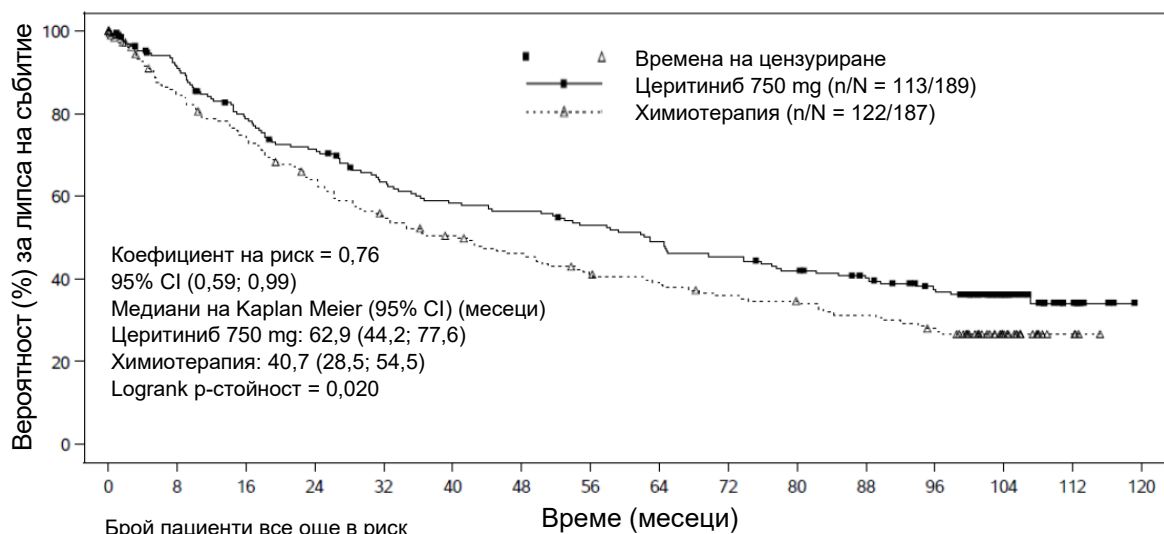
Фигура 1 ASCEND-4 (Проучване A2301) – криви на Kaplan-Meier на преживяемостта без прогресия според оценката на ЗНК (първичен анализ)



	Брой пациенти все още в риск																	
Време (месеци)	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34
Церитиниб 750 mg	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

При окончателния анализ на ОП 113 (59,8%) пациенти са починали в рамото на церитиниб и 122 (65,2%) в рамото на химиотерапия. Медианата на ОП е 62,9 месеца (95% CI: 44,2; 77,6) и 40,7 месеца (95% CI: 28,5; 54,5) съответно за рамото на церитиниб и рамото на химиотерапия. Има статистически значимо 24% намаление на риска от смърт в рамото на церитиниб в сравнение с рамото на химиотерапия (HR 0,76; 95% CI: 0,59; 0,99; $p=0,020$). Процентът на преминаване е висок, като 61,5% от пациентите в рамото на химиотерапия преминават към прием на церитиниб. Освен това, пациенти и в двете рамена получават антинеопластични терапии от следваща линия, включително други ALK инхибитори, които влияят на резултата за ОП.

Фигура 2 ASCEND-4 (Проучване A2301)- графика на Kaplan-Meier на общата преживяемост според терапевтичното рамо (окончателен анализ на ОП)



	Брой пациенти все още в риск																Време (месеци)															
Време (месеци)	0	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	52	56	60	64	68	72	76	80	84	88	92	96	100	104	108	112	116	120	
Церитиниб 750 mg	189	176	166	151	141	129	127	117	110	104	101	100	98	95	91	88	84	79	78	74	71	68	64	60	55	51	30	17	9	3	0	
Химиотерапия	187	161	146	135	128	115	108	99	91	87	82	76	74	69	65	63	61	58	55	53	52	48	47	44	41	32	19	7	4	0	0	

В Проучване A2301 44 пациенти с измерими мозъчни метастази на изходно ниво и поне една радиологична оценка на мозъка след това (22 пациенти в рамото на церитиниб и 22 пациенти в рамото на химиотерапия) са оценени по отношение на интракраниалния отговор от ЗНК от неврорадиолози съгласно модифицирани RECIST 1.1 (т.е. до 5 лезии в мозъка). Общата степен на интракраниално повлияване (OIRR) е по-висока при церитиниб (72,7%; 95% CI: 49,8; 89,3) в сравнение с рамото на химиотерапия (27,3%; 95% CI: 10,7; 50,2).

Медианата на ПБП според ЗНК използваща RECIST 1.1 е по-дълга в рамото на церитиниб в сравнение с рамото на химиотерапия и в двете подгрупи пациенти с мозъчни метастази и без мозъчни метастази. Медианата на ПБП при пациентите с мозъчни метастази е 10,7 месеца (95% CI: 8,1; 16,4) спрямо 6,7 месеца (95% CI: 4,1; 10,6) съответно в рамената на церитиниб и на химиотерапия, с HR 0,70 (95% CI: 0,44; 1,12). Медианата на ПБП при пациентите без мозъчни метастази е 26,3 месеца (95% CI: 15,4; 27,7) спрямо 8,3 месеца (95% CI: 6,0; 13,7) съответно в рамената на церитиниб и на химиотерапия, с HR 0,48 (95% CI: 0,33; 0,69).

Лекуван по-рано ALK-позитивен авансирал NSCLC – рандомизирано проучване фаза 3 A2303 (ASCEND-5)

Ефикасността и безопасността на церитиниб при лечение на пациенти с ALK-позитивен авансирал NSCLC, при които е прилагано предшестващо лечение с кризотиниб, са демонстрирани в глобално многоцентрово, рандомизирано, открито проучване фаза 3 A2303.

Общо 231 пациенти с авансирал ALK-позитивен NSCLC, при които е прилагано предшестващо лечение с кризотиниб и химиотерапия (една или две терапевтични схеми, включително дублетна химиотерапия на базата на платина), са включени в анализа. Сто и петнадесет (115) пациенти са рандомизирани на церитиниб, а сто и шестнадесет (116) са рандомизирани на химиотерапия (или пеметрексед или доцетаксел). Седемдесет и три (73) пациенти получават доцетаксел, а 40 получават пеметрексед. В рамото на церитиниб 115 пациенти са лекувани със 750 mg, приети веднъж дневно на гладно. Медианата на възрастта е 54,0 години (интервал: 28 до 84 години); 77,1% от пациентите са по-млади от 65 години. Общо 55,8% от пациентите са жени. 64,5% от популацията в проучването е от европейската раса, 29,4% азиатци, 0,4% чернокожи и 2,6% от друга раса. Мнозинството от пациентите са с аденокарцином (97,0%) и или никога не са пушили, или са бивши пушачи (96,1%). Функционалното състояние според ECOG е 0/1/2 съответно при 46,3%/47,6%/6,1% от пациентите и 58,0% имат мозъчни метастази на изходно ниво. Всички пациенти са лекувани преди това с кризотиниб. При всички пациенти без един е прилагана предшестваща химиотерапия (включително дублетна химиотерапия на базата на платина) за авансирало заболяване; при 11,3% от пациентите в рамото на церитиниб и 12,1% от пациентите в рамото на химиотерапия са провеждани два предшестващи курса химиотерапия за авансирало заболяване.

На пациентите е позволено да продължат назначеното им в рамките на проучването лечение след първоначална прогресия, при наличие на трайна клинична полза по преценка на изследователя. Пациентите, рандомизирани в рамото на химиотерапия, могат да преминат на церитиниб при дефинирана според RECIST прогресия на заболяването, потвърдена от ЗНК.

Медианата на продължителността на проследяване е 16,5 месеца (от рандомизацията до датата на заключване на данните) при първичния анализ.

Проучването постига първичната си цел, показвайки статистически значимо подобрение в ПБП според ЗНК и очаквано 51% понижаване на риска в рамото на церитиниб в сравнение с рамото на химиотерапия (вж. Таблица 4 и Фигура 3). Благоприятното повлияване на ПБП от церитиниб се наблюдава в различните подгрупи, обособени в зависимост от възрастта, пола, расата, тютюнопушенето, функционално състояние по ECOG и наличието на мозъчни метастази или предшестващ отговор към кризотиниб. Ползите по отношение на ПБП са допълнително подкрепени от оценката на локалния изследовател и анализа на общата степен на повлияване (ORR) и степента на контрол на заболяването (DCR).

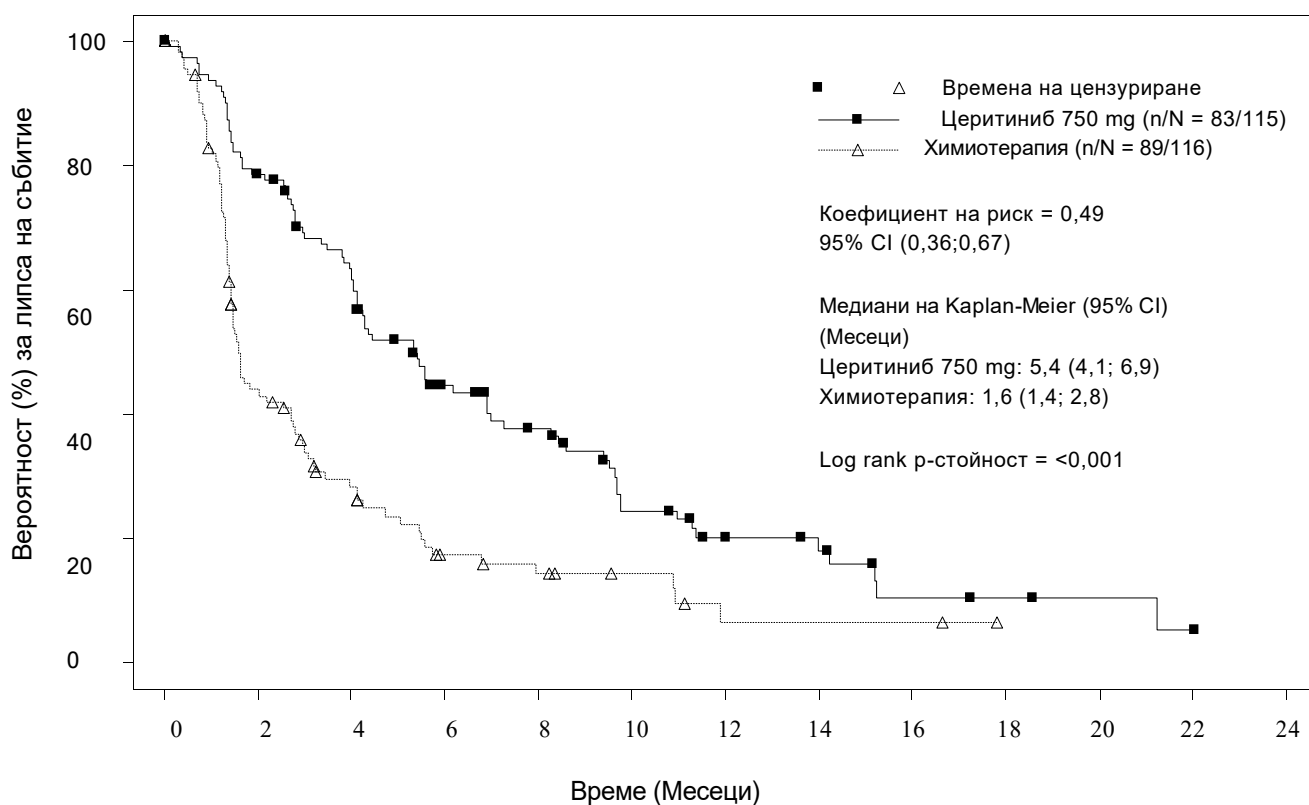
При първичния анализ данните за общата преживяемост (ОП) са незрели с 48 (41,7%) събития в рамото на церитиниб и 50 (43,1%) събития в рамото на химиотерапия, съответстващи приблизително на 50% от необходимите събития за окончателен анализ на ОП. В допълнение 81 пациенти (69,8%) в рамото на химиотерапия получават впоследствие церитиниб като първа антинеопластична терапия след преустановяване на лечението в проучването.

Данните за ефикасност от Проучване A2303 са обобщени в Таблица 4, а кривите на Kaplan-Meier за ПБП и ОП са представени съответно на Фигура 3 и 4.

Таблица 4 ASCEND-5 (Проучване A2303) – Резултати за ефикасност при пациенти с лекуван по-рано ALK-позитивен метастатичен/авансирал NSCLC (първичен анализ)

	Церитиниб (N=115)	Химиотерапия (N=116)
Продължителност на проследяването Медиана (месеци) (min – max)		16,5 (2,8 – 30,9)
Преживяемост без прогресия (според ЗНК)		
Брой събития, n (%)	83 (72,2%)	89 (76,7%)
Медиана, месеци (95% CI)	5,4 (4,1; 6,9)	1,6 (1,4; 2,8)
HR (95% CI) ^a		0,49 (0,36; 0,67)
p-стойност ^b		<0,001
Обща преживяемост ^b		
Брой събития, n (%)	48 (41,7%)	50 (43,1%)
Медиана, месеци (95% CI)	18,1 (13,4; 23,9)	20,1 (11,9; 25,1)
HR (95% CI) ^a		1,00 (0,67; 1,49)
p-стойност ^b		0,496
Повлияване на тумора (според ЗНК)		
Обективно повлияване (95% CI)	39,1% (30,2; 48,7)	6,9% (3,0; 13,1)
Продължителност на отговора		
Брой повлияли се	45	8
Медиана, месеци ^г (95% CI)	6,9 (5,4; 8,9)	8,3 (3,5; NE)
Изчислена вероятност за липса на събитие на 9-ия месец ^г (95% CI)	31,5% (16,7%; 47,3%)	45,7% (6,9%; 79,5%)
HR=коефициент на риск; CI=доверителен интервал; ЗНК=Заслепена независима комисия; NE= не може да бъде оценено		
^a Въз основа на стратифициран модел на Cox при пропорционален риск.		
^b Въз основа на стратифициран log-rank тест.		
^в Анализът на ОП не е коригиран по отношение на ефектите от преминаването от едното лекарство на другото.		
^г Изчислени по метода на Kaplan-Meier.		

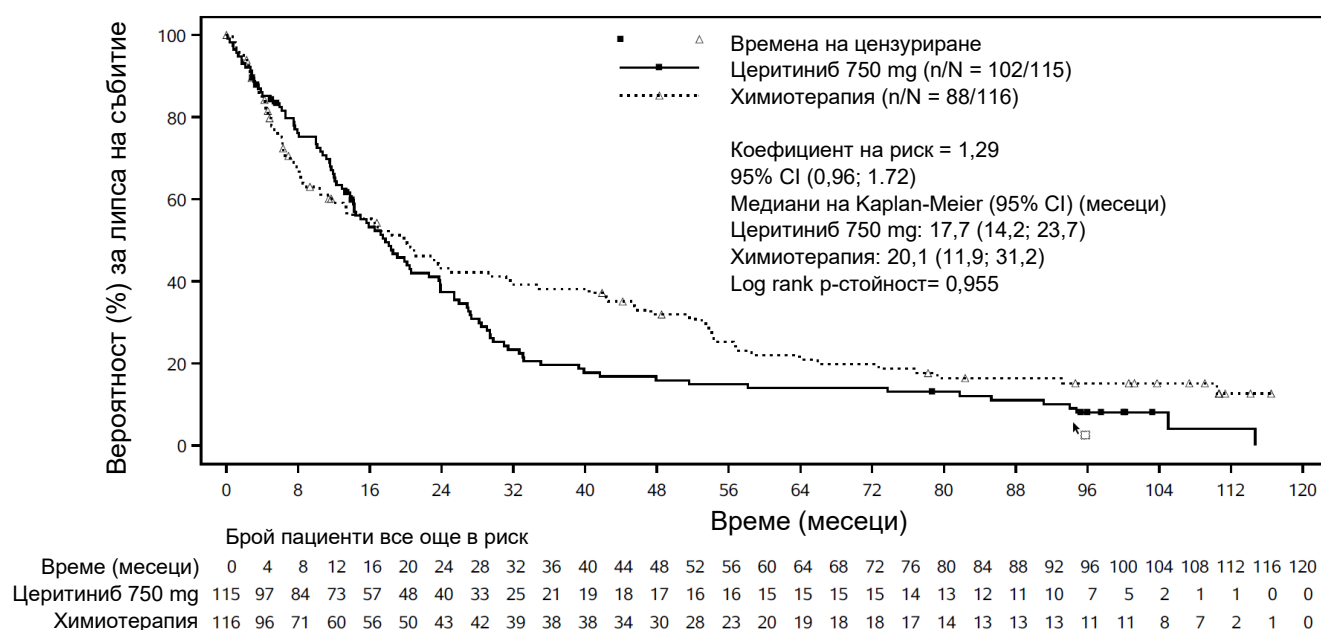
Фигура 3 ASCEND-5 (Проучване A2303) – графика на Kaplan-Meier на преживяемостта без прогресия според оценката на ЗНК (първичен анализ)



	Брой пациенти все още в риск												
Време (Месеци)	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24
Церитиниб 750 mg	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

При окончателния анализ на ОП с медиана на продължителността на проследяване 110 месеца 102 (88,7%) пациенти са починали в рамото на церитиниб и 88 (75,9%) в рамото на химиотерапия. Медианата на ОП е 17,7 месеца (95% CI: 14,2; 23,7) и 20,1 месеца (95% CI: 11,9; 31,2) съответно за рамото на церитиниб и рамото на химиотерапия. Няма статистически значима разлика в ОП между двете терапевтични рамена (HR 1,29; 95% CI: 0,96; 1,72; $p=0,955$). Наблюдава се висок процент на ранно преминаване към церитиниб, като 88 (76%) от пациентите в рамото на химиотерапия преминават на лечение с церитиниб. Освен това пациентите в двете рамена получават антинеопластични терапии от следваща линия, включително други ALK инхибитори. Като цяло преминаването от едното лекарство на другото и терапиите от следваща линия са основен смущаващ фактор, който може да е довел до отклонения при всяка възможна разлика в ОП между терапевтичните рамена.

Фигура 4 ASCEND-5 (Проучване A2303) – графика на Kaplan-Meier на общата преживяемост според терапевтичното рамо (окончателен анализ на ОП)



В проучване A2303 133 пациенти с мозъчни метастази на изходно ниво (66 пациенти в рамото на церитиниб и 67 пациенти в рамото на химиотерапия) са оценени по отношение на интракраниалния отговор от ЗНК от неврорадиолози съгласно модифицирани RECIST 1.1 (т.е. до 5 лезии в мозъка). OIRR при пациентите с измерими мозъчни метастази на изходно ниво и поне една радиологична оценка на мозъка след това е по-висок в рамото на церитиниб (35,3%, 95% CI: 14,2; 61,7) в сравнение с рамото на химиотерапия (5,0%, 95% CI: 0,1; 24,9). Медианата на ПБП според ЗНК използваща RECIST 1.1 е по-дълга в рамото на церитиниб в сравнение с рамото на химиотерапия и в двете подгрупи пациенти с мозъчни метастази и без мозъчни метастази. Медианата на ПБП при пациентите с мозъчни метастази е 4,4 месеца (95% CI: 3,4; 6,2) спрямо 1,5 месеца (95% CI: 1,3; 1,8) съответно в рамената на церитиниб и на химиотерапия с HR 0,54 (95% CI: 0,36; 0,80). Медианата на ПБП при пациентите без мозъчни метастази е 8,3 месеца (95% CI: 4,1; 14,0) спрямо 2,8 месеца (95% CI: 1,4; 4,1) съответно в рамената на церитиниб и на химиотерапия, с HR 0,41 (95% CI: 0,24; 0,69).

Проучване за оптимизиране на дозата A2112 (ASCEND-8)

Ефикасността на церитиниб 450 mg, приети с храна, е оценена в многоцентрово, открито проучване за оптимизиране на дозата A2112 (ASCEND-8). Общо 147 нелекувани преди това пациенти с ALK-положителен локално авансирал или метастазирал NSCLC са рандомизирани да получават церитиниб 450 mg веднъж дневно с храна (N=73) или церитиниб 750 mg веднъж дневно на гладно (N=74). Основната вторична крайна точка е общата степен на повлияване съгласно RECIST 1.1, оценена от ЗНК.

Популационните характеристики на нелекуваните преди това пациенти с ALK-положителен локално авансирал или метастазирал NSCLC в двете рамена - на 450 mg с храна (N=73) и на 750 mg на гладно (N=74), са съответно: средна възраст 54,3 и 51,3 години, възраст под 65 (78,1% и 83,8%), жени (56,2% и 47,3%), европейска раса (49,3% и 54,1%), азиатци (39,7% и 35,1%), непущачи или бивши пушачи (90,4% и 95,9%), WHO PS 0 или 1 (91,7% и 91,9%), хистология на аденокарцином (98,6% и 93,2%) и метастази в мозъка (32,9% и 28,4%).

Резултатите, свързани с ефикасността от ASCEND-8 са обобщени в Таблица 5 по-долу.

Таблица 5 ASCEND-8 (Проучване A2112) – Резултати за ефикасност при пациенти с нелекуван преди това ALK-положителен локално авансирал или метастазирал NSCLC според ЗНК

Показател за ефикасност	Церитиниб 450 mg, приети с храна (N=73)	Церитиниб 750 mg, приети на гладно (N=74)
Обща степен на повлияване (ORR: CR+PR), n (%) (95% CI) ^a	57 (78,1) (66,9; 86,9)	56 (75,7) (64,3; 84,9)
CI: Доверителен интервал		
Пълен отговор (CR), Частичен отговор (PR) потвърдени при повторно изследване не по-рано от 4 седмици след като критериите за отговор са постигнати за първи път		
Обща степен на повлияване, определена въз основа на оценката на ЗНК, съгласно RECIST 1.1		
^a Точен биномен 95% доверителен интервал		

Проучвания с едно рамо X2101 и A2201

Употребата на церитиниб за лечение на пациенти с ALK-позитивен NSCLC, лекувани преди това с ALK инхибитор, е проучена в хода на две глобални, многоцентрови, открити, фаза 1/2 проучвания с едно рамо (Проучване X2101 и Проучване A2201).

В Проучване X2101 общо 246 пациенти с ALK-позитивен NSCLC са лекувани с церитиниб с доза 750 mg, приети веднъж дневно на гладно: 163 са провеждали преди това лечение с ALK инхибитори, а 83 не са провеждали такова. От 163 пациенти с ALK-позитивен NSCLC, които са провели предшестващо лечение с ALK инхибитор, средната възраст е била 52 години (интервал: 24-80 години); 86,5% са били по-млади от 65 години и 54% са били жени. Мнозинството от пациентите са били от европейската раса (66,3%) или азиатци (28,8%). 93,3% са имали аденокарцином и 96,9% или никога не са пушили, или са бивши пушачи. Всички пациенти са били лекувани с поне една схема на лечение преди да бъдат включени в проучването, а 84,0% с две или повече схеми на лечение.

Проучване A2201 включва 140 пациенти, които са лекувани преди това с 1-3 линии цитотоксична химиотерапия, последвана от лечение с кризотиниб и са имали прогресия на заболяването на фона на лечението с кризотиниб. Медианата на възрастта е била 51 години (интервал: 29-80 години); 87,1% от пациентите са били по-млади от 65 години и 50,0% са били жени. Мнозинството от пациентите са били от европейската раса (60,0%) или азиатци (37,9%). 92,1% са имали аденокарцином.

Основните данни за ефикасност от двете проучвания са обобщени в Таблица 6. Представени са крайните данни за общата преживяемост (ОП) от Проучване A2201. Данните за ОП от Проучване X2101 все още не са били обработени към момента на анализа.

Таблица 6 ALK-положителен авансирал NSCLC - преглед на резултатите за ефикасност от Проучвания X2101 и A2201

	Проучване X2101 церитиниб 750 mg N=163	Проучване A2201 церитиниб 750 mg N=140
Продължителност на проследяването Медиана (месеци) (min – max)	10,2 (0,1 – 24,1)	14,1 (0,1 – 35,5)
Обща степен на повлияване		
Изследовател (95% CI)	56,4% (48,5; 64,2)	40,7% (32,5; 49,3)
ЗНК (95% CI)	46,0% (38,2; 54,0)	35,7% (27,8; 44,2)
Продължителност на отговора*		
Изследовател (месеци, 95% CI)	8,3 (6,8; 9,7)	10,6 (7,4; 14,7)
ЗНК (месеци, 95% CI)	8,8 (6,0; 13,1)	12,9 (9,3; 18,4)
Преживяемост без прогресия		
Изследовател (месеци, 95% CI)	6,9 (5,6; 8,7)	5,8 (5,4; 7,6)
ЗНК (месеци, 95% CI)	7,0 (5,7; 8,7)	7,4 (5,6; 10,9)
Обща преживяемост (месеци, 95% CI)	16,7 (14,8; NE)	15,6 (13,6; 24,2)
NE = не може да бъде оценено		
Проучване X2101: Отговорите са оценени с помощта на RECIST 1.0		
Проучване A2201: Отговорите са оценени с помощта на RECIST 1.1		
*Включва само пациенти с потвърден пълен отговор, частичен отговор		

В проучвания X2101 и A2201 мозъчни метастази са наблюдавани съответно при 60,1% и 71,4% от пациентите. Общата честота на повлияване, продължителността на отговора и преживяемостта без прогресия (оценени от ЗНК) при пациентите с мозъчни метастази на изходно ниво са в съответствие с тези, съобщени за общата популация на тези проучвания.

Не-аденокарциномна хистология

Има ограничена информация при пациенти с ALK-позитивен NSCLC с не-аденокарциномна хистология.

Старческа възраст

Има ограничени данни за ефикасност при пациенти в старческа възраст. Липсват данни за ефикасност при пациенти на възраст над 85 години.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с церитиниб във всички подгрупи на педиатричната популация при белодробен карцином (дребноклетъчен и недребноклетъчен карцином) (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Пикови плазмени нива ($C_{\max}$) на церитиниб се достигат приблизително 4 до 6 часа след еднократно перорално приложение при пациенти. Пероралната абсорбция е изчислена на $\geq 25\%$ въз основа на процентното съдържание на метаболити във фецеса. Абсолютната бионаличност на церитиниб не е определена.

Системната експозиция на церитиниб се повишава при приложение с храна. Стойностите на AUC_{inf} на церитиниб са приблизително 58% и 73% по-високи ($C_{\max}$ приблизително 43% и 41% по-висока) при здрави доброволци, когато единична доза церитиниб 500 mg се прилага съответно с храна с ниско (съдържаща приблизително 330 килокалории и 9 грама мазнини) и с високо (съдържаща приблизително 1 000 килокалории и 58 грама мазнини) съдържание на мазнини в сравнение с приложение на гладно.

В проучване за оптимизиране на дозата A2112 (ASCEND-8) при пациенти, сравняващо приложението на церитиниб 450 mg или 600 mg дневно с храна (приблизително 100 до 500 килокалории и 1,5 до 15 грама мазнини) с приложението на 750 mg дневно на гладно (дозата и условията по отношение на храната са одобрени първоначално), няма клинично значима разлика в системната експозиция в стационарно състояние на церитиниб 450 mg в рамото с приложение с храна ($N=36$) в сравнение с тази на 750 mg в рамото с приложение на гладно ($N=31$), наблюдава се само леко повишение на AUC (90% CI) с 4% (-13%, 24%) и $C_{\max}$ (90% CI) с 3% (-14%, 22%) в стационарно състояние. За разлика от това, AUC (90% CI) и $C_{\max}$ (90% CI) в стационарно състояние в рамото на 600 mg, приети с храна ($N=30$), са повишени съответно с 24% (3%, 49%) и 25% (4%, 49%), в сравнение с тези в рамото на 750 mg, приети на гладно. Максималната препоръчителна доза на церитиниб е 450 mg, приети перорално веднъж дневно с храна (вж. точка 4.2).

След еднократно перорално приложение на церитиниб при пациенти плазмената експозиция на церитиниб, представена чрез $C_{\max}$ и AUC_{last} , се повишава дозозависимо в дозовия диапазон от 50 до 750 mg, при прием на гладно. За разлика от данните за единична доза, концентрацията преди приема на дозата ($C_{\min}$) след многократно ежедневно прилагане изглежда се повишава повече от пропорционално на дозата.

Разпределение

Свързването на церитиниб с човешките плазмени протеини *in vitro* е приблизително 97%, независимо от концентрацията, в интервала от 50 ng/ml до 10 000 ng/ml. Церитиниб също така има леко преференциално разпределение в червените кръвни клетки, спрямо плазмата, при средно съотношение кръв-плазма 1,35 *in vitro*. Проучванията *in vitro* предполагат, че церитиниб е субстрат на Р-гликопротеина (Р-gp), но не и на протеина за резистентност на рак на гърдата (BCRP) или протеина за множествена резистентност 2 (MRP2). Установено е, че привидният пасивен пермеабилитет на церитиниб *in vitro* е нисък.

При плъхове церитиниб преминава интактната кръвно-мозъчна бариера при съотношение на експозициите мозък-кръв (AUC_{inf}) около 15%. Липсват данни относно съотношението на експозициите мозък-кръв при хора.

Биотрансформация

In vitro проучвания показват, че CYP3A е главният ензим, който участва в метаболизма на церитиниб.

След еднократно перорално приложение на изотопно маркиран церитиниб с доза 750 mg, приети на гладно, церитиниб е основният компонент в кръвната плазма при хора. Установени са общо 11 метаболита в плазмата, с ниски нива, като приносът на всеки метаболит за AUC на изотопа е $\leq 2,3\%$. Главните пътища на биотрансформация, установени при здрави индивиди, включват окисление, O-деалкилиране и N-формилиране. Вторичните пътища на биотрансформация, в които участват продуктите от първичната биотрансформация, включват глюкурониране и дехидрогениране. Наблюдава се също така добавяне на тиолова група към O-деалкилирания церитиниб.

Елиминиране

След прилагане на единична перорална доза церитиниб на гладно, средният геометричен привиден терминален полуживот ($T_{1/2}$) на церитиниб в плазмата варира от 31 до 41 часа при пациенти в дозовия диапазон от 400 до 750 mg. Ежедневният перорален прием на церитиниб води до постигане на стационарно състояние за приблизително 15 дни, което след това остава стабилно, със средно геометрично кумуляционно съотношение 6,2 след 3 седмици ежедневно приложение. Средният геометричен привиден клирънс (CL/F) на церитиниб е по-нисък в стационарно състояние (33,2 литра/час) след ежедневен прием на доза 750 mg, отколкото след еднократен перорален прием на доза 750 mg (88,5 литра/час), което предполага, че церитиниб демонстрира нелинейна фармакокинетика в течение на времето.

Основният път на екскреция на церитиниб и неговите метаболити е чрез фецеса. Възстановеният непроменен церитиниб във фецеса е 68% от приетата перорална доза. Само 1,3% от приетата перорална доза се възстановява в урината.

Специални популации

Чернодробно увреждане

Ефектът на чернодробното увреждане върху фармакокинетиката на единична доза церитиниб (750 mg приети на гладно) е оценен при пациенти с лека (Child-Pugh клас A; N = 8), умерена (Child-Pugh клас B; N = 7) или тежка (Child-Pugh клас C; N = 7) степен на чернодробно увреждане и при 8 здрави доброволци с нормална чернодробна функция. Средно геометричната стойност на AUC_{inf} (несвързана AUC_{inf}) на церитиниб е по-висока съответно с 18% (35%) и 2% (22%) при пациенти с лека и умерена степен на чернодробно увреждане в сравнение с участниците с нормална чернодробна функция.

Средно геометричната стойност на AUC_{inf} (несвързана AUC_{inf}) на церитиниб се повишава с 66% (108%) при пациентите с тежка степен на чернодробно увреждане в сравнение с участниците с нормална чернодробна функция (вж. точка 4.2). Конкретно фармакокинетично проучване в стационарно състояние при пациенти с чернодробно увреждане не е провеждано.

Бъбречно увреждане

Конкретно фармакокинетично проучване при пациенти с бъбречно увреждане не е провеждано. Въз основа на наличните данни, елиминирането на церитиниб чрез бъбреците е пренебрежимо (1,3% от еднократно приетата перорална доза).

Въз основа на популационен фармакокинетичен анализ на 345 пациенти с леко бъбречно увреждане (CL_{Cr} 60 до <90 ml/min), 82 пациенти с умерено бъбречно увреждане (CL_{Cr} 30 до <60 ml/min) и 546 пациенти с нормална бъбречна функция (≥ 90 ml/min), експозицията на церитиниб е подобна при пациентите с леко и умерено бъбречно увреждане и нормална бъбречна функция, което предполага, че не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане. Пациенти с тежко бъбречно увреждане (CL_{Cr} <30 ml/min) не са включени в клиничните проучвания с церитиниб (вж. точка 4.2).

Ефекти на възрастта, пола и расата

Популационни фармакокинетични анализи показват, че възрастта, пола и расата нямат клинично значимо влияние върху експозицията на церитиниб.

Електрофизиология на сърцето

Потенциалът на церитиниб за удължаване на QT интервала е оценен в седем клинични проучвания на церитиниб. Събира се серия от електрокардиограми след прилагане на единична доза и в стационарно състояние, за да се оцени ефекта на церитиниб върху QT интервала при 925 пациенти, лекувани с церитиниб 750 mg, приети веднъж дневно на гладно. Категориен анализ на отклоненията в ЕКГ данните показва новопоявил се QTc интервал >500 msec при 12 пациенти (1,3%). Има 58 пациенти (6,3%) с удължаване на QTc интервала спрямо изходната стойност с >60 msec. Анализ на централната тенденция в данните за QTc интервала при средни концентрации в стационарно състояние от Проучване A2301 показва, че горната граница на 2-странный 90% CI за удължаване на QTc интервала спрямо изходната стойност е била 15,3 msec при церитиниб 750 mg, приети на гладно. Фармакокинетичен анализ предполага, че церитиниб предизвиква зависимо от концентрацията удължаване на QTc интервала (вж. точка 4.4).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Фармакологични проучвания за безопасност показват, че е малко вероятно церитиниб да повлияе на жизнените функции на дихателната и централната нервна система. *In vitro* данните показват, че IC₅₀ за инхибиторния ефект на церитиниб върху hERG калиевите канали е 0,4 микромола. *In vivo* телеметрично проучване при маймуни показва умерено удължаване на QT интервала при 1 от 4 животни, след получаване на най-високата доза церитиниб. ЕКГ проучвания при маймуни след прилагане на церитиниб в продължение на 4 или 13 седмици, не показват удължаване на QT интервала или отклонения в ЕКГ.

Микронуклеарният тест в ТК6 клетки е положителен. Не се наблюдават признаци на мутагенност или кластогенност в други *in vitro* и *in vivo* проучвания за генотоксичност на церитиниб. Следователно, не се очаква наличие на генотоксичен риск при хора.

Не са провеждани проучвания за канцерогенност на церитиниб.

Проучванията за репродуктивна токсичност (напр. проучвания за ембрио-фетално развитие) при бременни плъхове и зайци не показват фетотоксичност или тератогенност след прилагане на церитиниб по време на органогенезата; въпреки че плазмена експозиция при майката е била по-малка, отколкото тази, наблюдавана при препоръчителната доза при хора. Официални неклинични проучвания на потенциалните ефекти на церитиниб върху фертилитета не са провеждани.

Основната токсичност, свързана с прилагането на церитиниб при плъхове и маймуни, е била възпаление на екстрахепаталните жлъчни пътища, съпроводено от повишение на броя на неутрофилите в периферната кръв. Смесеноклетъчното/неутрофилно възпаление на екстрахепаталните пътища се разпространява до панкреаса и/или дуоденума при по-високи дози. Гастроинтестинална токсичност се наблюдава и при двата вида, като се характеризира със загуба на тегло, намален прием на храна, повръщане (маймуни), диария и, при високи дози, хистопатологични лезии, включително ерозии, възпаление на лигавицата пенести макрофаги в дуоденалните крипти и субмукозата. Черният дроб също е засегнат и при двата вида, при експозиция, близка до клиничните експозиции при препоръчителната доза при хора. Включва минимално повишаване на чернодробните трансаминази при няколко животни и вакуолизиране на епитела на интрахепаталните жлъчни пътища. Алвеоларни пенести макрофаги (потвърдена фосфолипидоза) се наблюдават в белите дробове на плъхове, но не и при маймуни, лимфните възли на плъховете и маймуните имат агрегати от макрофаги. Ефектите върху прицелните органи показват частично до пълно обратно развитие.

Ефекти върху щитовидната жлеза са наблюдавани както при плъхове (леко повишаване на тиреостимулиращия хормон и нивата на трийодтиронин/тироксин Т3/Т4 при липса на микроскопска корелация), така и при маймуни (изчерпване на колоида при мъжките индивиди в 4-седмично проучване и една маймуна с висока доза, с дифузна фоликуларна клетъчна хиперплазия и повишен тиреостимулиращ хормон в 13-седмично проучване). Тъй като тези неклинични ефекти са слабо изразени, вариабилни и нетрайни, връзката между приема на церитиниб и промените в щитовидната жлеза при животни остава неясна.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Капсулно съдържимо

Целулоза, микрокристална
Хидроксипропилцелулоза, частично заместена
Натриев нишестен гликолат (тип А)
Магнезиев стеарат
Силициев диоксид, колоиден безводен

Състав на капсулата

Желатин
Индигодин (Е132)
Титанов диоксид (Е171)

Печатно мастило

Шеллак (обезцветен, без восък) 45%
Железен оксид черен (Е172)
Пропилен гликол
Амониев хидроксид 28%

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Блистери от PVC/PCTFE (поливинилхлорид/полихлоротрифлуороетилен) – алуминий, съдържащи 10 твърди капсули.

Опаковки, съдържащи 40, 90 или 150 (3 опаковки по 50) твърди капсули.

Блистери от PVC/PE/PVDC (поливинилхлорид/полиетилен/поливинилиденхлорид) – алуминий, съдържащи 10 твърди капсули.

Опаковки, съдържащи 90 или 150 (3 опаковки по 50) твърди капсули.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Ирландия

8. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/15/999/001-003
EU/1/15/999/005-006

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 06 май 2015 г.
Дата на последно подновяване: 16 февруари 2022 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Zykadia 150 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 150 mg церитиниб (ceritinib).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка (таблетка)

Светлосиня, кръгла, двойноизпъкнала филмирана таблетка със скосени ръбове, без делителна черта, с вдлъбнато релефно означение “NVR” от едната страна и “ZY1” от другата страна. Приблизителен диаметър: 9,1 mm.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Zykadia като монотерапия е показан за лечение от първа линия на възрастни пациенти с анапластичен лимфом киназа (ALK)-положителен авансирал недребноклетъчен рак на белия дроб (NSCLC).

Zykadia като монотерапия е показан за лечение на възрастни пациенти с анапластичен лимфом киназа (ALK)-положителен авансирал недребноклетъчен рак на белия дроб (NSCLC), при които е проведено лечение с кризотиниб.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с церитиниб трябва да бъде започнато и проследявано от лекар с опит в употребата на противоракови лекарствени продукти.

Изследване за ALK

За избора на пациенти с ALK-положителен NSCLC е необходим точен и валидиран метод за изследване на ALK (вж. точка 5.1).

Наличието на ALK-положителен NSCLC трябва да бъде установено преди започване на лечението с церитиниб. Оценката за наличие на ALK-положителен NSCLC трябва да бъде правена от лаборатории, специализирани в специфичната технология, която се използва.

Дозировка

Препоръчителната доза церитиниб е 450 mg, приети перорално веднъж дневно с храна, по едно и също време всеки ден.

Максималната препоръчителна доза с храна е 450 mg, приети перорално веднъж дневно. Лечението трябва да продължи, докато се наблюдава клинична полза от него.

Ако се пропусне доза, пациентът трябва да приеме пропуснатата доза, освен ако приемът на следващата доза не е в рамките на 12 часа.

Ако в хода на лечението настъпи повръщане, пациентът не трябва да приема допълнителна доза, а трябва да продължи със следващата доза по схемата.

Приемът на церитиниб трябва да се преустанови при пациенти, които не понасят доза от 150 mg дневно, приети с храна.

Коригиране на дозата поради нежелани реакции

Може да се наложи временно прекъсване и/или понижаване на дозата на церитиниб въз основа на индивидуалната безопасност и поносимост. Ако е необходимо понижаване на дозата поради нежелана реакция (НЛР), която не е описана в Таблица 1, то това трябва да стане на стъпки по 150 mg дневно. Трябва да се има предвид ранното разпознаване и овладяване на НЛР със стандартни поддържащи мерки.

При пациентите, лекувани с церитиниб 450 mg, приети с храна, 24,1% от пациентите имат нежелана реакция, изискваща поне еднократно понижаване на дозата, а 55,6% от пациентите имат нежелана реакция, изискваща поне еднократно прекъсване на лечението. Медианата на времето до първото понижение на дозата е приблизително 9,7 седмици.

Таблица 1 обобщава препоръките за прекъсване, понижаване на дозата или спиране на лечението с церитиниб при овладяването на определени НЛР.

Таблица 1 Коригиране на дозата на церитиниб и препоръки за овладяване на НЛР

Критерии	Доза на церитиниб
Силни или непоносими гадене, повръщане или диария, въпреки прилагането на оптимална терапия с антиеметици или антидиарийни средства.	Спрете приема на церитиниб, докато не настъпи подобрение, след това започнете отново приема на церитиниб, като намалите дозата със 150 mg.
Повишение на аланин аминотрансферазата (ALT) или аспартат аминотрансферазата (AST) >5 пъти горна граница на нормата (ГГН) заедно с общ билирубин ≤2 пъти ГГН	Спрете приема на церитиниб, докато се възстановят нивата на ALT/AST до изходните стойности или до ≤3 пъти ГГН, след това започнете отново приема, като намалите дозата със 150 mg.
Повишение на ALT или AST >3 пъти ГГН, съчетано с повишение на общия билирубин >2 пъти ГГН (при липса на холестаза или хемолиза)	Спрете окончателно церитиниб.
Наличие на свързани с лечението интерстициална белодробна болест (ИББ)/пневмонит от всяка степен	Спрете окончателно церитиниб.
QT коригиран спрямо сърдечната честота (QTc) >500 msec в поне 2 отделни електрокардиограми (ECGs)	Спрете приема на церитиниб, докато се възстанови до изходната стойност или докато QTc стане ≤480 msec, проверете и ако е необходимо коригирайте електролитите, след това започнете отново приема, като намалите дозата със 150 mg.
QTc >500 msec или промяна >60 msec спрямо изходната стойност и torsade de pointes или полиморфна камерна тахикардия или признаци/симптоми на сериозна аритмия	Спрете окончателно церитиниб.

Брадикардия ^a (симптоматична, може да бъде тежка и клинично значима, показана е медицинска интервенция)	Спрете приема на церитиниб, докато не претърпи обратно развитие до асимптоматична (степен ≤ 1) брадикардия или до сърдечна честота 60 удара в минута или повече. Направете оценка на съпътстващите лекарствени продукти, за които се знае, че предизвикват брадикардия, както и на антихипертензивните лекарствени продукти. Ако се идентифицира съпътстващ лекарствен продукт, който допринася за появата на брадикардия и приемът му се спре или дозата му се коригира, започнете отново приема на церитиниб със същата доза, докато брадикардията стане асимптоматична или до поява на сърдечна честота 60 удара в минута или повече. Ако не се идентифицира съпътстващ лекарствен продукт, който допринася за появата на брадикардия или ако приемът на допринасящите съпътстващи лекарствени продукти не се спре, или ако дозата им не се коригира, започнете отново приема на церитиниб с доза, намалена със 150 mg, докато брадикардията стане асимптоматична или до поява на сърдечна честота 60 удара в минута или повече.
Брадикардия ^a (животозастрашаващи последиствия, показана е спешна интервенция)	Спрете окончателно приема на церитиниб, ако не се установи съпътстващия лекарствен продукт, който допринася за появата на брадикардия. Ако се идентифицира съпътстващия лекарствен продукт, който допринася за появата на брадикардия и приемът му се спре или ако дозата му се коригира, започнете отново приема на церитиниб в доза, намалена със 150 mg, докато брадикардията стане асимптоматична или до поява на сърдечна честота от 60 удара в минута или повече, при често мониториране^б.
Персистираща хипергликемия, по-висока от 250 mg/dl въпреки оптималната терапия за понижаване на кръвната захар.	Спрете приема на церитиниб, докато не бъде постигнат адекватен контрол върху хипергликемията, след това започнете отново приема на церитиниб, като намалите дозата със 150 mg. Ако не може да бъде постигнат адекватен контрол върху нивата на кръвната захар при оптимални медицински грижи, спрете изцяло приема на церитиниб.
Повишена липаза или амилаза от степен ≥ 3	Спрете приема на церитиниб, докато стойностите на липазата или амилазата спаднат до степен ≤ 1, след това подновете лечението, като намалите дозата със 150 mg.
^a Сърдечна честота по-малко от 60 удара в минута ^б Спрете окончателно в случай на повторна поява	

Силни СYP3A инхибитори

Съпътстващата употреба на силни СYP3A инхибитори трябва да бъде избягвана (вж. точка 4.5). Ако съпътстваща употреба на силен СYP3A инхибитор е неизбежна, дозата на церитиниб трябва да бъде намалена с приблизително една трета (дозата не е клинично потвърдена), като я закръглите до най-близката доза, кратна на 150 mg. Пациентите трябва да бъдат внимателно проследени по отношение на безопасността.

Ако е необходимо продължително лечение със силен СYP3A инхибитор и пациентът понася добре намалената доза, дозата може да бъде повишена отново при внимателно проследяване по отношение на безопасността, за да се избегне потенциално недостатъчно лечение.

След преустановяване на приема на силния СYP3A инхибитор, възобновете лечението с дозата, която е била приемана преди започване на приема на силния СYP3A инхибитор.

СYP3A субстрати

Когато церитиниб се прилага едновременно с други лекарствени продукти, трябва да се направи справка с кратката характеристика на продукта (КХП) на другия продукт за препоръки относно едновременното приложение с СYP3A4 инхибитори.

Едновременното приложение на церитиниб със субстрати, които се метаболизират предимно чрез СYP3A, или със субстрати на СYP3A с тесен терапевтичен индекс (напр. алфутозин, амиодарон, цизаприд, циклоспорин, дихидроерготамин, ерготамин, фентанил, пимозид, кветиапин, хинидин, ловастатин, симвастатин, силденафил, мидазолам, триаололам, такролимус, алфентанил и сиролимус) трябва да се избягва и ако е възможно да се използват алтернативни лекарствени продукти, които са по-малко чувствителни към инхибирането на СYP3A4. Ако не може да се избегне, трябва да се обмисли намаляване на дозата на едновременно приложените лекарствени продукти, които са субстрати на СYP3A с тесен терапевтичен индекс.

Специални популации

Бъбречно увреждане

Конкретно фармакокинетично проучване при пациенти с бъбречно увреждане не е провеждано. Независимо от това, въз основа на наличните данни, елиминирането на церитиниб чрез бъбреците е пренебрежимо. Поради тази причина, не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане. Необходимо е повишено внимание при пациентите с тежко бъбречно увреждане, тъй като липсва опит с церитиниб в тази популация (вж. точка 5.2).

Чернодробно увреждане

Въз основа на наличните данни церитиниб се елиминира предимно чрез черния дроб. Необходимо е повишено внимание при лечение на пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане и дозата трябва да се намали с приблизително една трета, като се закръгли до най-близката доза, кратна на 150 mg (вж. точки 4.4 и 5.2). Не е необходимо коригиране на дозата при пациентите с лека или умерена степен на чернодробно увреждане.

Старческа възраст (≥ 65 години)

Ограничените данни относно безопасността и ефикасността на церитиниб при пациенти на възраст 65 години и повече не предполагат, че е необходимо коригиране на дозата при пациенти в старческа възраст (вж. точка 5.2). Липсват данни при пациенти на възраст над 85 години.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на церитиниб при деца и юноши на възраст до 18 години не са установени. Липсват данни.

Начин на приложение

Церитиниб е за перорално приложение. Таблетките трябва да се приемат перорално веднъж дневно с храна, по едно и също време всеки ден. Важно е церитиниб да се приема с храна, за да може да се постигне нужната експозиция. Храната може да бъде различна - от лека до пълно основно хранене (вж. точка 5.2). Таблетките трябва да се гълтат цели с вода и не трябва да се дъвчат или чупят.

За пациенти, при които се развие съпътстващо заболяване и не могат да приемат церитиниб с храна, моля обърнете се към точка 4.5.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Хепатотоксичност

В клиничните изпитвания случаи на хепатотоксичност възникват при 1,1% от пациентите, приемащи церитиниб. Повишение на ALT степен 3 или 4 е наблюдавано при 25% от пациентите. Болшинството от случаите са имали обратно развитие при прекъсване на приема и/или намаляване на дозата. При няколко случая е било необходимо спиране на лечението.

Пациентите трябва да бъдат проследени с помощта на лабораторни тестове за оценка на чернодробната функция (включително ALT, AST и общ билирубин) преди започване на лечението, на всеки 2 седмици през първите три месеца от лечението и ежемесечно след това. При пациентите, които имат повишаване на трансаминазите, е необходимо по-често проследяване на чернодробните трансаминази и общия билирубин, съгласно клиничните показания (вж. точки 4.2 и 4.8). Необходимо е повишено внимание при лечение на пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане и дозата им трябва да се коригира (вж. точка 4.2). Ограниченият опит при такива пациенти показва влошаване на подлежащото състояние (чернодробна енцефалопатия) при 2 от 10 пациенти, с експозиция на единични дози церитиниб 750 mg, приети на гладно (вж. точки 4.2, 4.8 и 5.2). Възможно е други фактори, които не са свързани с проучваното лечение, да са оказали влияние върху наблюдаваните случаи на чернодробна енцефалопатия, независимо от това връзката между проучваното лечение и събитията не може напълно да бъде изключена. Не е необходимо коригиране на дозата при пациентите с лека или умерена степен на чернодробно увреждане (вж. точка 4.2).

Интерстициална белодробна болест/пневмонит

В хода на клиничните изпитвания са наблюдавани случаи на тежки, животозастрашаващи или летални ИББ/пневмонит при пациенти, лекувани с церитиниб. При повечето от тези тежки/животозастрашаващи случаи е наблюдавано подобрение или оздравяване при прекъсване на лечението.

Пациентите трябва да бъдат проследени за поява на белодробни симптоми, предполагащи наличие на ИББ/пневмонит. Трябва да се изключат други възможни причини за ИББ/пневмонит, а при пациентите с доказани, свързани с лечението ИББ/пневмонит от всяка степен, употребата на церитиниб трябва да бъде окончателно преустановена (вж. точки 4.2 и 4.8).

Удължаване на QT интервала

В хода на клиничните изпитвания, при пациенти, лекувани с церитиниб, е наблюдавано удължаване на QTc интервала (вж. точки 4.8 и 5.2), което може да доведе до повишен риск от възникване на камерни тахиаритмии (напр. torsade de pointes) или внезапна смърт.

Употребата на церитиниб при пациенти със синдром на вроден удължен QT интервал трябва да се избягва. Ползите и потенциалните рискове от лечението с церитиниб трябва да се обмислят преди започването на терапия при пациенти със съществуваща брадикардия (сърдечна честота под 60 удара в минута), пациенти с анамнеза или предиспозиция за удължаване на QTc интервала, пациенти, приемащи антиаритмични средства или други лекарствени продукти, за които се знае, че удължават QT интервала, и пациенти със значимо предшестващо сърдечно заболяване и/или нарушения на електролитния баланс. Препоръчва се периодично проследяване чрез ЕКГ и периодично проследяване на електролитите (напр. калий) при тези пациенти. В случай на повръщане, диария, дехидратация или нарушена бъбречна функция, електролитите трябва да се коригират съгласно клиничните показания. Церитиниб трябва да се спре окончателно при пациенти, които имат QTc >500 msec или промяна >60 msec спрямо изходната стойност и torsade de pointes или полиморфна камерна тахикардия или признаци/симптоми на сериозна аритмия. Церитиниб трябва да се спре при пациентите, които имат QTc >500 msec при поне две отделни ЕКГ, докато не се възстанови обратно до изходната стойност или до QTc ≤480 msec, след което да се започне отново с доза, намалена със 150 mg (вж. точки 4.2, 4.8 и 5.2).

Брадикардия

Наблюдавани са асимптомни случаи на брадикардия (сърдечна честота под 60 удара в минута) при 21 от 925 (2,3%) пациенти, лекувани с церитиниб в хода на клиничните изпитвания.

Употребата на церитиниб в комбинация с други средства, за които се знае, че предизвикват брадикардия (напр. бета блокери, недихидропиридинови калциеви антагонисти, клонидин и дигоксин), трябва да се избягва, доколкото е възможно. Сърдечната честота и артериалното налягане трябва да се проследяват редовно. В случай на симптоматична брадикардия, която не е животозастрашаваща, приемът на церитиниб трябва да се спре, докато брадикардията стане асимптоматична или до сърдечна честота 60 удара в минута и повече, трябва да се оцени приемът на съпътстващи лекарствени продукти и дозата на церитиниб да се коригира, ако е необходимо. В случай на животозастрашаваща брадикардия приемът на церитиниб трябва да се спре незабавно, ако не се установи допринасящ съпътстващ продукт, ако обаче има връзка със съпътстващ лекарствен продукт, за който се знае, че причинява брадикардия или хипотония, приемът на церитиниб трябва да се спре, докато брадикардията стане асимптоматична или до постигане на сърдечна честота 60 удара в минута или повече. Ако дозата на съпътстващия лекарствен продукт може да се коригира или приемът му да се спре, приемът на церитиниб трябва да започне отново с доза, намалена със 150 mg, докато брадикардията стане асимптоматична или до поява на сърдечна честота 60 удара в минута или повече, при често мониториране (вж. точки 4.2 и 4.8).

Стомашно-чревни нежелани реакции

Диария, гадене или повръщане настъпват при 76,9% от 108 пациенти, лекувани с церитиниб в препоръчителна доза 450 mg, приети с храна, в проучване за оптимизиране на дозата и са предимно събития степен 1 (52,8%) и степен 2 (22,2%). Двама пациенти (1,9%) са получили по едно събитие степен 3 (съответно, диария и повръщане). При девет пациенти (8,3%) се налага временно прекъсване на лечението поради диария, гадене или повръщане. При един пациент (0,9%) се е наложило коригиране на дозата поради повръщане. В същото проучване честотата и тежестта на стомашно-чревните нежелани лекарствени реакции са били по-високи при пациентите, лекувани с церитиниб 750 mg на гладно (диария 80,0%, гадене 60,0%, повръщане 65,5%; 17,3% съобщават за събитие от степен 3) в сравнение с 450 mg с храна (диария 59,3%, гадене 42,6%, повръщане 38,0%; 1,9% съобщават за събитие степен 3).

В рамото с 450 mg, приети с храна, както и в рамото със 750 mg, приети на гладно в това проучване за оптимизиране на дозата, при нито един пациент не се налага спиране на приема на церитиниб поради диария, гадене или повръщане (вж. точка 4.8).

Пациентите трябва да бъдат проследени и да получат стандартни грижи, включително прием на антидиарични средства, антиеметици или вливане на течности, според клиничните показания. Приемът на лекарството трябва да се спре и дозата да се намали, ако е необходимо (вж. точки 4.2 и 4.8). Ако се появи повръщане по време на лечението, пациентът не трябва да приема допълнителна доза, а трябва да приеме следващата доза съгласно предписанието.

Хипергликемия

Случаи на хипергликемия (всички степени) са съобщени при по-малко от 10% от пациентите, лекувани с церитиниб в клиничните изпитвания; хипергликемия степен 3-4 е съобщена при 5,4% от пациентите. Рискът от хипергликемия е по-висок при пациентите със захарен диабет и/или съпътстващо приложение на кортикостероиди.

При пациентите трябва да бъде проследено нивото на кръвната захар на гладно преди започване на лечението с церитиниб и периодично след това, според клиничните показания. Трябва да се започне прием на антихипергликемични лекарствени продукти или да се оптимизира дозата им, според клиничните показания (вж. точки 4.2 и 4.8).

Повишаване на липазата и/или амилазата

В клиничните изпитвания се наблюдава повишаване на липазата и/или амилазата при пациенти, лекувани с церитиниб. Пациентите трябва да се проследяват за наличие на повишени стойности на липазата и амилазата преди започване на лечението с церитиниб и периодично след това, според клиничните показания (вж. точки 4.2 и 4.8). Има съобщения за случаи на панкреатит при пациенти, лекувани с церитиниб (вж. точка 4.8).

Съдържание на натрий

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на филмирана таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Средства, които могат да повишат плазмената концентрация на церитиниб

Силни CYP3A инхибитори

При здрави индивиди едновременно прилагане на единична доза церитиниб 450 mg, приети на гладно с кетоконазол (200 mg два пъти дневно, в продължение на 14 дни), силен CYP3A/P-гр инхибитор, води до повишаване 2,9 пъти и 1,2 пъти съответно на AUC_{inf} и C_{max} , на церитиниб, сравнено със самостоятелното приложение на церитиниб. Посредством симулация е прогнозирано, че AUC в стационарно състояние на церитиниб при намалени дози след едновременно прилагане с кетоконазол 200 mg два пъти дневно в продължение на 14 дни е подобна на AUC в стационарно състояние на церитиниб, приложен самостоятелно. Съпътстващата употреба на силни CYP3A инхибитори трябва да се избягва по време на лечението с церитиниб. Ако съпътстваща употреба със силни CYP3A инхибитори е неизбежна (към тази група спадат, но не само, ритонавир, саквинавир, телитромицин, кетоконазол, итраконазол, вориконазол, позаконазол и нефазодон), дозата церитиниб трябва да бъде намалена с приблизително една трета, като я закръглите до най-близката доза, кратна на 150 mg. След преустановяване на приема на силния CYP3A инхибитор, лечението с церитиниб трябва да се възобнови в дозата, която е била приемана преди започване на приема на силния CYP3A4 инхибитор.

P-гр инхибитори

Въз основа на *in vitro* данни церитиниб е субстрат на ефлуксния транспортер Р-гликопротеин (Р-гр). Ако церитиниб се прилага с лекарствени продукти, които инхибират Р-гр, е възможно повишаване на концентрацията на церитиниб. Необходимо е повишено внимание при едновременно приложение с Р-гр инхибитори и трябва да се следи за поява на НЛР.

Средства, които могат да понижат плазмената концентрация на церитиниб

Силни CYP3A и P-гр индуктори

При здрави доброволци, едновременното прилагане на единична доза церитиниб 750 mg, приети на гладно с рифампицин (600 mg дневно в продължение на 14 дни), силен CYP3A/P-гр индуктор, води до понижаване със 70% и 44% съответно на AUC_{inf} и C_{max} на церитиниб, сравнено със самостоятелното приложение на церитиниб. Едновременното прилагане на церитиниб със силни CYP3A/P-гр индуктори, понижава плазмената концентрация на церитиниб. Едновременното приложение със силни CYP3A индуктори трябва да се избягва; към тази група спадат, но не само, карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин, рифабутин, рифампицин и жълт кантарион (*Hypericum perforatum*). Необходимо е повишено внимание при едновременно приложение с Р-гр индуктори.

Средства, повлияващи стомашното pH

Церитиниб демонстрира рН-зависима разтворимост и става слабо разтворим при повишаване на рН *in vitro*. Средства, намаляващи стомашната секреция (напр. инхибитори на протонната помпа, H_2 -рецепторни антагонисти, антиациди), могат да повлияят разтворимостта на церитиниб и да намалят неговата бионаличност. Едновременното приложение на единична доза церитиниб 750 mg, приети на гладно, с инхибитор на протонната помпа (езомепразол) 40 mg дневно в продължение на 6 дни при здрави участници понижава AUC на церитиниб със 76% и C_{max} със 79%. Проучването за лекарствени взаимодействия има за цел да се наблюдава влиянието на инхибиторите на протонната помпа при най-лошия сценарий, но при клинична употреба влиянието на инхибиторите на протонната помпа върху експозицията на церитиниб е по-слабо изразено. Конкретно проучване, което да оценява ефекта на намаляващите стомашната секреция средства върху бионаличността на церитиниб в стационарно състояние не е провеждано. Необходимо е повишено внимание при съпътстваща употреба на инхибитори на протонната помпа, тъй като експозицията на церитиниб може да бъде намалена. Липсват данни относно съпътстващата употреба на H_2 блокери или антиациди. Независимо от това, рискът от клинично значимо намаляване на бионаличността на церитиниб при съпътстваща употреба на H_2 блокери е възможно да бъде понижен, ако те се приложат 10 часа преди или 2 часа след приема на церитиниб, а на антиациди, ако те се приложат 2 часа преди или 2 часа след приема на церитиниб.

Средства, чиито плазмени концентрации могат да бъдат повлияни от церитиниб

CYP3A и CYP2C9 субстрати

Въз основа на *in vitro* данни церитиниб конкурентно инхибира метаболизма на CYP3A субстрата мидазолам и CYP2C9 субстрата диклофенак. Наблюдава се също така зависимо от времето инхибиране на CYP3A.

Церитиниб е класифициран *in vivo* като силен CYP3A4 инхибитор и има потенциал да взаимодейства с лекарствени продукти, които се метаболизират чрез CYP3A, което може да доведе до повишаване на серумната концентрация на другия продукт. Едновременното приложение на единична доза мидазолам (чувствителен субстрат на CYP3A) след 3-седмично приложение на церитиниб (750 mg дневно на гладно) повишава AUC_{inf} на мидазолам (90% CI) 5,4 пъти (4,6; 6,3) спрямо мидазолам, приложен самостоятелно. Едновременното приложение на церитиниб със субстрати, които се метаболизират предимно чрез CYP3A, или с CYP3A субстрати, за които се знае, че имат тесен терапевтичен индекс (напр. алфузозин, амиодарон, цизарпид, циклоспорин, дихидроерготамин, ерготамин, фентанил, пимозид, кветиапин, хинидин, ловастатин, симвастатин, силденафил, мидазолам, триазолам, такролимус, алфентанил и сиролimus) трябва да се избягва и ако е възможно да се използват алтернативни лекарствени продукти, които са по-малко чувствителни на инхибирането на CYP3A4. Ако не може да се избегне, трябва да се обмисли понижение на дозата на едновременно прилаганите CYP3A субстрати с тесен терапевтичен индекс.

Церитиниб е класифициран *in vivo* като слаб CYP2C9 инхибитор. Едновременното приложение на единична доза варфарин (субстрат на CYP2C9) след 3-седмично приложение на церитиниб (750 mg дневно на гладно) повишава AUC_{inf} на S-варфарина (90% CI) с 54% (36%, 75%) спрямо варфарин, приложен самостоятелно. Едновременното приложение на церитиниб със субстрати, които се метаболизират предимно чрез CYP2C9, или с CYP2C9 субстрати, за които се знае, че имат тесен терапевтичен индекс (напр. фенитоин и варфарин), трябва да се избягва. Ако не може да се избегне, трябва да се обмисли понижение на дозата на едновременно приложените лекарствени продукти, които са субстрати на CYP2C9 с тесен терапевтичен индекс. Трябва да се увеличи честотата на проследяване на международното нормализирано съотношение (INR), ако не може да се избегне едновременното приложение с варфарин.

CYP2A6 и CYP2E1 субстрати

Въз основа на *in vitro* данни церитиниб инхибира също CYP2A6 и CYP2E1 при клинично значими концентрации. Следователно церитиниб може да има потенциал да повиши плазмените концентрации на едновременно прилагани лекарствени продукти, които се метаболизират предимно чрез тези ензими. Необходимо е повишено внимание при едновременно приложение с CYP2A6 и CYP2E1 субстрати и трябва да се следи внимателно за поява на НЛР.

Рискът от индукция на други PXR-регулирани ензими извън CYP3A4 не може да се изключи напълно. Ефективността на едновременно прилагани перорални контрацептиви може да бъде намалена.

Средства, които са субстрати на транспортери

Въз основа на *in vitro* данни церитиниб не инхибира апикалния ефлуксен транспортер MRP2, чернодробните ъптейк транспортери OATP1B1 или OATP1B3, бъбречните ъптейк транспортери на органични аниони OAT1 и OAT3, или ъптейк транспортерите на органични катиони OCT1 или OCT2 при клинично значими концентрации. Следователно е малко вероятно да възникнат клинично значими взаимодействия от типа лекарство-лекарство в резултат на медирано от церитиниб инхибиране на субстратите за тези транспортери. Въз основа на *in vitro* данни се очаква церитиниб да инхибира интестиналните P-gr и BCRP при клинично значими концентрации. Поради тази причина е възможно церитиниб да повиши плазмената концентрации на едновременно приложени лекарствени продукти, които се транспортират от тези протеини. Необходимо е повишено внимание при едновременно прилагане на субстрати на BCRP (напр. розувастатин, топотекан, сулфасалазин) и субстрати на P-gr (дигоксин, дабигатран, колхицин, правастатин) и внимателно проследяване за поява на НЛР.

Фармакодинамични взаимодействия

В клиничните изпитвания е наблюдавано удължаване на QT интервала при церитиниб. Следователно, церитиниб трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти, които имат или могат да получат удължаване на QT интервала, включително пациентите, приемащи антиаритмични лекарствени продукти като антиаритмични средства клас I (напр. хинидин, прокаинамид, дизопирамид) или клас III (напр. амиодарон, соталол, дофетилид, ибутилид) или други лекарствени продукти, които могат да доведат до удължаване на QT интервала като домперидон, дроперидол, хлорохин, халофантрин, кларитромицин, халоперидол, метадон, цизаприд и моксифлоксацин. Необходимо е проследяване на QT интервала в случай на комбиниране на подобни лекарствени продукти (вж. точки 4.2 и 4.4).

Взаимодействия с храна/напитки

Церитиниб трябва да се приема с храна. Бионаличността на церитиниб се повишава при наличие на храна.

Пациентите, които развият съпътстващо заболяване и не могат да приемат церитиниб с храна, могат да приемат церитиниб на празен стомах и да преминат към друга схема на лечение, при която не трябва да се приема храна в продължение на поне два часа преди и един час след приема на дозата. Пациентите не трябва да променят постоянно прилагането от доза на гладно към доза след нахранване. Дозата трябва да се коригира внимателно, т.е. при пациентите, лекувани с 450 mg или 300 mg с храна, дозата трябва да се повиши съответно на 750 mg или 450 mg, приети на гладно (вж. точка 5.2), а при пациентите, лекувани със 150 mg с храна, лечението трябва да се спре. За по-нататъшното коригиране на дозата и препоръки за лечение на НЛР, моля следвайте Таблица 1 (вж. точка 4.2). Максималната разрешена доза на гладно е 750 mg (вж. точка 5.2).

Пациентите трябва да бъдат инструктирани да избягват да приемат грейпфрут и сок от грейпфрут, тъй като те могат да инхибират CYP3A в чревната стена и могат да повишат бионаличността на церитиниб.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал/контрацепция

Жените с детероден потенциал трябва да бъдат съветвани да използват високоефективен метод на контрацепция, докато приемат церитиниб и до 3 месеца след спиране на лечението (вж. точка 4.5).

Бременност

Липсват или има ограничени данни от употребата на церитиниб при бременни жени.

Проучванията при животни са недостатъчни по отношение на репродуктивната токсичност (вж. точка 5.3).

Церитиниб не трябва да се прилага по време на бременност, освен ако клиничното състояние на жената изисква лечение с церитиниб.

Кърмене

Не е известно дали церитиниб/метаболитите се екскретират в кърмата. Не може да се изключи наличие на риск за новороденото/кърмачето.

Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се преустанови/да не се приложи терапията с церитиниб, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за жената (вж. точка 5.3).

Фертилитет

Потенциалът на церитиниб да причинява инфертилитет при мъже и жени е неизвестен (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Zykadia повлиява в малка степен способността за шофиране или работа с машини. Необходимо е повишено внимание при шофиране или работа с машини по време на лечението, тъй като пациентите могат да усетят умора или зрителни нарушения.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Нежеланите лекарствени реакции (НЛР), описани по-долу, отразяват експозицията на церитиниб 750 mg, приети веднъж дневно на гладно, при 925 пациенти с ALK-положителен авансирал NSCLC, в рамките на седем клинични проучвания, включително две рандомизирани, активно контролирани проучвания фаза 3 (проучвания A2301 и A2303).

Медианата на експозицията на церитиниб 750 mg, приети на гладно, е била 44,9 седмици (интервал: 0,1 до 200,1 седмици).

НЛР с честота $\geq 10\%$ при пациентите, лекувани с церитиниб 750 mg, приети на гладно, са били диария, гадене, повръщане, умора, отклонение в чернодробните лабораторни тестове, коремна болка, намален апетит, понижаване на теглото, запек, повишен креатинин в кръвта, обрив, анемия и езофагеално нарушение.

Степен 3-4 НЛР с честота $\geq 5\%$ при пациентите, лекувани с церитиниб 750 mg, приети на гладно, са били отклонение в чернодробните лабораторни тестове, умора, повръщане, хипергликемия, гадене и диария.

В проучването за оптимизиране на дозата A2112 (ASCEND-8) както при лекуваните преди това, така и при нелекуваните пациенти с ALK-положителен авансирал NSCLC общият профил на безопасност на церитиниб при препоръчителната доза 450 mg, приети с храна (N=108) съответства на профила на безопасност на церитиниб 750 mg, приети на гладно (N=110), с изключение на намалената честота на стомашно-чревните нежелани лекарствени реакции, при достигане на сравнима експозиция в стационарно състояние (вж. точка 5.1 и раздел „Стомашно-чревни нежелани реакции“ по-долу).

Табличен списък на НЛР

Таблица 2 показва категориите по честота на НЛР, съобщени за церитиниб при пациенти, лекувани с доза 750 mg, приети на гладно, (N=925) в хода на седем клинични изпитвания. Честотата на избрани стомашно-чревни НЛР (диария, гадене и повръщане) се основава на пациентите, лекувани с доза 450 mg, приети веднъж дневно с храна (N=108).

НЛР са изброени съгласно MedDRA по системно-органи класове. В рамките на всеки системно-органен клас НЛР са подредени по честота, като най-честите са първи. В допълнение, за всяка НЛР е представена и съответната категория по честота, като е използвана следната конвенция (CIOMS III): много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); много редки ($< 1/10\,000$); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). В рамките на всяко групиране по честота, НЛР са представени в низходящ ред на сериозност.

Таблица 2 НЛР при пациенти, лекувани с церитиниб

Системо-органен клас	Церитиниб N=925 %	Категория по честота
Нарушения на кръвта и лимфната система		
Анемия	15,2	Много чести
Нарушения на метаболизма и храненето		
Намален апетит	39,5	Много чести
Хипергликемия	9,4	Чести
Хипофосфатемия	5,3	Чести
Нарушения на очите		
Зрително нарушение ^a	7,0	Чести
Сърдечни нарушения		
Перикардит ^b	5,8	Чести
Брадикардия ^b	2,3	Чести
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения		
Пневмонит ^г	2,1	Чести
Стомашно-чревни нарушения		
Диария ^д	59,3	Много чести
Гадене ^д	42,6	Много чести
Повръщане ^д	38,0	Много чести
Коремна болка ^е	46,1	Много чести
Запек	24,0	Много чести
Езофагеално нарушение ^ж	14,1	Много чести
Панкреатит	0,5	Нечести
Хепатобилиарни нарушения		
Отклонение в чернодробните функционални показатели ^з	2,2	Чести
Хепатотоксичност ^и	1,1	Чести
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		
Обрив ^й	19,6	Много чести
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища		
Бъбречна недостатъчност ^к	1,8	Чести
Бъбречно увреждане ^л	1,0	Чести
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		
Умора ^м	48,4	Много чести

Изследвания		
Отклонения в чернодробните лабораторни показатели ^н	60,5	Много чести
Понижаване на телото	27,6	Много чести
Повишен креатинин в кръвта	22,1	Много чести
Удължен QT интервал на електрокардиограма	9,7	Чести
Повишаване на липазата	4,8	Чести
Повишаване на амилазата	7,0	Чести
Включва случаи, съобщени в рамките на клъстерните термини:		
а	Зрително нарушение (зрително увреждане, замъглено зрение, фотопсия, мътнини в стъкловидното тяло, намалена зрителна острота, акомодационно нарушение, пресбиопия)	
б	Перикардит (перикарден излив, перикардит)	
в	Брадикардия (брадикардия, синусова брадикардия)	
г	Пневмонит (интерстициална белодробна болест, пневмонит)	
д	Честотата на тези избрани стомашно-чревни НЛР (диария, гадене и повръщане) се основава на пациентите, лекувани с препоръчителната доза церитиниб 450 mg, приети с храна, (N=108) в хода на проучване A2112 (ASCEND-8) (вж. раздел „Стомашно-чревни нежелани реакции“ по-долу)	
е	Коремна болка (коремна болка, болка в горната част на корема, стомашен дискомфорт, епигастрален дискомфорт)	
ж	Езофагеално нарушение (диспепсия, гастроезофагеална рефлуксна болест, дисфагия)	
з	Отклонение в чернодробните функционални показатели (нарушена чернодробна функция, хипербилирубинемия)	
и	Хепатотоксичност (лекарствено индуцирано чернодробно увреждане, холестатичен хепатит, хепатоцелуларно увреждане, хепатотоксичност)	
й	Обрив (обрив, акнеиформен дерматит, макулопапулозен обрив)	
к	Бъбречна недостатъчност (остро бъбречно увреждане, бъбречна недостатъчност)	
л	Бъбречно увреждане (азотемия, бъбречно увреждане)	
м	Умора (умора, астения)	
н	Отклонение в чернодробните лабораторни показатели (повишена аланин аминотрансфераза, повишена аспартат аминотрансфераза, повишена гама глутамилтрансфераза, повишен билирубин в кръвта, повишени трансаминази, повишени чернодробни ензими, отклонение в чернодробните функционални показатели, повишени чернодробни функционални показатели, повишена алкална фосфатаза в кръвта)	

Старческа възраст (≥65 години)

В седем клинични проучвания 168 от 925 пациенти (18,2%), лекувани с церитиниб, са били на възраст 65 или повече години. Профилът на безопасност при пациентите на възраст 65 или повече години е подобен на този при пациентите на възраст под 65 години (вж. точка 4.2). Липсват данни относно безопасността при пациенти на възраст над 85 години.

Хепатотоксичност

Едновременно повишаване на ALAT или ASAT над $3 \times$ ГГН и общия билирубин над $2 \times$ ГГН без повишаване на алкалната фосфатаза се наблюдава при по-малко от 1% от пациентите в клиничните проучвания с церитиниб. Повишение на ALAT степен 3 или 4 се наблюдава при 25% от пациентите, получаващи церитиниб. Събитията, свързани с хепатотоксичност, се овладяват чрез прекъсване на приема или намаляване на дозата при 40,6% от пациентите. По време на клиничните изпитвания с церитиниб при 1% от пациентите е било необходимо окончателно спиране на лечението (вж. точки 4.2 и 4.4).

Лабораторни тестове за оценка на чернодробната функция, включително ALAT, ASAT и общ билирубин трябва да бъдат проведени преди започване на лечението, на всеки 2 седмици през първите три месеца от лечението и ежесечно след това, като е необходимо по-често изследване при повишаване степен 2, 3 или 4. Необходимо е пациентите да бъдат проследявани за отклонения в чернодробните функционални показатели и лекувани съгласно препоръките в точки 4.2 и 4.4.

Стомашно-чревни нежелани реакции

Гадене, диария и повръщане са сред най-често съобщаваните стомашно-чревни събития. В проучването за оптимизиране на дозата A2112 (ASCEND-8) както при лекуваните, така и при нелекуваните преди това пациенти с ALK-положителен авансирал NSCLC, които са били на препоръчителната доза церитиниб 450 mg, приети с храна, (N=108) нежеланите събития диария, гадене и повръщане са предимно степен 1 (52,8%) и степен 2 (22,2%). За събития на диария и повръщане степен 3 се съобщава при двама различни пациенти (1,9%). Стомашно-чревните събития са били овладявани предимно чрез едновременно прилагане на други лекарствени продукти включително антиеметици/антидиарийни лекарствени продукти. При девет пациенти (8,3%) се е наложило временно прекъсване на лечението поради диария, гадене или повръщане. При един пациент (0,9%) се е наложило коригиране на дозата. В рамките с 450 mg, приети с храна, както и в рамките със 750 mg, приети на гладно, при нито един пациент не се налага прекратяване на лечението поради диария, гадене или повръщане. В същото проучване честотата и тежестта на стомашно-чревните нежелани лекарствени реакции са по-ниски при пациентите, лекувани с церитиниб 450 mg, приети с храна (диария 59,3%, гадене 42,6%, повръщане 38,0%; 1,9% съобщават събитие степен 3) в сравнение със 750 mg, приети на гладно (диария 80,0%, гадене 60,0%, повръщане 65,5%; 17,3% съобщават събитие степен 3). Пациентите трябва да бъдат лекувани съгласно препоръките в точки 4.2 и 4.4.

Удължаване на QT интервала

Наблюдавано е удължаване на QTc интервала при пациентите, лекувани с церитиниб. В седемте клинични изпитвания при 9,7% от пациентите, лекувани с церитиниб, са наблюдавани събития, свързани с удължаване на QT интервала (от всякаква степен), включително събития степен 3 или 4 при 2,1% от пациентите. Тези събития са наложили намаляване на дозата или прекъсване на приема при 2,1% от пациентите и са довели до спиране на лечението при 0,2% от пациентите.

Лечението с церитиниб не се препоръчва при пациенти, които имат синдром на вроден удължен QT интервал или които приемат лекарствени продукти, за които се знае, че удължават QTc интервала (вж. точки 4.4 и 4.5). Необходимо е особено повишено внимание при прилагане на церитиниб при пациенти с повишен риск от развитие на torsade de pointes в хода на лечението с удължаващи QTc интервала лекарствени продукти.

Пациентите трябва да бъдат проследявани за поява на удължен QT интервал и лекувани съгласно препоръките в точки 4.2 и 4.4.

Брадикардия

В седемте клинични проучвания събития, свързани с брадикардия и/или синусова брадикардия (сърдечна честота под 60 удара в минута) (всичките степен 1), се съобщават при 2,3% от пациентите. Тези събития са изисквали намаляване на дозата или прекъсване на лечението при 0,2% от пациентите. Никое от тези събития не е довело до спиране на лечението с церитиниб. Едновременно приложение на лекарствени продукти, свързани с брадикардия, трябва внимателно да се оцени. Пациентите, които получат симптоматична брадикардия, трябва да бъдат лекувани съгласно препоръките в точки 4.2 и 4.4.

Интестинална белодробна болест/пневмонит

Наблюдавани са сериозна, животозастрашаваща или летална интестинална белодробна болест (ИББ)/пневмонит при пациенти, лекувани с церитиниб. В седемте клинични изпитвания наличие на някаква степен ИББ/пневмонит се съобщава при 2,1% от пациентите, лекувани с церитиниб, а събития степен 3 или 4 при 1,2% от пациентите. Тези събития са изисквали намаляване на дозата или прекъсване на лечението при 1,1% от пациентите и са довели до спиране на лечението при 0,9% от пациентите. Пациентите с белодробни симптоми, предполагащи ИББ/пневмонит, трябва да бъдат проследявани. Трябва да бъдат изключени други потенциални причини за развитие на ИББ/пневмонит (вж. точки 4.2 и 4.4).

Хипергликемия

Хипергликемия (всички степени) се съобщава при 9,4% от пациентите, лекувани с церитиниб, в хода на седемте клинични изпитвания; събития степен 3 или 4 се съобщават при 5,4% от пациентите. Тези събития са изисквали намаляване на дозата или прекъсване на приема при 1,4% от пациентите и са довели до спиране на лечението при 0,1% от пациентите. Рискът от развитие на хипергликемия е по-висок при пациентите със захарен диабет/или едновременно приложение на кортикостероиди. Необходимо е проследяване на нивото на кръвната захар на гладно преди започване на лечението с церитиниб и периодично след това съгласно клиничните показания. При необходимост трябва да се приложат антихипергликемични лекарствени продукти или да се оптимизира лечението с такива (вж. точки 4.2 и 4.4).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

4.9 Предозиране

Няма съобщен опит с предозиране при хора. Във всички случаи на предозиране трябва да се започнат общи поддържащи мерки.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антинеопластични средства, инхибитори на анапластичен лимфом киназа (ALK), АТС код: L01ED02.

Механизъм на действие

Церитиниб е перорален, високоселективен и мощен инхибитор на ALK. Церитиниб инхибира автофосфорилирането на ALK, ALK-медираното фосфорилиране на низходящите сигнални протеини и пролиферацията на ALK-зависимите ракови клетки както *in vitro*, така и *in vivo*.

Транслокацията на ALK определя експресията на получения фузионен протеин, а впоследствие аберантното ALK сигнализиране в NSCLC. В повечето случаи на NSCLC, EML4 е транслокационен партньор на ALK; това води до образуването на EML4-ALK фузионен протеин, който съдържа протеин-киназния домен от ALK, съединен с N-терминалната част на EML4. Церитиниб показва, че е ефективен срещу активността на EML4-ALK в NSCLC клетъчни линии (H2228), което води до потискане на клетъчната пролиферация *in vitro* и туморна регресия в H2228-получени ксенографтове при мишки и плъхове.

Клинична ефикасност и безопасност

Нелекуван по-рано ALK-позитивен авансирал NSCLC – рандомизирано проучване фаза 3 A2301 (ASCEND-4)

Ефикасността и безопасността на церитиниб при лечение на пациенти с авансирал ALK-позитивен NSCLC, при които по-рано не е прилагана системна противоракова терапия (включително ALK инхибитор) с изключение на неoadювантна или адювантна терапия, са демонстрирани в глобално, многоцентрово, рандомизирано, открито проучване фаза 3 A2301.

Общо 376 пациенти са рандомизирани в съотношение 1:1 (стратифицирани по функционално състояние по СЗО преди адювантната/неoadювантната химиотерапия и наличието/липсата на мозъчни метастази при скрининга) да приемат или церитиниб (750 mg дневно на гладно), или химиотерапия (по избор на изследователя – пеметрексед [500 mg/m²] плюс цисплатин [75 mg/m²] или карбоплатин [AUC 5-6], приложени всеки 21 дни). Пациентите, които са завършили 4 цикъла химиотерапия (индукция) без прогресия на заболяването, впоследствие получават пеметрексед (500 mg/m²) като единствено средство за поддържаща терапия на всеки 21 дни. Сто осемдесет и девет (189) пациенти са рандомизирани на церитиниб и сто осемдесет и седем (187) са рандомизирани на химиотерапия.

Медианата на възрастта е 54 години (интервал: 22 до 81 години); 78,5% от пациентите са по-млади от 65 години. Общо 57,4% от пациентите са жени. 53,7% от популацията в проучването са от европейската раса, 42,0% азиатци, 1,6% чернокожи и 2,6% от друга раса. Мнозинството от пациентите са с аденокарцином (96,5%) и или никога не са пушили, или са бивши пушачи (92,0%). Функционалното състояние според Източната онкологична група за сътрудничество (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) е 0/1/2 при 37,0%/56,4%/6,4% от пациентите и 32,2% имат мозъчни метастази на изходно ниво. 59,5% от пациентите с мозъчни метастази на изходно ниво не са провеждали преди това лъчетерапия на мозъка. Пациентите със симптоматични метастази в ЦНС (централна нервна система), които са неврологично нестабилни или са се нуждаели от повишаващи се дози стероиди в рамките на 2 седмици преди скринирането, за преодоляване на симптомите от страна на ЦНС са изключени от проучването.

На пациентите е позволено да продължат назначеното им в рамките на проучването лечение след първоначална прогресия, при наличие на трайна клинична полза по преценка на изследователя. Пациентите, рандомизирани в рамото на химиотерапия, могат да преминат на церитиниб при дефинирана според Критериите за оценка на отговора при солидни тумори (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, RECIST) прогресия на заболяването, потвърдена от заслепена независима комисия (ЗНК). Сто и пет (105) пациенти от 145-те пациенти (72,4%), които са преустановили лечение в рамото на химиотерапия, са получили впоследствие ALK инхибитор като първа линия антинеопластична терапия. От тези пациенти 81 са получили церитиниб.

Медианата на продължителността на проследяване е 19,7 месеца (от рандомизацията до датата на заключване на данните) при първичния анализ.

Проучването постига първичната си цел, показвайки статистически значимо подобрене в преживяемостта без прогресия (ПБП), според ЗНК (вж. Таблица 3 и Фигура 1). Благоприятното повлияване на ПБП от церитиниб е в съответствие с оценката на изследователя и се наблюдава в различните подгрупи, обособени в зависимост от възрастта, пола, расата, тютюнопушенето, функционалното състояние по ECOG и тежестта на заболяването.

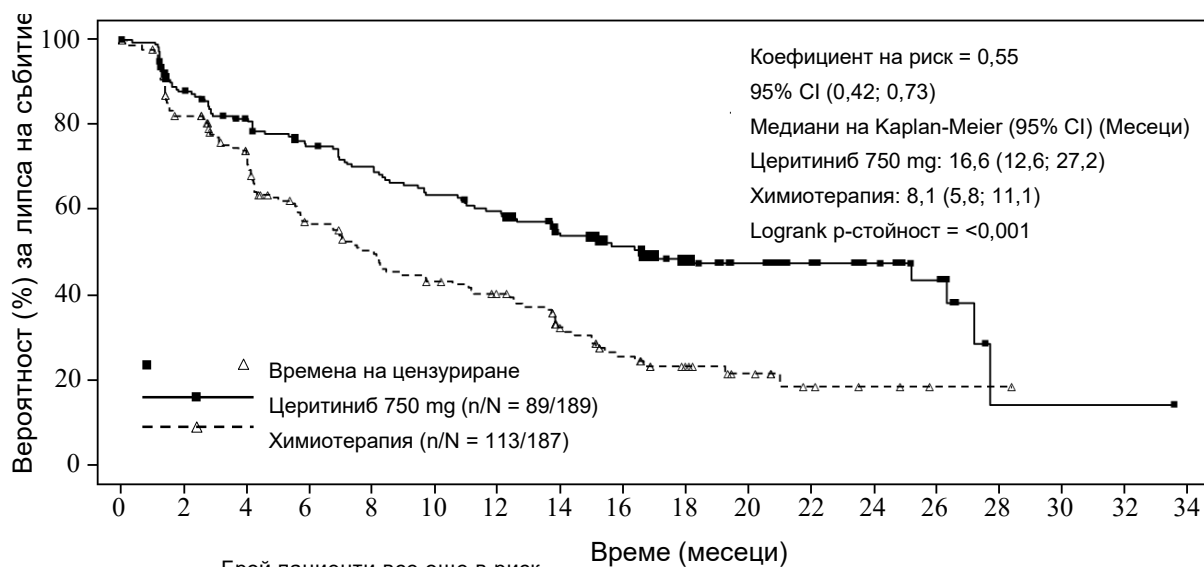
По времето на първичния анализ, данните за общата преживяемост (ОП) не са били готови с наличните 107 смъртни случая, представляващи приблизително 42,3% от необходимите събития за окончателен анализ на ОП.

Данните за ефикасността от Проучване A2301 са обобщени в Таблица 3, а кривите на Kaplan-Meier за ПБП и ОП са представени съответно на Фигура 1 и Фигура 2.

Таблица 3 ASCEND-4 (Проучване A2301) – Резултати за ефикасност при пациенти с нелекуван по-рано ALK-позитивен авансирал NSCLC (първичен анализ)

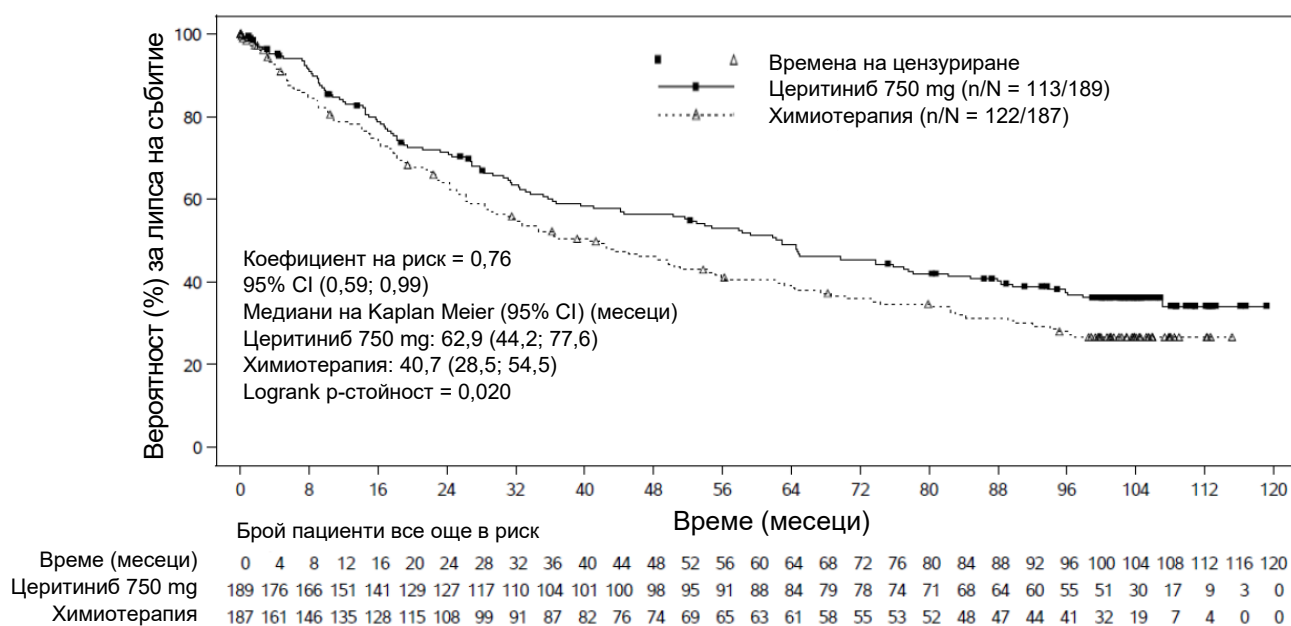
	Церитиниб (N=189)	Химиотерапия (N=187)
Преживяемост без прогресия (според ЗНК)		
Брой събития, n (%)	89 (47,1)	113 (60,4)
Медиана, месеци ^г (95% CI)	16,6 (12,6; 27,2)	8,1 (5,8; 11,1)
HR (95% CI) ^a	0,55 (0,42; 0,73)	
р-стойност ^б	<0,001	
Обща преживяемост ^с		
Брой събития, n (%)	48 (25,4)	59 (31,6)
Медиана, месеци ^г (95% CI)	NE (29,3; NE)	26,2 (22,8; NE)
Процент на ОП на 24-ия месец ^г , % (95% CI)	70,6 (62,2; 77,5)	58,2 (47,6; 67,5)
HR (95% CI) ^a	0,73 (0,50; 1,08)	
р-стойност ^б	0,056	
Повлияване на тумора (според ЗНК)		
Обща степен на повлияване (95% CI)	72,5% (65,5; 78,7)	26,7% (20,5; 33,7)
Продължителност на отговора (според ЗНК)		
Брой отговорили	137	50
Медиана, месеци ^г (95% CI)	23,9 (16,6; NE)	11,1 (7,8; 16,4)
Процент без събития на 18-ия месец ^г , % (95% CI)	59,0 (49,3; 67,4)	30,4 (14,1; 48,6)
HR=коefficient на риск; CI=доверителен интервал; ЗНК=заслепена независима комисия; NE= не може да бъде оценено		
^a Въз основа на стратифициран модел на Cox при пропорционален риск.		
^б Въз основа на стратифициран log-rank тест.		
^в Анализът на ОП не е коригиран по отношение на ефектите от преминаването от едно лекарство на друго.		
^г Изчислени по метода на Kaplan-Meier.		

Фигура 1 ASCEND-4 (Проучване A2301) – криви на Kaplan-Meier на преживяемостта без прогресия според оценката на ЗНК (първичен анализ)



При окончателния анализ на ОП 113 (59,8%) пациенти са починали в рамото на церитиниб и 122 (65,2%) в рамото на химиотерапия. Медианата на ОП е 62,9 месеца (95% CI: 44,2; 77,6) и 40,7 месеца (95% CI: 28,5; 54,5) съответно за рамото на церитиниб и рамото на химиотерапия. Има статистически значимо 24% намаление на риска от смърт в рамото на церитиниб в сравнение с рамото на химиотерапия (HR 0,76; 95% CI: 0,59; 0,99; $p=0,020$). Процентът на преминаване е висок, като 61,5% от пациентите в рамото на химиотерапия преминават към прием на церитиниб. Освен това, пациенти и в двете рамена получават антинеопластични терапии от следваща линия, включително други ALK инхибитори, които влияят на резултата за ОП.

Фигура 2 ASCEND-4 (Проучване A2301)- графика на Kaplan-Meier на общата преживяемост според терапевтичното рамо (окончателен анализ на ОП)



В Проучване A2301 44 пациенти с измерими мозъчни метастази на изходно ниво и поне една радиологична оценка на мозъка след това (22 пациенти в рамото на церитиниб и 22 пациенти в рамото на химиотерапия) са оценени по отношение на интракраниалния отговор от ЗНК от неврорадиолози съгласно модифицирани RECIST 1.1 (т.е. до 5 лезии в мозъка). Общата степен на интракраниално повлияване (OIRR) е по-висока при церитиниб (72,7%; 95% CI: 49,8; 89,3) в сравнение с рамото на химиотерапия (27,3%; 95% CI: 10,7; 50,2).

Медианата на ПБП според ЗНК използваща RECIST 1.1 е по-дълга в рамото на церитиниб в сравнение с рамото на химиотерапия и в двете подгрупи пациенти с мозъчни метастази и без мозъчни метастази. Медианата на ПБП при пациентите с мозъчни метастази е 10,7 месеца (95% CI: 8,1; 16,4) спрямо 6,7 месеца (95% CI: 4,1; 10,6) съответно в рамената на церитиниб и на химиотерапия, с HR 0,70 (95% CI: 0,44; 1,12). Медианата на ПБП при пациентите без мозъчни метастази е 26,3 месеца (95% CI: 15,4; 27,7) спрямо 8,3 месеца (95% CI: 6,0; 13,7) съответно в рамената на церитиниб и на химиотерапия, с HR 0,48 (95% CI: 0,33; 0,69).

Лекуван по-рано ALK-позитивен авансирал NSCLC – рандомизирано проучване фаза 3 A2303 (ASCEND-5)

Ефикасността и безопасността на церитиниб при лечение на пациенти с ALK-позитивен авансирал NSCLC, при които е прилагано предшестващо лечение с кризотиниб, са демонстрирани в глобално многоцентрово, рандомизирано, открито проучване фаза 3 A2303.

Общо 231 пациенти с авансирал ALK-позитивен NSCLC, при които е прилагано предшестващо лечение с кризотиниб и химиотерапия (една или две терапевтични схеми, включително дублетна химиотерапия на базата на платина), са включени в анализа. Сто и петнадесет (115) пациенти са рандомизирани на церитиниб, а сто и шестнадесет (116) са рандомизирани на химиотерапия (или пеметрексед или доцетаксел). Седемдесет и три (73) пациенти получават доцетаксел, а 40 получават пеметрексед. В рамото на церитиниб 115 пациенти са лекувани със 750 mg, приети веднъж дневно на гладно. Медианата на възрастта е 54,0 години (интервал: 28 до 84 години); 77,1% от пациентите са по-млади от 65 години. Общо 55,8% от пациентите са жени. 64,5% от популацията в проучването е от европейската раса, 29,4% азиатци, 0,4% чернокожи и 2,6% от друга раса. Мнозинството от пациентите са с аденокарцином (97,0%) и или никога не са пушили, или са бивши пушачи (96,1%). Функционалното състояние според ECOG е 0/1/2 съответно при 46,3%/47,6%/6,1% от пациентите и 58,0% имат мозъчни метастази на изходно ниво. Всички пациенти са лекувани преди това с кризотиниб. При всички пациенти без един е прилагана предшестваща химиотерапия (включително дублетна химиотерапия на базата на платина) за авансирало заболяване; при 11,3% от пациентите в рамото на церитиниб и 12,1% от пациентите в рамото на химиотерапия са провеждани два предшестващи курса химиотерапия за авансирало заболяване.

На пациентите е позволено да продължат назначеното им в рамките на проучването лечение след първоначална прогресия, при наличие на трайна клинична полза по преценка на изследователя. Пациентите, рандомизирани в рамото на химиотерапия, могат да преминат на церитиниб при дефинирана според RECIST прогресия на заболяването, потвърдена от ЗНК.

Медианата на продължителността на проследяване е 16,5 месеца (от рандомизацията до датата на заключване на данните) при първичния анализ.

Проучването постига първичната си цел, показвайки статистически значимо подобрение в ПБП според ЗНК и очаквано 51% понижаване на риска в рамото на церитиниб в сравнение с рамото на химиотерапия (вж. Таблица 4 и Фигура 3). Благоприятното повлияване на ПБП от церитиниб се наблюдава в различните подгрупи, обособени в зависимост от възрастта, пола, расата, тютюнопушенето, функционално състояние по ECOG и наличието на мозъчни метастази или предшестващ отговор към кризотиниб. Ползите по отношение на ПБП са допълнително подкрепени от оценката на локалния изследовател и анализа на общата степен на повлияване (ORR) и степента на контрол на заболяването (DCR).

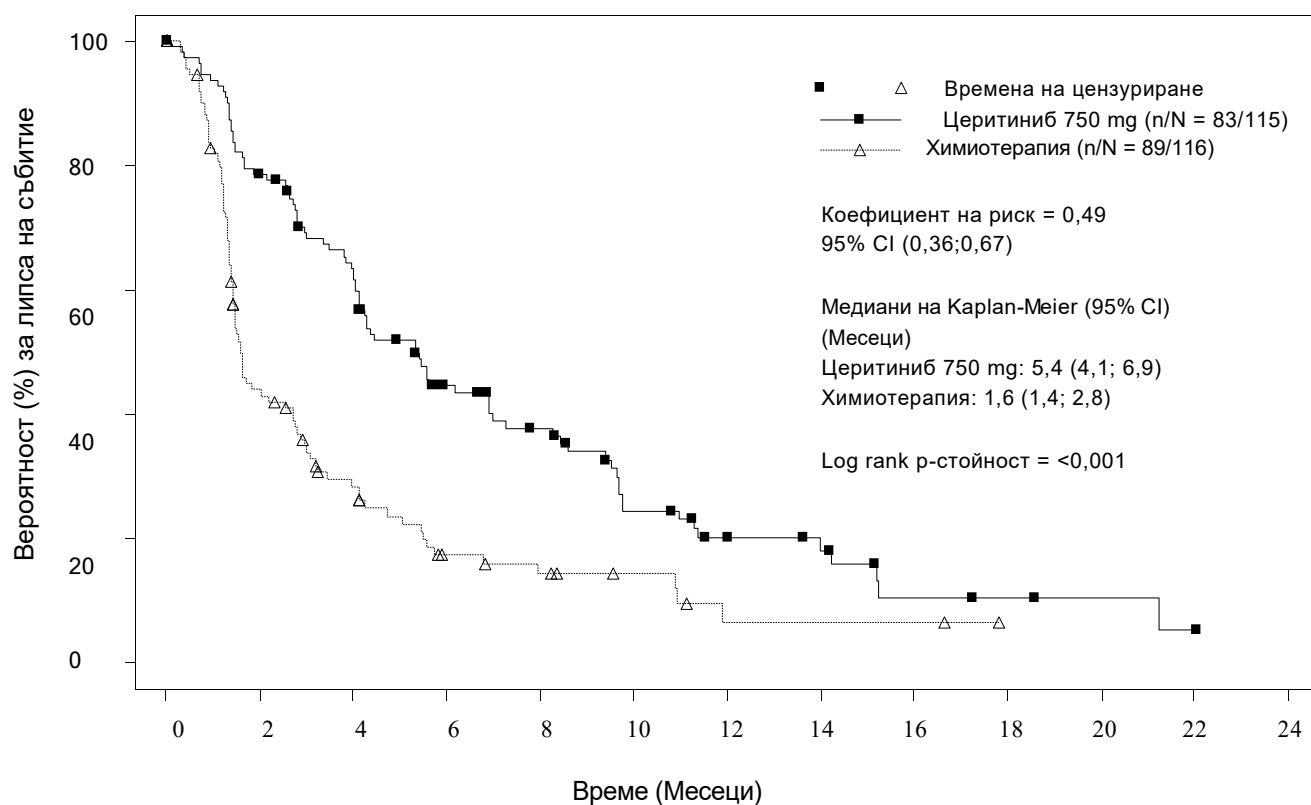
При първичният анализ данните за общата преживяемост (ОП) са незрели с 48 (41,7%) събития в рамото на церитиниб и 50 (43,1%) събития в рамото на химиотерапия, съответстващи приблизително на 50% от необходимите събития за окончателен анализ на ОП. В допълнение 81 пациенти (69,8%) в рамото на химиотерапия получават впоследствие церитиниб като първа антинеопластична терапия след преустановяване на лечението в проучването.

Данните за ефикасност от Проучване A2303 са обобщени в Таблица 4, а кривите на Kaplan-Meier за ПБП и ОП са представени съответно на Фигура 3 и 4.

Таблица 4 ASCEND-5 (Проучване A2303) – Резултати за ефикасност при пациенти с лекуван по-рано ALK-позитивен метастатичен/авансирал NSCLC (първичен анализ)

	Церитиниб (N=115)	Химиотерапия (N=116)
Продължителност на проследяването Медиана (месеци) (min – max)		16,5 (2,8 – 30,9)
Преживяемост без прогресия (според ЗНК)		
Брой събития, n (%)	83 (72,2%)	89 (76,7%)
Медиана, месеци (95% CI)	5,4 (4,1; 6,9)	1,6 (1,4; 2,8)
HR (95% CI) ^a		0,49 (0,36; 0,67)
p-стойност ^b		<0,001
Обща преживяемост ^b		
Брой събития, n (%)	48 (41,7%)	50 (43,1%)
Медиана, месеци (95% CI)	18,1 (13,4; 23,9)	20,1 (11,9; 25,1)
HR (95% CI) ^a		1,00 (0,67; 1,49)
p-стойност ^b		0,496
Повлияване на тумора (според ЗНК)		
Обективно повлияване (95% CI)	39,1% (30,2; 48,7)	6,9% (3,0; 13,1)
Продължителност на отговора		
Брой повлияли се	45	8
Медиана, месеци ^г (95% CI)	6,9 (5,4; 8,9)	8,3 (3,5; NE)
Изчислена вероятност за липса на събитие на 9-ия месец ^г (95% CI)	31,5% (16,7%; 47,3%)	45,7% (6,9%; 79,5%)
HR=коефициент на риск; CI=доверителен интервал; ЗНК=Заслепена независима комисия; NE= не може да бъде оценено		
^a Въз основа на стратифициран модел на Cox при пропорционален риск.		
^b Въз основа на стратифициран log-rank тест.		
^в Анализът на ОП не е коригиран по отношение на ефектите от преминаването от едното лекарство на другото.		
^г Изчислени по метода на Kaplan-Meier.		

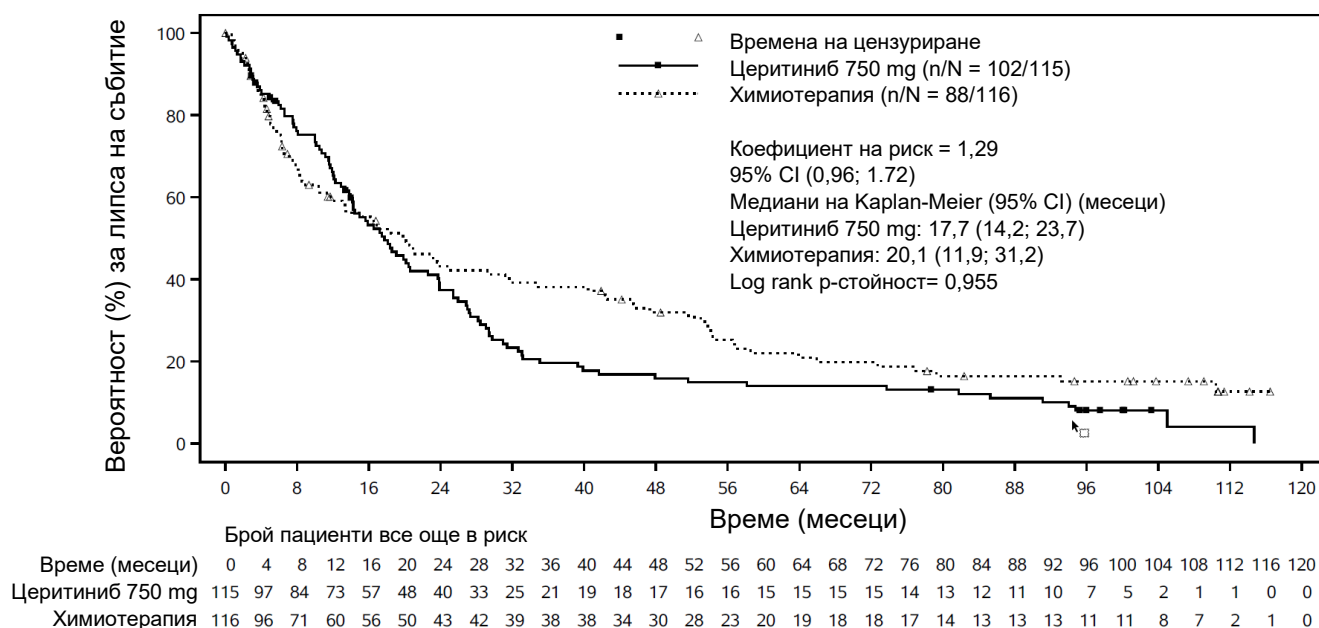
Фигура 3 ASCEND-5 (Проучване A2303) – графика на Kaplan-Meier на преживяемостта без прогресия според оценката на ЗНК (първичен анализ)



	Брой Пациенти все още в риск												
Време (Месеци)	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24
Церитиниб 750 mg	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

При окончателния анализ на ОП с медиана на продължителността на проследяване 110 месеца 102 (88,7%) пациенти са починали в рамото на церитиниб и 88 (75,9%) в рамото на химиотерапия. Медианата на ОП е 17,7 месеца (95% CI: 14,2; 23,7) и 20,1 месеца (95% CI: 11,9; 31,2) съответно за рамото на церитиниб и рамото на химиотерапия. Няма статистически значима разлика в ОП между двете терапевтични рамена (HR 1,29; 95% CI: 0,96; 1,72; $p=0,955$). Наблюдава се висок процент на ранно преминаване към церитиниб, като 88 (76%) от пациентите в рамото на химиотерапия преминават на лечение с церитиниб. Освен това пациентите в двете рамена получават антинеопластични терапии от следваща линия, включително други ALK инхибитори. Като цяло преминаването от едното лекарство на другото и терапиите от следваща линия са основен смущаващ фактор, който може да е довел до отклонения при всяка възможна разлика в ОП между терапевтичните рамена.

Фигура 4 ASCEND-5 (Проучване A2303) – графика на Kaplan-Meier на общата преживяемост според терапевтичното рамо (окончателен анализ на ОП)



В проучване A2303 133 пациенти с мозъчни метастази на изходно ниво (66 пациенти в рамото на церитиниб и 67 пациенти в рамото на химиотерапия) са оценени по отношение на интракраниалния отговор от ЗНК от неврорадиолози съгласно модифицирани RECIST 1.1 (т.е. до 5 лезии в мозъка). OIRR при пациентите с измерими мозъчни метастази на изходно ниво и поне една радиологична оценка на мозъка след това е по-висок в рамото на церитиниб (35,3%, 95% CI: 14,2; 61,7) в сравнение с рамото на химиотерапия (5,0%, 95% CI: 0,1; 24,9). Медианата на ПБП според ЗНК използваща RECIST 1.1 е по-дълга в рамото на церитиниб в сравнение с рамото на химиотерапия и в двете подгрупи пациенти с мозъчни метастази и без мозъчни метастази. Медианата на ПБП при пациентите с мозъчни метастази е 4,4 месеца (95% CI: 3,4; 6,2) спрямо 1,5 месеца (95% CI: 1,3; 1,8) съответно в рамената на церитиниб и на химиотерапия с HR 0,54 (95% CI: 0,36; 0,80). Медианата на ПБП при пациентите без мозъчни метастази е 8,3 месеца (95% CI: 4,1; 14,0) спрямо 2,8 месеца (95% CI: 1,4; 4,1) съответно в рамената на церитиниб и на химиотерапия, с HR 0,41 (95% CI: 0,24; 0,69).

Проучване за оптимизиране на дозата A2112 (ASCEND-8)

Ефикасността на церитиниб 450 mg, приети с храна, е оценена в многоцентрово, открито проучване за оптимизиране на дозата A2112 (ASCEND-8). Общо 147 нелекувани преди това пациенти с ALK-положителен локално авансирал или метастазирал NSCLC са рандомизирани да получават церитиниб 450 mg веднъж дневно с храна (N=73) или церитиниб 750 mg веднъж дневно на гладно (N=74). Основната вторична крайна точка е общата степен на повлияване съгласно RECIST 1.1, оценена от ЗНК.

Популационните характеристики на нелекуваните преди това пациенти с ALK-положителен локално авансирал или метастазирал NSCLC в двете рамена - на 450 mg с храна (N=73) и на 750 mg на гладно (N=74), са съответно: средна възраст 54,3 и 51,3 години, възраст под 65 (78,1% и 83,8%), жени (56,2% и 47,3%), европейска раса (49,3% и 54,1%), азиатци (39,7% и 35,1%), непущачи или бивши пушачи (90,4% и 95,9%), WHO PS 0 или 1 (91,7% и 91,9%), хистология на аденокарцином (98,6% и 93,2%) и метастази в мозъка (32,9% и 28,4%).

Резултатите, свързани с ефикасността от ASCEND-8 са обобщени в Таблица 5 по-долу.

Таблица 5 ASCEND-8 (Проучване A2112) – Резултати за ефикасност при пациенти с нелекуван преди това ALK-положителен локално авансирал или метастазирал NSCLC според ЗНК

Показател за ефикасност	Церитиниб 450 mg, приети с храна (N=73)	Церитиниб 750 mg, приети на гладно (N=74)
Обща степен на повлияване (ORR: CR+PR), n (%) (95% CI) ^a	57 (78,1) (66,9; 86,9)	56 (75,7) (64,3; 84,9)
CI: Доверителен интервал		
Пълен отговор (CR), Частичен отговор (PR) потвърдени при повторно изследване не по-рано от 4 седмици след като критериите за отговор са постигнати за първи път		
Обща степен на повлияване, определена въз основа на оценката на ЗНК, съгласно RECIST 1.1		
^a Точен биномен 95% доверителен интервал		

Проучвания с едно рамо X2101 и A2201

Употребата на церитиниб за лечение на пациенти с ALK-позитивен NSCLC, лекувани преди това с ALK инхибитор, е проучена в хода на две глобални, многоцентрови, открити, фаза 1/2 проучвания с едно рамо (Проучване X2101 и Проучване A2201).

В Проучване X2101 общо 246 пациенти с ALK-позитивен NSCLC са лекувани с церитиниб с доза 750 mg, приети веднъж дневно на гладно: 163 са провеждали преди това лечение с ALK инхибитори, а 83 не са провеждали такава. От 163 пациенти с ALK-позитивен NSCLC, които са провели предшестващо лечение с ALK инхибитор, средната възраст е била 52 години (интервал: 24-80 години); 86,5% са били по-млади от 65 години и 54% са били жени. Мнозинството от пациентите са били от европейската раса (66,3%) или азиатци (28,8%). 93,3% са имали аденокарцином и 96,9% или никога не са пушили, или са бивши пушачи. Всички пациенти са били лекувани с поне една схема на лечение преди да бъдат включени в проучването, а 84,0% с две или повече схеми на лечение.

Проучване A2201 включва 140 пациенти, които са лекувани преди това с 1-3 линии цитотоксична химиотерапия, последвана от лечение с кризотиниб и са имали прогресия на заболяването на фона на лечението с кризотиниб. Медианата на възрастта е била 51 години (интервал: 29-80 години); 87,1% от пациентите са били по-млади от 65 години и 50,0% са били жени. Мнозинството от пациентите са били от европейската раса (60,0%) или азиатци (37,9%). 92,1% са имали аденокарцином.

Основните данни за ефикасност от двете проучвания са обобщени в Таблица 6. Представени са крайните данни за общата преживяемост (ОП) от Проучване A2201. Данните за ОП от Проучване X2101 все още не са били обработени към момента на анализа.

Таблица 6 ALK-положителен авансирал NSCLC - преглед на резултатите за ефикасност от Проучвания X2101 и A2201

	Проучване X2101 церитиниб 750 mg N=163	Проучване A2201 церитиниб 750 mg N=140
Продължителност на проследяването Медиана (месеци) (min – max)	10,2 (0,1 – 24,1)	14,1 (0,1 – 35,5)
Обща степен на повлияване		
Изследовател (95% CI)	56,4% (48,5; 64,2)	40,7% (32,5; 49,3)
ЗНК (95% CI)	46,0% (38,2; 54,0)	35,7% (27,8; 44,2)
Продължителност на отговора*		
Изследовател (месеци, 95% CI)	8,3 (6,8; 9,7)	10,6 (7,4; 14,7)
ЗНК (месеци, 95% CI)	8,8 (6,0; 13,1)	12,9 (9,3; 18,4)
Преживяемост без прогресия		
Изследовател (месеци, 95% CI)	6,9 (5,6; 8,7)	5,8 (5,4; 7,6)
ЗНК (месеци, 95% CI)	7,0 (5,7; 8,7)	7,4 (5,6; 10,9)
Обща преживяемост (месеци, 95% CI)	16,7 (14,8; NE)	15,6 (13,6; 24,2)
NE = не може да бъде оценено		
Проучване X2101: Отговорите са оценени с помощта на RECIST 1.0		
Проучване A2201: Отговорите са оценени с помощта на RECIST 1.1		
*Включва само пациенти с потвърден пълен отговор, частичен отговор		

В проучвания X2101 и A2201 мозъчни метастази са наблюдавани съответно при 60,1% и 71,4% от пациентите. Общата честота на повлияване, продължителността на отговора и преживяемостта без прогресия (оценени от ЗНК) при пациентите с мозъчни метастази на изходно ниво са в съответствие с тези, съобщени за общата популация на тези проучвания.

Не-аденокарциномна хистология

Има ограничена информация при пациенти с ALK-позитивен NSCLC с не-аденокарциномна хистология.

Старческа възраст

Има ограничени данни за ефикасност при пациенти в старческа възраст. Липсват данни за ефикасност при пациенти на възраст над 85 години.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с церитиниб във всички подгрупи на педиатричната популация при белодробен карцином (дребноклетъчен и недребноклетъчен карцином) (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Пикови плазмени нива ($C_{\max}$) на церитиниб се достигат приблизително 4 до 6 часа след еднократно перорално приложение при пациенти. Пероралната абсорбция е изчислена на $\geq 25\%$ въз основа на процентното съдържание на метаболити във фецеса. Абсолютната бионаличност на церитиниб не е определена.

Системната експозиция на церитиниб се повишава при приложение с храна. Стойностите на AUC_{inf} на церитиниб са приблизително 39% и 64% по-високи ($C_{\max}$ приблизително 42% и 58% по-висока) при здрави доброволци, когато единична доза церитиниб 750 mg (таблетка) се прилага съответно с храна с ниско (съдържаща приблизително 330 килокалории и 9 грама мазнини) и с високо (съдържаща приблизително 1 000 килокалории и 58 грама мазнини) съдържание на мазнини в сравнение с приложение на гладно.

В проучване за оптимизиране на дозата A2112 (ASCEND-8) при пациенти, сравняващо приложението на церитиниб 450 mg или 600 mg дневно с храна (приблизително 100 до 500 килокалории и 1,5 до 15 грама мазнини) с приложението на 750 mg дневно на гладно (дозата и условията по отношение на храната са одобрени първоначално), няма клинично значима разлика в системната експозиция в стационарно състояние на церитиниб 450 mg в рамото с приложение с храна ($N=36$) в сравнение с тази на 750 mg в рамото с приложение на гладно ($N=31$), наблюдава се само леко повишение на AUC (90% CI) с 4% (-13%, 24%) и $C_{\max}$ (90% CI) с 3% (-14%, 22%) в стационарно състояние. За разлика от това, AUC (90% CI) и $C_{\max}$ (90% CI) в стационарно състояние в рамото на 600 mg, приети с храна ($N=30$), са повишени съответно с 24% (3%, 49%) и 25% (4%, 49%), в сравнение с тези в рамото на 750 mg, приети на гладно. Максималната препоръчителна доза на церитиниб е 450 mg, приети перорално веднъж дневно с храна (вж. точка 4.2).

След еднократно перорално приложение на церитиниб при пациенти плазмената експозиция на церитиниб, представена чрез $C_{\max}$ и AUC_{last} , се повишава дозозависимо в дозовия диапазон от 50 до 750 mg, при прием на гладно. За разлика от данните за единична доза, концентрацията преди приема на дозата ($C_{\min}$) след многократно ежедневно прилагане изглежда се повишава повече от пропорционално на дозата.

Разпределение

Свързването на церитиниб с човешките плазмени протеини *in vitro* е приблизително 97%, независимо от концентрацията, в интервала от 50 ng/ml до 10 000 ng/ml. Церитиниб също така има леко преференциално разпределение в червените кръвни клетки, спрямо плазмата, при средно съотношение кръв-плазма 1,35 *in vitro*. Проучванията *in vitro* предполагат, че церитиниб е субстрат на Р-гликопротеина (Р-gp), но не и на протеина за резистентност на рак на гърдата (BCRP) или протеина за множествена резистентност 2 (MRP2). Установено е, че привидният пасивен пермеабилитет на церитиниб *in vitro* е нисък.

При плъхове церитиниб преминава интактната кръвно-мозъчна бариера при съотношение на експозициите мозък-кръв (AUC_{inf}) около 15%. Липсват данни относно съотношението на експозициите мозък-кръв при хора.

Биотрансформация

In vitro проучванията показват, че CYP3A е главният ензим, който участва в метаболизма на церитиниб.

След еднократно перорално приложение на изотопно маркиран церитиниб с доза 750 mg, приети на гладно, церитиниб е основният компонент в кръвната плазма при хора. Установени са общо 11 метаболита в плазмата, с ниски нива, като приносът на всеки метаболит за AUC на изотопа е $\leq 2,3\%$. Главните пътища на биотрансформация, установени при здрави индивиди, включват окисление, O-деалкилиране и N-формилиране. Вторичните пътища на биотрансформация, в които участват продуктите от първичната биотрансформация, включват глюкурониране и дехидрогениране. Наблюдава се също така добавяне на тиолова група към O-деалкилирания церитиниб.

Елиминиране

След прилагане на единична перорална доза церитиниб на гладно, средният геометричен привиден терминален полуживот ($T_{1/2}$) на церитиниб в плазмата варира от 31 до 41 часа при пациенти в дозовия диапазон от 400 до 750 mg. Ежедневният перорален прием на церитиниб води до постигане на стационарно състояние за приблизително 15 дни, което след това остава стабилно, със средно геометрично кумуляционно съотношение 6,2 след 3 седмици ежедневно приложение. Средният геометричен привиден клирънс (CL/F) на церитиниб е по-нисък в стационарно състояние (33,2 литра/час) след ежедневен прием на доза 750 mg, отколкото след еднократен перорален прием на доза 750 mg (88,5 литра/час), което предполага, че церитиниб демонстрира нелинейна фармакокинетика в течение на времето.

Основният път на екскреция на церитиниб и неговите метаболити е чрез фецеса. Възстановеният непроменен церитиниб във фецеса е 68% от приетата перорална доза. Само 1,3% от приетата перорална доза се възстановява в урината.

Специални популации

Чернодробно увреждане

Ефектът на чернодробното увреждане върху фармакокинетиката на единична доза церитиниб (750 mg приети на гладно) е оценен при пациенти с лека (Child-Pugh клас A; N = 8), умерена (Child-Pugh клас B; N = 7) или тежка (Child-Pugh клас C; N = 7) степен на чернодробно увреждане и при 8 здрави доброволци с нормална чернодробна функция. Средно геометричната стойност на AUC_{inf} (несвързана AUC_{inf}) на церитиниб е по-висока съответно с 18% (35%) и 2% (22%) при пациенти с лека и умерена степен на чернодробно увреждане в сравнение с участниците с нормална чернодробна функция.

Средно геометричната стойност на AUC_{inf} (несвързана AUC_{inf}) на церитиниб се повишава с 66% (108%) при пациентите с тежка степен на чернодробно увреждане в сравнение с участниците с нормална чернодробна функция (вж. точка 4.2). Конкретно фармакокинетично проучване в стационарно състояние при пациенти с чернодробно увреждане не е провеждано.

Бъбречно увреждане

Конкретно фармакокинетично проучване при пациенти с бъбречно увреждане не е провеждано. Въз основа на наличните данни, елиминирането на церитиниб чрез бъбреците е пренебрежимо (1,3% от еднократно приетата перорална доза).

Въз основа на популационен фармакокинетичен анализ на 345 пациенти с леко бъбречно увреждане (CL_{Cr} 60 до <90 ml/min), 82 пациенти с умерено бъбречно увреждане (CL_{Cr} 30 до <60 ml/min) и 546 пациенти с нормална бъбречна функция (≥ 90 ml/min), експозицията на церитиниб е подобна при пациентите с леко и умерено бъбречно увреждане и нормална бъбречна функция, което предполага, че не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане. Пациенти с тежко бъбречно увреждане (CL_{Cr} <30 ml/min) не са включени в клиничните проучвания с церитиниб (вж. точка 4.2).

Ефекти на възрастта, пола и расата

Популационни фармакокинетични анализи показват, че възрастта, пола и расата нямат клинично значимо влияние върху експозицията на церитиниб.

Електрофизиология на сърцето

Потенциалът на церитиниб за удължаване на QT интервала е оценен в седем клинични проучвания на церитиниб. Събира се серия от електрокардиограми след прилагане на единична доза и в стационарно състояние, за да се оцени ефекта на церитиниб върху QT интервала при 925 пациенти, лекувани с церитиниб 750 mg, приети веднъж дневно на гладно. Категориен анализ на отклоненията в ЕКГ данните показва новопоявил се QTc интервал >500 msec при 12 пациенти (1,3%). Има 58 пациенти (6,3%) с удължаване на QTc интервала спрямо изходната стойност с >60 msec. Анализ на централната тенденция в данните за QTc интервала при средни концентрации в стационарно състояние от Проучване A2301 показва, че горната граница на 2-странный 90% CI за удължаване на QTc интервала спрямо изходната стойност е била 15,3 msec при церитиниб 750 mg, приети на гладно. Фармакокинетичен анализ предполага, че церитиниб предизвиква зависимо от концентрацията удължаване на QTc интервала (вж. точка 4.4).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Фармакологични проучвания за безопасност показват, че е малко вероятно церитиниб да повлияе на жизнените функции на дихателната и централната нервна система. *In vitro* данните показват, че IC₅₀ за инхибиторния ефект на церитиниб върху hERG калиевите канали е 0,4 микромола. *In vivo* телеметрично проучване при маймуни показва умерено удължаване на QT интервала при 1 от 4 животни, след получаване на най-високата доза церитиниб. ЕКГ проучвания при маймуни след прилагане на церитиниб в продължение на 4 или 13 седмици, не показват удължаване на QT интервала или отклонения в ЕКГ.

Микронуклеарният тест в ТК6 клетки е положителен. Не се наблюдават признаци на мутагенност или кластогенност в други *in vitro* и *in vivo* проучвания за генотоксичност на церитиниб. Следователно, не се очаква наличие на генотоксичен риск при хора.

Не са провеждани проучвания за канцерогенност на церитиниб.

Проучванията за репродуктивна токсичност (напр. проучвания за ембрио-фетално развитие) при бременни плъхове и зайци не показват фетотоксичност или тератогенност след прилагане на церитиниб по време на органогенезата; въпреки че плазмена експозиция при майката е била по-малка, отколкото тази, наблюдавана при препоръчителната доза при хора. Официални неклинични проучвания на потенциалните ефекти на церитиниб върху фертилитета не са провеждани.

Основната токсичност, свързана с прилагането на церитиниб при плъхове и маймуни, е била възпаление на екстрахепаталните жлъчни пътища, съпроводено от повишение на броя на неутрофилите в периферната кръв. Смесеноклетъчното/неутрофилно възпаление на екстрахепаталните пътища се разпространява до панкреаса и/или дуоденума при по-високи дози. Гастроинтестинална токсичност се наблюдава и при двата вида, като се характеризира със загуба на тегло, намален прием на храна, повръщане (маймуни), диария и, при високи дози, хистопатологични лезии, включително ерозии, възпаление на лигавицата пенести макрофаги в дуоденалните крипти и субмукозата. Черният дроб също е засегнат и при двата вида, при експозиция, близка до клиничните експозиции при препоръчителната доза при хора. Включва минимално повишаване на чернодробните трансаминази при няколко животни и вакуолизиране на епитела на интрахепаталните жлъчни пътища. Алвеоларни пенести макрофаги (потвърдена фосфолипидоза) се наблюдават в белите дробове на плъхове, но не и при маймуни, лимфните възли на плъховете и маймуните имат агрегати от макрофаги. Ефектите върху прицелните органи показват частично до пълно обратно развитие.

Ефекти върху щитовидната жлеза са наблюдавани както при плъхове (леко повишаване на тиреостимулиращия хормон и нивата на трийодтиронин/тироксин Т3/Т4 при липса на микроскопска корелация), така и при маймуни (изчерпване на колоида при мъжките индивиди в 4-седмично проучване и една маймуна с висока доза, с дифузна фоликуларна клетъчна хиперплазия и повишен тиреостимулиращ хормон в 13-седмично проучване). Тъй като тези неклинични ефекти са слабо изразени, вариабилни и нетрайни, връзката между приема на церитиниб и промените в щитовидната жлеза при животни остава неясна.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката

Целулоза, микрокристална
Хидроксипропилцелулоза, частично заместена
Повидон
Кроскармелоза натрий
Магнезиев стеарат
Силициев диоксид, колоиден безводен

Филмово покритие

Хипромелоза
Титанов диоксид (E171)
Макрогол
Талк
Индигокармин алуминиев лак (E132)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Блистери от PVC/PCTFE (поливинилхлорид/полихлоротрифлуороетилен) – алуминий, съдържащи 21 филмирани таблетки.

Опаковка, съдържаща 84 филмирани таблетки (4 блистера в опаковка).

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Ирландия

8. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/15/999/004

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 06 май 2015 г.

Дата на последно подновяване: 16 февруари 2022 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛИ, ОТГОВОРНИ ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛИ, ОТГОВОРНИ ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителите, отговорни за освобождаване на партидите

150 mg твърди капсули

Novartis Farmacéutica, S.A.
Gran Via de les Corts Catalanes, 764
08013 Barcelona
Испания

Sandoz S.R.L.
Str. Livezeni nr. 7A
540472, Targu Mures
Румъния

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Германия

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nürnberg
Германия

150 mg филмирани таблетки

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovškova ulica 57
1000 Ljubljana
Словения

Lek farmacevtska družba d.d., Poslovna enota PROIZVODNJA LENDAVA
Trimlini 2D
9220 Lendava
Словения

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Германия

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nürnberg
Германия

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на Разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

А. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

**КАРТОНЕНА КУТИЯ НА ЕДИНИЧНА ОПАКОВКА, СЪДЪРЖАЩА 40 ИЛИ 90
ТВЪРДИ КАПСУЛИ**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Zykadia 150 mg твърди капсули
церитиниб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка твърда капсула съдържа 150 mg церитиниб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Твърда капсула

40 твърди капсули

90 твърди капсули

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Ирландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/15/999/002	40 твърди капсули (PVC/PCTFE/Al)
EU/1/15/999/003	90 твърди капсули (PVC/PCTFE/Al)
EU/1/15/999/005	90 твърди капсули (PVC/PE/PVDC/Al)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Zykadia 150 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВЪНШНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА НА ОПАКОВКА (С BLUE BOX), СЪДЪРЖАЩА 150 (3 ОПАКОВКИ ПО 50) ТВЪРДИ КАПСУЛИ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Zykadia 150 mg твърди капсули
церитиниб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка твърда капсула съдържа 150 mg церитиниб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Твърда капсула

150 (3 опаковки по 50) твърди капсули

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Ирландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/15/999/001
EU/1/15/999/006

150 (3 опаковки по 50) твърди капсули (PVC/PCTFE/Al)
150 (3 опаковки по 50) твърди капсули (PVC/PE/PVDC/Al)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Zykadia 150 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

**МЕЖДИННА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА НА ОПАКОВКА (БЕЗ BLUE BOX),
СЪДЪРЖАЩА 50 ТВЪРДИ КАПСУЛИ**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Zykadia 150 mg твърда капсула
церитиниб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка твърда капсула съдържа 150 mg церитиниб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Твърда капсула

50 твърди капсули. Не може да се продава отделно.

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Ирландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/15/999/001
EU/1/15/999/006

150 (3 опаковки по 50) твърди капсули (PVC/PCTFE/Al)
150 (3 опаковки по 50) твърди капсули (PVC/PE/PVDC/Al)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Zykadia 150 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ БЛИСТЕРИ
--

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Zykadia 150 mg твърди капсули
церитиниб

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА
--

Novartis Europharm Limited

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ
--

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Zykadia 150 mg филмирани таблетки
церитиниб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа 150 mg церитиниб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирана таблетка

84 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Ирландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/15/999/004

84 филмирани таблетки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Zykadia 150 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ БЛИСТЕРИ
--

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Zykadia 150 mg таблетки
церитиниб

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА
--

Novartis Europharm Limited

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ
--

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

Zykadia 150 mg твърди капсули церитиниб (ceritinib)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Zykadia и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Zykadia
3. Как да приемате Zykadia
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Zykadia
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Zykadia и за какво се използва

Какво представлява Zykadia

Zykadia е противораково лекарство, което съдържа активното вещество церитиниб. Използва се за лечение на възрастни пациенти с напреднал стадий на рак на белия дроб, наречен недребноклетъчен белодробен карцином (NSCLC). Zykadia се прилага само при пациенти, при които заболяването се дължи на дефект в гена, наречен ALK (анapластичен лимфом киназа).

Как действа Zykadia

При пациентите с дефекти в ALK, се произвежда белтък, който стимулира растежа на раковите клетки. Zykadia блокира действието на този аномален белтък и по този начин забавя растежа и разпространението на NSCLC.

Ако имате някакви въпроси относно начина на действие на Zykadia или защо това лекарство Ви е било предписано, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Zykadia

Не приемайте Zykadia

- ако сте алергични към церитиниб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете Zykadia:

- ако имате проблеми с черния дроб;
- ако имате проблеми с белия дроб или проблеми с дишането;
- ако имате проблеми със сърцето, включително понижена сърдечна честота, или ако резултатите от електрокардиограмата (ЕКГ) показват, че имате нарушения в електрическата активност на сърцето, наречено „удължен QT интервал“;

- ако имате диабет (повишена кръвна захар);
- ако имате проблеми с панкреаса;
- ако в момента приемате стероиди.

Информирайте незабавно Вашия лекар или фармацевт, ако получите някой от следващите признаци или симптоми по време на лечението със Zykadia:

- умора, сърбяща кожа, пожълтяване на кожата или бялото на очите, гадене или повръщане, понижен апетит, болка в дясната половина на корема, тъмна или кафява урина, по-лесно кървене или получаване на синини от обикновено. Това може да са признаци или симптоми на чернодробни проблеми;
- новопоявила се или влошена кашлица със или без хракчи, висока температура, болка в гърдите, затруднено дишане или недостиг на въздух. Това може да са симптоми на белодробни проблеми;
- болка в гърдите или дискомфорт, промяна в сърдечната честота (ускорена или забавена), световъртеж, прималяване, замаяност, синьо оцветяване на устните, задух, оток на долните крайници или кожата. Това може да са признаци или симптоми на сърдечни проблеми;
- силна диария, гадене или повръщане. Това са симптоми на стомашно-чревни проблеми;
- прекомерна жажда или повишена честота на уриниране. Това може да са симптоми на повишена кръвна захар.

Може да се наложи Вашият лекар да коригира Вашето лечение, да спре временно или окончателно приема на Zykadia.

Кръвни изследвания по време на лечението със Zykadia

Вашият лекар трябва да Ви направи кръвни изследвания преди започване на лечението, на всеки 2 седмици през първите три месеца от лечението и всеки месец след това. Целта на тези изследвания е да се провери функцията на черния Ви дроб. Вашият лекар също така ще Ви направи кръвни изследвания, за да провери функцията на Вашия панкреас и нивата на кръвната захар, преди започване на лечението със Zykadia и редовно по време на лечението.

Деца и юноши

Не се препоръчва употребата на Zykadia при деца и юноши на възраст под 18 години.

Други лекарства и Zykadia

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства, включително лекарства, които се отпускат без рецепта, като витамини или растителни добавки, тъй като те могат да взаимодействат със Zykadia. Особено важно е да съобщите, ако приемате някое от следните лекарства.

Лекарства, които могат да повишат риска от поява на нежелани реакции на Zykadia:

- лекарства, които се използват за лечение на СПИН/HIV (напр. ритонавир, саквинавир);
- лекарства, които се използват за лечение на инфекции. Това включва лекарства за лечение на гъбични инфекции (противогъбични като кетоконазол, итраконазол, вориконазол, посаконазол) и лекарства за лечение на определени видове бактериални инфекции (антибиотици като телитромицин).

Лекарствата по-долу могат да намалят ефективността на Zykadia:

- жълт кантарион, билка, която се използва за лечение на депресия;
- лекарства, които се използват за спиране на гърчове или пристъпи (antiepileptични средства като фенитоин, карбамазепин или фенобарбитал);
- лекарства, които се използват за лечение на туберкулоза (напр. рифампицин, рифабутин).

Zykadia може да засили нежеланите реакции, свързани със следните лекарства:

- лекарства, които се използват за лечение на неравномерен сърдечен ритъм или други сърдечни проблеми (напр. амиодарон, дизопирамид, прокаинамид, хинидин, соталол, дофетилид, ибутилид и дигоксин);
- лекарства, които се използват за лечение на стомашни проблеми (напр. цизарпид);
- лекарства, които се използват за лечение на психични проблеми (напр. халоперидол, дроперидол, пимозид);
- лекарства, които се използват за лечение на депресия (напр. нефазодон);
- мидазолам, лекарство, което се използва за лечение на гърчове или като успокоително преди или по време на операция или медицинска процедура;
- варфарин и дабигатран, лекарства, които се използват за предотвратяване на съсирването на кръвта;
- диклофенак, лекарство, което се използва за лечение на ставна болка и възпаление;
- алфентанил и фентанил, лекарства, които се използват за лечение на силна болка;
- циклоспорин, сиролимус и такролимус, лекарства, които се използват при трансплантацията на органи, за да предотвратят отхвърлянето на органа;
- дихидроерготамин и ерготамин, лекарства, които се използват за лечение на мигрена;
- домперидон, лекарство, което се използва за лечение на гадене и повръщане;
- моксифлоксацин и кларитромицин, лекарства, които се използват за лечение на бактериални инфекции;
- метадон, лекарство, което се използва за лечение на болка и за лечение на опиоидна зависимост;
- хлороквин и халофантрин, лекарства, които се използват за лечение на малария;
- топотекан, лекарство, което се използва за лечение на някои видове рак;
- колхицин, лекарство, което се използва за лечение на подагра;
- правастатин и розувастатин, лекарства, които се използват за понижаване на нивата на холестерола;
- сулфасалазин, лекарство, което се използва за лечение на възпалително чревно заболяване или ревматоиден артрит.

Попитайте Вашия лекар или фармацевт, ако не сте сигурни дали Вашето лекарство е някое от лекарствата, изброени по-горе.

Тези лекарства трябва да се прилагат с внимание или може да се наложи да се избягват по време на лечението със Zykadia. Ако приемате някое от тези лекарства, може да се наложи Вашият лекар да Ви предпише алтернативно лекарство.

Трябва също така да информирате Вашия лекар, ако вече приемате Zykadia и ако Ви се предпише ново лекарство, което не сте приемали по едно и също време със Zykadia.

Перорални контрацептиви

Ако приемате Zykadia докато използвате перорални контрацептиви, пероралните контрацептиви могат да станат неефективни.

Zykadia с храна и напитки

Не трябва да ядете грейпфрут или да пиете сок от грейпфрут по време на лечението. Това може да повиши количеството на Zykadia в кръвта Ви до вредни нива.

Бременност и кърмене

Трябва да използвате високоефективни методи за контрацепция по време на лечението със Zykadia и в продължение на 3 месеца след спиране на лечението. Говорете с Вашия лекар относно методите за контрацепция, които биха били подходящи за Вас.

Zykadia не се препоръчва по време на бременност, освен ако потенциалните ползи не превишават потенциалните рискове за бебето. Ако сте бременна, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар преди употребата на това лекарство. Той ще обсъди с Вас потенциалните рискове от приема на Zykadia по време на бременността.

Zykadia не трябва да се прилага по време на кърмене. Вие и Вашият лекар ще решите, дали трябва да кърмите или да приемате Zykadia. Не трябва да правите и двете.

Шофиране и работа с машини

Трябва да обърнете специално внимание, когато шофирате и използвате машини докато приемате Zykadia, тъй като може да имате зрителни нарушения или умора.

Zykadia съдържа натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на капсула, т.е., може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как да приемате Zykadia

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар.

Колко да приемете

Препоръчителната доза е 450 mg (три капсули), приети веднъж дневно с храна, въпреки че Вашият лекар може да промени тази препоръка, ако е необходимо. Вашият лекар ще Ви каже точно колко капсули трябва да приемете. Не променяйте дозата, без да говорите с Вашия лекар.

- Приемайте Zykadia веднъж дневно, по едно и също време всеки ден с храна (например лека закуска или пълно основно хранене). Ако не можете да приемате храна заедно със Zykadia, говорете с Вашия лекар.
- Гълтайте капсулите цели с вода. Не ги дъвчете и не ги чупете.
- Ако повърнете след приема на капсулите Zykadia, не приемайте повече капсули, докато не дойде определеното време за прием на следващата доза.

Колко дълго да приемате Zykadia

- Продължете да приемате Zykadia толкова дълго, колкото Ви каже Вашият лекар.
- Това е дългосрочно лечение, което може да продължи с месеци. Вашият лекар ще проследи състоянието Ви, за да види, дали лечението има желан ефект.

Ако имате въпроси относно това колко дълго да приемате Zykadia, говорете с Вашия лекар или фармацевт.

Ако сте приели повече от необходимата доза Zykadia

Ако случайно сте приели повече от необходимите капсули или ако някой друг случайно е приел Вашето лекарство, свържете се незабавно с Вашия лекар или с болница за съвет. Може да се наложи медицинско лечение.

Ако сте пропуснали да приемете Zykadia

Какво да правите, ако сте пропуснали да приемете една доза зависи от това, колко време остава до следващата доза.

- Ако следващата доза е след 12 часа или повече, приемете пропуснатите капсули веднага, щом се сетите. След това приемете следващите капсули в обичайното време.
- Ако следващата доза е след по-малко от 12 часа, пропуснете неприятите капсули. След това приемете следващите капсули в обичайното време.

Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако сте спрели приема на Zykadia

Не спирайте приема на лекарството преди да сте говорили с Вашия лекар.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

СПРЕТЕ да приемате Zykadia и потърсете незабавно медицинска помощ, ако получите някой от следните симптоми, които може да са признаци на алергична реакция:

- затруднено дишане или преглъщане;
- подуване на лицето, устните, езика или гърлото;
- силен сърбеж на кожата, с червен обрив или подутини.

Някои нежелани реакции могат да бъдат сериозни

Ако получите някоя от следващите нежелани реакции, информирайте незабавно Вашия лекар или фармацевт:

- гръдна болка или дискомфорт, промени в сърдечната честота (ускорена или забавена), световъртеж, примаяване, замаяност, посиняване на устните, задух, подуване на долните крайници или кожата (потенциални признаци или симптоми на сърдечни проблеми);
- новопоявила се или влошена кашлица със или без хрипки, висока температура, гръдна болка, затруднено дишане или задух (потенциални признаци на белодробни проблеми);
- умора, сърбяща кожа, пожълтяване на кожата или на бялото на очите, гадене или повръщане, намален апетит, болка в дясната част на корема, тъмна или кафява урина, кървене или по-лесно посиняване (потенциални признаци или симптоми на чернодробни проблеми);
- силна диария, гадене или повръщане;
- прекомерна жажда, повишена честота на уриниране (признаци на повишена кръвна захар);
- силна болка в горната част на корема (признак на възпаление на панкреаса, известно като панкреатит).

Други възможни нежелани реакции

Другите нежелани реакции са изброени по-долу. Ако тези нежелани реакции станат сериозни, моля информирайте Вашия лекар или фармацевт.

Много чести (могат да засегнат повече от 1 на 10 души):

- умора (изтощение и астения);
- отклонения в чернодробните функционални показатели (високи нива на ензимите, наречени аланин аминотрансфераза и/или аспартат аминотрансфераза, и/или гама глутамилтрансферазата и/или алкалната фосфатаза в кръвта, високи нива на билирубина);
- коремна болка;
- намален апетит;
- понижаване на телото;
- запек;
- обрив;
- отклонения в резултатите от кръвните изследвания за проверка на бъбречната функция (високо ниво на креатинин);
- киселини (потенциален признак на заболяване на стомашно-чревния тракт);
- намаляване на броя на червените кръвни клетки, известно като анемия.

Чести (могат да засегнат до 1 на 10 души):

- зрителни проблеми;
- ниско ниво на фосфати в кръвта (това ще се установи по време на кръвните изследвания);
- високи нива на ензими, наречени липаза и/или амилаза в кръвта (това ще се установи по време на кръвните изследвания);
- значително намаляване на количеството отделена урина (потенциален признак на бъбречен проблем).

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Zykadia

- Да се съхранява на място, недостъпно за деца.
- Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и блистера след “Годен до:/ EXP”. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.
- Това лекарство не изисква специални условия на съхранение.
- Не използвайте това лекарство, ако забележите някакви признаци на повреда на опаковката или ако има някакви признаци на фалшификация.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Zykadia

- Активно вещество: церитиниб. Всяка твърда капсула съдържа 150 mg церитиниб.
- Други съставки:
 - Капсулно съдържимо: колоиден безводен силициев диоксид; частично заместена хидроксипропилцелулоза; натриев нишестен гликолат (тип А); магнезиев стеарат; микрокристална целулоза (вижте „Zykadia съдържа натрий” в точка 2“).
 - Състав на капсулата: желатин, индиготин (E132) и титанов диоксид (E171).
 - Печатно мастило: шеллак (обезцветен, без восък) 45%, железен оксид черен (E172), пропилен гликол и амониев хидроксид 28%.

Как изглежда Zykadia и какво съдържа опаковката

Zykadia твърди капсули имат бяло непрозрачно тяло и синьо непрозрачно капаче, дължина приблизително 23,3 mm и отпечатано “LDK 150MG” върху капачето и “NVR” върху тялото. Те съдържат бял до почти бял прах.

Капсулите се предоставят в блистери и се предлагат в опаковки, съдържащи 40, 90 или 150 (3 опаковки по 50) капсули. Не всички опаковки могат да бъдат пуснати в продажба във Вашата страна.

Притежател на разрешението за употреба

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Ирландия

Производител

Novartis Farmacéutica, S.A.
Gran Via de les Corts Catalanes, 764
08013 Barcelona
Испания

Sandoz S.R.L.
Str. Livezeni nr. 7A
540472, Targu Mures
Румъния

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Германия

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nürnberg
Германия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

Česká republika

Novartis s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Danmark

Novartis Healthcare A/S
Tlf: +45 39 16 84 00

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

SIA Novartis Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 66 30 810

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

España

Novartis Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 93 306 42 00

France

Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

Hrvatska

Novartis Hrvatska d.o.o.
Tel. +385 1 6274 220

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Lietuva

SIA Novartis Baltics Lietuvos filialas
Tel: +370 5 269 16 50

Luxembourg/Luxemburg

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Magyarország

Novartis Hungária Kft.
Tel.: +36 1 457 65 00

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 88 04 52 555

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 375 4888

Portugal

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

România

Novartis Pharma Services Romania SRL
Tel: +40 21 31299 01

Slovenija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Novartis Farma S.p.A.
Tel: +39 02 96 54 1

Κύπρος

Novartis Pharma Services Inc.
Τηλ: +357 22 690 690

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Slovenská republika

Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5542 5439

Suomi/Finland

Novartis Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Дата на последно преразглеждане на листовката

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

Листовка: информация за пациента

Zykadia 150 mg филмирани таблетки церитиниб (ceritinib)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Zykadia и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Zykadia
3. Как да приемате Zykadia
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Zykadia
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Zykadia и за какво се използва

Какво представлява Zykadia

Zykadia е противораково лекарство, което съдържа активното вещество церитиниб. Използва се за лечение на възрастни пациенти с напреднал стадий на рак на белия дроб, наречен недребноклетъчен белодробен карцином (NSCLC). Zykadia се прилага само при пациенти, при които заболяването се дължи на дефект в гена, наречен ALK (анapластичен лимфом киназа).

Как действа Zykadia

При пациентите с дефекти в ALK, се произвежда белтък, който стимулира растежа на раковите клетки. Zykadia блокира действието на този аномален белтък и по този начин забавя растежа и разпространението на NSCLC.

Ако имате някакви въпроси относно начина на действие на Zykadia или защо това лекарство Ви е било предписано, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Zykadia

Не приемайте Zykadia

- ако сте алергични към церитиниб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете Zykadia:

- ако имате проблеми с черния дроб;
- ако имате проблеми с белия дроб или проблеми с дишането;
- ако имате проблеми със сърцето, включително понижена сърдечна честота, или ако резултатите от електрокардиограмата (ЕКГ) показват, че имате нарушения в електрическата активност на сърцето, наречено „удължен QT интервал“;

- ако имате диабет (повишена кръвна захар);
- ако имате проблеми с панкреаса;
- ако в момента приемате стероиди.

Информирайте незабавно Вашия лекар или фармацевт, ако получите някой от следващите признаци или симптоми по време на лечението със Zykadia:

- умора, сърбяща кожа, пожълтяване на кожата или бялото на очите, гадене или повръщане, понижен апетит, болка в дясната половина на корема, тъмна или кафява урина, по-лесно кървене или получаване на синини от обикновено. Това може да са признаци или симптоми на чернодробни проблеми;
- новопоявила се или влошена кашлица със или без хракчи, висока температура, болка в гърдите, затруднено дишане или недостиг на въздух. Това може да са симптоми на белодробни проблеми;
- болка в гърдите или дискомфорт, промяна в сърдечната честота (ускорена или забавена), световъртеж, прималяване, замаяност, синьо оцветяване на устните, задух, оток на долните крайници или кожата. Това може да са признаци или симптоми на сърдечни проблеми;
- силна диария, гадене или повръщане. Това са симптоми на стомашно-чревни проблеми;
- прекомерна жажда или повишена честота на уриниране. Това може да са симптоми на повишена кръвна захар.

Може да се наложи Вашият лекар да коригира Вашето лечение, да спре временно или окончателно приема на Zykadia.

Кръвни изследвания по време на лечението със Zykadia

Вашият лекар трябва да Ви направи кръвни изследвания преди започване на лечението, на всеки 2 седмици през първите три месеца от лечението и всеки месец след това. Целта на тези изследвания е да се провери функцията на черния Ви дроб. Вашият лекар също така ще Ви направи кръвни изследвания, за да провери функцията на Вашия панкреас и нивата на кръвната захар, преди започване на лечението със Zykadia и редовно по време на лечението.

Деца и юноши

Не се препоръчва употребата на Zykadia при деца и юноши на възраст под 18 години.

Други лекарства и Zykadia

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства, включително лекарства, които се отпускат без рецепта, като витамини или растителни добавки, тъй като те могат да взаимодействат със Zykadia. Особено важно е да съобщите, ако приемате някое от следните лекарства.

Лекарства, които могат да повишат риска от поява на нежелани реакции на Zykadia:

- лекарства, които се използват за лечение на СПИН/HIV (напр. ритонавир, саквинавир);
- лекарства, които се използват за лечение на инфекции. Това включва лекарства за лечение на гъбични инфекции (противогъбични като кетоконазол, итраконазол, вориконазол, посаконазол) и лекарства за лечение на определени видове бактериални инфекции (антибиотици като телитромицин).

Лекарствата по-долу могат да намалят ефективността на Zykadia:

- жълт кантарион, билка, която се използва за лечение на депресия;
- лекарства, които се използват за спиране на гърчове или пристъпи (antiepileptични средства като фенитоин, карбамазепин или фенобарбитал);
- лекарства, които се използват за лечение на туберкулоза (напр. рифампицин, рифабутин).

Zykadia може да засили нежеланите реакции, свързани със следните лекарства:

- лекарства, които се използват за лечение на неравномерен сърдечен ритъм или други сърдечни проблеми (напр. амиодарон, дизопирамид, прокаинамид, хинидин, соталол, дофетилид, ибутилид и дигоксин);
- лекарства, които се използват за лечение на стомашни проблеми (напр. цизарпид);
- лекарства, които се използват за лечение на психични проблеми (напр. халоперидол, дроперидол, пимозид);
- лекарства, които се използват за лечение на депресия (напр. нефазодон);
- мидазолам, лекарство, което се използва за лечение на гърчове или като успокоително преди или по време на операция или медицинска процедура;
- варфарин и дабигатран, лекарства, които се използват за предотвратяване на съсирването на кръвта;
- диклофенак, лекарство, което се използва за лечение на ставна болка и възпаление;
- алфентанил и фентанил, лекарства, които се използват за лечение на силна болка;
- циклоспорин, сиролимус и такролимус, лекарства, които се използват при трансплантацията на органи, за да предотвратят отхвърлянето на органа;
- дихидроерготамин и ерготамин, лекарства, които се използват за лечение на мигрена;
- домперидон, лекарство, което се използва за лечение на гадене и повръщане;
- моксифлоксацин и кларитромицин, лекарства, които се използват за лечение на бактериални инфекции;
- метадон, лекарство, което се използва за лечение на болка и за лечение на опиоидна зависимост;
- хлороквин и халофантрин, лекарства, които се използват за лечение на малария;
- топотекан, лекарство, което се използва за лечение на някои видове рак;
- колхицин, лекарство, което се използва за лечение на подагра;
- правастатин и розувастатин, лекарства, които се използват за понижаване на нивата на холестерола;
- сулфасалазин, лекарство, което се използва за лечение на възпалително чревно заболяване или ревматоиден артрит.

Попитайте Вашия лекар или фармацевт, ако не сте сигурни дали Вашето лекарство е някое от лекарствата, изброени по-горе.

Тези лекарства трябва да се прилагат с внимание или може да се наложи да се избягват по време на лечението със Zykadia. Ако приемате някое от тези лекарства, може да се наложи Вашият лекар да Ви предпише алтернативно лекарство.

Трябва също така да информирате Вашия лекар, ако вече приемате Zykadia и ако Ви се предпише ново лекарство, което не сте приемали по едно и също време със Zykadia.

Перорални контрацептиви

Ако приемате Zykadia докато използвате перорални контрацептиви, пероралните контрацептиви могат да станат неефективни.

Zykadia с храна и напитки

Не трябва да ядете грейпфрут или да пиете сок от грейпфрут по време на лечението. Това може да повиши количеството на Zykadia в кръвта Ви до вредни нива.

Бременност и кърмене

Трябва да използвате високоефективни методи за контрацепция по време на лечението със Zykadia и в продължение на 3 месеца след спиране на лечението. Говорете с Вашия лекар относно методите за контрацепция, които биха били подходящи за Вас.

Zykadia не се препоръчва по време на бременност, освен ако потенциалните ползи не превишават потенциалните рискове за бебето. Ако сте бременна, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар преди употребата на това лекарство. Той ще обсъди с Вас потенциалните рискове от приема на Zykadia по време на бременността.

Zykadia не трябва да се прилага по време на кърмене. Вие и Вашият лекар ще решите, дали трябва да кърмите или да приемате Zykadia. Не трябва да правите и двете.

Шофиране и работа с машини

Трябва да обърнете специално внимание, когато шофирате и използвате машини докато приемате Zykadia, тъй като може да имате зрителни нарушения или умора.

Zykadia съдържа натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е., може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как да приемате Zykadia

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар.

Колко да приемете

Препоръчителната доза е 450 mg (три таблетки), приети веднъж дневно с храна, въпреки че Вашият лекар може да промени тази препоръка, ако е необходимо. Вашият лекар ще Ви каже точно колко таблетки трябва да приемете. Не променяйте дозата, без да говорите с Вашия лекар.

- Приемайте Zykadia веднъж дневно, по едно и също време всеки ден с храна (например лека закуска или пълно основно хранене). Ако не можете да приемате храна заедно със Zykadia, говорете с Вашия лекар.
- Гълтайте таблетките цели с вода. Не ги дъвчете и не ги чупете.
- Ако повърнете след приема на таблетките Zykadia, не приемайте повече таблетки, докато не дойде определеното време за прием на следващата доза.

Колко дълго да приемате Zykadia

- Продължете да приемате Zykadia толкова дълго, колкото Ви каже Вашият лекар.
- Това е дългосрочно лечение, което може да продължи с месеци. Вашият лекар ще проследи състоянието Ви, за да види, дали лечението има желания ефект.

Ако имате въпроси относно това колко дълго да приемате Zykadia, говорете с Вашия лекар или фармацевт.

Ако сте приели повече от необходимата доза Zykadia

Ако случайно сте приели повече от необходимите таблетки или ако някой друг случайно е приел Вашето лекарство, свържете се незабавно с Вашия лекар или с болница за съвет. Може да се наложи медицинско лечение.

Ако сте пропуснали да приемете Zykadia

Какво да правите, ако сте пропуснали да приемете една доза зависи от това, колко време остава до следващата доза.

- Ако следващата доза е след 12 часа или повече, приемете пропуснатите таблетки веднага, щом се сетите. След това приемете следващите таблетки в обичайното време.
- Ако следващата доза е след по-малко от 12 часа, пропуснете неприетите таблетки. След това приемете следващите таблетки в обичайното време.

Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако сте спрели приема на Zykadia

Не спирайте приема на лекарството преди да сте говорили с Вашия лекар.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

СПРЕТЕ да приемате Zykadia и потърсете незабавно медицинска помощ, ако получите някой от следните симптоми, които може да са признаци на алергична реакция:

- затруднено дишане или преглъщане;
- подуване на лицето, устните, езика или гърлото;
- силен сърбеж на кожата, с червен обрив или подутини.

Някои нежелани реакции могат да бъдат сериозни

Ако получите някоя от следващите нежелани реакции, информирайте незабавно Вашия лекар или фармацевт:

- гръдна болка или дискомфорт, промени в сърдечната честота (ускорена или забавена), световъртеж, примаяване, замаяност, посиняване на устните, задух, подуване на долните крайници или кожата (потенциални признаци или симптоми на сърдечни проблеми);
- новопоявила се или влошена кашлица със или без хракки, висока температура, гръдна болка, затруднено дишане или задух (потенциални признаци на белодробни проблеми);
- умора, сърбяща кожа, пожълтяване на кожата или на бялото на очите, гадене или повръщане, намален апетит, болка в дясната част на корема, тъмна или кафява урина, кървене или по-лесно посиняване (потенциални признаци или симптоми на чернодробни проблеми);
- силна диария, гадене или повръщане;
- прекомерна жажда, повишена честота на уриниране (признаци на повишена кръвна захар);
- силна болка в горната част на корема (признак на възпаление на панкреаса, известно като панкреатит).

Други възможни нежелани реакции

Другите нежелани реакции са изброени по-долу. Ако тези нежелани реакции станат сериозни, моля информирайте Вашия лекар или фармацевт.

Много чести (могат да засегнат повече от 1 на 10 души):

- умора (изтощение и астения);
- отклонения в чернодробните функционални показатели (високи нива на ензимите, наречени аланин аминотрансфераза и/или аспартат аминотрансфераза, и/или гама глутамилтрансферазата и/или алкалната фосфатаза в кръвта, високи нива на билирубина);
- коремна болка;
- намален апетит;
- понижаване на теглото;
- запек;
- обрив;
- отклонения в резултатите от кръвните изследвания за проверка на бъбречната функция (високо ниво на креатинин);
- киселини (потенциален признак на заболяване на стомашно-чревния тракт);
- намаляване на броя на червените кръвни клетки, известно като анемия.

Чести (могат да засегнат до 1 на 10 души):

- зрителни проблеми;
- ниско ниво на фосфати в кръвта (това ще се установи по време на кръвните изследвания);
- високи нива на ензими, наречени липаза и/или амилаза в кръвта (това ще се установи по време на кръвните изследвания);
- значително намаляване на количеството отделена урина (потенциален признак на бъбречен проблем).

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване, посочена в Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Zykadia

- Да се съхранява на място, недостъпно за деца.
- Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и блистера след “Годен до:/ EXP”. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.
- Това лекарство не изисква специални условия на съхранение.
- Не използвайте това лекарство, ако забележите някакви признаци на повреда на опаковката или ако има някакви признаци на фалшификация.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Zykadia

- Активно вещество: церитиниб. Всяка филмирана таблетка съдържа 150 mg церитиниб.
- Други съставки:
 - Ядро на таблетката: микрокристална целулоза; частично заместена хидроксипропилцелулоза; повидон; кроскармелоза натрий; магнезиев стеарат; колоиден силициев диоксид (вижте „Zykadia съдържа натрий“ в точка 2“).
 - Филмово покритие: хипромелоза; титанов диоксид (E171); макрогол; талк; индигокармин алуминиев лак (E132).

Как изглежда Zykadia и какво съдържа опаковката

Zykadia филмирани таблетки (таблетки) са светлосини, кръгли (приблизителен диаметър: 9,1 mm), двойноизпъкнали, със скосени ръбове, без делителна черта, с вдлъбнато релефно означение “NVR” от едната страна и “ZY1” от другата страна.

Таблетките се предоставят в блистери и се предлагат в опаковка, съдържаща 84 таблетки (4 блистера по 21 таблетки).

Притежател на разрешението за употреба

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Ирландия

Производител

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovškova ulica 57
1000 Ljubljana
Словения

Lek farmacevtska družba d.d., Poslovna enota PROIZVODNJA LENDAVA
Trimlini 2D
9220 Lendava
Словения

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Германия

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nürnberg
Германия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Lietuva

SIA Novartis Baltics Lietuvos filialas
Tel: +370 5 269 16 50

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

Luxembourg/Luxemburg

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Česká republika

Novartis s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Magyarország

Novartis Hungária Kft.
Tel.: +36 1 457 65 00

Danmark

Novartis Healthcare A/S
Tlf: +45 39 16 84 00

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 88 04 52 555

Eesti

SIA Novartis Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 66 30 810

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

España

Novartis Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 93 306 42 00

Polska

Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 375 4888

France

Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

Hrvatska

Novartis Hrvatska d.o.o.
Tel. +385 1 6274 220

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Novartis Farma S.p.A.
Tel: +39 02 96 54 1

Κύπρος

Novartis Pharma Services Inc.
Τηλ: +357 22 690 690

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Portugal

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

România

Novartis Pharma Services Romania SRL
Tel: +40 21 31299 01

Slovenija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Slovenská republika

Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5542 5439

Suomi/Finland

Novartis Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Дата на последно преразглеждане на листовката

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>