

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Zykadia 150 mg tvrdé tobolky

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tvrdá tobolka obsahuje ceritinibum 150 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdá tobolka.

Tobolka s bílým neprůhledným tělem a modrým neprůhledným víčkem, velikosti 00 (přibližná délka: 23,3 mm), s "LDK 150MG" vytištěným na víčku a "NVR" vytištěným na těle, obsahující bílý až téměř bílý prášek.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Zykadia je v monoterapii indikována v první linii léčby u dospělých pacientů s pokročilým nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC) pozitivním na kinázu anaplastického lymfomu (ALK).

Zykadia je v monoterapii indikována k léčbě dospělých pacientů s nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC) pozitivním na kinázu anaplastického lymfomu (ALK) dříve léčeným krizotinibem.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba ceritinibem má být zahájena a kontrolována lékařem se zkušeností s použitím protinádorových léčivých přípravků.

Testování ALK

Pro výběr pacientů s ALK pozitivním nemalobuněčným karcinomem plic je nezbytná přesná a validovaná metoda vyšetření ALK (viz bod 5.1).

ALK pozitivní charakter nemalobuněčného karcinomu plic má být stanoven před zahájením léčby ceritinibem. Stanovení ALK positivity nemalobuněčného karcinomu plic má být provedeno v laboratořích s prokázanou odbornou zkušeností při použití specifických technologií.

Dávkování

Doporučená dávka ceritinibu je 450 mg podávaná perorálně jednou denně s jídlem každý den ve stejnou dobu.

Maximální doporučená dávka je 450 mg podávaná perorálně jednou denně s jídlem. Léčba má pokračovat, dokud má pacient z léčby klinický prospěch.

Pokud pacient dávku vynechá, má ji užít, pokud další dávka nenásleduje do 12 hodin.

Pokud během léčby dojde ke zvracení, nemají pacienti užívat žádnou dodatečnou dávku, ale pouze pokračují další obvyklou předepsanou dávkou.

U pacientů, kteří netolerují denní dávku 150 mg s jídlem, má být léčba ceritinibem ukončena.

Úprava dávky z důvodu výskytu nežádoucích účinků

Na základě individuální bezpečnosti a snášenlivosti může být vyžadováno dočasné přerušení a/nebo snížení dávky ceritinibu. Pokud je vyžadováno snížení dávky z důvodu výskytu nežádoucích účinků neuvedených v tabulce 1, má se toho docílit snížením o 150 mg denně. Je třeba zvážit časnou identifikaci a zvládnutí nežádoucích účinků standardními podpůrnými léčebnými opatřeními.

U pacientů léčených ceritinibem v dávce 450 mg s jídlem mělo 24,1 % pacientů nežádoucí účinek, který vyžadoval nejméně jedno snížení dávky a u 55,6 % pacientů se vyskytl nežádoucí účinek, který vyžadoval nejméně jedno přerušení léčby. Medián doby do prvního snížení dávky z jakékoliv příčiny byl 9,7 týdnů.

Tabulka 1 shrnuje doporučení pro přerušení dávky, snížení nebo ukončení léčby ceritinibem při zvládnutí vybraných nežádoucích účinků.

Tabulka 1 Úprava dávky ceritinibu a doporučení pro zvládnutí nežádoucích účinků

Kritéria	Dávkování ceritinibu
Těžká nebo netolerovatelná nauzea, zvracení nebo průjem i přes optimální léčbu antiemetiky nebo antidiarhoiky	Přerušit léčbu ceritinibem, dokud nedojde ke zlepšení, poté znovu zahájit léčbu ceritinibem dávkou sníženou o 150 mg.
Zvýšení hladiny alaninaminotransferázy (ALT) nebo aspartátaminotransferázy (AST) >5násobek horního limitu normálních hodnot (ULN) se současnou hladinou celkového bilirubinu ≤2násobek ULN	Přerušit léčbu ceritinibem, dokud nedojde k úpravě na výchozí hodnotu hladin ALT/AST před léčbou nebo na ≤3krát ULN, poté znovu zahájit léčbu dávkou sníženou o 150 mg.
ALT nebo AST >3násobek horního limitu normálních hodnot (ULN) se současným zvýšením hladiny celkového bilirubinu >2násobek ULN (při absenci cholestázy nebo hemolýzy)	Trvale vysadit léčbu ceritinibem.
Jakýkoli stupeň intersticiálního plicního onemocnění/pneumonitidy související s léčbou	Trvale vysadit léčbu ceritinibem.
QT korigovaný na srdeční frekvenci (QTc) >500 ms na nejméně 2 samostatných elektrokardiogramech (EKG)	Přerušit léčbu ceritinibem dokud nedojde k úpravě na výchozí hodnotu před léčbou nebo do stavu, kdy je QTc interval ≤480 ms, zkontrolovat a pokud je to nutné, upravit elektrolyty, poté znovu zahájit léčbu dávkou sníženou o 150 mg.
QTc vyšší než 500 ms nebo odchylka od výchozího stavu >60 ms a výskyt torsade de pointes nebo polymorfní ventrikulární tachykardie nebo známek/příznaků závažné arytmie	Trvale vysadit léčbu ceritinibem.

Bradykardie ^a (symptomatická, může být závažná a klinicky významná, vyžadující lékařský zásah)	Přerušit léčbu ceritinibem až do zlepšení na asymptomatickou (stupeň ≤ 1) bradykardii nebo srdeční frekvenci 60 tepů za minutu (bpm) nebo více. Zhodnotit souběžnou léčbu přípravky, o kterých je známo, že způsobují bradykardii, stejně jako přípravky k léčbě hypertenze. Pokud je zjištěn a vysazen souběžný léčivý přípravek přispívající k rozvoji bradykardie nebo je upravena jeho dávka, zahájit znovu léčbu předchozí dávkou ceritinibu po zotavení na asymptomatickou bradykardii nebo na srdeční frekvenci 60 tepů za minutu nebo více. Pokud není zjištěn souběžný léčivý přípravek přispívající ke vzniku bradykardie nebo pokud není léčba tímto léčivým přípravkem ukončena nebo není upravena jeho dávka, zahájit znovu léčbu ceritinibem dávkou sníženou o 150 mg po zotavení na asymptomatickou bradykardii nebo na srdeční frekvenci 60 tepů za minutu nebo více.
Bradykardie ^a (život ohrožující, vyžadující urgentní intervenci)	Trvale vysadit ceritinib, pokud není zjištěn souběžný léčivý přípravek přispívající k rozvoji bradykardie. Pokud je zjištěn a vysazen souběžný léčivý přípravek přispívající k rozvoji bradykardie nebo je upraveno jeho dávkování, znovu zahájit léčbu ceritinibem dávkou sníženou o 150 mg po zotavení na asymptomatickou bradykardii nebo na srdeční frekvenci 60 tepů za minutu nebo více, s častým sledováním^b.
Přetrvávající hyperglykemie vyšší než 250 mg/dl i přes optimální antidiabetickou léčbu	Přerušit léčbu ceritinibem, dokud není hyperglykemie adekvátně kontrolována, a poté znovu zahájit léčbu ceritinibem dávkou sníženou o 150 mg. Pokud není možné dosáhnout přiměřené kontroly glykemie optimální léčbou, trvale ukončit léčbu ceritinibem.
Zvýšená hladina lipázy nebo amylázy (stupeň ≥ 3)	Přerušit léčbu až do návratu hodnot lipázy či amylázy stupně ≤ 1, poté znovu zahájit léčbu ceritinibem dávkou sníženou o 150 mg.
^a Srdeční frekvence nižší než 60 tepů za minutu (beats per minutes, bpm) ^b Trvalé ukončení v případě opakování.	

Silné inhibitory CYP3A

Vyvarujte se souběžného podávání silných inhibitorů CYP3A (viz bod 4.5). Pokud je souběžné podávání silného inhibitoru CYP3A nezbytné, snižte dávku ceritinibu přibližně o jednu třetinu (dávka klinicky neověřená), zaokrouhlenou na nejbližší násobek dávky o síle 150 mg. Bezpečnost pacientů má být pečlivě sledována.

Pokud je dlouhodobá souběžná léčba silnými CYP3A inhibitory nutná a pacienti dobře tolerují sníženou dávku, může se dávka znovu zvýšit, aby se zabránilo případné podléčenosti, za předpokladu pečlivého sledování bezpečnost.

Po ukončení podávání silného inhibitoru CYP3A se vraťte k dávce užívané před zahájením podávání silného inhibitoru CYP3A.

Substráty CYP3A

Při souběžném podávání ceritinibu s jinými léčivými přípravky je třeba nahlédnout do SmPC dalšího léčivého přípravku s ohledem na doporučení týkající se souběžného podávání s inhibitory CYP3A4.

Je třeba se vyhnout souběžnému podávání ceritinibu se substráty primárně metabolizovanými pomocí CYP3A nebo se substráty CYP3A, o kterých je známo, že mají úzký terapeutický index (např. alfuzosin, amiodaron, cisaprid, cyklosporin, dihydroergotamin, ergotamin, fentanyl, pimoqid, kvetiapin, chinidin, lovastatin, simvastatin, sildenafil, midazolam, triazolam, takrolimus, alfentanil a sirolimus) a pokud je to možné, užívat alternativní léčivé přípravky, které jsou méně citlivé na inhibici CYP3A4. Pokud je to nevyhnutelné, má být v případě souběžně podávaných léčivých přípravků, které jsou substráty CYP3A a mají úzký terapeutický index, uvažováno o snížení jejich dávky.

Zvláštní populace

Porucha funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin nebyla provedena specializovaná farmakokinetická studie. Nicméně na základě dostupných údajů je vylučování ceritinibu ledvinami zanedbatelné. Úprava dávky proto není u pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin nutná. U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin je nutná opatrnost, protože u této populace nejsou zkušenosti s použitím ceritinibu (viz bod 5.2).

Porucha funkce jater

Podle dostupných údajů je ceritinib vylučován především játry. Při léčbě pacientů s těžkou poruchou funkce jater je nutná zvláštní opatrnost a dávka má být snížena přibližně o třetinu zaokrouhlením na nejbližší násobek dávky o síle 150 mg (viz body 4.4 a 5.2). Úprava dávkování u pacientů s lehkou a středně těžkou poruchou funkce jater není nutná.

Starší pacienti (≥65 let)

Omezené množství údajů o bezpečnosti a účinnosti ceritinibu u pacientů ve věku 65 let a starších nenaznačuje nutnost úpravy dávky u starších pacientů (viz bod 5.2). O použití u pacientů nad 85 let nejsou dostupné žádné údaje.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost ceritinibu u dětí a dospívajících ve věku do 18 let nebyla dosud stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Ceritinib je určen k perorálnímu podání. Tobolky mají být podávány perorálně jednou denně s jídlem, každý den ve stejnou dobu. K dosažení odpovídající expozice je důležité, aby byl ceritinib užíván s jídlem. Za jídlo se považuje lehká svačina i plnohodnotné jídlo (viz bod 5.2). Tobolky se musí polykat celé, zapít vodou a nesmí se kousat ani drtit.

U pacientů, kteří z důvodu zdravotního stavu nejsou schopni užívat ceritinib s jídlem, viz bod 4.5.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Hepatotoxicita

Případy hepatotoxicity se vyskytly u 1,1 % pacientů, kteří v klinických studiích užívali ceritinib. Zvýšení ALT na stupeň 3 nebo 4 bylo pozorováno u 25 % pacientů. Většina případů byla zvládnutelná přerušением léčby a/nebo snížením dávky. Omezené množství případů vyžadovalo ukončení léčby.

U pacientů mají být sledovány laboratorně jaterní testy (včetně vyšetření ALT, AST a celkového bilirubinu) před zahájením léčby, každé 2 týdny během prvních tří měsíců léčby a poté každý měsíc. Pacientům, u kterých dojde ke zvýšení hladin transamináz, má být prováděno častější sledování jaterních transamináz a celkového bilirubinu podle klinické indikace (viz body 4.2 a 4.8). Zvláštní opatrnost je nutná při léčbě pacientů s těžkou poruchou funkce jater a dávkování má být upraveno (viz bod 4.2). Omezené zkušenosti u těchto pacientů prokázaly zhoršení základního onemocnění (jaterní encefalopatie) u 2 z 10 pacientů, kteří užívali jednorázovou dávku 750 mg ceritinibu nalačno (viz body 4.2, 4.8 a 5.2). Na pozorované případy jaterní encefalopatie mohou mít vliv i jiné faktory nesouvisějící s léčbou v klinické studii, avšak souvislost mezi údaji z klinické studie a nežádoucími účinky nelze zcela vyloučit. Úprava dávkování u pacientů s lehkou a středně těžkou poruchou funkce jater není nutná (viz bod 4.2).

Intersticiální plicní onemocnění/Pneumonitida

Závažné, život ohrožující nebo fatální intersticiální plicní onemocnění (ILD)/pneumonitida bylo pozorováno u pacientů léčených ceritinibem v klinických studiích. U většiny těchto závažných/život ohrožujících případů došlo ke zlepšení stavu nebo uzdravení po přerušení léčby.

U pacientů mají být sledovány plicní příznaky svědčící pro ILD/pneumonitidu. Ostatní možné příčiny ILD/pneumonitidy mají být vyloučeny a u pacientů, u nichž byla diagnostikována s léčbou související ILD/pneumonitida jakéhokoli stupně, má být léčba ceritinibem trvale ukončena (viz body 4.2 a 4.8).

Prodloužení QT intervalu

U pacientů léčených ceritinibem bylo v klinických studiích pozorováno prodloužení QT intervalu (viz body 4.8 a 5.2), které může vést ke zvýšenému riziku ventrikulární tachyarytmie (např. torsade de pointes) nebo náhlého úmrtí.

Použití ceritinibu u pacientů s kongenitálním syndromem dlouhého QT intervalu je třeba se vyhnout. Prospěch a potenciální rizika mají být zváženy u pacientů s bradykardií (srdeční tep méně než 60 tepů za minutu [bpm]), u pacientů s anamnézou nebo predispozicí k prodloužení QT intervalu, u pacientů užívajících antiarytmika nebo jiné léčivé přípravky, u nichž je známý vliv na prodloužení QT intervalu a u pacientů s významným onemocněním srdce a/nebo poruchou elektrolytů. U těchto pacientů je doporučené pravidelné sledování EKG a sledování hladin elektrolytů (např. draslíku). V případě výskytu zvracení, průjmů, dehydratace nebo poruch ledvinových funkcí je třeba korigovat hladinu elektrolytů dle klinické indikace. Ceritinib má být trvale vysazen u pacientů, u kterých se objeví QTc interval delší než 500 ms nebo prodloužení QTc intervalu v porovnání s výchozím stavem o více než 60 ms a s výskytem torsade de pointes nebo polymorfní ventrikulární tachykardií nebo se známkami/příznaky závažné arytmie. Léčba ceritinibem má být přerušena u pacientů, u nichž dojde k prodloužení QTc intervalu >500 ms na nejméně dvou samostatných EKG, až do zlepšení na hodnoty výchozího stavu nebo na QTc ≤480 ms, poté se znovu zahájí léčba dávkou sníženou o 150 mg (viz body 4.2, 4.8 a 5.2).

Bradykardie

Asymptomatické případy bradykardie (srdeční tep méně než 60 bpm) byly pozorovány u 21 z 925 pacientů (2,3 %) léčených ceritinibem v klinických studiích.

Použití ceritinibu v kombinaci s jinými látkami, o nichž je známo, že způsobují bradykardii (např. betablokátory, nedihydropyridinové blokátory kalciových kanálů, klonidin a digoxin) je třeba se vyhnout, pokud je to možné. Má být pravidelně sledován srdeční tep a krevní tlak. Při výskytu symptomatické bradykardie, která není život ohrožující, je třeba přerušit podávání ceritinibu až do zotavení na asymptomatickou bradykardii nebo na srdeční frekvenci 60 a více tepů za minutu, zhodnotit souběžně podávané léčivé přípravky a v případě potřeby upravit dávku ceritinibu. Při život ohrožující bradykardii má být podávání ceritinibu trvale ukončeno, pokud není identifikován souběžně podávaný léčivý přípravek přispívající ke vzniku bradykardie. Nicméně pokud je ceritinib podáván souběžně s léčivým přípravkem, který způsobuje bradykardii nebo hypotenzi, má být podávání ceritinibu přerušeno do zotavení na asymptomatickou bradykardii nebo na srdeční frekvenci 60 a více tepů. Pokud lze dávku souběžně podávaného léčivého přípravku upravit nebo je možné jej vysadit, má se za častého sledování znovu zahájit léčba ceritinibem dávkou sníženou o 150 mg po zotavení na asymptomatickou bradykardii nebo srdeční frekvenci 60 a více tepů za minutu (viz body 4.2 a 4.8).

Gastrointestinální nežádoucí účinky

V klinické studii zabývající se optimalizací dávky se u 108 pacientů (76,9 %) léčených ceritinibem v doporučené dávce 450 mg užívané spolu s jídlem vyskytly průjem, nauzea nebo zvracení, přičemž nežádoucí účinky byly převážně stupně 1 (52,8 %) a stupně 2 (22,2 %). U dvou pacientů (1,9 %) se vyskytl nežádoucí účinek stupně 3 (u jednoho pacienta průjem a u druhého zvracení). Devět pacientů (8,3 %) klinickou studii z důvodů průjmu, nauzey nebo zvracení přerušilo. U jednoho pacienta (0,9 %) bylo z důvodu zvracení nutné upravit dávkování. Ve stejné klinické studii byl výskyt a závažnost gastrointestinálních nežádoucích účinků vyšší u pacientů léčených ceritinibem v dávce 750 mg nalačno (průjem 80,0 %, nauzea 60,0 %, zvracení 65,5 %; u 17,3 % se vyskytly nežádoucí účinky stupně 3) ve srovnání s dávkou 450 mg s jídlem (průjem 59,3 %, nauzea 42,6 %, zvracení 38,0 %; u 1,9 % se vyskytly nežádoucí účinky stupně 3).

V této studii zabývající se optimalizací dávky nebylo u žádného pacienta při dávce 450 mg podané s jídlem a v dávce 750 mg podané nalačno nutné ukončit tuto léčbu ceritinibem kvůli průjmu, nauzei nebo zvracení (viz bod 4.8).

Pacienti mají být sledováni a léčeni standardními postupy, včetně antidiarhoik, antiemetik nebo náhradou tekutin podle klinické indikace. Přerušeni léčby nebo úprava dávky mají být použity dle potřeby (viz body 4.2 a 4.8). Pokud se během léčby objeví zvracení, pacient nemá užít náhradní dávku, ale má pokračovat následující stanovenou dávkou.

Hyperglykemie

Případy hyperglykemie (všechny stupně) byly hlášeny u méně než 10 % pacientů léčených ceritinibem v klinických studiích; hyperglykemie stupně 3-4 byla hlášena u 5,4 % pacientů. Riziko hyperglykemie bylo vyšší u pacientů s diabetes mellitus a/nebo souběžnou léčbou steroidy.

Hladina plazmatické glukózy nalačno má být u pacientů sledována před zahájením léčby ceritinibem a poté pravidelně dle klinické indikace. Má být zahájena nebo optimalizována léčba antidiabetiky dle indikace. (viz body 4.2 a 4.8).

Zvýšená hladina lipázy a/nebo amylázy

V klinických studiích byla u pacientů léčených ceritinibem pozorována zvýšená hladina lipázy a/nebo amylázy. Hodnoty lipázy a amylázy mají tedy být u pacientů sledovány před zahájením léčby ceritinibem a dále pak v pravidelných intervalech, jak je klinicky indikováno (viz bod 4.2 a 4.8). U pacientů léčených ceritinibem byly hlášeny i případy pankreatitidy (viz bod 4.8).

Obsah sodíku

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tobolce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Látky, které mohou zvyšovat plazmatické koncentrace ceritinibu

Silné inhibitory CYP3A

U zdravých subjektů došlo při souběžném podání jednotlivé dávky 450 mg ceritinibu nalačno s ketokonazolem (200 mg dvakrát denně po dobu 14 dní), silným inhibitorem CYP3A/P-gp, k 2,9násobnému zvýšení AUC_{inf} ceritinibu a k 1,2násobnému zvýšení C_{max} ceritinibu ve srovnání se stavem, kdy byl ceritinib podáván samostatně. Na základě simulací byla AUC ceritinibu v rovnovážném stavu při snížených dávkách po souběžném podání s ketokonazolem 200 mg dvakrát denně po dobu 14 dní simulacemi predikována jako podobná AUC ceritinibu v rovnovážném stavu, podávanému samostatně. Během léčby ceritinibem se vyhněte souběžnému užívání silných inhibitorů CYP3A. Pokud se nelze vyhnout souběžnému podávání silných inhibitorů CYP3A (to zahrnuje, ale není to omezeno pouze na ritonavir, sachinavir, telithromycin, ketokonazol, itraconazol, vorikonazol, posakonazol a nefazodon), snižte dávku ceritinibu o přibližně jednu třetinu, zaokrouhlenou na nejbližší násobek dávky o síle 150 mg. Po ukončení léčby silným inhibitorem CYP3A se vraťte k dávce ceritinibu podávané před zahájením podávání silného inhibitoru CYP3A4.

Inhibitory P-gp

Na základě *in vitro* údajů bylo zjištěno, že ceritinib je substrát efluxního transportéru P-glykoproteinu (P-gp). Pokud je ceritinib podáván s léčivými přípravky, které inhibují P-gp, je pravděpodobné zvýšení koncentrace ceritinibu. Při souběžném podávání s inhibitory P-gp je nutná opatrnost a pečlivé sledování nežádoucích účinků.

Látky, které mohou snižovat plazmatické koncentrace ceritinibu

Silné induktory CYP3A a P-gp

U zdravých subjektů došlo při souběžném podání jednotlivé dávky 750 mg ceritinibu nalačno s rifampicinem (600 mg denně po dobu 14 dní), který je silným induktorem CYP3A/P-gp, k 70% snížení AUC_{inf} ceritinibu a 44% snížení C_{max} ceritinibu, ve srovnání se stavem, kdy byl ceritinib podáván samostatně. Souběžné podávání ceritinibu se silnými induktory CYP3A/P-gp snížilo koncentrace ceritinibu v plazmě. Je třeba se vyhnout souběžnému užívání silných induktorů CYP3A, to zahrnuje, ale není to omezeno pouze na karbamazepin, fenobarbital, fenytoin, rifabutin, rifampicin a třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*). Při souběžném užívání P-gp induktorů je nutná opatrnost.

Látky ovlivňující pH v žaludku

Ceritinib vykazuje rozpustnost závislou na pH, při zvýšení pH v podmínkách *in vitro* je slabě rozpustný. Látky snižující množství žaludečních kyselin (např. inhibitory protonové pumpy, antagonisté H₂ receptorů, antacida) mohou změnit rozpustnost ceritinibu a snížit jeho biologickou dostupnost. U zdravých subjektů došlo při souběžném podání jednotlivé dávky 750 mg ceritinibu nalačno s inhibitory protonové pumpy ((esomeprazol) 40 mg denně po dobu 6 dnů) na lačno k 76% snížení AUC ceritinibu a 79% snížení C_{max} ceritinibu. Studie lékových interakcí byla navržena tak, aby sledovala dopad inhibitoru protonové pumpy v tom nejhorším možném případě, avšak v klinickém použití se zdá, že účinek inhibitoru protonové pumpy na expozici ceritinibu je méně výrazný. Nebyla provedena studie účelově hodnotící účinek látek snižujících množství žaludečních kyselin na biologickou dostupnost ceritinibu v rovnovážném stavu. Opatrnost se doporučuje při souběžném podávání inhibitorů protonové pumpy, protože mohou snižovat expozici ceritinibu. Neexistují žádné údaje zabývající se souběžným podáváním H₂ blokátorů nebo antacid. Nicméně riziko klinicky významného snížení biologické dostupnosti ceritinibu je pravděpodobně nižší při souběžném užívání H₂ blokátorů podávaných 10 hodin před nebo 2 hodiny po dávce ceritinibu a antacid podávaných 2 hodiny před nebo 2 hodiny po dávce ceritinibu.

Látky, jejichž plazmatické koncentrace mohou být změněny ceritinibem

Substráty CYP3A a CYP2C9

Na základě *in vitro* údajů bylo zjištěno, že ceritinib kompetitivně inhibuje metabolismus midazolamu, substrátu CYP3A a diklofenaku, substrátu CYP2C9. Byla také pozorována na čase závislá inhibice CYP3A.

Na základě *in vivo* údajů bylo zjištěno, že ceritinib je silný inhibitor CYP3A4 a má potenciál interagovat s léčivými přípravky, které jsou metabolizovány CYP3A, což může vést ke zvýšení sérových koncentrací jiného léčivého přípravku. Souběžné podávání jedné dávky midazolamu (citlivého substrátu CYP3A) po dobu 3 týdnů spolu s ceritinibem (750 mg denně nalačno) způsobilo u pacientů zvýšení AUC_{inf} midazolamu (90% CI) 5,4krát (4,6; 6,3) ve srovnání se samotným midazolamem. Je třeba se vyhnout souběžnému podávání ceritinibu se substráty primárně metabolizovanými pomocí CYP3A nebo se substráty CYP3A, o kterých je známo, že mají úzký terapeutický index (např. alfuzosin, amiodaron, cisaprid, cyklosporin, dihydroergotamin, ergotamin, fentanyl, pimoqid, kvetiapin, chinidin, lovastatin, simvastatin, sildenafil, midazolam, triazolam, takrolimus, alfentanil a sirolimus) a užívat alternativní léčivé přípravky, které jsou méně citlivé na inhibici CYP3A4. Pokud je to nevyhnutelné, má být v případě souběžně podávaných léčivých přípravků, které jsou substráty CYP3A a mají úzký terapeutický index, uvažováno o snížení dávky.

Na základě *in vivo* údajů bylo zjištěno, že ceritinib je slabý inhibitor CYP2C9. Souběžné podávání jedné dávky warfarinu (substrátu CYP2C9) po dobu 3 týdnů spolu s ceritinibem (750 mg denně nalačno) způsobilo u pacientů zvýšení AUC_{inf} S-warfarinu (90% CI) o 54 % (36 %, 75 %) ve srovnání se samotným warfarinem. Je třeba se vyhnout souběžnému podávání ceritinibu se substráty primárně metabolizovanými pomocí CYP2C9 nebo se substráty CYP2C9, o kterých je známo, že mají úzký terapeutický index (např. fenytoin a warfarin). Pokud je to nevyhnutelné, má být v případě souběžně podávaných léčivých přípravků, které jsou substráty CYP2C9 a mají úzký terapeutický index, uvažováno o snížení dávky. Pokud je nutné souběžné podávání warfarinu, je třeba zvážit častější monitoring INR (mezinárodní normalizovaný poměr).

Substráty CYP2A6 a CYP2E1

Na základě *in vitro* údajů bylo zjištěno, že ceritinib v klinicky významných koncentracích inhibuje také CYP2A6 a CYP2E1. Proto může mít ceritinib potenciál zvyšovat plazmatické koncentrace souběžně podávaných léčivých přípravků, které jsou převážně metabolizovány těmito enzymy. Při souběžném užívání substrátů CYP2A6 a CYP2E1 je nutná opatrnost a pečlivé sledování nežádoucích účinků.

Riziko indukce dalších PXR regulovaných enzymů kromě CYP3A4 nelze zcela vyloučit. Může být snížena účinnost souběžně podávané perorální antikoncepce.

Látky, které jsou substráty transportérů

Na základě *in vitro* údajů bylo zjištěno, že ceritinib v klinicky významných koncentracích neinhibuje transportér apikálního efluxu MRP2, transportéry hepatální absorpce OATP1B1 nebo OATP1B3, transportéry renální absorpce organických aniontů OAT1 a OAT3 nebo transportéry absorpce organických kationtů OCT1 nebo OCT2. Proto není pravděpodobný výskyt klinických lékových interakcí jako výsledku ceritinibem zprostředkované inhibice substrátů pro tyto transportéry. Na základě *in vitro* údajů se u ceritinibu v klinicky relevantních koncentracích očekává inhibice intestinální P-gp a BCRP. Proto může mít ceritinib potenciál ke zvýšení plazmatických koncentrací souběžně podávaných léčivých přípravků transportovaných těmito proteiny. Při souběžném užívání BCRP substrátů (např. rosuvastatin, topotekan, sulfasalazin) a P-gp substrátů (digoxin, dabigatran, kolchicin, pravastatin) je nutné dbat opatrnosti a nežádoucí účinky musí být pečlivě sledovány.

Farmakodynamické interakce

V klinických studiích bylo v souvislosti s ceritinibem pozorováno prodloužení QT intervalu. Proto má být ceritinib užíván s opatrností u pacientů, kteří mají nebo se u nich může vyvinout prodloužení QT intervalu, včetně těch pacientů, kteří užívají antiarytmické léčivé přípravky jako jsou antiarytmika třídy I (chinidin, prokainamid, disopyramid) nebo třídy III (např. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid) nebo další antiarytmika nebo léčivé přípravky, které mohou vést k prodloužení QT intervalu, jako je domperidon, droperidol, chlorochin, halofantrin, klarithromycin, haloperidol, methadon, cisaprid a moxifloxacin. V případě kombinace těchto léčivých přípravků je indikováno monitorování QT intervalu (viz body 4.2 a 4.4).

Interakce s jídlem a pitím

Ceritinib se má užívat s jídlem. Biologická dostupnost ceritinibu je zvýšená v přítomnosti potravy.

Pacienti, kteří z důvodu zdravotního stavu nemohou užívat ceritinib spolu s jídlem, mohou užívat ceritinib i na lačný žaludek jako alternativní pokračující léčbu, při které se nemá jíst žádná potrava nejméně dvě hodiny před a jednu hodinu po podané dávce. Pacienti nemají střídat užívání dávky nalačno a užívání dávky spolu s jídlem. Dávka musí být správně upravena, tj. u pacientů léčených dávkou 450 mg nebo 300 mg spolu s jídlem má být dávka zvýšena na dávku 750 mg resp. 450 mg nalačno (viz bod 5.2) a u pacientů léčených dávkou 150 mg spolu s jídlem má být léčba přerušena. Další následné úpravy dávky a doporučení pro zvládání nežádoucích účinků naleznete v tabulce 1 (viz bod 4.2). Maximální přípustná dávka za podmínek nalačno je 750 mg (viz bod 5.2).

Pacienti mají být poučeni, aby se vyhýbali požívání grapefruitu a grapefruitové šťávy, protože mohou inhibovat CYP3A ve střevní stěně a mohou zvýšit biologickou dostupnost ceritinibu.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku/Antikoncepce

Ženám ve fertilním věku musí být doporučeno používat účinnou antikoncepci během léčby ceritinibem a 3 měsíce po ukončení léčby (viz bod 4.5).

Těhotenství

Údaje o podávání ceritinibu těhotným ženám jsou omezené nebo nejsou k dispozici.

Studie reprodukční toxicity na zvířatech jsou nedostatečné (viz bod 5.3).

Ceritinib lze v těhotenství použít pouze tehdy, když klinický stav ženy vyžaduje léčbu ceritinibem.

Kojení

Není známo, zda se ceritinib/metabolity vylučují do lidského mateřského mléka. Riziko pro novorozence/kojence nelze vyloučit.

Na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro matku je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení nebo ukončit/přerušit podávání ceritinibu (viz bod 5.3).

Fertilita

Potenciál způsobit neplodnost u pacientů mužského a ženského pohlaví není u ceritinibu znám (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Zykadia má malý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Při řízení nebo obsluze strojů má být dbáno opatrnosti, protože se u pacientů může projevit únava nebo poruchy vidění.

4.8 Nežádoucí účinky

Přehled bezpečnostního profilu

Nežádoucí účinky uvedené níže odrážejí expozici ceritinibu v dávce 750 mg jednou denně nalačno u 925 pacientů s ALK pozitivním pokročilým nemalobuněčným karcinomem plic napříč sedmi klinickými studiemi, včetně 2 randomizovaných, aktivně kontrolovaných klinických studií fáze 3 (A2301 a A2303).

Medián trvání expozice ceritinibu v dávce 750 mg nalačno byl 44,9 týdne (rozmezí: 0,1 až 200,1 týdne).

Mezi nežádoucí účinky s incidencí vyšší než 10 % u pacientů léčených ceritinibem v dávce 750 mg nalačno patřil průjem, nauzea, zvracení, únava, abnormality jaterních testů, bolest břicha, snížená chuť k jídlu, pokles tělesné hmotnosti, zácpa, zvýšená hladina kreatininu v krvi, vyrážka, anémie a onemocnění jícnu.

Nežádoucími účinky 3-4 stupně s výskytem ≥ 5 % u pacientů léčených ceritinibem v dávce 750 mg nalačno byly abnormality jaterních testů, únava, zvracení, hyperglykemie, nauzea a průjem.

V klinické studii A2112 zabývající se optimalizací dávky (ASCEND-8) u již dříve léčených i neléčených pacientů s ALK pozitivním pokročilým nemalobuněčným karcinomem plic byl celkový bezpečnostní profil ceritinibu při doporučené dávce 450 mg užívaného s jídlem (n=108) v souladu s užíváním ceritinibu v dávce 750 mg nalačno (n=110), s výjimkou poklesu gastrointestinálních nežádoucích účinků, při současném dosažení srovnatelné expozice v rovnovážném stavu (viz bod 5.1 a část "Gastrointestinální nežádoucí účinky" níže).

Přehled nežádoucích účinků v tabulce

Tabulka 2 uvádí kategorie četností nežádoucích účinků hlášených pro ceritinib pro pacienty léčené dávkou 750 mg nalačno (n=925) v sedmi klinických studiích. Frekvence vybraných gastrointestinálních nežádoucích účinků (průjem, nauzea a zvracení) byla stanovena na základě informací od pacientů léčených dávkou 450 mg jednou denně s jídlem (n=108).

Nežádoucí účinky jsou seřazeny podle tříd orgánových systémů databáze MedDRA. V rámci každého systému orgánových tříd jsou nežádoucí účinky řazené dle četnosti, nejčastější nežádoucí účinky jsou řazené jako první. Dále jsou pro každý nežádoucí účinek přiřazeny korespondující kategorie četností klasifikované dle následujících pravidel (CIOMS III): velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$); velmi vzácné ($< 1/10000$); a není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé kategorii četností jsou nežádoucí účinky řazené v pořadí podle klesající závažnosti.

Tabulka 2 Nežádoucí účinky u pacientů léčených ceritinibem

Třídy orgánových systémů	Ceritinib n=925 %	Kategorie četnosti
Poruchy krve a lymfatického systému		
Anémie	15,2	Velmi časté
Poruchy metabolismu a výživy		
Snížená chuť k jídlu	39,5	Velmi časté
Hyperglykemie	9,4	Časté
Hypofosfatemie	5,3	Časté
Poruchy oka		
Porucha vidění ^a	7,0	Časté
Srdeční poruchy		
Perikarditida ^b	5,8	Časté
Bradykardie ^c	2,3	Časté
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		
Pneumonitida ^d	2,1	Časté
Gastrointestinální poruchy		
Průjem ^e	59,3	Velmi časté
Nauzea ^e	42,6	Velmi časté
Zvracení ^e	38,0	Velmi časté
Bolest břicha ^f	46,1	Velmi časté
Zácpa	24,0	Velmi časté
Onemocnění jícnu ^g	14,1	Velmi časté
Pankreatitida	0,5	Méně časté
Poruchy jater a žlučových cest		
Abnormální výsledky jaterních testů ^h	2,2	Časté
Hepatotoxicita ^j	1,1	Méně časté
Poruchy kůže a podkožní tkáně		
Vyrážka ^j	19,6	Velmi časté
Poruchy ledvin a močových cest		
Selhání ledvin ^k	1,8	Časté
Porucha funkce ledvin ^l	1,0	Časté
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		
Únava ^m	48,4	Velmi časté

Vyšetření		
Abnormální výsledky laboratorních jaterních testů ⁿ	60,5	Velmi časté
Pokles tělesné hmotnosti	27,6	Velmi časté
Zvýšená hladina kreatininu v krvi	22,1	Velmi časté
Prodloužení QT na elektrokardiogramu	9,7	Časté
Zvýšená hladina lipázy	4,8	Časté
Zvýšená hladina amylázy	7,0	Časté
Zahrnuje případy hlášené v seskupených termínech:		
a	Porucha vidění (zhoršení zraku, rozmazané vidění, fotopsie, sklivcové zákalky, snížená zraková ostrost, porucha akomodace, presbyopie)	
b	Perikarditida (perikardiální efuze, perikarditida)	
c	Bradykardie (bradykardie, sinusová bradykardie)	
d	Pneumonitida (intersticiální plicní onemocnění, pneumonitida)	
e	Četnost těchto vybraných gastrointestinálních nežádoucích účinků (průjem, nauzea a zvracení) byla stanovena na základě informací od pacientů, kteří byli léčeni doporučenou dávkou 450 mg ceritinibu s jídlem (n=108) ve studii A2112 (ASCEND-8) (viz 'Gastrointestinální nežádoucí účinky' níže)	
f	Bolest břicha (bolest břicha, bolest nadbříšku, abdominální diskomfort, epigastrický diskomfort)	
g	Onemocnění jícnu (dyspepsie, gastroezofageální reflux, dysfagie)	
h	Abnormální výsledky jaterních funkčních testů (abnormální jaterní funkce, hyperbilirubinemie)	
i	Hepatotoxicita (lékem vyvolané poškození jater, cholestatická hepatitida, hepatocelulární poškození, hepatotoxicita)	
j	Vyrážka (vyrážka, akneiformní dermatitida, makulopapulózní vyrážka)	
k	Selhání funkce ledvin (akutní poškození funkce ledvin, renální selhání)	
l	Porucha funkce ledvin (azotemie, porucha funkce ledvin)	
m	Únava (únava, astenie)	
n	Abnormální výsledky laboratorních vyšetření jater (zvýšená hladina alaninaminotransferázy, zvýšená hladina aspartátaminotransferázy, zvýšená hladina gamaglutamyltransferázy, zvýšená hladina bilirubinu v krvi, zvýšená hladina transamináz, zvýšená hladina jaterního enzymu, abnormální výsledky testů jaterní funkce, zvýšení hodnot jaterních testů, zvýšená hladina alkalické fosfatázy v krvi)	

Starší pacienti (>65 let)

V sedmi klinických studiích 168 z 925 pacientů léčených ceritinibem bylo ve věku 65 let nebo vyšším (18,2 %). Bezpečnostní profil pacientů ve věku 65 let nebo starších byl podobný jako u pacientů do 65 let (viz bod 4.2). U pacientů nad 85 let nejsou k dispozici žádné údaje o bezpečnosti.

Hepatotoxicita

U méně než 1 % pacientů bylo v klinických studiích s ceritinibem pozorováno souběžné zvýšení ALT nebo AST vyšší než 3× ULN a celkový bilirubin vyšší než 2× ULN bez zvýšené alkalické fosfatázy. U 25 % pacientů užívajících ceritinib bylo pozorováno zvýšení ALT na stupeň 3 nebo 4. U 40,6 % pacientů byly případy hepatotoxicity zvládnutelné přerušением léčby nebo snížením dávky. U 1 % pacientů v klinických studiích s ceritinibem bylo nutné trvalé ukončení léčby (viz body 4.2 a 4.4).

Před zahájením léčby, každé 2 týdny během prvních 3 měsíců léčby a poté v měsíčních intervalech mají být provedeny laboratorní jaterní testy zahrnující ALT, AST a celkový bilirubin, s častějším testováním při zvýšení jaterních testů na stupeň 2, 3 nebo 4. U pacientů mají být sledovány neobvyklé výsledky laboratorních jaterních testů a pacienti mají být kontrolováni podle doporučení v bodech 4.2 a 4.4.

Gastrointestinální nežádoucí účinky

Nejčastěji hlášené nežádoucí gastrointestinální účinky byly nauzea, průjem a zvracení. V klinické studii A2112 zabývající se optimalizací dávky (ASCEND-8) u již dříve léčených i neléčených pacientů s ALK pozitivním nemalobunčným karcinomem plic při doporučené dávce 450 mg ceritinibu užívaného s jídlem (n=108) byly nežádoucí účinky průjem, nauzea a zvracení převážně stupně 1 (52,8 %) a stupně 2 (22,2 %). Případy průjmu a zvracení jako nežádoucí účinky stupně 3 byly hlášeny u dvou pacientů (1,9 %). Gastrointestinální účinky byly zvladatelné především současným podáním léčivých přípravků zahrnujících antiemetické/protiprůjmové léčivé přípravky. Devět pacientů (8,3 %) klinickou studii z důvodů průjmu, nauzey nebo zvracení přerušilo. Jeden pacient (0,9 %) vyžadoval úpravu dávkování. V rameni s dávkou 450 mg podanou s jídlem a s dávkou 750 mg podanou nalačno nebylo u žádného pacienta s průjmem, nauzeou nebo zvracením nutné ukončení terapie studovaným léčivem. Ve stejné studii byl výskyt a závažnost gastrointestinálních nežádoucích účinků nižší u pacientů léčených ceritinibem v dávce 450 mg s jídlem (průjem 59,3 %, nauzea 42,6 %, zvracení 38,0 %; u 1,9 % stupně 3) oproti dávce 750 mg nalačno (průjem 80,0 %, nauzea 60,0 %, zvracení 65,5 %; u 17,3 % stupně 3). Pacienti mají být kontrolováni podle doporučení v bodech 4.2 a 4.4.

Prodloužení QT intervalu

U pacientů léčených ceritinibem bylo pozorováno prodloužení QTc intervalu. V sedmi klinických studiích se u 9,7 % pacientů léčených ceritinibem objevily případy prodloužení QT intervalu (jakéhokoli stupně), včetně případů stupně 3 nebo 4 u 2,1 % pacientů. Tyto případy vyžadovaly snížení dávky nebo přerušeni léčby u 2,1 % pacientů a vedly k ukončení léčby u 0,2 % pacientů.

Léčba ceritinibem se nedoporučuje u pacientů s kongenitálním syndromem dlouhého QT intervalu nebo u pacientů, kteří užívají léčivé přípravky se známým účinkem na prodloužení QTc intervalu (viz body 4.4 a 4.5). Při podávání ceritinibu pacientům se zvýšeným rizikem výskytu torsade de pointes léčených přípravky, které prodlužují QTc, je nutné dbát zvláštní pozornosti.

U pacientů má být sledováno prodloužení QT intervalu a pacienti mají být kontrolováni podle doporučení v bodech 4.2 a 4.4.

Bradykardie

V rámci sedmi klinických studií byly u 2,3 % pacientů hlášeny případy bradykardie a/nebo sinusové bradykardie (srdeční tep méně než 60 bpm) (stupně 1). Tyto případy vyžadovaly snížení dávky nebo přerušeni léčby ceritinibem u 0,2 % pacientů. Žádný z těchto případů nevedl k ukončení léčby ceritinibem. Při současném užívání léčivých přípravků spojených s bradykardií mají být pacienti pečlivě sledováni. Pacienti, u nichž se rozvinula symptomatická bradykardie, mají být kontrolováni podle doporučení v bodech 4.2 a 4.4.

Intersticiální plicní onemocnění/pneumonitida

Závažné život ohrožující nebo fatální intersticiální plicní onemocnění (ILD) / pneumonitida bylo pozorováno u pacientů léčených ceritinibem. V rámci sedmi klinických studií bylo u 2,1 % pacientů léčených ceritinibem hlášeno ILD/pneumonitida jakéhokoli stupně a případy stupně 3 nebo 4 byly hlášeny u 1,2 % pacientů. Tyto případy vyžadovaly snížení dávky nebo přerušeni léčby u 1,1 % pacientů a vedly k ukončení léčby u 0,9 % pacientů. Pacienti s plicními příznaky indikujícími ILD / pneumonitidu mají být sledováni. Další potenciální příčiny pneumonitidy mají být vyloučeny (viz body 4.2 a 4.4).

Hyperglykemie

V sedmi klinických studiích byla hlášena hyperglykemie (všechny stupně) u 9,4 % pacientů léčených ceritinibem; případy stupně 3 nebo 4 byly hlášeny u 5,4 % pacientů. Tyto případy vyžadovaly snížení dávky nebo přerušeni u 1,4 % pacientů a vedly k ukončení léčby u 0,1 % pacientů. Riziko hyperglykemie bylo vyšší u pacientů s diabetes mellitus a/nebo souběžným užíváním steroidů. Sledování hladin glukózy v séru na lačno se vyžaduje před zahájením léčby ceritinibem a periodicky po zahájení léčby, pokud je klinicky indikováno. Podávání antidiabetik má být zahájeno nebo podle potřeby optimalizováno (viz body 4.2 a 4.4).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#)**

4.9 Předávkování

Nejsou hlášené zkušenosti s předávkováním. Při všech případech předávkování má být zahájena obecná podpůrná léčba.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: cytostatika, inhibitory kinázy anaplastického lymfomu (ALK), ATC kód: L01ED02.

Mechanismus účinku

Ceritinib je perorální, vysoce selektivní a účinný ALK inhibitor. Ceritinib inhibuje autofosforylaci ALK, ALK zprostředkovanou fosforylaci následujících signálních proteinů a proliferaci ALK dependentních nádorových buněk *in vitro* a *in vivo*.

ALK translokace určuje expresi výsledného fúzního proteinu a následnou aberantní ALK signalizaci u nemalobuněčného karcinomu plic. U většiny případů nemalobuněčného karcinomu plic je EML4 translokační partner ALK, což dává vznik fúznímu proteinu EML4-ALK obsahujícímu proteinovou kinázovou doménu fúzovanou ALK na N-terminální část EML4. Ceritinib prokázal účinnost proti aktivitě EML4-ALK na buněčných liniích nemalobuněčného karcinomu plic (H2228), což vedlo k inhibici buněčné proliferace *in vitro* a regresi nádoru u myší a potkanů s nádorovými xenotransplantáty derivovanými z H2228.

Klinická účinnost a bezpečnost

Pokročilý nemalobuněčný karcinom plic pozitivní na kinázu anaplastického lymfomu u dříve neléčených pacientů – randomizovaná klinická studie fáze 3 A2301 (ASCEND-4)

Účinnost a bezpečnost léčby ceritinibem u pacientů s pokročilým nemalobuněčným karcinomem plic pozitivním na kinázu anaplastického lymfomu, kteří dříve nepodstoupili systémovou protinádorovou léčbu (zahrnující ALK inhibitory), s výjimkou neoadjuvantní nebo adjuvantní terapie, byla prokázána v globální multicentrické randomizované otevřené klinické studii A2301 fáze 3.

V poměru 1:1 bylo randomizováno celkem 376 pacientů (stratifikace dána stupněm výkonnosti (performance status), předchozí adjuvantní/neoadjuvantní chemoterapií a přítomností/absencí mozkových metastáz při screeningu), kteří dostávali buď ceritinib (750 mg denně nalačno) nebo chemoterapii (na základě výběru zkoušejícím - pemetrexed [500 mg/m²] + cisplatina [75 mg/m²] nebo karboplatina [AUC 5-6] podáváno každých 21 dnů). Pacienti, kteří ukončili 4 cykly chemoterapie (indukční fáze) bez progresu onemocnění, dostávali následně pemetrexed (500 mg/m²) samotný jako udržovací léčbu každých 21 dnů. Celkem 189 pacientů bylo randomizováno do skupiny s ceritinibem a 187 pacientů do skupiny s chemoterapií.

Medián věku byl 54 let (rozmezí: 22 až 81 let); 78,5 % pacientů bylo do 65 let. Celkem 57,4 % pacientů tvořily ženy. Ve studované populaci bylo 53,7 % bělochů, 42,0 % Asiatů, 1,6 % černochů a 2,6 % pacientů bylo jiné rasy. Většina pacientů měla adenokarcinom (96,5 %) a šlo o nekuřáky nebo bývalé kuřáky (92,0 %). ECOG performance status byl 0/1/2 u 37,0 %/56,4 %/6,4 % pacientů a 32,2 % mělo na počátku léčby mozkové metastázy. Celkem 59,5 % pacientů s mozkovými metastázami na počátku léčby nepodstoupilo žádnou předchozí radioterapii mozku. Pacienti se symptomatickými metastázami v CNS (centrální nervový systém), kteří byli neurologicky nestabilní nebo vyžadovali vyšší dávku steroidů v období 2 týdnů před screeningem ke zvládnutí symptomů CNS, byli z klinické studie vyřazeni.

Některým pacientům bylo umožněno pokračovat ve studijní léčbě i přes počáteční progresi v případě, že byl podle zkoušejícího pozorován pokračující klinický benefit. Pacienti randomizovaní do skupiny s chemoterapií mohli přejít do ramene s ceritinibem po potvrzené progresi onemocnění podle kritérií RECIST a na základě potvrzení zaslepenou nezávislou hodnotící komisí (BIRC). Z celkového počtu 145 pacientů, kteří ukončili léčbu v rameni s chemoterapií, 105 pacientů (72,4 %) následně dostávalo cytostatickou léčbu ALK inhibitorem, jako první cytostatickou léčbu. Celkem 81 z těchto pacientů bylo léčeno ceritinibem.

Medián doby následného sledování při primární analýze byl 19,7 měsíců (od randomizace do ukončení (cut-off) sběru údajů).

Klinická studie splnila primární cíl tím, že prokázala na základě BIRC statisticky významné zlepšení v přežití bez progresu onemocnění (PFS) (viz tabulka 3 a obrázek 1). Na základě hodnocení zkoušejícím bylo pozorované zlepšení PFS v rameni s ceritinibem shodné napříč různými podskupinami zahrnujícími rozdílný věk, pohlaví, rasu, kuřák/nekuřák, ECOG performance stav a zátěž onemocnění.

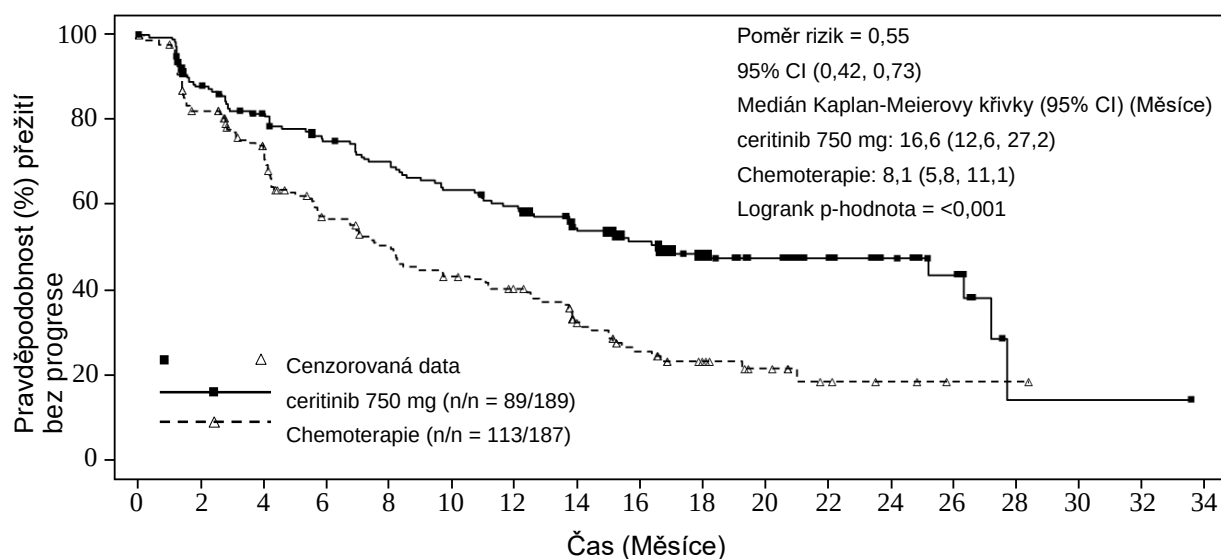
V době primární analýzy údaje o celkovém přežití (OS) nebylo při počtu 107 úmrtí (představuje asi 42,3 % požadovaných případů pro závěrečnou analýzu OS) možné vyhodnotit.

Přehled výsledků účinnosti z klinické studie A2301 je uveden v tabulce 3 a Kaplan-Meierova křivka znázorňující přežití bez progresu onemocnění (PFS) a celkové přežití (OS) je zobrazena na obrázku 1 a obrázku 2.

Tabulka 3 ASCEND-4 (Studie A2301) – Přehled výsledků účinnosti u pacientů s dříve nelečeným pokročilým nemalobuněčným karcinomem plic pozitivním na kinázu anaplastického lymfomu (primární analýza)

	Ceritinib (n=189)	Chemoterapie (n=187)
Přežití bez progresu (podle BIRC)		
Počet příhod, n (%)	89 (47,1)	113 (60,4)
Medián, měsíce ^d (95% CI)	16,6 (12,6; 27,2)	8,1 (5,8; 11,1)
HR (95% CI) ^a	0,55 (0,42; 0,73)	
p-hodnota ^b	<0,001	
Celkové přežití ^c		
Počet příhod, n (%)	48 (25,4)	59 (31,6)
Medián, měsíce ^d (95% CI)	NE (29,3; NE)	26,2 (22,8; NE)
Výskyt OS po 24 měsících ^d , % (95% CI)	70,6 (62,2; 77,5)	58,2 (47,6; 67,5)
HR (95% CI) ^a	0,73 (0,50;1,08)	
p-hodnota ^b	0,056	
Odpověď tumoru (podle BIRC)		
Celkový výskyt odpovědi (95% CI)	72,5% (65,5; 78,7)	26,7% (20,5; 33,7)
Doba trvání odpovědi (podle BIRC)		
Počet respondérů	137	50
Medián, měsíce ^d (95% CI)	23,9 (16,6; NE)	11,1 (7,8; 16,4)
Výskyt přežití bez příhody za 18 měsíců ^d , % (95% CI)	59,0 (49,3; 67,4)	30,4 (14,1; 48,6)
HR=poměr rizik; CI=interval spolehlivosti; BIRC= zaslepená nezávislá hodnotící komise; NE=nehodnotitelné		
^a Podle Coxova regresního modelu proporčních rizik.		
^b Podle stratifikovaného log-rank testu.		
^c Analýza OS nebyla přizpůsobena k přechodu mezi jednotlivými rameny.		
^d Odhad na základě Kaplan-Meierovy křivky.		

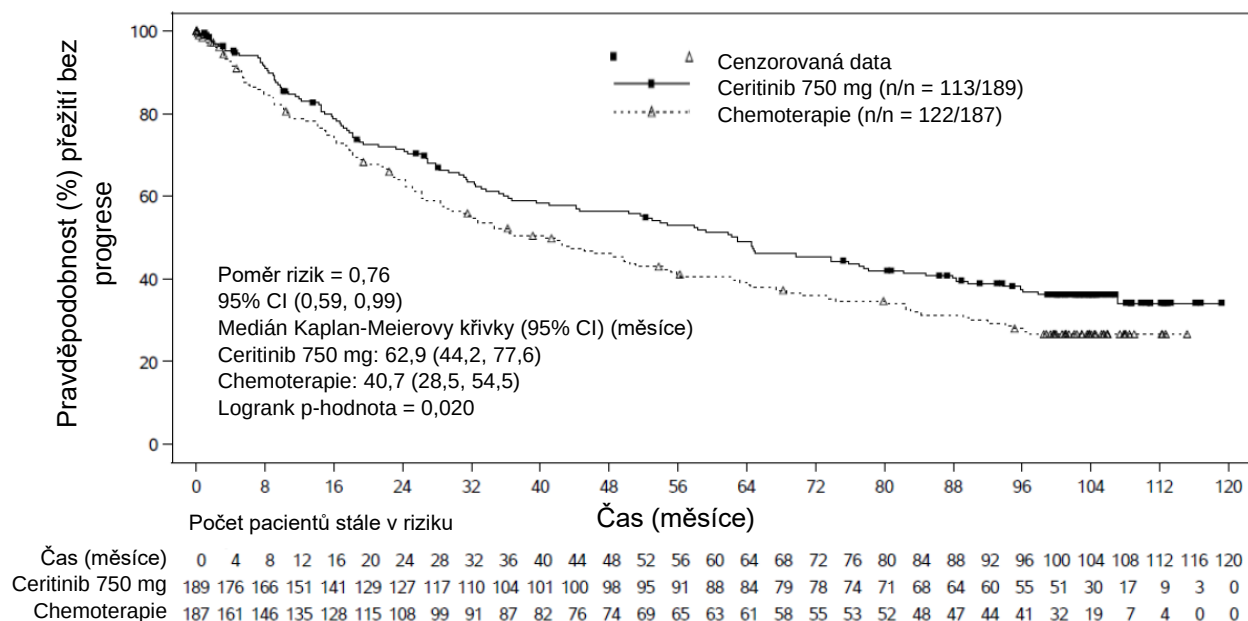
Obrázek 1 ASCEND-4 (Studie A2301) - Kaplan-Meierova křivka znázorňující přežití bez progresce onemocnění na základě hodnocení BIRC (primární analýza)



	Počet pacientů v riziku																	
Čas (Měsíce)	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34
ceritinib 750 mg	189	155	139	125	116	105	98	76	59	43	32	23	16	11	1	1	1	0
Chemoterapie	187	136	114	82	71	60	53	35	24	16	11	5	3	1	1	0	0	0

Při konečné analýze OS zemřelo 113 (59,8 %) pacientů v rameni s ceritinibem a 122 (65,2 %) pacientů v rameni s chemoterapií. Medián OS byl 62,9 měsíců (95% CI: 44,2; 77,6) pro rameno s ceritinibem a 40,7 měsíců (95% CI: 28,5; 54,5) pro rameno s chemoterapií. V rameni s ceritinibem došlo ke statisticky významnému 24% snížení rizika úmrtí ve srovnání s ramenem s chemoterapií (HR 0,76; 95% CI: 0,59; 0,99; $p=0,020$). Došlo k vysoké míře míšení, kdy 61,5 % pacientů v rameni chemoterapie přešlo na léčbu ceritinibem. Navíc pacienti v obou ramenech dostávali další linie cytostatické terapie, včetně dalších inhibitorů ALK, což ovlivnilo výsledek OS.

Obrázek 2 ASCEND-4 (Studie A2301)- Kaplan-Meierův graf celkového přežití podle ramena léčby (konečná analýza OS)



Ve studii A2301 byla u 44 pacientů s měřitelnými mozkovými metastázami na počátku klinického hodnocení a při nejméně jednom dalším radiologickém vyšetření mozku během studie (22 pacientů v rameni s ceritinibem a 22 pacientů v rameni s chemoterapií) hodnocena BIRC neuroradiologem intrakraniální odpověď podle kritérií RECIST 1.1 (tj. až 5 lézí v mozku). Celkový výskyt intrakraniální odpovědi byl vyšší v rameni s ceritinibem (72,7 %, 95% CI: 49,8, 89,3) oproti rameni s chemoterapií (27,3 %, 95% CI: 10,7, 50,2).

Medián přežití bez progresu onemocnění (PFS) na základě hodnocení BIRC podle kritérií RECIST 1.1 byl u obou hodnocených ramen, s metastázami v mozku nebo bez metastáz mozku, delší v rameni s ceritinibem oproti rameni s chemoterapií. Medián PFS u pacientů s mozkovými metastázami byl 10,7 měsíců (95% CI: 8,1, 16,4) v rameni s ceritinibem oproti 6,7 měsícům (95% CI: 4,1, 10,6) v rameni s chemoterapií s HR 0,70 (95% CI: 0,44, 1,12). Medián PFS u pacientů bez mozkových metastáz byl 26,3 měsíců (95% CI: 15,4, 27,7) v rameni s ceritinibem oproti 8,3 měsícům (95% CI: 6,0, 13,7) v rameni s chemoterapií s HR 0,48 (95% CI: 0,33, 0,69).

Pokročilý nemalobuněčný karcinom plic pozitivní na kinázu anaplastického lymfomu u dříve léčených pacientů - randomizovaná klinická studie fáze 3 A2303 (ASCEND-5)

Účinnost a bezpečnost léčby ceritinibem u pacientů s pokročilým nemalobuněčným karcinomem plic pozitivním na kinázu anaplastického lymfomu, kteří byli dříve léčeni krizotinibem, byla prokázána v globální multicentrické randomizované otevřené klinické studii A2303 fáze 3.

Do klinické studie bylo zařazeno celkem 231 pacientů s pokročilým nemalobuněčným karcinomem plic pozitivním na kinázu anaplastického lymfomu, kteří byli dříve léčeni krizotinibem a chemoterapií (jeden nebo dva léčebné režimy zahrnující platinový dublet). Do ramene s ceritinibem bylo randomizováno 115 pacientů a do ramene s chemoterapií bylo randomizováno 116 pacientů (pemetrexed nebo docetaxel). Docetaxelem bylo léčeno 73 pacientů, 40 pacientů dostávalo pemetrexed. Celkem 115 pacientů bylo zařazeno do ramene s ceritinibem v dávce 750 mg jednou denně nalačno. Medián věku byl 54,0 let (rozmezí: 28 až 84 let); 77,1 % pacientů bylo mladších 65 let. Celkem 55,8 % pacientů tvořily ženy. Ve studované populaci bylo 64,5 % bělochů, 29,4 % Asiatů, 0,4 % černochů a 2,6 % pacientů bylo jiné rasy. Většina pacientů měla adenokarcinom (97,0 %) a šlo o nekuřáky nebo bývalé kuřáky (96,1 %). ECOG performance stav byl 0/1/2 u 46,3 %/47,6 %/6,1 % pacientů a 58,0 % mělo na počátku léčby mozkové metastázy. Všichni pacienti byli dříve léčeni krizotinibem. Všichni až na jednoho pacienta byli dříve léčeni chemoterapií (zahrnující platinový dublet) pro pokročilé onemocnění; 11,3 % pacientů v rameni s ceritinibem a 12,1 % pacientů v rameni s chemoterapií bylo léčeno dvěma předchozími chemoterapeutickými režimy kvůli pokročilému onemocnění.

Pacientům bylo umožněno pokračovat ve studijní léčbě i přes počáteční progresi v případě, že byl podle zkoušejícího pozorován pokračující klinický benefit. Pacienti randomizovaní do ramene s chemoterapií mohli přejít do ramene s ceritinibem po potvrzené progresi onemocnění definované podle kritérií RECIST a na základě potvrzení zaslepenou nezávislou hodnotící komisí (BIRC).

Medián doby sledování v rámci primární analýzy dat byl 16,5 měsíců (od randomizace do ukončení (cut-off) sběru údajů).

Klinická studie splnila svůj primární cíl tím, že prokázala na základě BIRC statisticky významné zlepšení v přežití bez progresu onemocnění (PFS) s odhadovaným snížením rizika o 51 % v rameni s ceritinibem oproti rameni s chemoterapií (viz tabulka 4 a obrázek 3). Pozorované zlepšení PFS v rameni s ceritinibem bylo shodné napříč různými podskupinami zahrnujícími rozdílný věk, pohlaví, rasu, kuřák/nekuřák, ECOG performance stav a přítomnost mozkových metastáz nebo předchozí odpověď na krizotinib. Zlepšení PFS bylo dále podpořeno na základě hodnocení zkoušejícím a na základě hodnocení výskytu objektivní odpovědi a výskytu kontroly choroby (DCR).

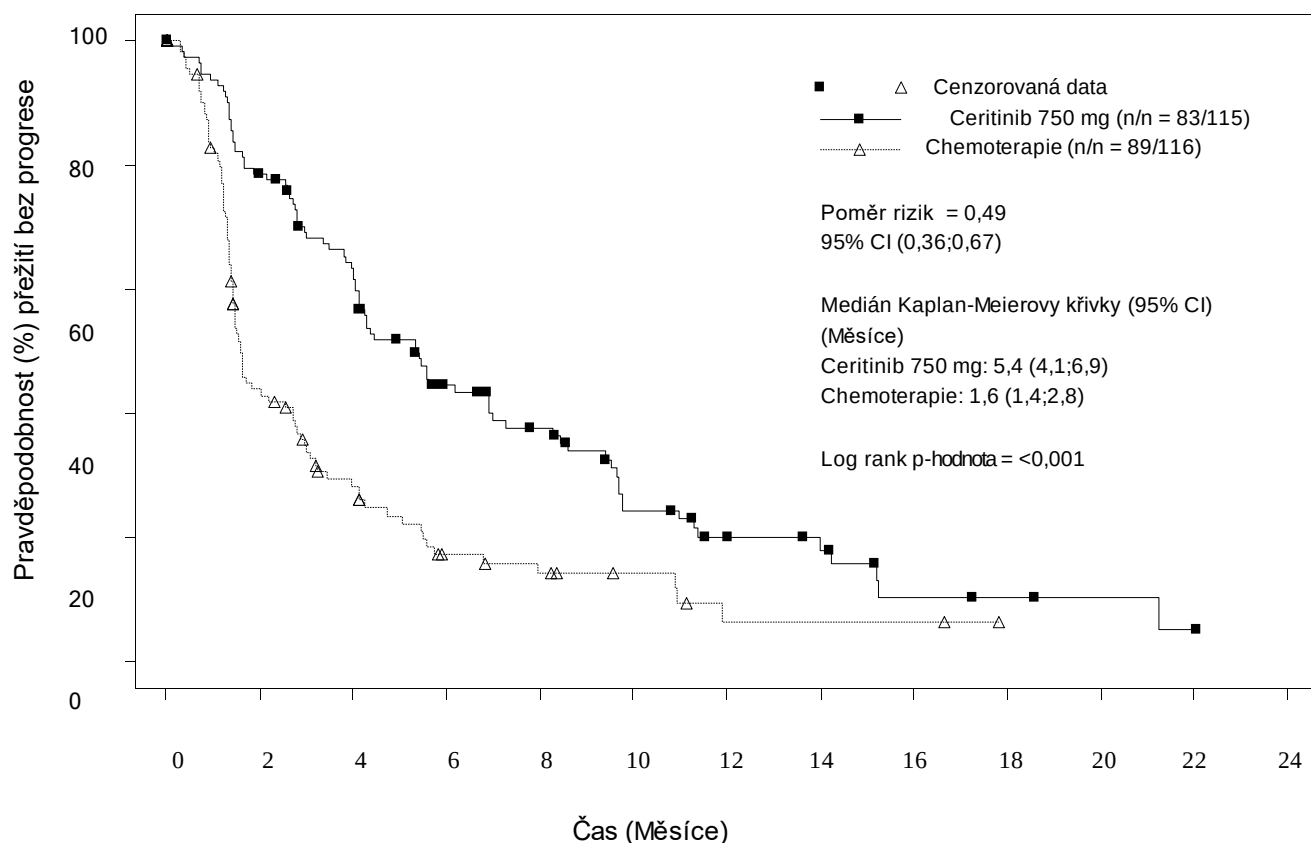
Hodnocení celkového přežití v rámci primární analýzy dat nebylo při počtu 48 případů (41,7 %) v rameni s ceritinibem a 50 případů (43,1 %) v rameni s chemoterapií, což představuje asi 50 % požadovaných případů pro závěrečnou analýzu OS, zatím provedeno. Navíc 81 pacientů (69,8 %) v rameni s chemoterapií dostávalo následně ceritinib jako první cytostatickou léčbu po ukončení studijní léčby.

Přehled výsledků účinnosti z klinické studie A2303 je uveden v tabulce 4 a Kaplan-Meierova křivka znázorňující přežití bez progresu onemocnění a celkové přežití je zobrazena na obrázku 3 a obrázku 4.

Tabulka 4 ASCEND-5 (Studie A2303) – Přehled výsledků účinnosti u pacientů s dříve léčeným metastazujícím/pokročilým nemalobuněčným karcinomem plic pozitivním na kinázu anaplastického lymfomu (primární analýza dat)

	Ceritinib (n=115)	Chemoterapie (n=116)
Doba trvání následného sledování		16,5
Medián (měsíce) (min – max)		(2,8 – 30,9)
Přežití bez progresu (podle BIRC)		
Počet příhod, n (%)	83 (72,2 %)	89 (76,7 %)
Medián, měsíce (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-hodnota ^b		<0,001
Celkové přežití ^c		
Počet příhod, n (%)	48 (41,7 %)	50 (43,1 %)
Medián, měsíce (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-hodnota ^b		0,496
Odpověď tumoru (podle BIRC)		
Celkový výskyt odpovědi (95% CI)	39,1 % (30,2; 48,7)	6,9 % (3,0; 13,1)
Doba trvání odpovědi (podle BIRC)		
Počet respondérů	45	8
Medián, měsíce ^d (95% CI)	6,9 (5,4; 8,9)	8,3 (3,5; NE)
Pravděpodobnost přežití bez příhody v 9 měsících ^d (95% CI)	31,5 % (16,7 %; 47,3 %)	45,7 % (6,9 %; 79,5 %)
HR=poměr rizik; CI=interval spolehlivosti; BIRC= zaslepená nezávislá hodnotící komise; NE=nehodnotitelné		
^a Podle Coxova regresního modelu proporčních rizik.		
^b Podle stratifikovaného log-rank testu.		
^c Analýza OS nebyla přizpůsobena k přechodu mezi jednotlivými rameny.		
^d Odhad na základě Kaplan-Meierovy křivky.		

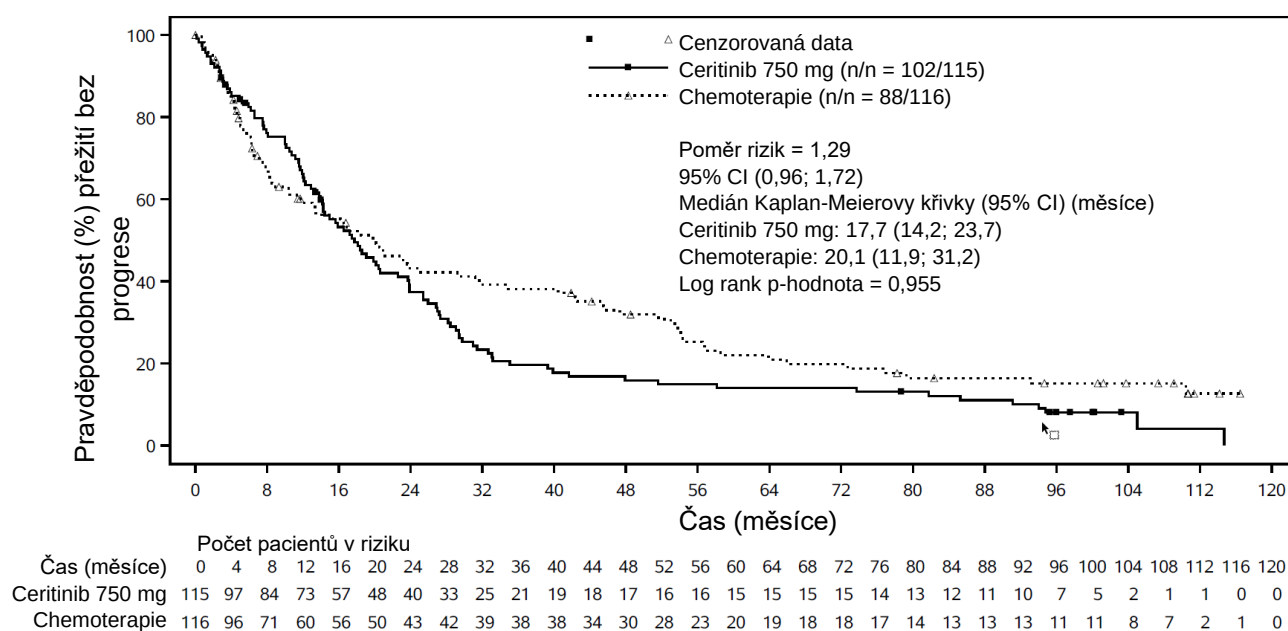
Obrázek 3 ASCEND-5 (Studie A2303) – Kaplan-Meierův graf přežití bez progresce onemocnění na základě hodnocení BIRC (primární analýza dat)



Čas (Měsíce)	Počet pacientů v riziku												
	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24
Ceritinib 750 mg	115	87	68	40	31	18	12	9	4	3	2	1	0
Chemoterapie	116	45	26	12	9	6	2	2	2	0	0	0	0

Při konečné analýze OS, s mediánem doby sledování 110 měsíců, zemřelo 102 (88,7 %) pacientů v rameni s ceritinibem a 88 (75,9 %) pacientů v rameni s chemoterapií. Medián OS byl 17,7 měsíců (95% CI: 14,2; 23,7) v rameni s ceritinibem a 20,1 měsíců (95% CI: 11,9; 31,2) v rameni s chemoterapií. Mezi oběma léčebnými rameny nebyl žádný statisticky významný rozdíl v OS (HR= 1,29; 95% CI: 0,96; 1,72; p=0,955). Došlo k vysoké míře časného zkřížení, kdy 88 (76 %) pacientů v rameni chemoterapie přešlo na léčbu ceritinibem. Navíc pacienti v obou ramenech dostávali další linie cytostatické terapie, včetně dalších inhibitorů ALK. Celkově byly zkřížené terapie a terapie další linie hlavním matoucím faktorem, který mohl snížit jakýkoli potenciální rozdíl v OS mezi léčebnými rameny.

Obrázek 4 ASCEND-5 (Studie A2303) – Kaplan-Meierův graf celkového přežití podle ramen léčby (konečná analýza OS)



Ve studii A2303 byla u 133 pacientů s mozkovými metastázami na počátku klinického hodnocení (66 pacientů v rameni s ceritinibem a 67 pacientů v rameni s chemoterapií) hodnocena BIRC neuroradiologem intrakraniální odpověď (podle kritérií RECIST 1.1 (tj. až 5 lézí v mozku). Celkový výskyt intrakraniální odpovědi u pacientů s měřitelnými mozkovými metastázami na počátku klinického hodnocení a při nejméně jednom dalším vyšetření během studie byl vyšší v rameni s ceritinibem (35,3 %, 95% CI: 14,2, 61,7) oproti rameni s chemoterapií (5,0 %, 95% CI: 0,1, 24,9). Medián přežití bez progresu onemocnění na základě hodnocení BIRC podle kritérií RECIST 1.1 byl u obou hodnocených podskupin s metastázami v mozku nebo bez nich delší v rameni s ceritinibem oproti rameni s chemoterapií. Medián PFS u pacientů s mozkovými metastázami byl 4,4 měsíce (95% CI: 3,4, 6,2) v rameni s ceritinibem oproti 1,5 měsíci (95% CI: 1,3, 1,8) v rameni s chemoterapií s HR 0,54 (95% CI: 0,36, 0,80). Medián PFS u pacientů bez mozkových metastáz byl 8,3 měsíců (95% CI: 4,1, 14,0) v rameni s ceritinibem oproti 2,8 měsícům (95% CI: 1,4, 4,1) v rameni s chemoterapií s HR 0,41 (95% CI: 0,24, 0,69).

Klinická studie A2112 (ASCEND-8) zabývající se optimalizací dávky

Účinnost ceritinibu v dávce 450 mg s jídlem byla hodnocena v multicentrické, otevřené klinické studii A2112 (ASCEND-8) zabývající se optimalizací dávky. Celkem 147 pacientů s dříve neléčeným pokročilým nebo metastazujícím ALK pozitivním nemalobuněčným karcinomem plic bylo randomizováno do ramene s ceritinibem v dávce 450 mg jednou denně s jídlem (n=73), nebo do ramene s ceritinibem v dávce 750 mg jednou denně nalačno (n=74). Na základě hodnocení BIRC podle kritérií RECIST 1.1 byl ORR klíčovým sekundárním cílovým parametrem účinnosti.

Charakteristika populace pacientů s dříve neléčeným lokálně pokročilým nebo metastazujícím ALK pozitivním nemalobuněčným karcinomem plic zahrnující obě ramena s dávkou 450 mg podanou s jídlem (n=73) a s dávkou 750 mg podanou nalačno (n=74): průměrný věk 54,3 a 51,3 let, věk nižší 65 let (78,1 % a 83,8 %), ženy (56,2 % a 47,3 %), běloši (49,3 % a 54,1 %), Asiaté (39,7 % a 35,1 %), nekuřáci nebo příležitostní kuřáci (90,4 % a 95,9 %), WHO performance stav 0 nebo 1 (91,7 % a 91,9 %), pacienti s histologií adenokarcinomu (98,6 % a 93,2 %) a mozkové metastázy (32,9 % a 28,4 %).

Přehled výsledků účinnosti z klinické studie ASCEND-8 je uveden v tabulce 5 níže.

Tabulka 5 ASCEND-8 (Klinická studie A2112) – Přehled výsledků účinnosti u pacientů s dříve neléčeným pokročilým nebo metastatickým ALK pozitivním nemalobuněčným karcinomem plic podle BIRC

Parametr účinnosti	Ceritinib 450 mg s jídlem (n=73)	Ceritinib 750 mg nalačno (n=74)
Výskyt objektivní odpovědi (ORR: CR+PR), n (%) (95% CI) ^a	57 (78,1) (66,9; 86,9)	56 (75,7) (64,3; 84,9)
CI: Interval spolehlivosti Kompletní odpověď (CR), Částečná odpověď (PR) potvrzeno opakovaným hodnocením provedeným nejdříve 4 týdny po splnění kritérií pro odpověď Výskyt objektivní odpovědi byl stanoven podle kritérií RECIST 1.1 na základě hodnocení BIRC ^a Binominální přesný 95% interval spolehlivosti		

Jednoramenné klinické studie X2101 a A2201

Použití ceritinibu při léčbě pacientů s ALK pozitivním nemalobuněčným karcinomem plic dříve léčených ALK inhibitorem bylo hodnoceno ve dvou globálních, multicentrických, otevřených, jednoramenných studiích fáze 1/2 (Studie X2101 a Studie A2201).

Ve studii X2101 bylo léčeno celkem 246 pacientů s ALK pozitivním nemalobuněčným karcinomem plic, přičemž byli léčeni ceritinibem v dávce 750 mg jednou denně nalačno: 163 pacientů s předchozí léčbou ALK inhibitorem a 83 dosud neléčených ALK inhibitorem. U 163 pacientů s ALK pozitivním nemalobuněčným karcinomem plic dříve léčeným ALK inhibitorem byl medián věku 52 let (rozmezí: 24-80 let); 86,5 % pacientů bylo mladších než 65 let a 54 % pacientů tvořily ženy. Většinu pacientů tvořili běloši (66,3 %) nebo Asiaté (28,8 %). Celkem 93,3 % pacientů mělo adenokarcinom a v 96,9 % šlo o nekuřáky nebo bývalé kuřáky. Všichni pacienti byli před zařazením do studie léčeni nejméně jedním režimem léčby a 84,0 % dvěma nebo více režimy.

Do studie A2201 bylo zahrnuto 140 pacientů, kteří byli předtím léčeni 1-3 liniemi cytotoxické chemoterapie následované léčbou krizotinibem a kteří poté progredovali na krizotinibu. Medián věku byl 51 let (rozmezí: 29-80 let); 87,1 % pacientů bylo mladších než 65 let a 50,0 % pacientů tvořily ženy. Většinu pacientů tvořili běloši (60,0 %) nebo Asiaté (37,9 %). Celkem 92,1 % pacientů mělo adenokarcinom.

Hlavní údaje o účinnosti pro obě studie jsou shrnuty v tabulce 6. Data o konečném celkovém přežití jsou uvedena pro studii A2201. V době vyhodnocení studie X2101 nebyla data o celkovém přežití ještě zralá.

Tabulka 6 ALK pozitivní nemalobuněčný karcinom plic - přehled výsledků účinnosti ze studií X2101 a A2201

	Studie X2101 ceritinib 750 mg n=163	Studie A2201 ceritinib 750 mg n=140
Délka sledování	10,2	14,1
Medián (měsíce) (min – max)	(0,1 – 24,1)	(0,1 – 35,5)
Celková míra odpovědi (CR + PR)		
Hodnocení investigátorem (95% CI)	56,4% (48,5; 64,2)	40,7 % (32,5; 49,3)
Hodnocení BIRC (95% CI)	46,0 % (38,2; 54,0)	35,7 % (27,8; 44,2)
Trvání odpovědi*		
Hodnocení investigátorem (měsíce, 95% CI)	8,3 (6,8; 9,7)	10,6 (7,4; 14,7)
Hodnocení BIRC (měsíce, 95% CI)	8,8 (6,0; 13,1)	12,9 (9,3; 18,4)
Přežití bez progresu		
Hodnocení investigátorem (měsíce, 95% CI)	6,9 (5,6; 8,7)	5,8 (5,4; 7,6)
Hodnocení BIRC (měsíce, 95% CI)	7,0 (5,7; 8,7)	7,4 (5,6; 10,9)
Celkové přežití (měsíce, 95 % CI)	16,7 (14,8; NE)	15,6 (13,6; 24,2)
NE = nehodnotitelné		
Studie X2101: Odpověď vyhodnocena pomocí RECIST 1.0		
Studie A2201: Odpověď vyhodnocena pomocí RECIST 1.1		
*Zahrnuje pouze pacienty s potvrzenou CR, PR		

Ve studiích X2101 a A2201 byly metastázy v mozku pozorovány u 60,1 % respektive 71,4 % pacientů. ORR, DOR a PFS (vyhodnocené BIRC) u pacientů s metastázami v mozku ve výchozím stavu se nelišily od dat hlášených pro celkovou populaci v těchto studiích.

Histologie non-adenokarcinomu

O pacientech s ALK pozitivním nemalobuněčným karcinomem plic s histologií non-adenokarcinomu jsou dostupné omezené informace.

Starší pacienti

O starších pacientech jsou dostupné omezené informace. U pacientů nad 85 let nejsou k dispozici žádná data o účinnosti.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s ceritinibem u všech podskupin pediatrické populace s plicním karcinomem (malobuněčný a nemalobuněčný karcinom) (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Maximální koncentrace ceritinibu v plazmě ($C_{\max}$) jsou dosaženy přibližně 4 až 6 hodin po jednodávkovém perorálním podání pacientům. Perorální absorpce byla odhadnuta na ≥ 25 % na základě procentní hodnoty metabolitů ve stolici. Absolutní biologická dostupnost ceritinibu nebyla stanovena.

Systémová expozice ceritinibu byla vyšší při podání s jídlem. Hodnoty AUC_{inf} ceritinibu u zdravých jedinců při podání jedné dávky 500 mg ceritinibu byly přibližně o 58 % vyšší a $C_{\max}$ přibližně o 43 % vyšší při podání s jídlem s nízkým obsahem tuků (přibližně 330 kilokalorií a 9 gramů tuku), hodnoty AUC_{inf} ceritinibu byly přibližně o 73 % vyšší a $C_{\max}$ přibližně o 41 % vyšší při podání s jídlem s vysokým obsahem tuků (přibližně 1 000 kilokalorií a 58 gramů tuku) oproti podání dávky nalačno.

V klinické studii A2112 (ASCEND-8) zabývající se optimalizací dávky byli porovnání pacienti užívající ceritinib v dávce 450 mg nebo v dávce 600 mg jednou denně s jídlem (obsahující přibližně 100 až 500 kilokalorií a 1,5 až 15 gramů tuku) oproti pacientům užívajících dávku 750 mg jednou denně nalačno (původně dohodnutá dávka a režim užívání), přičemž nebyly pozorovány žádné klinicky významné rozdíly v expozici ceritinibu v rovnovážném stavu v rameni s dávkou 450 mg užívanou spolu s jídlem ($n=36$) ve srovnání se skupinou užívající dávku 750 mg nalačno ($n=31$), pouze s malým zvýšením AUC v rovnovážném stavu (90% CI) o 4 % (-13 %, 24 %) a $C_{\max}$ (90% CI) o 3 % (-14 %, 22 %). Naopak u skupiny pacientů užívajících dávku 600 mg spolu s jídlem ($n=30$) se v porovnání s pacienty s dávkou 750 mg nalačno zvýšilo AUC v rovnovážném stavu (90% CI) o 24 % (3 %, 49 %) a $C_{\max}$ (90% CI) o 25 % (4 %, 49 %). Maximální doporučená dávka ceritinibu je 450 mg perorálně jednou denně s jídlem (viz bod 4.2).

Po jednorázovém perorálním podání ceritinibu pacientům vzrůstala plasmatická expozice ceritinibu, reprezentovaná $C_{\max}$ a AUC_{last} , proporcčně dávce v rozpětí nad 50 mg do 750 mg nalačno. V rozporu s údaji z podání jednotlivé dávky se zdálo, že se koncentrace před dávkou ($C_{\min}$) po opakovaném denním podávání zvyšovaly vyšším než úměrným způsobem.

Distribuce

Ceritinib se váže na proteiny v lidské plazmě *in vitro* přibližně z 97 %, od 50 ng/ml do 10 000 ng/ml na koncentraci nezávislým způsobem. Ceritinib se také mírně preferenčně váže na erytrocyty ve srovnání s plazmou s průměrným *in vitro* poměrem krev/plazma 1,35. *In vitro* studie naznačují, že ceritinib je substrát P-glykoproteinu (P-gp), ale nikoli proteinu rezistence u rakoviny prsu (BCRP) nebo proteinu mnohočetné lékové rezistence 2 (MRP2). *In vitro* zřejmá pasivní permeabilita ceritinibu byla určena jako nízká.

U potkanů prochází ceritinib neporušenou hematoencefalickou bariérou s poměrem expozic (AUC_{inf}) mozek-krev přibližně 15 %. Údaje o poměru expozic mozek-krev u člověka nejsou k dispozici.

Biotransformace

In vitro studie prokázaly, že CYP3A byl hlavním enzymem zapojeným do metabolické clearance ceritinibu.

Po jednorázovém perorálním podání radioaktivně značené dávky 750 mg ceritinibu nalačno byl ceritinib hlavní cirkulující složkou v lidské plazmě. Bylo zjištěno celkem 11 metabolitů cirkulujících v plazmě v nízkých hladinách s průměrným příspěvkem k radioaktivitě $AUC \leq 2,3$ % pro každý metabolit. Hlavní biotransformační dráhy identifikované u zdravých subjektů byly monooxygenace, O-dealkylace a N-formylace. Sekundární biotransformační dráhy zahrnující primární produkty biotransformace zahrnovaly glukuronidaci a dehydrogenaci. Také bylo pozorováno doplnění thiolové skupiny do O-dealkylovaného ceritinibu.

Eliminace

Po podání jednorázových dávek ceritinibu nalačno v rozpětí nad 400 mg až 750 mg činil u pacientů geometrický průměr plazmatického terminálního poločasu ($T_{1/2}$) ceritinibu 31 až 41 hodin. Denní perorální podávání ceritinibu vedlo k dosažení ustáleného stavu po přibližně 15 dnech, který poté zůstal stabilní s geometrickým průměrem akumulačního poměru 6,2 po 3 týdnech denního podávání. Geometrický průměr clearance (Cl/F) ceritinibu byl nižší v ustáleném stavu (33,2 litrů/hodinu) po perorálním podávání dávky 750 mg denně, než po podání jednorázové perorální dávky 750 mg (88,5 litrů/hodinu), což dokládá nelineární farmakokinetiku ceritinibu v čase.

Ceritinib a jeho metabolity se primárně vylučují stolicí. Záchyt nezměněného ceritinibu ve stolici tvoří průměrně 68 % perorální dávky. Pouze 1,3 % podané perorální dávky je vyloučeno močí.

Zvláštní populace

Porucha funkce jater

Vliv poruchy funkce jater na farmakokinetiku jednorázově podané dávky ceritinibu (750 mg nalačno) byl hodnocen u jedinců s lehkou (Child-Pugh třída A, n=8), středně těžkou (Child-Pugh třída B, n=7) nebo těžkou (Child-Pugh třída C; n=7) poruchou funkce jater a dále u 8 zdravých dobrovolníků s normální funkcí jater. Geometrický průměr AUC_{inf} (nevázaný AUC_{inf}) ceritinibu byl u pacientů s lehkou a středně těžkou poruchou funkce jater zvýšen o 18 % (35 %) oproti 2 % (22 %) u osob s normální funkcí jater.

Geometrický průměr AUC_{inf} (nevázaný AUC_{inf}) ceritinibu byl u pacientů s těžkou poruchou funkce jater zvýšen o 66 % (108 %) ve srovnání s osobami s normální funkcí jater (viz bod 4.2). Nebyla provedena specializovaná studie v ustáleném stavu u pacientů s poruchou jaterních funkcí.

Porucha funkce ledvin

Nebyla provedena specializovaná studie u pacientů s poruchou funkce ledvin. Na základě dostupných údajů je možnost vylučování ceritinibu ledvinami zanedbatelná (1,3 % jednorázové perorálně podávané dávky).

Na základě populační analýzy farmakokinetiky 345 pacientů s lehkou poruchou funkce ledvin (Cl_{cr} 60 až <90 ml/min), 82 pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin (Cl_{cr} 30 až <60 ml/min) a 546 pacientů s normální funkcí ledvin (≥ 90 ml/min) bylo pozorována podobná expozice ceritinibu u pacientů s lehkou a středně těžkou poruchou funkce ledvin a normální funkcí ledvin, což dokládá, že u pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin není úprava dávky nutná. Pacienti s těžkou poruchou funkce ledvin (Cl_{cr} <30 ml/min) nebyli do klinických studií s ceritinibem zařazeni (viz bod 4.2).

Vliv věku, pohlaví a rasy

Analýzy populační farmakokinetiky prokázaly, že věk, pohlaví a rasa nemají klinicky významný vliv na expozici ceritinibu.

Elektrofyzilogie srdce

Potenciál prodloužení QT intervalu ceritinibem byl vyhodnocen v sedmi klinických studiích s ceritinibem. Za účelem vyhodnocení vlivu ceritinibu na QT interval byly získány seriové EKG po podání jednorázové dávky a v ustáleném stavu u 925 pacientů léčených ceritinibem v dávce 750 mg jednou denně nalačno. Kategorická odchylková analýza EKG dat prokázala nové prodloužení QTc intervalu delší než 500 ms u dvanácti pacientů (1,3 %). U 58 pacientů (6,3 %) došlo k prodloužení QTc intervalu od výchozího stavu o více než 60 ms. Analýza zahrnující QTc data při průměrných koncentracích v rovnovážném stavu ze studie A2301 prokázala, že byla horní hranice oboustranného 90% CI pro zvýšení QTc z výchozího stavu 15,3 ms při dávce 750 mg ceritinibu nalačno. Farmakokinetická analýza naznačila závislost prodloužení QTc intervalu na koncentraci (viz bod 4.4).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Bezpečnostní farmakologické studie prokázaly, že ceritinib pravděpodobně neovlivňuje vitální funkce respiračního a centrálního nervového systému. *In vitro* údaje ukazují, že IC₅₀ pro inhibiční účinek ceritinibu v hERG draslíkovém kanálu byl 0,4 mikromolu. *In vivo* telemetrická studie u opic prokázala mírné prodloužení QT intervalu u 1 ze 4 zvířat po podání nejvyšší dávky ceritinibu. EKG studie u opic po 4týdenním až 13týdenním podávání ceritinibu neprokázala prodloužení QT intervalu nebo abnormální výsledky EKG.

Mikronukleový test v buňkách TK6 byl pozitivní. Nebyly pozorovány žádné příznaky mutagenity nebo klastogenity v *in vitro* a *in vivo* studiích genotoxicity s ceritinibem. Proto není u člověka očekáváno genotoxické riziko.

Studie kancerogenity s ceritinibem nebyly provedeny.

Reprodukční toxikologické studie (např. studie embryofetálního vývoje) u březích samic potkanů a králíků neprokázaly fetotoxicitu nebo teratogenitu po podávání ceritinibu během organogeneze; nicméně mateřská plazmatická expozice byla nižší než při doporučené dávce pro člověka. Formální neklinické studie potenciálních účinků ceritinibu na fertilitu nebyly provedeny.

Hlavní toxicitou spojenou s podáváním ceritinibu potkanům a opicím byly záněty extrahepatálních žlučovýchodů doprovázené zvýšeným počtem neutrofilů v periferní krvi. Při vyšších dávkách došlo k rozšíření smíšených buněčných/neutrofilních zánětů v extrahepatálních žlučovodech do pankreatu a/nebo duodena. Gastrointestinální toxicita byla pozorovaná u obou druhů a projevila se ztrátou tělesné hmotnosti, sníženým příjmem potravy, zvracením (opice), průjmem a (při vyšších dávkách) histopatologickými lézemi, které zahrnují eroze, mukózní zánět a pěnové makrofágy v duodenálních kryptách a submukóze. Při expozicích, které se blíží klinickým expozicím při doporučené dávce pro člověka, došlo u obou druhů také k poškození jater, což zahrnovalo minimální zvýšení hladin jaterních transamináz u malého množství zvířat a vakuolizaci vnitřního epitelu žlučového. Alveolární pěnové makrofágy (potvrzená fosfolipidóza) byly pozorovány v plicích potkanů (ne u opic) a lymfatické uzliny potkanů a opic obsahovaly agregáty makrofágů. Účinky na cílových orgánech vykazovaly částečné až celkové zotavení.

Účinky na štítnou žlázu byly pozorovány u potkanů (mírné zvýšení tyreotropního hormonu a trijodotyronin/tyroxin T₃/T₄ koncentrací bez mikroskopického korelátu) a opic (deplece koloidů u samic ve 4týdenní studii, jedna opice s vysokou dávkou s difúzní folikulární buněčnou hyperplazií a zvýšením hladiny tyreotropního hormonu v 13týdenní studii). Protože byly tyto neklinické účinky mírné, variabilní a nekonzistentní, vztah mezi ceritinibem a změnami štítné žlázy u zvířat není jasný.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Obsah tobolek

Mikrokrystalická celulóza
Částečně substituovaná hyprolóza
Sodná sůl karboxymethylškrobu (typ A)
Magnesium-stearát
Koloidní bezvodý oxid křemičitý

Tobolka

Želatina
Indigokarmín (E 132)
Oxid titaničitý (E 171)

Potiskový inkoust

Šelak (bělený, odvoskovaný, 45 %)

Černý oxid železitý (E 172)

Propylenglykol

Koncentrovaný roztok amoniaku

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

PVC/PCTFE (polyvinylchlorid/polychlorotrifluoroetylen) – Al blistry obsahující 10 tvrdých tobolek.

Balení obsahující 40, 90 nebo 150 (3 balení po 50) tvrdých tobolek.

PVC/PE/PVDC (polyvinylchlorid/polyethylen/polyvinylidenchlorid) – Al blistry obsahující 10 tvrdých tobolek.

Balení obsahující 90 nebo 150 (3 balení po 50) tvrdých tobolek.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Irsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/15/999/001-003

EU/1/15/999/005-006

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 6. května 2015

Datum posledního prodloužení registrace: 16. února 2022

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Zykadia 150 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje ceritinibum 150 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta).

Světle modrá, kulatá, bikonvexní potahovaná tableta se zkosenými hranami bez půlicí rýhy, s vyraženým "NVR" na jedné straně a "ZY1" na straně druhé. Průměr tablety: 9,1 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Zykadia je v monoterapii indikována v první linii léčby u dospělých pacientů s pokročilým nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC) pozitivním na kinázu anaplastického lymfomu (ALK).

Zykadia je v monoterapii indikována k léčbě dospělých pacientů s nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC) pozitivním na kinázu anaplastického lymfomu (ALK) dříve léčeným krizotinibem.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba ceritinibem má být zahájena a kontrolována lékařem se zkušeností s použitím protinádorových léčivých přípravků.

Testování ALK

Pro výběr pacientů s ALK pozitivním nemalobuněčným karcinomem plic je nezbytná přesná a validovaná metoda vyšetření ALK (viz bod 5.1).

ALK pozitivní charakter nemalobuněčného karcinomu plic má být stanoven před zahájením léčby ceritinibem. Stanovení ALK positivity nemalobuněčného karcinomu plic má být provedeno v laboratořích s prokázanou odbornou zkušeností při použití specifických technologií.

Dávkování

Doporučená dávka ceritinibu je 450 mg podávaná perorálně jednou denně s jídlem každý den ve stejnou dobu.

Maximální doporučená dávka je 450 mg podávaná perorálně jednou denně s jídlem. Léčba má pokračovat, dokud má pacient z léčby klinický prospěch.

Pokud pacient dávku vynechá, má ji užít, pokud další dávka nenásleduje do 12 hodin.

Pokud během léčby dojde ke zvracení, nemají pacienti užívat žádnou dodatečnou dávku, ale pouze pokračují další obvyklou předepsanou dávkou.

U pacientů, kteří netolerují denní dávku 150 mg s jídlem, má být léčba ceritinibem ukončena.

Úprava dávky z důvodu výskytu nežádoucích účinků

Na základě individuální bezpečnosti a snášenlivosti může být vyžadováno dočasné přerušení a/nebo snížení dávky ceritinibu. Pokud je vyžadováno snížení dávky z důvodu výskytu nežádoucích účinků neuvedených v tabulce 1, má se toho docílit snížením o 150 mg denně. Je třeba zvážit časnou identifikaci a zvládnutí nežádoucích účinků standardními podpůrnými léčebnými opatřeními.

U pacientů léčených ceritinibem v dávce 450 mg s jídlem mělo 24,1 % pacientů nežádoucí účinek, který vyžadoval nejméně jedno snížení dávky a u 55,6 % pacientů se vyskytl nežádoucí účinek, který vyžadoval nejméně jedno přerušení léčby. Medián doby do prvního snížení dávky z jakékoliv příčiny byl 9,7 týdnů.

Tabulka 1 shrnuje doporučení pro přerušení dávky, snížení nebo ukončení léčby ceritinibem při zvládnutí vybraných nežádoucích účinků.

Tabulka 1 Úprava dávky ceritinibu a doporučení pro zvládnutí nežádoucích účinků

Kritéria	Dávkování ceritinibu
Těžká nebo netolerovatelná nauzea, zvracení nebo průjem i přes optimální léčbu antiemetiky nebo antidiarhoiky	Přerušit léčbu ceritinibem, dokud nedojde ke zlepšení, poté znovu zahájit léčbu ceritinibem dávkou sníženou o 150 mg.
Zvýšení hladiny alaninaminotransferázy (ALT) nebo aspartátaminotransferázy (AST) >5násobek horního limitu normálních hodnot (ULN) se současnou hladinou celkového bilirubinu ≤2násobek ULN	Přerušit léčbu ceritinibem, dokud nedojde k úpravě na výchozí hodnotu hladin ALT/AST před léčbou nebo na ≤3krát ULN, poté znovu zahájit léčbu dávkou sníženou o 150 mg.
ALT nebo AST >3násobek horního limitu normálních hodnot (ULN) se současným zvýšením hladiny celkového bilirubinu >2násobek ULN (při absenci cholestázy nebo hemolýzy)	Trvale vysadit léčbu ceritinibem.
Jakýkoli stupeň intersticiálního plicního onemocnění/pneumonitidy související s léčbou	Trvale vysadit léčbu ceritinibem.
QT korigovaný na srdeční frekvenci (QTc) >500 ms na nejméně 2 samostatných elektrokardiogramech (EKG)	Přerušit léčbu ceritinibem, dokud nedojde k úpravě na výchozí hodnotu před léčbou nebo do stavu, kdy je QTc interval ≤480 ms, zkontrolovat a pokud je to nutné, upravit elektrolyty, poté znovu zahájit léčbu dávkou sníženou o 150 mg.
QTc vyšší než 500 ms nebo odchylka od výchozího stavu >60 ms a výskyt torsade de pointes nebo polymorfní ventrikulární tachykardie nebo známek/příznaků závažné arytmie	Trvale vysadit léčbu ceritinibem.

Bradykardie ^a (symptomatická, může být závažná a klinicky významná, vyžadující lékařský zásah)	Přerušit léčbu ceritinibem až do zlepšení na asymptomatickou (stupeň ≤ 1) bradykardii nebo srdeční frekvenci 60 tepů za minutu (bpm) nebo více. Zhodnotit souběžnou léčbu přípravky, o kterých je známo, že způsobují bradykardii, stejně jako přípravky k léčbě hypertenze. Pokud je zjištěn a vysazen souběžný léčivý přípravek přispívající k rozvoji bradykardie nebo je upravena jeho dávka, zahájit znovu léčbu předchozí dávkou ceritinibu po zotavení na asymptomatickou bradykardii nebo na srdeční frekvenci 60 tepů za minutu nebo více. Pokud není zjištěn souběžný léčivý přípravek přispívající ke vzniku bradykardie nebo pokud není léčba tímto léčivým přípravkem ukončena nebo není upravena jeho dávka, zahájit znovu léčbu ceritinibem dávkou sníženou o 150 mg po zotavení na asymptomatickou bradykardii nebo na srdeční frekvenci 60 tepů za minutu nebo více.
Bradykardie ^a (život ohrožující, vyžadující urgentní intervenci)	Trvale vysadit ceritinib, pokud není zjištěn souběžný léčivý přípravek přispívající k rozvoji bradykardie. Pokud je zjištěn a vysazen souběžný léčivý přípravek přispívající k rozvoji bradykardie nebo je upraveno jeho dávkování, znovu zahájit léčbu ceritinibem dávkou sníženou o 150 mg po zotavení na asymptomatickou bradykardii nebo na srdeční frekvenci 60 tepů za minutu nebo více, s častým sledováním^b.
Přetrvávající hyperglykemie vyšší než 250 mg/dl i přes optimální antidiabetickou léčbu	Přerušit léčbu ceritinibem, dokud není hyperglykemie adekvátně kontrolována, a poté znovu zahájit léčbu ceritinibem dávkou sníženou o 150 mg. Pokud není možné dosáhnout přiměřené kontroly glykemie optimální léčbou, trvale ukončit léčbu ceritinibem.
Zvýšená hladina lipázy nebo amylázy (stupeň ≥ 3)	Přerušit léčbu až do návratu hodnot lipázy či amylázy stupně ≤ 1, poté znovu zahájit léčbu ceritinibem dávkou sníženou o 150 mg.
^a Srdeční frekvence nižší než 60 tepů za minutu (beats per minutes, bpm)	
^b Trvalé ukončení v případě opakování.	

Silné inhibitory CYP3A

Vyvarujte se souběžného podávání silných inhibitorů CYP3A (viz bod 4.5). Pokud je souběžné podávání silného inhibitoru CYP3A nezbytné, snižte dávku ceritinibu přibližně o jednu třetinu (dávka klinicky neověřená), zaokrouhlenou na nejbližší násobek dávky o síle 150 mg. Bezpečnost pacientů má být pečlivě sledována.

Pokud je dlouhodobá souběžná léčba silnými CYP3A inhibitory nutná a pacienti dobře tolerují sníženou dávku, může se dávka znovu zvýšit, aby se zabránilo případné podléčenosti, za předpokladu pečlivého sledování bezpečnost.

Po ukončení podávání silného inhibitoru CYP3A se vraťte k dávce užívané před zahájením podávání silného inhibitoru CYP3A.

Substráty CYP3A

Při souběžném podávání ceritinibu s jinými léčivými přípravky je třeba nahlédnout do SmPC dalšího léčivého přípravku s ohledem na doporučení týkající se souběžného podávání s inhibitory CYP3A4.

Je třeba se vyhnout souběžnému podávání ceritinibu se substráty primárně metabolizovanými pomocí CYP3A nebo se substráty CYP3A, o kterých je známo, že mají úzký terapeutický index (např. alfuzosin, amiodaron, cisaprid, cyklosporin, dihydroergotamin, ergotamin, fentanyl, pimoqid, kvetiapin, chinidin, lovastatin, simvastatin, sildenafil, midazolam, triazolam, takrolimus, alfentanil a sirolimus) a pokud je to možné, užívat alternativní léčivé přípravky, které jsou méně citlivé na inhibici CYP3A4. Pokud je to nevyhnutelné, má být v případě souběžně podávaných léčivých přípravků, které jsou substráty CYP3A a mají úzký terapeutický index, uvažováno o snížení jejich dávky.

Zvláštní populace

Porucha funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin nebyla provedena specializovaná farmakokinetická studie. Nicméně na základě dostupných údajů je vylučování ceritinibu ledvinami zanedbatelné. Úprava dávky proto není u pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin nutná. U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin je nutná opatrnost, protože u této populace nejsou zkušenosti s použitím ceritinibu (viz bod 5.2).

Porucha funkce jater

Podle dostupných údajů je ceritinib vylučován především játry. Při léčbě pacientů s těžkou poruchou funkce jater je nutná zvláštní opatrnost a dávka má být snížena přibližně o třetinu zaokrouhlením na nejbližší násobek dávky o síle 150 mg (viz body 4.4 a 5.2). Úprava dávkování u pacientů s lehkou a středně těžkou poruchou funkce jater není nutná.

Starší pacienti (≥65 let)

Omezené množství údajů o bezpečnosti a účinnosti ceritinibu u pacientů ve věku 65 let a starších nenaznačuje nutnost úpravy dávky u starších pacientů (viz bod 5.2). O použití u pacientů nad 85 let nejsou dostupné žádné údaje.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost ceritinibu u dětí a dospívajících ve věku do 18 let nebyla dosud stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Ceritinib je určen k perorálnímu podání. Tablety mají být podávány perorálně jednou denně s jídlem, každý den ve stejnou dobu. K dosažení odpovídající expozice je důležité, aby byl ceritinib užíván s jídlem. Za jídlo se považuje lehká svačina i plnohodnotné jídlo (viz bod 5.2). Tablety se musí polykat celé, zapít vodou a nesmí se kousat ani drtit.

U pacientů, kteří z důvodu zdravotního stavu nejsou schopni užívat ceritinib s jídlem, viz bod 4.5.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Hepatotoxicita

Případy hepatotoxicity se vyskytly u 1,1 % pacientů, kteří v klinických studiích užívali ceritinib. Zvýšení ALT na stupeň 3 nebo 4 bylo pozorováno u 25 % pacientů. Většina případů byla zvládnutelná přerušением léčby a/nebo snížením dávky. Omezené množství případů vyžadovalo ukončení léčby.

U pacientů mají být sledovány laboratorně jaterní testy (včetně vyšetření ALT, AST a celkového bilirubinu) před zahájením léčby, každé 2 týdny během prvních tří měsíců léčby a poté každý měsíc. Pacientům, u kterých dojde ke zvýšení hladin transamináz, má být prováděno častější sledování jaterních transamináz a celkového bilirubinu podle klinické indikace (viz body 4.2 a 4.8). Zvláštní opatrnost je nutná při léčbě pacientů s těžkou poruchou funkce jater a dávkování má být upraveno (viz bod 4.2). Omezené zkušenosti u těchto pacientů prokázaly zhoršení základního onemocnění (jaterní encefalopatie) u 2 z 10 pacientů, kteří užívali jednorázovou dávku 750 mg ceritinibu nalačno (viz body 4.2, 4.8 a 5.2). Na pozorované případy jaterní encefalopatie mohou mít vliv i jiné faktory nesouvisějící s léčbou v klinické studii, avšak souvislost mezi údaji z klinické studie a nežádoucími účinky nelze zcela vyloučit. Úprava dávkování u pacientů s lehkou a středně těžkou poruchou funkce jater není nutná (viz bod 4.2).

Intersticiální plicní onemocnění/Pneumonitida

Závažné, život ohrožující nebo fatální intersticiální plicní onemocnění (ILD)/pneumonitida bylo pozorováno u pacientů léčených ceritinibem v klinických studiích. U většiny těchto závažných/život ohrožujících případů došlo ke zlepšení stavu nebo uzdravení po přerušení léčby.

U pacientů mají být sledovány plicní příznaky svědčící pro ILD/pneumonitidu. Ostatní možné příčiny ILD/pneumonitidy mají být vyloučeny a u pacientů, u nichž byla diagnostikována s léčbou související ILD/pneumonitida jakéhokoli stupně, má být léčba ceritinibem trvale ukončena (viz body 4.2 a 4.8).

Prodloužení QT intervalu

U pacientů léčených ceritinibem bylo v klinických studiích pozorováno prodloužení QT intervalu (viz body 4.8 a 5.2), které může vést ke zvýšenému riziku ventrikulární tachyarytmie (např. torsade de pointes) nebo náhlého úmrtí.

Použití ceritinibu u pacientů s kongenitálním syndromem dlouhého QT intervalu je třeba se vyhnout. Prospěch a potenciální rizika mají být zváženy u pacientů s bradykardií (srdeční tep méně než 60 tepů za minutu [bpm]), u pacientů s anamnézou nebo predispozicí k prodloužení QT intervalu, u pacientů užívajících antiarytmika nebo jiné léčivé přípravky, u nichž je známý vliv na prodloužení QT intervalu a u pacientů s významným onemocněním srdce a/nebo poruchou elektrolytů. U těchto pacientů je doporučené pravidelné sledování EKG a sledování hladin elektrolytů (např. draslíku). V případě výskytu zvracení, průjmů, dehydratace nebo poruch ledvinových funkcí je třeba korigovat hladinu elektrolytů dle klinické indikace. Ceritinib má být trvale vysazen u pacientů, u kterých se objeví QTc interval delší než 500 ms nebo prodloužení QTc intervalu v porovnání s výchozím stavem o více než 60 ms a s výskytem torsade de pointes nebo polymorfní ventrikulární tachykardií nebo se známkami/příznaky závažné arytmie. Léčba ceritinibem má být přerušena u pacientů, u nichž dojde k prodloužení QTc intervalu >500 ms na nejméně dvou samostatných EKG, až do zlepšení na hodnoty výchozího stavu nebo na QTc ≤480 ms, poté se znovu zahájí léčba dávkou sníženou o 150 mg (viz body 4.2, 4.8 a 5.2).

Bradykardie

Asymptomatické případy bradykardie (srdeční tep méně než 60 bpm) byly pozorovány u 21 z 925 pacientů (2,3 %) léčených ceritinibem v klinických studiích.

Použití ceritinibu v kombinaci s jinými látkami, o nichž je známo, že způsobují bradykardii (např. betablokátory, nedihydropyridinové blokátory kalciových kanálů, klonidin a digoxin) je třeba se vyhnout, pokud je to možné. Má být pravidelně sledován srdeční tep a krevní tlak. Při výskytu symptomatické bradykardie, která není život ohrožující, je třeba přerušit podávání ceritinibu až do zotavení na asymptomatickou bradykardii nebo na srdeční frekvenci 60 a více tepů za minutu, zhodnotit souběžně podávané léčivé přípravky a v případě potřeby upravit dávku ceritinibu. Při život ohrožující bradykardii má být podávání ceritinibu trvale ukončeno, pokud není identifikován souběžně podávaný léčivý přípravek přispívající ke vzniku bradykardie. Nicméně pokud je ceritinib podáván souběžně s léčivým přípravkem, který způsobuje bradykardii nebo hypotenzi, má být podávání ceritinibu přerušeno do zotavení na asymptomatickou bradykardii nebo na srdeční frekvenci 60 a více tepů. Pokud lze dávku souběžně podávaného léčivého přípravku upravit nebo je možné jej vysadit, má se za častého sledování znovu zahájit léčba ceritinibem dávkou sníženou o 150 mg po zotavení na asymptomatickou bradykardii nebo srdeční frekvenci 60 a více tepů za minutu (viz body 4.2 a 4.8).

Gastrointestinální nežádoucí účinky

V klinické studii zabývající se optimalizací dávky se u 108 pacientů (76,9 %) léčených ceritinibem v doporučené dávce 450 mg užívané spolu s jídlem vyskytly průjem, nauzea nebo zvracení, přičemž nežádoucí účinky byly převážně stupně 1 (52,8 %) a stupně 2 (22,2 %). U dvou pacientů (1,9 %) se vyskytl nežádoucí účinek stupně 3 (u jednoho pacienta průjem a u druhého zvracení). Devět pacientů (8,3 %) klinickou studii z důvodů průjmu, nauzey nebo zvracení přerušilo. U jednoho pacienta (0,9 %) bylo z důvodu zvracení nutné upravit dávkování. Ve stejné klinické studii byl výskyt a závažnost gastrointestinálních nežádoucích účinků vyšší u pacientů léčených ceritinibem v dávce 750 mg nalačno (průjem 80,0 %, nauzea 60,0 %, zvracení 65,5 %; u 17,3 % se vyskytly nežádoucí účinky stupně 3) ve srovnání s dávkou 450 mg s jídlem (průjem 59,3 %, nauzea 42,6 %, zvracení 38,0 %; u 1,9 % se vyskytly nežádoucí účinky stupně 3).

V této studii zabývající se optimalizací dávky nebylo u žádného pacienta při dávce 450 mg podané s jídlem a v dávce 750 mg podané nalačno nutné ukončit tuto léčbu ceritinibem kvůli průjmu, nauzei nebo zvracení (viz bod 4.8).

Pacienti mají být sledováni a léčeni standardními postupy, včetně antidiarhoik, antiemetik nebo náhradou tekutin podle klinické indikace. Přerušení léčby nebo úprava dávky mají být použity dle potřeby (viz body 4.2 a 4.8). Pokud se během léčby objeví zvracení, pacient nemá užít náhradní dávku, ale má pokračovat následující stanovenou dávkou.

Hyperglykemie

Případy hyperglykemie (všechny stupně) byly hlášeny u méně než 10 % pacientů léčených ceritinibem v klinických studiích; hyperglykemie stupně 3-4 byla hlášena u 5,4 % pacientů. Riziko hyperglykemie bylo vyšší u pacientů s diabetes mellitus a/nebo souběžnou léčbou steroidy.

Hladina plazmatické glukózy nalačno má být u pacientů sledována před zahájením léčby ceritinibem a poté pravidelně dle klinické indikace. Má být zahájena nebo optimalizována léčba antidiabetiky dle indikace (viz body 4.2 a 4.8).

Zvýšená hladina lipázy a/nebo amylázy

V klinických studiích byla u pacientů léčených ceritinibem pozorována zvýšená hladina lipázy a/nebo amylázy. Hodnoty lipázy a amylázy mají tedy být u pacientů sledovány před zahájením léčby ceritinibem a dále pak v pravidelných intervalech, jak je klinicky indikováno (viz bod 4.2 a 4.8). U pacientů léčených ceritinibem byly hlášeny i případy pankreatitidy (viz bod 4.8).

Obsah sodíku

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné potahované tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Látky, které mohou zvyšovat plazmatické koncentrace ceritinibu

Silné inhibitory CYP3A

U zdravých subjektů došlo při souběžném podání jednotlivé dávky 450 mg ceritinibu nalačno s ketokonazolem (200 mg dvakrát denně po dobu 14 dní), silným inhibitorem CYP3A/P-gp, k 2,9násobnému zvýšení AUC_{inf} ceritinibu a k 1,2násobnému zvýšení C_{max} ceritinibu ve srovnání se stavem, kdy byl ceritinib podáván samostatně. Na základě simulací byla AUC ceritinibu v rovnovážném stavu při snížených dávkách po souběžném podání s ketokonazolem 200 mg dvakrát denně po dobu 14 dní simulacemi predikována jako podobná AUC ceritinibu v rovnovážném stavu, podávanému samostatně. Během léčby ceritinibem se vyhněte souběžnému užívání silných inhibitorů CYP3A. Pokud se nelze vyhnout souběžnému podávání silných inhibitorů CYP3A (to zahrnuje, ale není to omezeno pouze na ritonavir, sachinavir, telithromycin, ketokonazol, itraconazol, vorikonazol, posakonazol a nefazodon), snižte dávku ceritinibu o přibližně jednu třetinu, zaokrouhlenou na nejbližší násobek dávky o síle 150 mg. Po ukončení léčby silným inhibitorem CYP3A se vraťte k dávce ceritinibu podávané před zahájením podávání silného inhibitoru CYP3A4.

Inhibitory P-gp

Na základě *in vitro* údajů bylo zjištěno, že ceritinib je substrát efluxního transportéru P-glykoproteinu (P-gp). Pokud je ceritinib podáván s léčivými přípravky, které inhibují P-gp, je pravděpodobné zvýšení koncentrace ceritinibu. Při souběžném podávání s inhibitory P-gp je nutná opatrnost a pečlivé sledování nežádoucích účinků.

Látky, které mohou snižovat plazmatické koncentrace ceritinibu

Silné induktory CYP3A a P-gp

U zdravých subjektů došlo při souběžném podání jednotlivé dávky 750 mg ceritinibu nalačno s rifampicinem (600 mg denně po dobu 14 dní), který je silným induktorem CYP3A/P-gp, k 70% snížení AUC_{inf} ceritinibu a 44% snížení C_{max} ceritinibu, ve srovnání se stavem, kdy byl ceritinib podáván samostatně. Souběžné podávání ceritinibu se silnými induktory CYP3A/P-gp snížilo koncentrace ceritinibu v plazmě. Je třeba se vyhnout souběžnému užívání silných induktorů CYP3A, to zahrnuje, ale není to omezeno pouze na karbamazepin, fenobarbital, fenytoin, rifabutin, rifampicin a třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*). Při souběžném užívání P-gp induktorů je nutná opatrnost.

Látky ovlivňující pH v žaludku

Ceritinib vykazuje rozpustnost závislou na pH, při zvýšení pH v podmínkách *in vitro* je slabě rozpustný. Látky snižující množství žaludečních kyselin (např. inhibitory protonové pumpy, antagonisté H_2 receptorů, antacida) mohou změnit rozpustnost ceritinibu a snížit jeho biologickou dostupnost. U zdravých subjektů došlo při souběžném podání jednotlivé dávky 750 mg ceritinibu nalačno s inhibitory protonové pumpy ((esomeprazol) 40 mg denně po dobu 6 dnů) na lačno k 76% snížení AUC ceritinibu a 79% snížení C_{max} ceritinibu. Studie lékových interakcí byla navržena tak, aby sledovala dopad inhibitoru protonové pumpy v tom nejhorším možném případě, avšak v klinickém použití se zdá, že účinek inhibitoru protonové pumpy na expozici ceritinibu je méně výrazný. Nebyla provedena studie účelově hodnotící účinek látek snižujících množství žaludečních kyselin na biologickou dostupnost ceritinibu v rovnovážném stavu. Opatrnost se doporučuje při souběžném podávání inhibitorů protonové pumpy, protože mohou snižovat expozici ceritinibu. Neexistují žádné údaje zabývající se souběžným podáváním H_2 blokátorů nebo antacid. Nicméně riziko klinicky významného snížení biologické dostupnosti ceritinibu je pravděpodobně nižší při souběžném užívání H_2 blokátorů podávaných 10 hodin před nebo 2 hodiny po dávce ceritinibu a antacid podávaných 2 hodiny před nebo 2 hodiny po dávce ceritinibu.

Látky, jejichž plazmatické koncentrace mohou být změněny ceritinibem

Substráty CYP3A a CYP2C9

Na základě *in vitro* údajů bylo zjištěno, že ceritinib kompetitivně inhibuje metabolismus midazolamu, substrátu CYP3A, a diklofenaku, substrátu CYP2C9. Byla také pozorována na čase závislá inhibice CYP3A.

Na základě *in vivo* údajů bylo zjištěno, že ceritinib je silný inhibitor CYP3A4 a má potenciál interagovat s léčivými přípravky, které jsou metabolizovány CYP3A, což může vést ke zvýšení sérových koncentrací jiného léčivého přípravku. Souběžné podávání jedné dávky midazolamu (citlivého substrátu CYP3A) po dobu 3 týdnů spolu s ceritinibem (750 mg denně nalačno) způsobilo u pacientů zvýšení AUC_{inf} midazolamu (90% CI) 5,4krát (4,6; 6,3) ve srovnání se samotným midazolamem. Je třeba se vyhnout souběžnému podávání ceritinibu se substráty primárně metabolizovanými pomocí CYP3A nebo se substráty CYP3A, o kterých je známo, že mají úzký terapeutický index (např. alfuzosin, amiodaron, cisaprid, cyklosporin, dihydroergotamin, ergotamin, fentanyl, pimoqid, kvetiapin, chinidin, lovastatin, simvastatin, sildenafil, midazolam, triazolam, takrolimus, alfentanil a sirolimus) a užívat alternativní léčivé přípravky, které jsou méně citlivé na inhibici CYP3A4. Pokud je to nevyhnutelné, má být v případě souběžně podávaných léčivých přípravků, které jsou substráty CYP3A a mají úzký terapeutický index, uvažováno o snížení dávky.

Na základě *in vivo* údajů bylo zjištěno, že ceritinib je slabý inhibitor CYP2C9. Souběžné podávání jedné dávky warfarinu (substrátu CYP2C9) po dobu 3 týdnů spolu s ceritinibem (750 mg denně nalačno) způsobilo u pacientů zvýšení AUC_{inf} S-warfarinu (90% CI) o 54 % (36 %, 75 %) ve srovnání se samotným warfarinem. Je třeba se vyhnout souběžnému podávání ceritinibu se substráty primárně metabolizovanými pomocí CYP2C9 nebo se substráty CYP2C9, o kterých je známo, že mají úzký terapeutický index (např. fenytoin a warfarin). Pokud je to nevyhnutelné, má být v případě souběžně podávaných léčivých přípravků, které jsou substráty CYP2C9 a mají úzký terapeutický index, uvažováno o snížení dávky. Pokud je nutné souběžné podávání warfarinu, je třeba zvážit častější monitoring INR (mezinárodní normalizovaný poměr).

Substráty CYP2A6 a CYP2E1

Na základě *in vitro* údajů bylo zjištěno, že ceritinib v klinicky významných koncentracích inhibuje také CYP2A6 a CYP2E1. Proto může mít ceritinib potenciál zvyšovat plazmatické koncentrace souběžně podávaných léčivých přípravků, které jsou převážně metabolizovány těmito enzymy. Při souběžném užívání substrátů CYP2A6 a CYP2E1 je nutná opatrnost a pečlivé sledování nežádoucích účinků.

Riziko indukce dalších PXR regulovaných enzymů kromě CYP3A4 nelze zcela vyloučit. Může být snížena účinnost souběžně podávané perorální antikoncepce.

Látky, které jsou substráty transportérů

Na základě *in vitro* údajů bylo zjištěno, že ceritinib v klinicky významných koncentracích neinhibuje transportér apikálního efluxu MRP2, transportéry hepatální absorpce OATP1B1 nebo OATP1B3, transportéry renální absorpce organických aniontů OAT1 a OAT3 nebo transportéry absorpce organických kationtů OCT1 nebo OCT2. Proto není pravděpodobný výskyt klinických lékových interakcí jako výsledku ceritinibem zprostředkované inhibice substrátů pro tyto transportéry. Na základě *in vitro* údajů se u ceritinibu v klinicky relevantních koncentracích očekává inhibice intestinální P-gp a BCRP. Proto může mít ceritinib potenciál ke zvýšení plazmatických koncentrací souběžně podávaných léčivých přípravků transportovaných těmito proteiny. Při souběžném užívání BCRP substrátů (např. rosuvastatin, topotekan, sulfasalazin) a P-gp substrátů (digoxin, dabigatran, kolchicin, pravastatin) je nutné dbat opatrnosti a nežádoucí účinky musí být pečlivě sledovány.

Farmakodynamické interakce

V klinických studiích bylo v souvislosti s ceritinibem pozorováno prodloužení QT intervalu. Proto má být ceritinib užíván s opatrností u pacientů, kteří mají nebo se u nich může vyvinout prodloužení QT intervalu, včetně těch pacientů, kteří užívají antiarytmické léčivé přípravky jako jsou antiarytmika třídy I (chinidin, prokainamid, disopyramid) nebo třídy III (např. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid) nebo další antiarytmika nebo léčivé přípravky, které mohou vést k prodloužení QT intervalu, jako je domperidon, droperidol, chlorochin, halofantrin, klarithromycin, haloperidol, methadon, cisaprid a moxifloxacin. V případě kombinace těchto léčivých přípravků je indikováno monitorování QT intervalu (viz body 4.2 a 4.4).

Interakce s jídlem a pitím

Ceritinib se má užívat s jídlem. Biologická dostupnost ceritinibu je zvýšená v přítomnosti potravy.

Pacienti, kteří z důvodu zdravotního stavu nemohou užívat ceritinib spolu s jídlem, mohou užívat ceritinib i na lačný žaludek jako alternativní pokračující léčbu, při které se nemá jíst žádná potrava nejméně dvě hodiny před a jednu hodinu po podané dávce. Pacienti nemají střídat užívání dávky nalačno a užívání dávky spolu s jídlem. Dávka musí být správně upravena, tj. u pacientů léčených dávkou 450 mg nebo 300 mg spolu s jídlem má být dávka zvýšena na dávku 750 mg resp. 450 mg nalačno (viz bod 5.2) a u pacientů léčených dávkou 150 mg spolu s jídlem má být léčba přerušena. Další následné úpravy dávky a doporučení pro zvládání nežádoucích účinků naleznete v tabulce 1 (viz bod 4.2). Maximální přípustná dávka za podmínek nalačno je 750 mg (viz bod 5.2).

Pacienti mají být poučeni, aby se vyhýbali požívání grapefruitu a grapefruitové šťávy, protože mohou inhibovat CYP3A ve střevní stěně a mohou zvýšit biologickou dostupnost ceritinibu.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku/Antikoncepce

Ženám ve fertilním věku musí být doporučeno používat účinnou antikoncepci během léčby ceritinibem a 3 měsíce po ukončení léčby (viz bod 4.5).

Těhotenství

Údaje o podávání ceritinibu těhotným ženám jsou omezené nebo nejsou k dispozici.

Studie reprodukční toxicity na zvířatech jsou nedostatečné (viz bod 5.3).

Ceritinib lze v těhotenství použít pouze tehdy, když klinický stav ženy vyžaduje léčbu ceritinibem.

Kojení

Není známo, zda se ceritinib/metabolity vylučují do lidského mateřského mléka. Riziko pro novorozence/kojence nelze vyloučit.

Na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro matku je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení nebo ukončit/přerušit podávání ceritinibu (viz bod 5.3).

Fertilita

Potenciál způsobit neplodnost u pacientů mužského a ženského pohlaví není u ceritinibu znám (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Zykadia má malý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Při řízení nebo obsluze strojů má být dbáno opatrnosti, protože se u pacientů může projevit únava nebo poruchy vidění.

4.8 Nežádoucí účinky

Přehled bezpečnostního profilu

Nežádoucí účinky uvedené níže odrážejí expozici ceritinibu v dávce 750 mg jednou denně nalačno u 925 pacientů s ALK pozitivním pokročilým nemalobuněčným karcinomem plic napříč sedmi klinickými studiemi, včetně 2 randomizovaných, aktivně kontrolovaných klinických studií fáze 3 (A2301 a A2303).

Medián trvání expozice ceritinibu v dávce 750 mg nalačno byl 44,9 týdne (rozmezí: 0,1 až 200,1 týdne).

Mezi nežádoucí účinky s incidencí vyšší než 10 % u pacientů léčených ceritinibem v dávce 750 mg nalačno patřil průjem, nauzea, zvracení, únava, abnormality jaterních testů, bolest břicha, snížená chuť k jídlu, pokles tělesné hmotnosti, zácpa, zvýšená hladina kreatininu v krvi, vyrážka, anémie a onemocnění jícnu.

Nežádoucími účinky 3-4 stupně s výskytem ≥ 5 % u pacientů léčených ceritinibem v dávce 750 mg nalačno byly abnormality jaterních testů, únava, zvracení, hyperglykemie, nauzea a průjem.

V klinické studii A2112 zabývající se optimalizací dávky (ASCEND-8) u již dříve léčených i neléčených pacientů s ALK pozitivním pokročilým nemalobuněčným karcinomem plic byl celkový bezpečnostní profil ceritinibu při doporučené dávce 450 mg užívaného s jídlem ($n=108$) v souladu s užíváním ceritinibu v dávce 750 mg nalačno ($n=110$), s výjimkou poklesu gastrointestinálních nežádoucích účinků, při současném dosažení srovnatelné expozice v rovnovážném stavu (viz bod 5.1 a část "Gastrointestinální nežádoucí účinky" níže).

Přehled nežádoucích účinků v tabulce

Tabulka 2 uvádí kategorie četností nežádoucích účinků hlášených pro ceritinib pro pacienty léčené dávkou 750 mg nalačno ($n=925$) v sedmi klinických studiích. Frekvence vybraných gastrointestinálních nežádoucích účinků (průjem, nauzea a zvracení) byla stanovena na základě informací od pacientů léčených dávkou 450 mg jednou denně s jídlem ($n=108$).

Nežádoucí účinky jsou seřazeny podle tříd orgánových systémů databáze MedDRA. V rámci každého systému orgánových tříd jsou nežádoucí účinky řazené dle četnosti, nejčastější nežádoucí účinky jsou řazené jako první. Dále jsou pro každý nežádoucí účinek přiřazeny korespondující kategorie četností klasifikované dle následujících pravidel (CIOMS III): velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$); velmi vzácné ($< 1/10000$); a není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé kategorii četností jsou nežádoucí účinky řazené v pořadí podle klesající závažnosti.

Tabulka 2 Nežádoucí účinky u pacientů léčených ceritinibem

Třídy orgánových systémů	Ceritinib n=925 %	Kategorie četnosti
Poruchy krve a lymfatického systému		
Anémie	15,2	Velmi časté
Poruchy metabolismu a výživy		
Snížená chuť k jídlu	39,5	Velmi časté
Hyperglykemie	9,4	Časté
Hypofosfatemie	5,3	Časté
Poruchy oka		
Porucha vidění ^a	7,0	Časté
Srdeční poruchy		
Perikarditida ^b	5,8	Časté
Bradykardie ^c	2,3	Časté
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		
Pneumonitida ^d	2,1	Časté
Gastrointestinální poruchy		
Průjem ^e	59,3	Velmi časté
Nauzea ^e	42,6	Velmi časté
Zvracení ^e	38,0	Velmi časté
Bolest břicha ^f	46,1	Velmi časté
Zácpa	24,0	Velmi časté
Onemocnění jícnu ^g	14,1	Velmi časté
Pankreatitida	0,5	Méně časté
Poruchy jater a žlučových cest		
Abnormální výsledky jaterních testů ^h	2,2	Časté
Hepatotoxicita ^j	1,1	Méně časté
Poruchy kůže a podkožní tkáně		
Vyrážka ^j	19,6	Velmi časté
Poruchy ledvin a močových cest		
Selhání ledvin ^k	1,8	Časté
Porucha funkce ledvin ^l	1,0	Časté
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		
Únava ^m	48,4	Velmi časté

Vyšetření		
Abnormální výsledky laboratorních jaterních testů ⁿ	60,5	Velmi časté
Pokles tělesné hmotnosti	27,6	Velmi časté
Zvýšená hladina kreatininu v krvi	22,1	Velmi časté
Prodloužení QT na elektrokardiogramu	9,7	Časté
Zvýšená hladina lipázy	4,8	Časté
Zvýšená hladina amylázy	7,0	Časté
Zahrnuje případy hlášené v seskupených termínech:		
a	Porucha vidění (zhoršení zraku, rozmazané vidění, fotopsie, sklivcové zákalky, snížená zraková ostrost, porucha akomodace, presbyopie)	
b	Perikarditida (perikardiální efuze, perikarditida)	
c	Bradykardie (bradykardie, sinusová bradykardie)	
d	Pneumonitida (intersticiální plicní onemocnění, pneumonitida)	
e	Četnost těchto vybraných gastrointestinálních nežádoucích účinků (průjem, nauzea a zvracení) byla stanovena na základě informací od pacientů, kteří byli léčeni doporučenou dávkou 450 mg ceritinibu s jídlem (n=108) ve studii A2112 (ASCEND-8) (viz 'Gastrointestinální nežádoucí účinky' níže)	
f	Bolest břicha (bolest břicha, bolest nadbříšku, abdominální diskomfort, epigastrický diskomfort)	
g	Onemocnění jícnu (dyspepsie, gastroezofageální reflux, dysfagie)	
h	Abnormální výsledky jaterních funkčních testů (abnormální jaterní funkce, hyperbilirubinemie)	
i	Hepatotoxicita (lékem vyvolané poškození jater, cholestatická hepatitida, hepatocelulární poškození, hepatotoxicita)	
j	Vyrážka (vyrážka, akneiformní dermatitida, makulopapulózní vyrážka)	
k	Selhání funkce ledvin (akutní poškození funkce ledvin, renální selhání)	
l	Porucha funkce ledvin (azotemie, porucha funkce ledvin)	
m	Únava (únava, astenie)	
n	Abnormální výsledky laboratorních vyšetření jater (zvýšená hladina alaninaminotransferázy, zvýšená hladina aspartátaminotransferázy, zvýšená hladina gamaglutamyltransferázy, zvýšená hladina bilirubinu v krvi, zvýšená hladina transamináz, zvýšená hladina jaterního enzymu, abnormální výsledky testů jaterní funkce, zvýšení hodnot jaterních testů, zvýšená hladina alkalické fosfatázy v krvi)	

Starší pacienti (>65 let)

V sedmi klinických studiích 168 z 925 pacientů léčených ceritinibem bylo ve věku 65 let nebo vyšším (18,2 %). Bezpečnostní profil pacientů ve věku 65 let nebo starších byl podobný jako u pacientů do 65 let (viz bod 4.2). U pacientů nad 85 let nejsou k dispozici žádné údaje o bezpečnosti.

Hepatotoxicita

U méně než 1 % pacientů bylo v klinických studiích s ceritinibem pozorováno souběžné zvýšení ALT nebo AST vyšší než 3× ULN a celkový bilirubin vyšší než 2× ULN bez zvýšené alkalické fosfatázy. U 25 % pacientů užívajících ceritinib bylo pozorováno zvýšení ALT na stupeň 3 nebo 4. U 40,6 % pacientů byly případy hepatotoxicity zvládnutelné přerušением léčby nebo snížením dávky. U 1 % pacientů v klinických studiích s ceritinibem bylo nutné trvalé ukončení léčby (viz body 4.2 a 4.4).

Před zahájením léčby, každé 2 týdny během prvních 3 měsíců léčby a poté v měsíčních intervalech mají být provedeny laboratorní jaterní testy zahrnující ALT, AST a celkový bilirubin, s častějším testováním při zvýšení jaterních testů na stupeň 2, 3 nebo 4. U pacientů mají být sledovány neobvyklé výsledky laboratorních jaterních testů a pacienti mají být kontrolováni podle doporučení v bodech 4.2 a 4.4.

Gastrointestinální nežádoucí účinky

Nejčastěji hlášené nežádoucí gastrointestinální účinky byly nauzea, průjem a zvracení. V klinické studii A2112 zabývající se optimalizací dávky (ASCEND-8) u již dříve léčených i neléčených pacientů s ALK pozitivním nemalobunčným karcinomem plic při doporučené dávce 450 mg ceritinibu užívaného s jídlem (n=108) byly nežádoucí účinky průjem, nauzea a zvracení převážně stupně 1 (52,8%) a stupně 2 (22,2 %). Případy průjmu a zvracení jako nežádoucí účinky stupně 3 byly hlášeny u dvou pacientů (1,9 %). Gastrointestinální účinky byly zvladatelné především současným podáním léčivých přípravků zahrnujících antiemetické/protiprůjmové léčivé přípravky. Devět pacientů (8,3 %) klinickou studii z důvodů průjmu, nauzey nebo zvracení přerušilo. Jeden pacient (0,9 %) vyžadoval úpravu dávkování. V rameni s dávkou 450 mg podanou s jídlem a s dávkou 750 mg podanou nalačno nebylo u žádného pacienta s průjmem, nauzeou nebo zvracením nutné ukončení terapie studovaným léčivem. Ve stejné studii byl výskyt a závažnost gastrointestinálních nežádoucích účinků nižší u pacientů léčených ceritinibem v dávce 450 mg s jídlem (průjem 59,3 %, nauzea 42,6 %, zvracení 38,0 %; u 1,9 % stupně 3) oproti dávce 750 mg nalačno (průjem 80,0 %, nauzea 60,0 %, zvracení 65,5 %; u 17,3 % stupně 3). Pacienti mají být kontrolováni podle doporučení v bodech 4.2 a 4.4.

Prodloužení QT intervalu

U pacientů léčených ceritinibem bylo pozorováno prodloužení QTc intervalu. V sedmi klinických studiích se u 9,7 % pacientů léčených ceritinibem objevily případy prodloužení QT intervalu (jakéhokoli stupně), včetně případů stupně 3 nebo 4 u 2,1 % pacientů. Tyto případy vyžadovaly snížení dávky nebo přerušeni léčby u 2,1 % pacientů a vedly k ukončení léčby u 0,2 % pacientů.

Léčba ceritinibem se nedoporučuje u pacientů s kongenitálním syndromem dlouhého QT intervalu nebo u pacientů, kteří užívají léčivé přípravky se známým účinkem na prodloužení QTc intervalu (viz body 4.4 a 4.5). Při podávání ceritinibu pacientům se zvýšeným rizikem výskytu torsade de pointes léčených přípravky, které prodlužují QTc, je nutné dbát zvláštní pozornosti.

U pacientů má být sledováno prodloužení QT intervalu a pacienti mají být kontrolováni podle doporučení v bodech 4.2 a 4.4.

Bradykardie

V rámci sedmi klinických studií byly u 2,3 % pacientů hlášeny případy bradykardie a/nebo sinusové bradykardie (srdeční tep méně než 60 bpm) (stupně 1). Tyto případy vyžadovaly snížení dávky nebo přerušeni léčby ceritinibem u 0,2 % pacientů. Žádný z těchto případů nevedl k ukončení léčby ceritinibem. Při současném užívání léčivých přípravků spojených s bradykardií mají být pacienti pečlivě sledováni. Pacienti, u nichž se rozvinula symptomatická bradykardie, mají být kontrolováni podle doporučení v bodech 4.2 a 4.4.

Intersticiální plicní onemocnění/pneumonitida

Závažné život ohrožující nebo fatální intersticiální plicní onemocnění (ILD) / pneumonitida bylo pozorováno u pacientů léčených ceritinibem. V rámci sedmi klinických studií bylo u 2,1 % pacientů léčených ceritinibem hlášeno ILD/pneumonitida jakéhokoli stupně a případy stupně 3 nebo 4 byly hlášeny u 1,2 % pacientů. Tyto případy vyžadovaly snížení dávky nebo přerušení léčby u 1,1 % pacientů a vedly k ukončení léčby u 0,9 % pacientů. Pacienti s plicními příznaky indikujícími ILD / pneumonitidu mají být sledováni. Další potenciální příčiny pneumonitidy mají být vyloučeny (viz body 4.2 a 4.4).

Hyperglykemie

V sedmi klinických studiích byla hlášena hyperglykemie (všechny stupně) u 9,4 % pacientů léčených ceritinibem; případy stupně 3 nebo 4 byly hlášeny u 5,4 % pacientů. Tyto případy vyžadovaly snížení dávky nebo přerušení u 1,4 % pacientů a vedly k ukončení léčby u 0,1 % pacientů. Riziko hyperglykemie bylo vyšší u pacientů s diabetes mellitus a/nebo souběžným užíváním steroidů. Sledování hladin glukózy v séru na lačno se vyžaduje před zahájením léčby ceritinibem a periodicky po zahájení léčby, pokud je klinicky indikováno. Podávání antidiabetik má být zahájeno nebo podle potřeby optimalizováno (viz body 4.2 a 4.4).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#)**

4.9 Předávkování

Nejsou hlášené zkušenosti s předávkováním. Při všech případech předávkování má být zahájena obecná podpůrná léčba.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: cytostatika, inhibitory kinázy anaplastického lymfomu (ALK), ATC kód: L01ED02.

Mechanismus účinku

Ceritinib je perorální, vysoce selektivní a účinný ALK inhibitor. Ceritinib inhibuje autofosforylaci ALK, ALK zprostředkovanou fosforylaci následujících signálních proteinů a proliferaci ALK dependentních nádorových buněk *in vitro* a *in vivo*.

ALK translokace určuje expresi výsledného fúzního proteinu a následnou aberantní ALK signalizaci u nemalobuněčného karcinomu plic. U většiny případů nemalobuněčného karcinomu plic je EML4 translokační partner ALK, což dává vznik fúznímu proteinu EML4-ALK obsahujícímu proteinovou kinázovou doménu fúzovanou ALK na N-terminální část EML4. Ceritinib prokázal účinnost proti aktivitě EML4-ALK na buněčných liniích nemalobuněčného karcinomu plic (H2228), což vedlo k inhibici buněčné proliferace *in vitro* a regresi nádoru u myší a potkanů s nádorovými xenotransplantáty derivovanými z H2228.

Klinická účinnost a bezpečnost

Pokročilý nemalobuněčný karcinom plic pozitivní na kinázu anaplastického lymfomu u dříve neléčených pacientů – randomizovaná klinická studie fáze 3 A2301 (ASCEND-4)

Účinnost a bezpečnost léčby ceritinibem u pacientů s pokročilým nemalobuněčným karcinomem plic pozitivním na kinázu anaplastického lymfomu, kteří dříve nepodstoupili systémovou protinádorovou léčbu (zahrnující ALK inhibitory), s výjimkou neoadjuvantní nebo adjuvantní terapie, byla prokázána v globální multicentrické randomizované otevřené klinické studii A2301 fáze 3.

V poměru 1:1 bylo randomizováno celkem 376 pacientů (stratifikace dána stupněm výkonnosti (performance status), předchozí adjuvantní/neoadjuvantní chemoterapií a přítomností/absencí mozkových metastáz při screeningu), kteří dostávali buď ceritinib (750 mg denně nalačno) nebo chemoterapii (na základě výběru zkoušejícím - pemetrexed [500 mg/m²] + cisplatina [75 mg/m²] nebo karboplatina [AUC 5-6] podáváno každých 21 dnů). Pacienti, kteří ukončili 4 cykly chemoterapie (indukční fáze) bez progresu onemocnění, dostávali následně pemetrexed (500 mg/m²) samotný jako udržovací léčbu každých 21 dnů. Celkem 189 pacientů bylo randomizováno do skupiny s ceritinibem a 187 pacientů do skupiny s chemoterapií.

Medián věku byl 54 let (rozmezí: 22 až 81 let); 78,5 % pacientů bylo do 65 let. Celkem 57,4 % pacientů tvořily ženy. Ve studované populaci bylo 53,7 % bělochů, 42,0 % Asiatů, 1,6 % černochoů a 2,6 % pacientů bylo jiné rasy. Většina pacientů měla adenokarcinom (96,5 %) a šlo o nekuřáky nebo bývalé kuřáky (92,0 %). ECOG performance status byl 0/1/2 u 37,0 %/56,4 %/6,4 % pacientů a 32,2 % mělo na počátku léčby mozkové metastázy. Celkem 59,5 % pacientů s mozkovými metastázami na počátku léčby nepodstoupilo žádnou předchozí radioterapii mozku. Pacienti se symptomatickými metastázami v CNS (centrální nervový systém), kteří byli neurologicky nestabilní nebo vyžadovali vyšší dávku steroidů v období 2 týdnů před screeninem ke zvládnutí symptomů CNS, byli z klinické studie vyřazeni.

Některým pacientům bylo umožněno pokračovat ve studijní léčbě i přes počáteční progresi v případě, že byl podle zkoušejícího pozorován pokračující klinický benefit. Pacienti randomizovaní do skupiny s chemoterapií mohli přejít do ramene s ceritinibem po potvrzené progresi onemocnění podle kritérií RECIST a na základě potvrzení zaslepenou nezávislou hodnotící komisí (BIRC). Z celkového počtu 145 pacientů, kteří ukončili léčbu v rameni s chemoterapií, 105 pacientů (72,4 %) následně dostávalo cytostatickou léčbu ALK inhibitorem, jako první cytostatickou léčbu. Celkem 81 z těchto pacientů bylo léčeno ceritinibem.

Medián doby následného sledování při primární analýze byl 19,7 měsíců (od randomizace do ukončení (cut-off) sběru údajů).

Klinická studie splnila primární cíl tím, že prokázala na základě BIRC statisticky významné zlepšení v přežití bez progresu onemocnění (PFS) (viz tabulka 3 a obrázek 1). Na základě hodnocení zkoušejícím bylo pozorované zlepšení PFS v rameni s ceritinibem shodné napříč různými podskupinami zahrnujícími rozdílný věk, pohlaví, rasu, kuřák/nekuřák, ECOG performance stav a zátěž onemocnění.

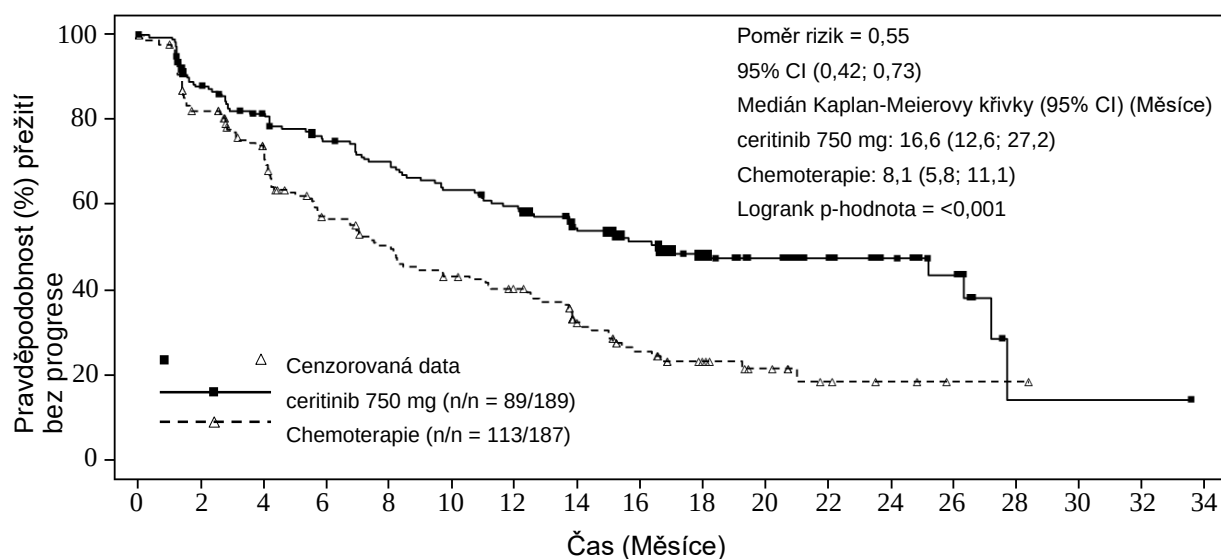
V době primární analýzy údaje o celkovém přežití (OS) nebylo při počtu 107 úmrtí (představuje asi 42,3 % požadovaných případů pro závěrečnou analýzu OS) možné vyhodnotit.

Přehled výsledků účinnosti z klinické studie A2301 je uveden v tabulce 3 a Kaplan-Meierova křivka znázorňující přežití bez progresu onemocnění (PFS) a celkové přežití (OS) je zobrazena na obrázku 1 a obrázku 2.

Tabulka 3 ASCEND-4 (Studie A2301) – Přehled výsledků účinnosti u pacientů s dříve nelečeným pokročilým nemalobuněčným karcinomem plic pozitivním na kinázu anaplastického lymfomu (primární analýza)

	Ceritinib (n=189)	Chemoterapie (n=187)
Přežití bez progresu (podle BIRC)		
Počet příhod, n (%)	89 (47,1)	113 (60,4)
Medián, měsíce ^d (95% CI)	16,6 (12,6; 27,2)	8,1 (5,8; 11,1)
HR (95% CI) ^a	0,55 (0,42; 0,73)	
p-hodnota ^b	<0,001	
Celkové přežití ^c		
Počet příhod, n (%)	48 (25,4)	59 (31,6)
Medián, měsíce ^d (95% CI)	NE (29,3; NE)	26,2 (22,8; NE)
Výskyt OS po 24 měsících ^d , % (95% CI)	70,6 (62,2; 77,5)	58,2 (47,6; 67,5)
HR (95% CI) ^a	0,73 (0,50;1,08)	
p-hodnota ^b	0,056	
Odpověď tumoru (podle BIRC)		
Celkový výskyt odpovědi (95% CI)	72,5% (65,5; 78,7)	26,7% (20,5; 33,7)
Doba trvání odpovědi (podle BIRC)		
Počet respondérů	137	50
Medián, měsíce ^d (95% CI)	23,9 (16,6; NE)	11,1 (7,8; 16,4)
Výskyt přežití bez příhody za 18 měsíců ^d , % (95% CI)	59,0 (49,3; 67,4)	30,4 (14,1; 48,6)
HR=poměr rizik; CI=interval spolehlivosti; BIRC= zaslepená nezávislá hodnotící komise; NE=nehodnotitelné		
^a Podle Coxova regresního modelu proporčních rizik.		
^b Podle stratifikovaného log-rank testu.		
^c Analýza OS nebyla přizpůsobena k přechodu mezi jednotlivými rameny.		
^d Odhad na základě Kaplan-Meierovy křivky.		

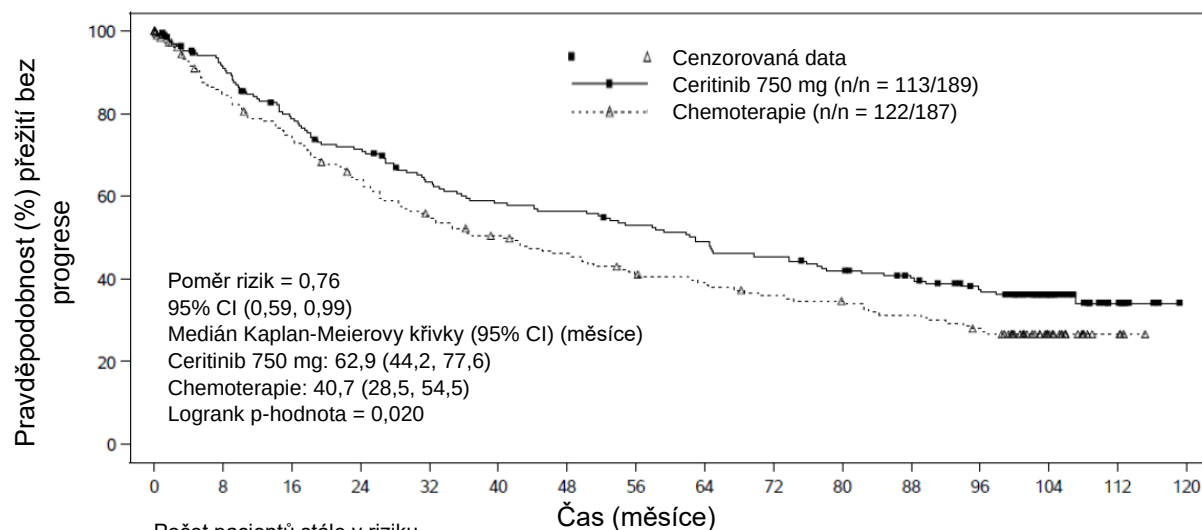
Obrázek 1 ASCEND-4 (Studie A2301) - Kaplan-Meierova křivka znázorňující přežití bez progresce onemocnění na základě hodnocení BIRC (primární analýza)



	Počet pacientů v riziku																	
Čas (Měsíce)	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34
ceritinib 750 mg	189	155	139	125	116	105	98	76	59	43	32	23	16	11	1	1	1	0
Chemoterapie	187	136	114	82	71	60	53	35	24	16	11	5	3	1	1	0	0	0

Při konečné analýze OS zemřelo 113 (59,8 %) pacientů v rameni s ceritinibem a 122 (65,2 %) pacientů v rameni s chemoterapií. Medián OS byl 62,9 měsíců (95% CI: 44,2; 77,6) pro rameno s ceritinibem a 40,7 měsíců (95% CI: 28,5; 54,5) pro rameno s chemoterapií. V rameni s ceritinibem došlo ke statisticky významnému 24% snížení rizika úmrtí ve srovnání s ramenem s chemoterapií (HR 0,76; 95% CI: 0,59; 0,99; $p=0,020$). Došlo k vysoké míře míšení, kdy 61,5 % pacientů v rameni chemoterapie přešlo na léčbu ceritinibem. Navíc pacienti v obou ramenech dostávali další linie cytostatické terapie, včetně dalších inhibitorů ALK, což ovlivnilo výsledek OS.

Obrázek 2 ASCEND-4 (Studie A2301)- Kaplan-Meierův graf celkového přežití podle ramena léčby (konečná analýza OS)



	Počet pacientů stále v riziku																Čas (měsíce)															
Čas (měsíce)	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	
Ceritinib 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	
Chemoterapie	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	

Ve studii A2301 byla u 44 pacientů s měřitelnými mozkovými metastázami na počátku klinického hodnocení a při nejméně jednom dalším radiologickém vyšetření mozku během studie (22 pacientů v rameni s ceritinibem a 22 pacientů v rameni s chemoterapií) hodnocena BIRC neuroradiologem intrakraniální odpověď podle kritérií RECIST 1.1 (tj. až 5 lézí v mozku). Celkový výskyt intrakraniální odpovědi byl vyšší v rameni s ceritinibem (72,7 %, 95% CI: 49,8, 89,3) oproti rameni s chemoterapií (27,3 %, 95% CI: 10,7, 50,2).

Medián přežití bez progresse onemocnění (PFS) na základě hodnocení BIRC podle kritérií RECIST 1.1 byl u obou hodnocených ramen, s metastázami v mozku nebo bez metastáz mozku, delší v rameni s ceritinibem oproti rameni s chemoterapií. Medián PFS u pacientů s mozkovými metastázami byl 10,7 měsíců (95% CI: 8,1, 16,4) v rameni s ceritinibem oproti 6,7 měsícům (95% CI: 4,1, 10,6) v rameni s chemoterapií s HR 0,70 (95% CI: 0,44, 1,12). Medián PFS u pacientů bez mozkových metastáz byl 26,3 měsíců (95% CI: 15,4, 27,7) v rameni s ceritinibem oproti 8,3 měsícům (95% CI: 6,0, 13,7) v rameni s chemoterapií s HR 0,48 (95% CI: 0,33, 0,69).

Pokročilý nemalobuněčný karcinom plic pozitivní na kinázu anaplastického lymfomu u dříve léčených pacientů - randomizovaná klinická studie fáze 3 A2303 (ASCEND-5)

Účinnost a bezpečnost léčby ceritinibem u pacientů s pokročilým nemalobuněčným karcinomem plic pozitivním na kinázu anaplastického lymfomu, kteří byli dříve léčeni krizotinibem, byla prokázána v globální multicentrické randomizované otevřené klinické studii A2303 fáze 3.

Do klinické studie bylo zařazeno celkem 231 pacientů s pokročilým nemalobuněčným karcinomem plic pozitivním na kinázu anaplastického lymfomu, kteří byli dříve léčeni krizotinibem a chemoterapií (jeden nebo dva léčebné režimy zahrnující platinový dublet). Do ramene s ceritinibem bylo randomizováno 115 pacientů a do ramene s chemoterapií bylo randomizováno 116 pacientů (pemetrexed nebo docetaxel). Docetaxelem bylo léčeno 73 pacientů, 40 pacientů dostávalo pemetrexed. Celkem 115 pacientů bylo zařazeno do ramene s ceritinibem v dávce 750 mg jednou denně nalačno. Medián věku byl 54,0 let (rozmezí: 28 až 84 let); 77,1 % pacientů bylo mladších 65 let. Celkem 55,8 % pacientů tvořily ženy. Ve studované populaci bylo 64,5 % bělochů, 29,4 % Asiatů, 0,4 % černochů a 2,6 % pacientů bylo jiné rasy. Většina pacientů měla adenokarcinom (97,0 %) a šlo o nekuřáky nebo bývalé kuřáky (96,1 %). ECOG performance stav byl 0/1/2 u 46,3 %/47,6 %/6,1 % pacientů a 58,0 % mělo na počátku léčby mozkové metastázy. Všichni pacienti byli dříve léčeni krizotinibem. Všichni až na jednoho pacienta byli dříve léčeni chemoterapií (zahrnující platinový dublet) pro pokročilé onemocnění; 11,3 % pacientů v rameni s ceritinibem a 12,1 % pacientů v rameni s chemoterapií bylo léčeno dvěma předchozími chemoterapeutickými režimy kvůli pokročilému onemocnění.

Pacientům bylo umožněno pokračovat ve studijní léčbě i přes počáteční progresi v případě, že byl podle zkoušejícího pozorován pokračující klinický benefit. Pacienti randomizovaní do ramene s chemoterapií mohli přejít do ramene s ceritinibem po potvrzené progresi onemocnění definované podle kritérií RECIST a na základě potvrzení zaslepenou nezávislou hodnotící komisí (BIRC).

Medián doby sledování v rámci primární analýzy dat byl 16,5 měsíců (od randomizace do ukončení (cut-off) sběru údajů).

Klinická studie splnila svůj primární cíl tím, že prokázala na základě BIRC statisticky významné zlepšení v přežití bez progresse onemocnění (PFS) s odhadovaným snížením rizika o 51 % v rameni s ceritinibem oproti rameni s chemoterapií (viz tabulka 4 a obrázek 3). Pozorované zlepšení PFS v rameni s ceritinibem bylo shodné napříč různými podskupinami zahrnujícími rozdílný věk, pohlaví, rasu, kuřák/nekuřák, ECOG performance stav a přítomnost mozkových metastáz nebo předchozí odpověď na krizotinib. Zlepšení PFS bylo dále podpořeno na základě hodnocení zkoušejícím a na základě hodnocení výskytu objektivní odpovědi a výskytu kontroly choroby (DCR).

Hodnocení celkového přežití v rámci primární analýzy dat nebylo při počtu 48 případů (41,7 %) v rameni s ceritinibem a 50 případů (43,1 %) v rameni s chemoterapií, což představuje asi 50 % požadovaných případů pro závěrečnou analýzu OS, zatím provedeno. Navíc 81 pacientů (69,8 %) v rameni s chemoterapií dostávalo následně ceritinib jako první cytostatickou léčbu po ukončení studijní léčby.

Přehled výsledků účinnosti z klinické studie A2303 je uveden v tabulce 4 a Kaplan-Meierova křivka znázorňující přežití bez progresu onemocnění a celkové přežití (OS) je zobrazena na obrázku 3 a obrázku 4.

Tabulka 4 ASCEND-5 (Studie A2303) – Přehled výsledků účinnosti u pacientů s dříve léčeným metastazujícím/pokročilým nemalobuněčným karcinomem plic pozitivním na kinázu anaplastického lymfomu (primární analýza dat)

	Ceritinib (n=115)	Chemoterapie (n=116)
Doba trvání následného sledování	16,5	
Medián (měsíce) (min – max)	(2,8 – 30,9)	
Přežití bez progresu (podle BIRC)		
Počet příhod, n (%)	83 (72,2 %)	89 (76,7 %)
Medián, měsíce (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-hodnota ^b	<0,001	
Celkové přežití ^c		
Počet příhod, n (%)	48 (41,7 %)	50 (43,1 %)
Medián, měsíce (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-hodnota ^b	0,496	
Odpověď tumoru (podle BIRC)		
Celkový výskyt odpovědi (95% CI)	39,1 % (30,2; 48,7)	6,9 % (3,0; 13,1)
Doba trvání odpovědi (podle BIRC)		
Počet respondérů	45	8
Medián, měsíce ^d (95% CI)	6,9 (5,4; 8,9)	8,3 (3,5; NE)
Pravděpodobnost přežití bez příhody v 9 měsících ^d (95% CI)	31,5 % (16,7 %, 47,3 %)	45,7 % (6,9 %, 79,5 %)

HR=poměr rizik; CI=interval spolehlivosti; BIRC= zaslepená nezávislá hodnotící komise; NE=nehodnotitelné

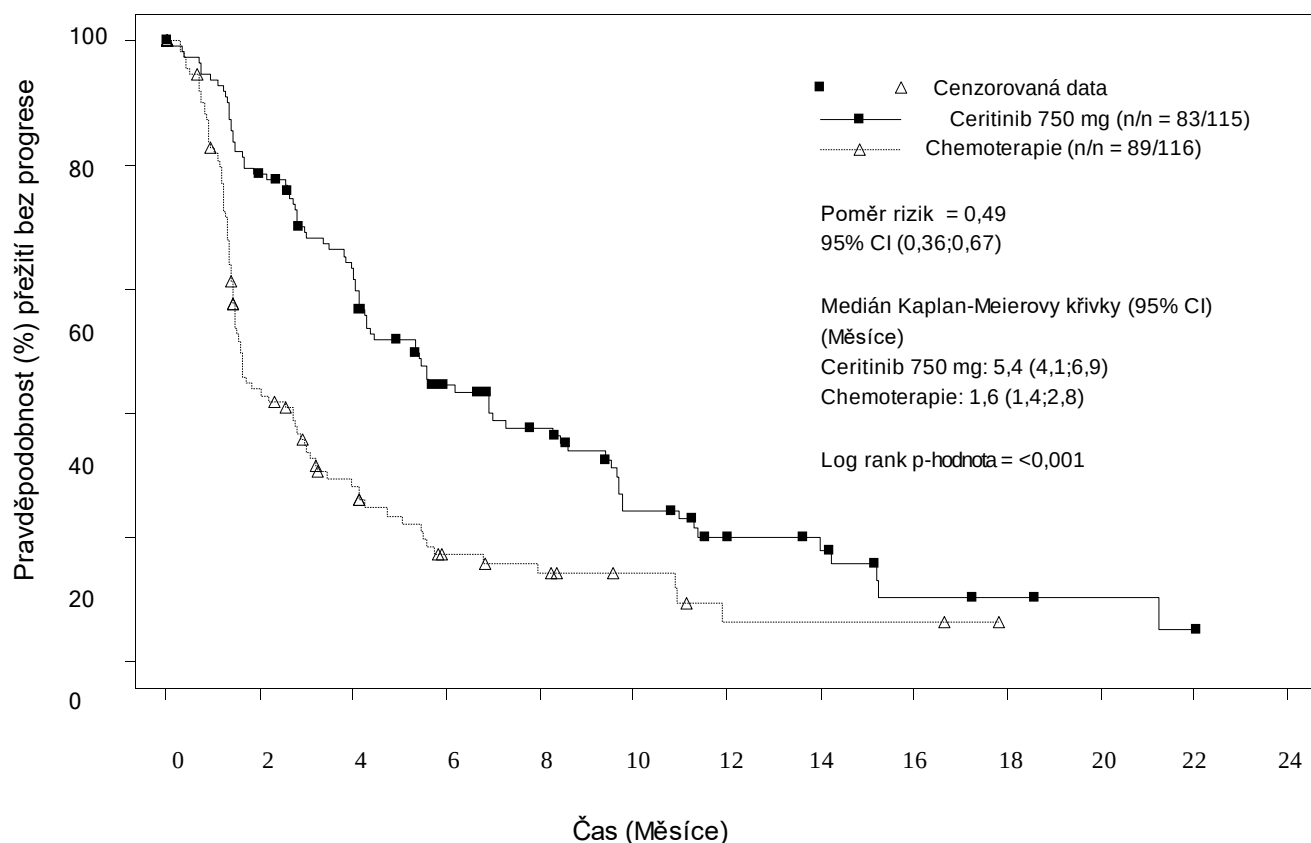
^a Podle Coxova regresního modelu proporčních rizik.

^b Podle stratifikovaného log-rank testu.

^c Analýza OS nebyla přizpůsobena k přechodu mezi jednotlivými rameny.

^d Odhad na základě Kaplan-Meierovy křivky.

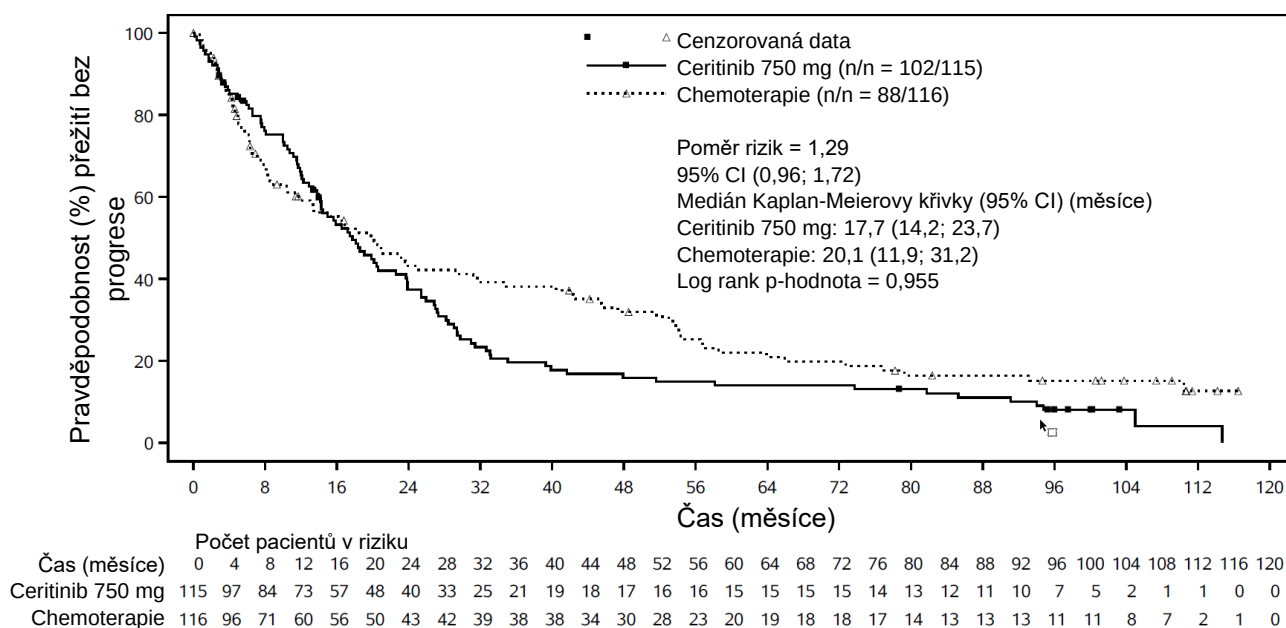
Obrázek 3 ASCEND-5 (Studie A2303) – Kaplan-Meierův graf přežití bez progresce onemocnění na základě hodnocení BIRC (primární analýza dat)



Čas (Měsíce)	Počet pacientů v riziku												
	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24
Ceritinib 750 mg	115	87	68	40	31	18	12	9	4	3	2	1	0
Chemoterapie	116	45	26	12	9	6	2	2	2	0	0	0	0

Při konečné analýze OS, s mediánem doby sledování 110 měsíců, zemřelo 102 (88,7 %) pacientů v rameni s ceritinibem a 88 (75,9 %) pacientů v rameni s chemoterapií. Medián OS byl 17,7 měsíců (95% CI: 14,2; 23,7) v rameni s ceritinibem a 20,1 měsíců (95% CI: 11,9; 31,2) v rameni s chemoterapií. Mezi oběma léčebnými rameny nebyl žádný statisticky významný rozdíl v OS (HR= 1,29; 95% CI: 0,96; 1,72; p=0,955). Došlo k vysoké míře časného zkřížení, kdy 88 (76 %) pacientů v rameni chemoterapie přešlo na léčbu ceritinibem. Navíc pacienti v obou ramenech dostávali další linie cytostatické terapie, včetně dalších inhibitorů ALK. Celkově byly zkřížené terapie a terapie další linie hlavním matoucím faktorem, který mohl snížit jakýkoli potenciální rozdíl v OS mezi léčebnými rameny.

Obrázek 4 ASCEND-5 (Studie A2303) – Kaplan-Meierův graf celkového přežití podle ramen léčby (konečná analýza OS)



Ve studii A2303 byla u 133 pacientů s mozkovými metastázami na počátku klinického hodnocení (66 pacientů v rameni s ceritinibem a 67 pacientů v rameni s chemoterapií) hodnocena BIRC neuroradiologem intrakraniální odpověď (podle kritérií RECIST 1.1 (tj. až 5 lézí v mozku)). Celkový výskyt intrakraniální odpovědi u pacientů s měřitelnými mozkovými metastázami na počátku klinického hodnocení a při nejméně jednom dalším vyšetření během studie, byl vyšší v rameni s ceritinibem (35,3 %, 95% CI: 14,2, 61,7) oproti rameni s chemoterapií (5,0 %, 95% CI: 0,1, 24,9). Medián přežití bez progrese onemocnění na základě hodnocení BIRC podle kritérií RECIST 1.1 byl u obou hodnocených podskupin s metastázami v mozku nebo bez nich delší v rameni s ceritinibem oproti rameni s chemoterapií. Medián PFS u pacientů s mozkovými metastázami byl 4,4 měsíce (95% CI: 3,4, 6,2) v rameni s ceritinibem oproti 1,5 měsíci (95% CI: 1,3, 1,8) v rameni s chemoterapií s HR 0,54 (95% CI: 0,36, 0,80). Medián PFS u pacientů bez mozkových metastáz byl 8,3 měsíců (95% CI: 4,1, 14,0) v rameni s ceritinibem oproti 2,8 měsícům (95% CI: 1,4, 4,1) v rameni s chemoterapií s HR 0,41 (95% CI: 0,24, 0,69).

Klinická studie A2112 (ASCEND-8) zabývající se optimalizací dávky

Účinnost ceritinibu v dávce 450 mg s jídlem byla hodnocena v multicentrické, otevřené klinické studii A2112 (ASCEND-8) zabývající se optimalizací dávky. Celkem 147 pacientů s dříve neléčeným pokročilým nebo metastazujícím ALK pozitivním nemalobuněčným karcinomem plic bylo randomizováno do ramene s ceritinibem v dávce 450 mg jednou denně s jídlem (n=73), nebo do ramene s ceritinibem v dávce 750 mg jednou denně nalačno (n=74). Na základě hodnocení BIRC podle kritérií RECIST 1.1 byl ORR klíčovým sekundárním cílovým parametrem účinnosti.

Charakteristika populace pacientů, s dříve neléčeným lokálně pokročilým nebo metastazujícím ALK pozitivním nemalobuněčným karcinomem plic, zahrnující obě ramena s dávkou 450 mg podanou s jídlem (n=73) a s dávkou 750 mg podanou nalačno (n=74): průměrný věk 54,3 a 51,3 let, věk nižší 65 let (78,1 % a 83,8 %), ženy (56,2 % a 47,3 %), běloši (49,3 % a 54,1 %), Asiaté (39,7 % a 35,1 %), nekuřáci nebo příležitostní kuřáci (90,4 % a 95,9 %), WHO performance stav 0 nebo 1 (91,7 % a 91,9 %), pacienti s histologií adenokarcinomu (98,6 % a 93,2 %) a mozkové metastázy (32,9 % a 28,4 %).

Přehled výsledků účinnosti z klinické studie ASCEND-8 je uveden v tabulce 5 níže.

Tabulka 5 ASCEND-8 (Klinická studie A2112) – Přehled výsledků účinnosti u pacientů s dříve neléčeným pokročilým nebo metastatickým ALK pozitivním nemalobuněčným karcinomem plic podle BIRC

Parametr účinnosti	Ceritinib 450 mg s jídlem (n=73)	Ceritinib 750 mg nalačno (n=74)
Výskyt objektivní odpovědi (ORR: CR+PR), n (%) (95% CI) ^a	57 (78,1) (66,9; 86,9)	56 (75,7) (64,3; 84,9)
CI: Interval spolehlivosti Kompletní odpověď (CR), Částečná odpověď (PR) potvrzeno opakovaným hodnocením provedeným nejdříve 4 týdny po splnění kritérií pro odpověď Výskyt objektivní odpovědi byl stanoven podle kritérií RECIST 1.1 na základě hodnocení BIRC ^a Binominální přesný 95% interval spolehlivosti		

Jednoramenné klinické studie X2101 a A2201

Použití ceritinibu při léčbě pacientů s ALK pozitivním nemalobuněčným karcinomem plic dříve léčených ALK inhibítorem bylo hodnoceno ve dvou globálních, multicentrických, otevřených, jednoramenných studiích fáze 1/2 (Studie X2101 a Studie A2201).

Ve studii X2101 bylo léčeno celkem 246 pacientů s ALK pozitivním nemalobuněčným karcinomem plic, přičemž byli léčeni ceritinibem v dávce 750 mg jednou denně nalačno: 163 pacientů s předchozí léčbou ALK inhibítorem a 83 dosud neléčených ALK inhibítorem. U 163 pacientů s ALK pozitivním nemalobuněčným karcinomem plic dříve léčeným ALK inhibítorem byl medián věku 52 let (rozmezí: 24-80 let); 86,5 % pacientů bylo mladších než 65 let a 54 % pacientů tvořily ženy. Většinu pacientů tvořili běloši (66,3 %) nebo Asiaté (28,8 %). Celkem 93,3 % pacientů mělo adenokarcinom a v 96,9 % šlo o nekuřáky nebo bývalé kuřáky. Všichni pacienti byli před zařazením do studie léčeni nejméně jedním režimem léčby a 84,0 % dvěma nebo více režimy.

Do studie A2201 bylo zahrnuto 140 pacientů, kteří byli předtím léčeni 1-3 liniemi cytotoxické chemoterapie následované léčbou krizotinibem a kteří poté progredovali na krizotinibu. Medián věku byl 51 let (rozmezí: 29-80 let); 87,1 % pacientů bylo mladších než 65 let a 50,0 % pacientů tvořily ženy. Většinu pacientů tvořili běloši (60,0 %) nebo Asiaté (37,9 %). Celkem 92,1 % pacientů mělo adenokarcinom.

Hlavní údaje o účinnosti pro obě studie jsou shrnuty v tabulce 6. Data o konečném celkovém přežití jsou uvedena pro studii A2201. V době vyhodnocení studie X2101 nebyla data o celkovém přežití ještě zralá.

Tabulka 6 ALK pozitivní nemalobuněčný karcinom plic - přehled výsledků účinnosti ze studií X2101 a A2201

	Studie X2101 ceritinib 750 mg n=163	Studie A2201 ceritinib 750 mg n=140
Délka sledování	10,2	14,1
Medián (měsíce) (min – max)	(0,1 – 24,1)	(0,1 – 35,5)
Celková míra odpovědi (CR + PR)		
Hodnocení investigátorem (95% CI)	56,4% (48,5; 64,2)	40,7 % (32,5; 49,3)
Hodnocení BIRC (95% CI)	46,0 % (38,2; 54,0)	35,7 % (27,8; 44,2)
Trvání odpovědi*		
Hodnocení investigátorem (měsíce, 95% CI)	8,3 (6,8; 9,7)	10,6 (7,4; 14,7)
Hodnocení BIRC (měsíce, 95% CI)	8,8 (6,0; 13,1)	12,9 (9,3; 18,4)
Přežití bez progresu		
Hodnocení investigátorem (měsíce, 95% CI)	6,9 (5,6; 8,7)	5,8 (5,4; 7,6)
Hodnocení BIRC (měsíce, 95% CI)	7,0 (5,7; 8,7)	7,4 (5,6; 10,9)
Celkové přežití (měsíce, 95 % CI)	16,7 (14,8; NE)	15,6 (13,6; 24,2)
NE = nehodnotitelné		
Studie X2101: Odpověď vyhodnocena pomocí RECIST 1.0		
Studie A2201: Odpověď vyhodnocena pomocí RECIST 1.1		
*Zahrnuje pouze pacienty s potvrzenou CR, PR		

Ve studiích X2101 a A2201 byly metastázy v mozku pozorovány u 60,1 % respektive 71,4 % pacientů. ORR, DOR a PFS (vyhodnocené BIRC) u pacientů s metastázami v mozku ve výchozím stavu se nelišily od dat hlášených pro celkovou populaci v těchto studiích.

Histologie non-adenokarcinomu

O pacientech s ALK pozitivním nemalobuněčným karcinomem plic s histologií non-adenokarcinomu jsou dostupné omezené informace.

Starší pacienti

O starších pacientech jsou dostupné omezené informace. U pacientů nad 85 let nejsou k dispozici žádná data o účinnosti.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s ceritinibem u všech podskupin pediatrické populace s plicním karcinomem (malobuněčný a nemalobuněčný karcinom) (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Maximální koncentrace ceritinibu v plazmě ($C_{\max}$) jsou dosaženy přibližně 4 až 6 hodin po jednodávkovém perorálním podání pacientům. Perorální absorpce byla odhadnuta na ≥ 25 % na základě procentní hodnoty metabolitů ve stolici. Absolutní biologická dostupnost ceritinibu nebyla stanovena.

Systémová expozice ceritinibu byla vyšší při podání s jídlem. Hodnoty AUC_{inf} ceritinibu u zdravých jedinců při podání jedné dávky (tableta) 750 mg ceritinibu byly přibližně o 39 % vyšší a $C_{\max}$ přibližně o 42 % vyšší při podání s jídlem s nízkým obsahem tuků (přibližně 330 kilokalorií a 9 gramů tuku), hodnoty AUC_{inf} ceritinibu byly přibližně o 64 % vyšší a $C_{\max}$ přibližně o 58 % vyšší při podání s jídlem s vysokým obsahem tuků (přibližně 1 000 kilokalorií a 58 gramů tuku) oproti podání dávky nalačno.

V klinické studii A2112 (ASCEND-8) zabývající se optimalizací dávky byli porovnání pacienti užívající ceritinib v dávce 450 mg nebo v dávce 600 mg jednou denně s jídlem (obsahující přibližně 100 až 500 kilokalorií a 1,5 až 15 gramů tuku) oproti pacientům užívajících dávku 750 mg jednou denně nalačno (původně dohodnutá dávka a režim užívání), přičemž nebyly pozorovány žádné klinicky významné rozdíly v expozici ceritinibu v rovnovážném stavu v rameni s dávkou 450 mg užívanou spolu s jídlem ($n=36$) ve srovnání se skupinou užívající dávku 750 mg nalačno ($n=31$), pouze s malým zvýšením AUC v rovnovážném stavu (90% CI) o 4 % (-13 %, 24 %) a $C_{\max}$ (90% CI) o 3 % (-14 %, 22 %). Naopak u skupiny pacientů užívajících dávku 600 mg spolu s jídlem ($n=30$) se v porovnání s pacienty s dávkou 750 mg nalačno zvýšilo AUC v rovnovážném stavu (90% CI) o 24 % (3 %, 49 %) a $C_{\max}$ (90% CI) o 25 % (4 %, 49 %). Maximální doporučená dávka ceritinibu je 450 mg perorálně jednou denně s jídlem (viz bod 4.2).

Po jednorázovém perorálním podání ceritinibu pacientům vzrůstala plasmatická expozice ceritinibu, reprezentovaná $C_{\max}$ a AUC_{last} , proporcčně dávce v rozpětí nad 50 mg do 750 mg nalačno. V rozporu s údaji z podání jednotlivé dávky se zdálo, že se koncentrace před dávkou ($C_{\min}$) po opakovaném denním podávání zvyšovaly vyšším než úměrným způsobem.

Distribuce

Ceritinib se váže na proteiny v lidské plazmě *in vitro* přibližně z 97 %, od 50 ng/ml do 10 000 ng/ml na koncentraci nezávislým způsobem. Ceritinib se také mírně preferenčně váže na erytrocyty ve srovnání s plazmou s průměrným *in vitro* poměrem krev/plazma 1,35. *In vitro* studie naznačují, že ceritinib je substrát P-glykoproteinu (P-gp), ale nikoli proteinu rezistence u rakoviny prsu (BCRP) nebo proteinu mnohočetné lékové rezistence 2 (MRP2). *In vitro* zřejmá pasivní permeabilita ceritinibu byla určena jako nízká.

U potkanů prochází ceritinib neporušenou hematoencefalickou bariérou s poměrem expozic (AUC_{inf}) mozek-krev přibližně 15 %. Údaje o poměru expozic mozek-krev u člověka nejsou k dispozici.

Biotransformace

In vitro studie prokázaly, že CYP3A byl hlavním enzymem zapojeným do metabolické clearance ceritinibu.

Po jednorázovém perorálním podání radioaktivně značené dávky 750 mg ceritinibu nalačno byl ceritinib hlavní cirkulující složkou v lidské plazmě. Bylo zjištěno celkem 11 metabolitů cirkulujících v plazmě v nízkých hladinách s průměrným příspěvkem k radioaktivitě $AUC \leq 2,3$ % pro každý metabolit. Hlavní biotransformační dráhy identifikované u zdravých subjektů byly monoxygenace, O-dealkylace a N-formylace. Sekundární biotransformační dráhy zahrnující primární produkty biotransformace zahrnovaly glukuronidaci a dehydrogenaci. Také bylo pozorováno doplnění thiolové skupiny do O-dealkylovaného ceritinibu.

Eliminace

Po podání jednorázových dávek ceritinibu nalačno v rozpětí nad 400 mg až 750 mg činil u pacientů geometrický průměr plazmatického terminálního poločasu ($T_{1/2}$) ceritinibu 31 až 41 hodin. Denní perorální podávání ceritinibu vedlo k dosažení ustáleného stavu po přibližně 15 dnech, který poté zůstal stabilní s geometrickým průměrem akumulčního poměru 6,2 po 3 týdnech denního podávání. Geometrický průměr clearance (Cl/F) ceritinibu byl nižší v ustáleném stavu (33,2 litrů/hodinu) po perorálním podávání dávky 750 mg denně, než po podání jednorázové perorální dávky 750 mg (88,5 litrů/hodinu), což dokládá nelineární farmakokinetiku ceritinibu v čase.

Ceritinib a jeho metabolity se primárně vylučují stolicí. Záchyt nezměněného ceritinibu ve stolici tvoří průměrně 68 % perorální dávky. Pouze 1,3 % podané perorální dávky je vyloučeno močí.

Zvláštní populace

Porucha funkce jater

Vliv poruchy funkce jater na farmakokinetiku jednorázově podané dávky ceritinibu (750 mg nalačno) byl hodnocen u jedinců s lehkou (Child-Pugh třída A, n=8), středně těžkou (Child-Pugh třída B, n=7) nebo těžkou (Child-Pugh třída C; n=7) poruchou funkce jater a dále u 8 zdravých dobrovolníků s normální funkcí jater. Geometrický průměr AUC_{inf} (nevázaný AUC_{inf}) ceritinibu byl u pacientů s lehkou a středně těžkou poruchou funkce jater zvýšen o 18 % (35 %) oproti 2 % (22 %) u osob s normální funkcí jater.

Geometrický průměr AUC_{inf} (nevázaný AUC_{inf}) ceritinibu byl u pacientů s těžkou poruchou funkce jater zvýšen o 66 % (108 %) ve srovnání s osobami s normální funkcí jater (viz bod 4.2). Nebyla provedena specializovaná studie v ustáleném stavu u pacientů s poruchou jaterních funkcí.

Porucha funkce ledvin

Nebyla provedena specializovaná studie u pacientů s poruchou funkce ledvin. Na základě dostupných údajů je možnost vylučování ceritinibu ledvinami zanedbatelná (1,3 % jednorázové perorálně podávané dávky).

Na základě populační analýzy farmakokinetiky 345 pacientů s lehkou poruchou funkce ledvin (Cl_{cr} 60 až <90 ml/min), 82 pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin (Cl_{cr} 30 až <60 ml/min) a 546 pacientů s normální funkcí ledvin (≥ 90 ml/min) bylo pozorována podobná expozice ceritinibu u pacientů s lehkou a středně těžkou poruchou funkce ledvin a normální funkcí ledvin, což dokládá, že u pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin není úprava dávky nutná. Pacienti s těžkou poruchou funkce ledvin (Cl_{cr} <30 ml/min) nebyli do klinických studií s ceritinibem zařazeni (viz bod 4.2).

Vliv věku, pohlaví a rasy

Analýzy populační farmakokinetiky prokázaly, že věk, pohlaví a rasa nemají klinicky významný vliv na expozici ceritinibu.

Elektrofyzilogie srdce

Potenciál prodloužení QT intervalu ceritinibem byl vyhodnocen v sedmi klinických studiích s ceritinibem. Za účelem vyhodnocení vlivu ceritinibu na QT interval byly získány seriové EKG po podání jednorázové dávky a v ustáleném stavu u 925 pacientů léčených ceritinibem v dávce 750 mg jednou denně nalačno. Kategorická odchylková analýza EKG dat prokázala nové prodloužení QTc intervalu delší než 500 ms u dvanácti pacientů (1,3 %). U 58 pacientů (6,3 %) došlo k prodloužení QTc intervalu od výchozího stavu o více než 60 ms. Analýza zahrnující QTc data při průměrných koncentracích v rovnovážném stavu ze studie A2301 prokázala, že byla horní hranice oboustranného 90% CI pro zvýšení QTc z výchozího stavu 15,3 ms při dávce 750 mg ceritinibu nalačno. Farmakokinetická analýza naznačila závislost prodloužení QTc intervalu na koncentraci (viz bod 4.4).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Bezpečnostní farmakologické studie prokázaly, že ceritinib pravděpodobně neovlivňuje vitální funkce respiračního a centrálního nervového systému. *In vitro* údaje ukazují, že IC50 pro inhibiční účinek ceritinibu v hERG draslíkovém kanálu byl 0,4 mikromolu. *In vivo* telemetrická studie u opic prokázala mírné prodloužení QT intervalu u 1 ze 4 zvířat po podání nejvyšší dávky ceritinibu. EKG studie u opic po 4týdenním až 13týdenním podávání ceritinibu neprokázala prodloužení QT intervalu nebo abnormální výsledky EKG.

Mikronukleový test v buňkách TK6 byl pozitivní. Nebyly pozorovány žádné příznaky mutagenity nebo klastogenity v *in vitro* a *in vivo* studiích genotoxicity s ceritinibem. Proto není u člověka očekáváno genotoxické riziko.

Studie kancerogenity s ceritinibem nebyly provedeny.

Reprodukční toxikologické studie (např. studie embryofetálního vývoje) u březích samic potkanů a králíků neprokázaly fetotoxicitu nebo teratogenitu po podávání ceritinibu během organogeneze; nicméně mateřská plazmatická expozice byla nižší než při doporučené dávce pro člověka. Formální neklinické studie potenciálních účinků ceritinibu na fertilitu nebyly provedeny.

Hlavní toxicitou spojenou s podáváním ceritinibu potkanům a opicím byly záněty extrahepatálních žlučovýchodů doprovázené zvýšeným počtem neutrofilů v periferní krvi. Při vyšších dávkách došlo k rozšíření smíšených buněčných/neutrofilních zánětů v extrahepatálních žlučovodech do pankreatu a/nebo duodena. Gastrointestinální toxicita byla pozorovaná u obou druhů a projevila se ztrátou tělesné hmotnosti, sníženým příjmem potravy, zvracením (opice), průjmem a (při vyšších dávkách) histopatologickými lézemi, které zahrnují eroze, mukózní zánět a pěnové makrofágy v duodenálních kryptách a submukóze. Při expozicích, které se blíží klinickým expozicím při doporučené dávce pro člověka, došlo u obou druhů také k poškození jater, což zahrnovalo minimální zvýšení hladin jaterních transamináz u malého množství zvířat a vakuolizaci vnitřního epitelu žlučového. Alveolární pěnové makrofágy (potvrzená fosfolipidóza) byly pozorovány v plicích potkanů (ne u opic) a lymfatické uzliny potkanů a opic obsahovaly agregáty makrofágů. Účinky na cílových orgánech vykazovaly částečné až celkové zotavení.

Účinky na štítnou žlázu byly pozorovány u potkanů (mírné zvýšení tyreotropního hormonu a trijodotyronin/tyroxin T3/T4 koncentrací bez mikroskopického korelátu) a opic (deplece koloidů u samců ve 4týdenní studii, jedna opice s vysokou dávkou s difúzní folikulární buněčnou hyperplazií a zvýšením hladiny tyreotropního hormonu v 13týdenní studii). Protože byly tyto neklinické účinky mírné, variabilní a nekonzistentní, vztah mezi ceritinibem a změnami štítné žlázy u zvířat není jasný.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Mikrokryсталická celulóza
Částečně substituovaná hyprolóza
Povidon
Sodná sůl kroskarmelózy
Magnesium-stearát
Koloidní bezvodý oxid křemičitý

Potahová vrstva

Hypromelóza
Oxid titaničitý (E 171)
Makrogol
Mastek
Hlinitý lak indigokarmínu (E 132)

6.2 Inkompatability

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

PVC/PCTFE (polyvinylchlorid/polychlorotrifluoretylen) – Al blistry obsahující 21 potahovaných tablet.

Balení obsahující 84 potahovaných tablet (4 blistry v balení).

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/15/999/004

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 6. května 2015

Datum posledního prodloužení registrace: 16. února 2022

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ
POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobců odpovědných za propouštění šarží

150 mg tvrdé tobolky

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

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Norimberk
Německo

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Norimberk
Německo

150 mg potahované tablety

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovškova ulica 57
1000 Ljubljana
Slovinsko

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Norimberk
Německo

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Norimberk
Německo

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**KRABÍČKA JEDNOTLIVÉHO BALENÍ OBSAHUJÍCÍ 40 NEBO 90 TVRDÝCH TOBOLEK****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Zykadia 150 mg tvrdé tobolky
ceritinibum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tvrdá tobolka obsahuje ceritinibum 150 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

Tvrdá tobolka

40 tvrdých tobolek
90 tvrdých tobolek

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/15/999/002

EU/1/15/999/003

EU/1/15/999/005

40 tvrdých tobolek (PVC/PCTFE/Al)

90 tvrdých tobolek (PVC/PCTFE/Al)

90 tvrdých tobolek (PVC/PE/PVDC/Al)

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Zykadia 150 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ KRABÍČKA BALENÍ (VČETNĚ BLUE BOXU) OBSAHUJÍCÍ 150 (3 BALENÍ PO 50) TVRDÝCH TOBOLEK

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Zykadia 150 mg tvrdé tobolky
ceritinibum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tvrdá tobolka obsahuje ceritinibum 150 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

Tvrdá tobolka

150 (3 balení po 50) tvrdých tobolek.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/15/999/001

150 (3 balení po 50) tvrdých tobolek (PVC/PCTFE/Al)

EU/1/15/999/006

150 (3 balení po 50) tvrdých tobolek (PVC/PE/PVDC/Al)

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Zykadia 150 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**VNITŘNÍ KRABÍČKA BALENÍ (BEZ BLUE BOXU) OBSAHUJÍCÍ 50 TVRDÝCH TOBOLEK****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Zykadia 150 mg tvrdé tobolky
ceritinibum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tvrdá tobolka obsahuje ceritinibum 150 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

Tvrdá tobolka

50 tvrdých tobolek. Nelze prodávat samostatně.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/15/999/001

150 (3 balení po 50) tvrdých tobolek (PVC/PCTFE/Al)

EU/1/15/999/006

150 (3 balení po 50) tvrdých tobolek (PVC/PE/PVDC/Al)

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Zykadia 150 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**BLISTRY****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Zykadia 150 mg tvrdé tobolky
ceritinibum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Novartis Europharm Limited

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**KRABÍČKA****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Zykadia 150 mg potahované tablety
ceritinibum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje ceritinibum 150 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

Potahovaná tableta

84 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/15/999/004

84 potahovaných tablet

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Zykadia 150 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**BLISTRY****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Zykadia 150 mg tablety
ceritinibum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Novartis Europharm Limited

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

Zykadia 150 mg tvrdé tobolky ceritinibum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Zykadia a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Zykadia užívat
3. Jak se přípravek Zykadia užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Zykadia uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Zykadia a k čemu se používá

Co je přípravek Zykadia

Přípravek Zykadia je protinádorový lék obsahující léčivou látku ceritinib. Používá se k léčbě dospělých pacientů s pokročilými stadii formy karcinomu plic, který se nazývá nemalobuněčný karcinom plic (anglická zkratka je NSCLC). Zykadia se podává pouze pacientům, jejichž onemocnění je způsobené poškozením genu zvaného ALK (kináza anaplastického lymfomu).

Jak přípravek Zykadia působí

U pacientů s poškozením ALK se tvoří abnormální bílkovina, která stimuluje růst nádorových buněk. Přípravek Zykadia blokuje účinek této abnormální bílkoviny, a proto zpomaluje růst a šíření nemalobuněčného karcinomu plic.

Jestliže máte jakékoli dotazy týkající se působení přípravku Zykadia nebo důvodu, proč Vám byl předepsán, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Zykadia užívat

Neužívejte přípravek Zykadia

- Jestliže jste alergický(á) na ceritinib nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku Zykadia se poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem:

- Pokud máte potíže s játry.
- Pokud máte plicní nebo dýchací potíže.
- Pokud máte problémy se srdcem, včetně zpomaleného srdečního tepu, nebo pokud výsledky elektrokardiogramu (EKG) prokázaly, že máte abnormalitu elektrické aktivity srdce, která se nazývá prodloužení QT intervalu.
- Pokud máte diabetes (cukrovka, vysoká hladina cukru v krvi).
- Pokud máte potíže se slinivkou břišní.

- Pokud v současné době užíváte steroidy.

Okamžitě informujte svého lékaře nebo lékárníka, pokud se u Vás během léčby přípravkem Zykadia objeví některý z následujících příznaků:

- únava, svědění kůže, zežloutnutí kůže nebo očního bělma, pocit na zvracení (nevolnost) nebo zvracení, snížená chuť k jídlu, bolest pravé strany břicha, tmavá nebo hnědá moč, krvácení nebo snadná tvorba podlitin. Může se jednat o příznaky jaterních potíží.
- Nově vzniklý nebo zhoršující se kašel s vykašláváním hlenu nebo bez hlenu, horečka, bolest na hrudi, potíže s dýcháním nebo dušnost. Může se jednat o příznaky plicních potíží.
- Bolest nebo nepříjemné pocity na hrudi, změny srdečního tepu (rychlý nebo pomalý), točení hlavy, mdloby, závratě, zmodrání rtů, dušnost, otok dolních končetin nebo kůže. Může se jednat o příznaky problémů se srdcem.
- Silný průjem, pocit na zvracení nebo zvracení. Jedná se o příznaky zažívacích problémů.
- Silná žízeň nebo častější močení. Může se jednat o příznaky vyšší hladiny cukru v krvi.

Lékař Vám může upravit, dočasně zastavit nebo zcela ukončit léčbu přípravkem Zykadia.

Krevní testy během léčby přípravkem Zykadia

Lékař má před zahájením léčby, každé 2 týdny během prvních tří měsíců léčby a dále každý měsíc během léčby provést jaterní testy. Účelem těchto testů je kontrola funkce jater. Lékař má před zahájením léčby přípravkem Zykadia a pravidelně během léčby také provést krevní testy ke kontrole funkce slinivky břišní a hladiny cukru.

Děti a dospívající

Podávání přípravku Zykadia dětem a dospívajícím do 18 let se nedoporučuje.

Další léčivé přípravky a Zykadia

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat, a to včetně léků bez lékařského předpisu, jako jsou vitaminové nebo rostlinné doplňky, protože se mohou vzájemně ovlivňovat s přípravkem Zykadia. Je zvláště důležité, abyste zmínil(a) jakýkoliv z následujících léků.

Léky, které mohou zvýšit riziko nežádoucích účinků při podávání přípravku Zykadia:

- přípravky užívané k léčbě AIDS/HIV (např. ritonavir, sachinavir).
- přípravky užívané k léčbě infekcí. Ty zahrnují léky, které léčí plísňové infekce (antimykotika, jako je ketokonazol, itraconazol, vorikonazol, posakonazol) a léky, které léčí určité typy bakteriálních infekcí (antibiotika jako je telithromycin).

Následující léky mohou snížit účinnost léčby přípravkem Zykadia:

- třezalka tečkovaná, rostlinný přípravek používaný k léčbě deprese.
- přípravky užívané k zastavení epileptických záchvatů nebo křečí (antiepileptika, jako je fenytoin, karbamazepin nebo fenobarbital).
- přípravky užívané k léčbě tuberkulózy (např. rifampicin, rifabutin).

Přípravek Zykadia může způsobit nárůst nežádoucích účinků spojených s následujícími léky:

- přípravky určené k léčbě nepravidelného srdečního rytmu nebo jiných srdečních potíží (např. amiodaron, disopyramid, prokainamid, chinidin, sotalol, dofetilid, ibutilid a digoxin).
- přípravky určené k léčbě žaludečních potíží (např. cisaprid).
- přípravky užívané k léčbě duševních potíží (např. haloperidol, droperidol, pimozid).
- přípravky užívané k léčbě deprese (např. nefazodon).
- midazolam, přípravek užívaný k léčbě akutních epileptických záchvatů nebo ke zklidnění (sedativum) před nebo během operace nebo léčebných procedur.
- warfarin a dagibatan, přípravky užívané k prevenci tvorby krevních sraženin.
- diklofenak, přípravek užívaný k léčbě bolesti kloubů a zánětu.
- alfentanil a fentanyl, přípravky užívané k léčbě silné bolesti.
- cyklosporin, sirolimus a takrolimus, přípravky užívané po transplantacích orgánů k prevenci odmítnutí transplantovaného orgánu.

- dihydroergotamin a ergotamin, přípravky užívané k léčbě migrény.
- domperidon, přípravek užívaný k léčbě pocitu na zvracení a zvracení.
- moxifloxacin a klarithromycin, přípravky užívané k léčbě bakteriálních infekcí.
- methadon, přípravek užívaný k léčbě bolesti a k léčbě závislosti na opioidech.
- chlorochin a halofantrin, přípravky užívané k léčbě malárie.
- topotekan, přípravek užívaný k léčbě určitých typů nádorových onemocnění.
- kolchicin, přípravek užívaný k léčbě dny.
- pravastatin a rosuvastatin, přípravky užívané ke snížení hladin cholesterolu.
- sulfasalazin, přípravek užívaný k léčbě zánětlivých onemocnění střev nebo revmatoidní artritidy.

Poradte se se svým lékařem nebo lékárníkem, pokud si nejste jistý(á), zda je některý z léků, které užíváte, uveden v seznamu výše.

Tyto léky mají být užívány s opatrností nebo mají být během léčby přípravkem Zykadia vysazeny. Pokud užíváte jakýkoliv z nich, může Vám lékař předepsat jiný zaměnitelný přípravek.

Také byste měl(a) informovat svého lékaře, pokud již užíváte přípravek Zykadia a pokud Vám byl předepsán nový lék, který jste dosud neužíval(a) současně s přípravkem Zykadia.

Perorální antikoncepce

Pokud užíváte přípravek Zykadia a perorální antikoncepci (tablety proti početí užívané ústy), může být perorální antikoncepce neúčinná.

Přípravek Zykadia s jídlem a pitím

Během léčby byste neměl(a) jíst grapefruitu nebo pít grapefruitovou šťávu. Mohou zvýšit množství přípravku Zykadia v krvi na škodlivou úroveň.

Těhotenství a kojení

Během léčby přípravkem Zykadia a 3 měsíce po ukončení léčby musíte používat vysoce účinnou metodu antikoncepce. Poradte se se svým lékařem o metodě, která je pro Vás nejvhodnější. Užívání přípravku Zykadia se během těhotenství nedoporučuje, pokud možný prospěch nepřeváží možné riziko pro dítě. Pokud jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poradte se se svým lékařem dříve, než začnete tento přípravek užívat. Lékař s Vámi probere možná rizika užívání přípravku Zykadia během těhotenství.

Přípravek Zykadia se nemá užívat během období kojení. Měla byste se se svým lékařem poradit, zda budete pokračovat v kojení, nebo v užívání přípravku Zykadia. Neměla byste dělat obojí.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Pokud užíváte přípravek Zykadia, musíte při řízení dopravních prostředků a obsluze strojů dbát zvýšené opatrnosti, protože se u Vás mohou projevit poruchy vidění nebo únava.

Přípravek Zykadia obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tobolce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se přípravek Zykadia užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poradte se se svým lékařem.

Kolik přípravku užívat

Doporučená dávka je 450 mg (tři tobolky) jednou denně s jídlem, přičemž v případě potřeby může Váš lékař toto doporučení upravit. Lékař Vám přesně sdělí, kolik tobolek máte užívat. Neměňte dávku, dokud se neporadíte se svým lékařem.

- Užívejte přípravek Zykadia jednou denně vždy ve stejnou dobu s jídlem (svačina nebo plnohodnotné jídlo). Pokud nemůžete užívat přípravek Zykadia spolu s jídlem, poraďte se se svým lékařem.
- Polykejte tobolky celé s vodou. Nekousejte je, ani nedrťte.
- Pokud po spolknutí tobolek přípravku Zykadia zvracíte, neužívejte žádné další tobolky až do další naplánované dávky.

Jak dlouho užívat přípravek Zykadia

- Pokračujte v užívání přípravku Zykadia tak dlouho, jak Vám doporučí lékař.
- Jedná se o dlouhodobou léčbu, která může trvat měsíce. Lékař bude sledovat Váš zdravotní stav, aby zjistil, zda má léčba požadovaný účinek.

Pokud chcete vědět, jak dlouho budete užívat přípravek Zykadia, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Zykadia, než jste měl(a)

Jestliže nedopatřením užijete příliš mnoho tobolek, nebo pokud někdo nedopatřením užije Váš lék, okamžitě požádejte o radu svého lékaře nebo vyhledejte zdravotnické zařízení. Může být nutná lékařská péče.

Jestliže zapomněl(a) užít přípravek Zykadia

Jak postupovat, pokud jste zapomněl(a) užít dávku, záleží na tom, jak dlouhá doba zbývá do Vaší další dávky.

- Pokud byste měl(a) Vaši další dávku užít za 12 hodin nebo déle, užijte opomenuté tobolky, jakmile si vzpomenete. Poté užijte další tobolky v obvyklou dobu.
- Pokud byste měl(a) Vaši další dávku užít během kratší doby než 12 hodin, vynechejte opomenuté tobolky. Poté užijte další tobolky v obvyklou dobu.

Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Zykadia

Neukončujte užívání tohoto přípravku, dokud se neporadíte se svým lékařem.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

PŘERUŠTE užívání přípravku Zykadia a okamžitě vyhledejte lékařskou pomoc, jestliže se u Vás objeví jakýkoli z následujících příznaků, které mohou být příznaky alergické reakce:

- Potíže s dýcháním nebo polykáním
- Otok obličeje, rtů, jazyka nebo krku
- Silné svědění kůže s červenou vyrážkou nebo pupeny

Některé nežádoucí účinky mohou být závažné

Pokud se u Vás objeví některý z následujících nežádoucích účinků, okamžitě to sdělte svému lékaři nebo lékárníkovi:

- Bolest nebo nepříjemný pocit na hrudi, změny srdečního tepu (rychlý nebo pomalý), točení hlavy, mdloby, závratě, zmodrání rtů, dušnost, otok dolních končetin nebo kůže (možné známky nebo příznaky srdečních potíží)

- Nově vzniklý nebo zhoršující se kašel s vykašláváním hlenu nebo bez hlenu, horečka, bolest na hrudi, obtížné dýchání nebo dušnost (možné příznaky plicních potíží)
- Únava, svědění kůže, zežloutnutí kůže nebo očního bělma, pocit na zvracení (nevolnost) nebo zvracení, snížená chuť k jídlu, bolest na pravé straně břicha, tmavá nebo hnědá moč, krvácení nebo snadnější tvorba podlitin než obvykle (možné příznaky jaterních potíží)
- Silný průjem, pocit na zvracení nebo zvracení
- Nadměrná žízeň, zvýšená četnost močení (příznaky vyšší hladiny glukózy v krvi)
- Silná bolest v horní části břicha (příznaky zánětu slinivky břišní (pankreatitida))

Další možné nežádoucí účinky

Další nežádoucí účinky jsou uvedené níže. Pokud se tyto nežádoucí účinky zhorší, kontaktujte svého lékaře nebo lékárníka.

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 z 10 lidí):

- Vyčerpanost (únava a slabost)
- Abnormální výsledky krevních testů hodnotících funkci jater (vysoké hladiny enzymů, které se nazývají alaninaminotransferáza a/nebo aspartátaminotransferáza a/nebo gamaglutamyltransferáza a/nebo alkalická fosfatáza, vysoké hladiny bilirubinu)
- Bolest břicha
- Snížená chuť k jídlu
- Pokles tělesné hmotnosti
- Zácpa
- Vyrážka
- Abnormální výsledky krevních testů hodnotících funkci ledvin (vysoká hladina kreatininu)
- Pálení žáhy (možné příznaky poruchy funkce zažívacího ústrojí)
- Snížení počtu červených krvinek, známé jako anémie (chudokrevnost)

Časté (mohou postihnout až 1 z 10 lidí):

- Zrakové problémy
- Nízká hladina fosfátů v krvi (zjistí se krevními testy)
- Vysoká hladina enzymů nazývaných lipáza a/nebo amyláza v krvi (zjistí se krevními testy)
- Významně snížené množství moči (možné příznaky problémů s ledvinami)

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak uchovávat přípravek Zykadia

- Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.
- Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a blistru za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.
- Tento přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.
- Nepoužívejte tento přípravek, pokud si všimnete jakéhokoli poškození obalu nebo známek manipulace.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Zykadia obsahuje

- Léčivou látkou přípravku Zykadia je ceritinibum. Jedna tvrdá tobolka obsahuje ceritinibum 150 mg.
- Dalšími složkami jsou:
 - Obsah tobolky: koloidní bezvodý oxid křemičitý, částečně substituovaná hyprolóza, sodná sůl karboxymethylškrobu (typ A) (viz „Zykadia obsahuje sodík“ v bodě 2); magnesium-stearát a mikrokrytalická celulóza.
 - Tobolka: želatina, indigokarmín (E 132) a oxid titaničitý (E 171).
 - Tiskařský inkoust: šelak (bělený, odvoskovaný, 45 %), černý oxid železitý (E 172), propylenglykol a koncentrovaný roztok amoniaku.

Jak přípravek Zykadia vypadá a co obsahuje toto balení

Zykadia tvrdé tobolky mají bílé neprůhledné tělo a modré neprůhledné víčko s přibližnou délkou 23,3 mm s “LDK 150MG” vytištěným na víčku a “NVR” na těle. Obsahují bílý až téměř bílý prášek.

Tobolky jsou dodávány v blistrech a jsou dostupné v baleních obsahujících 40, 90 nebo 150 (3 balení po 50) tobolek. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

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

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Norimberk
Německo

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Norimberk
Německo

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>

Příbalová informace: informace pro pacienta

Zykadia 150 mg potahované tablety ceritinibum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Zykadia a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Zykadia užívat
3. Jak se přípravek Zykadia užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Zykadia uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Zykadia a k čemu se používá

Co je přípravek Zykadia

Přípravek Zykadia je protinádorový lék obsahující léčivou látku ceritinib. Používá se k léčbě dospělých pacientů s pokročilými stadii formy karcinomu plic, který se nazývá nemalobuněčný karcinom plic (anglická zkratka je NSCLC). Zykadia se podává pouze pacientům, jejichž onemocnění je způsobené poškozením genu zvaného ALK (kináza anaplastického lymfomu).

Jak přípravek Zykadia působí

U pacientů s poškozením ALK se tvoří abnormální bílkovina, která stimuluje růst nádorových buněk. Přípravek Zykadia blokuje účinek této abnormální bílkoviny, a proto zpomaluje růst a šíření nemalobuněčného karcinomu plic.

Jestliže máte jakékoli dotazy týkající se působení přípravku Zykadia nebo důvodu, proč Vám byl předepsán, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Zykadia užívat

Neužívejte přípravek Zykadia

- Jestliže jste alergický(á) na ceritinib nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku Zykadia se poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem:

- Pokud máte potíže s játry.
- Pokud máte plicní nebo dýchací potíže.
- Pokud máte problémy se srdcem, včetně zpomaleného srdečního tepu, nebo pokud výsledky elektrokardiogramu (EKG) prokázaly, že máte abnormalitu elektrické aktivity srdce, která se nazývá prodloužení QT intervalu.
- Pokud máte diabetes (cukrovka, vysoká hladina cukru v krvi).
- Pokud máte potíže se slinivkou břišní.

- Pokud v současné době užíváte steroidy.

Okamžitě informujte svého lékaře nebo lékárníka, pokud se u Vás během léčby přípravkem Zykadia objeví některý z následujících příznaků:

- únava, svědění kůže, zežloutnutí kůže nebo očního bělma, pocit na zvracení (nevolnost) nebo zvracení, snížená chuť k jídlu, bolest pravé strany břicha, tmavá nebo hnědá moč, krvácení nebo snadná tvorba podlitin. Může se jednat o příznaky jaterních potíží.
- Nově vzniklý nebo zhoršující se kašel s vykašláváním hlenu nebo bez hlenu, horečka, bolest na hrudi, potíže s dýcháním nebo dušnost. Může se jednat o příznaky plicních potíží.
- Bolest nebo nepříjemné pocity na hrudi, změny srdečního tepu (rychlý nebo pomalý), točení hlavy, mdloby, závratě, zmodrání rtů, dušnost, otok dolních končetin nebo kůže. Může se jednat o příznaky problémů se srdcem.
- Silný průjem, pocit na zvracení nebo zvracení. Jedná se o příznaky zažívacích problémů.
- Silná žízeň nebo častější močení. Může se jednat o příznaky vyšší hladiny cukru v krvi.

Lékař Vám může upravit, dočasně zastavit nebo zcela ukončit léčbu přípravkem Zykadia.

Krevní testy během léčby přípravkem Zykadia

Lékař má před zahájením léčby, každé 2 týdny během prvních tří měsíců léčby a dále každý měsíc během léčby provést jaterní testy. Účelem těchto testů je kontrola funkce jater. Lékař má před zahájením léčby přípravkem Zykadia a pravidelně během léčby také provést krevní testy ke kontrole funkce slinivky břišní a hladiny cukru.

Děti a dospívající

Podávání přípravku Zykadia dětem a dospívajícím do 18 let se nedoporučuje.

Další léčivé přípravky a Zykadia

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat, a to včetně léků bez lékařského předpisu, jako jsou vitaminové nebo rostlinné doplňky, protože se mohou vzájemně ovlivňovat s přípravkem Zykadia. Je zvláště důležité, abyste zmínil(a) jakýkoliv z následujících léků.

Léky, které mohou zvýšit riziko nežádoucích účinků při podávání přípravku Zykadia:

- přípravky užívané k léčbě AIDS/HIV (např. ritonavir, sachinavir).
- přípravky užívané k léčbě infekcí. Ty zahrnují léky, které léčí plísňové infekce (antimykotika, jako je ketokonazol, itraconazol, vorikonazol, posakonazol) a léky, které léčí určité typy bakteriálních infekcí (antibiotika jako je telithromycin).

Následující léky mohou snížit účinnost léčby přípravkem Zykadia:

- třezalka tečkovaná, rostlinný přípravek používaný k léčbě deprese.
- přípravky užívané k zastavení epileptických záchvatů nebo křečí (antiepileptika, jako je fenytoin, karbamazepin nebo fenobarbital).
- přípravky užívané k léčbě tuberkulózy (např. rifampicin, rifabutin).

Přípravek Zykadia může způsobit nárůst nežádoucích účinků spojených s následujícími léky:

- přípravky určené k léčbě nepravidelného srdečního rytmu nebo jiných srdečních potíží (např. amiodaron, disopyramid, prokainamid, chinidin, sotalol, dofetilid, ibutilid a digoxin).
- přípravky určené k léčbě žaludečních potíží (např. cisaprid).
- přípravky užívané k léčbě duševních potíží (např. haloperidol, droperidol, pimozid).
- přípravky užívané k léčbě deprese (např. nefazodon).
- midazolam, přípravek užívaný k léčbě akutních epileptických záchvatů nebo ke zklidnění (sedativum) před nebo během operace nebo léčebných procedur.
- warfarin a dagibatan, přípravky užívané k prevenci tvorby krevních sraženin.
- diklofenak, přípravek užívaný k léčbě bolesti kloubů a zánětu.
- alfentanil a fentanyl, přípravky užívané k léčbě silné bolesti.

- cyklosporin, sirolimus a takrolimus, přípravky užívané po transplantacích orgánů k prevenci odmítnutí transplantovaného orgánu.
- dihydroergotamin a ergotamin, přípravky užívané k léčbě migrény.
- domperidon, přípravek užívaný k léčbě pocitu na zvracení a zvracení.
- moxifloxacin a klarithromycin, přípravky užívané k léčbě bakteriálních infekcí.
- methadon, přípravek užívaný k léčbě bolesti a k léčbě závislosti na opioidech.
- chlorochin a halofantrin, přípravky užívané k léčbě malárie.
- topotekan, přípravek užívaný k léčbě určitých typů nádorových onemocnění.
- kolchicin, přípravek užívaný k léčbě dny.
- pravastatin a rosuvastatin, přípravky užívané ke snížení hladin cholesterolu.
- sulfasalazin, přípravek užívaný k léčbě zánětlivých onemocnění střev nebo revmatoidní artritidy.

Porad'te se se svým lékařem nebo lékárníkem, pokud si nejste jistý(á), zda je některý z léků, které užíváte, uveden v seznamu výše.

Tyto léky mají být užívány s opatrností nebo mají být během léčby přípravkem Zykadia vysazeny. Pokud užíváte jakýkoliv z nich, může Vám lékař předepsat jiný zaměnitelný přípravek.

Také byste měl(a) informovat svého lékaře, pokud již užíváte přípravek Zykadia a pokud Vám byl předepsán nový lék, který jste dosud neužíval(a) současně s přípravkem Zykadia.

Perorální antikoncepce

Pokud užíváte přípravek Zykadia a perorální antikoncepci (tablety proti početí užívané ústy), může být perorální antikoncepce neúčinná.

Přípravek Zykadia s jídlem a pitím

Během léčby byste neměl(a) jíst grapefruity nebo pít grapefruitovou šťávu. Mohou zvýšit množství přípravku Zykadia v krvi na škodlivou úroveň.

Těhotenství a kojení

Během léčby přípravkem Zykadia a 3 měsíce po ukončení léčby musíte používat vysoce účinnou metodu antikoncepce. Porad'te se se svým lékařem o metodě, která je pro Vás nejvhodnější. Užívání přípravku Zykadia se během těhotenství nedoporučuje, pokud možný prospěch nepřeváží možné riziko pro dítě. Pokud jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, porad'te se se svým lékařem dříve, než začnete tento přípravek užívat. Lékař s Vámi probere možná rizika užívání přípravku Zykadia během těhotenství.

Přípravek Zykadia se nemá užívat během období kojení. Měla byste se se svým lékařem poradit, zda budete pokračovat v kojení, nebo v užívání přípravku Zykadia. Neměla byste dělat obojí.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Pokud užíváte přípravek Zykadia, musíte při řízení dopravních prostředků a obsluze strojů dbát zvýšené opatrnosti, protože se u Vás mohou projevit poruchy vidění nebo únava.

Přípravek Zykadia obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se přípravek Zykadia užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), porad'te se se svým lékařem.

Kolik přípravku užívat

Doporučená dávka je 450 mg (tři tablety) jednou denně s jídlem, přičemž v případě potřeby může Váš lékař toto doporučení upravit. Lékař Vám přesně sdělí, kolik tablet máte užívat. Neměňte dávku, dokud se neporadíte se svým lékařem.

- Užívejte přípravek Zykadia jednou denně vždy ve stejnou dobu s jídlem (svačina nebo plnohodnotné jídlo). Pokud nemůžete užívat přípravek Zykadia spolu s jídlem, poraďte se se svým lékařem.
- Polykejte tablety celé s vodou. Nekousejte je, ani nedrťte.
- Pokud po spolknutí tablet přípravku Zykadia zvracíte, neužívejte žádné další tablety až do další naplánované dávky.

Jak dlouho užívat přípravek Zykadia

- Pokračujte v užívání přípravku Zykadia tak dlouho, jak Vám doporučí lékař.
- Jedná se o dlouhodobou léčbu, která může trvat měsíce. Lékař bude sledovat Váš zdravotní stav, aby zjistil, zda má léčba požadovaný účinek.

Pokud se chcete vědět, jak dlouho budete užívat přípravek Zykadia, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Zykadia, než jste měl(a)

Jestliže nedopatřením užijete příliš mnoho tablet, nebo pokud někdo nedopatřením užije Váš lék, okamžitě požádejte o radu svého lékaře nebo vyhledejte zdravotnické zařízení. Může být nutná lékařská péče.

Jestliže zapomněl(a) užít přípravek Zykadia

Jak postupovat, pokud jste zapomněl(a) užít dávku, záleží na tom, jak dlouhá doba zbývá do Vaší další dávky.

- Pokud byste měl(a) Vaši další dávku užít za 12 hodin nebo déle, užijte opomenuté tablety, jakmile si vzpomenete. Poté užijte další tablety v obvyklou dobu.
- Pokud byste měl(a) Vaši další dávku užít během kratší doby než 12 hodin, vynechejte opomenuté tablety. Poté užijte další tablety v obvyklou dobu.

Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Zykadia

Neukončujte užívání tohoto přípravku, dokud se neporadíte se svým lékařem.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

PŘERUŠTE užívání přípravku Zykadia a okamžitě vyhledejte lékařskou pomoc, jestliže se u Vás objeví jakýkoli z následujících příznaků, které mohou být příznaky alergické reakce:

- Potíže s dýcháním nebo polykáním
- Otok obličeje, rtů, jazyka nebo krku
- Silné svědění kůže s červenou vyrážkou nebo pupeny

Některé nežádoucí účinky mohou být závažné

Pokud se u Vás objeví některý z následujících nežádoucích účinků, okamžitě to sdělte svému lékaři nebo lékárníkovi:

- Bolest nebo nepříjemný pocit na hrudi, změny srdečního tepu (rychlý nebo pomalý), točení hlavy, mdloby, závratě, zmodrání rtů, dušnost, otok dolních končetin nebo kůže (možné známky nebo příznaky srdečních potíží)

- Nově vzniklý nebo zhoršující se kašel s vykašláváním hlenu nebo bez hlenu, horečka, bolest na hrudi, obtížné dýchání nebo dušnost (možné příznaky plicních potíží)
- Únava, svědění kůže, zežloutnutí kůže nebo očního bělma, pocit na zvracení (nevolnost) nebo zvracení, snížená chuť k jídlu, bolest na pravé straně břicha, tmavá nebo hnědá moč, krvácení nebo snadnější tvorba podlitin než obvykle (možné příznaky jaterních potíží)
- Silný průjem, pocit na zvracení nebo zvracení
- Nadměrná žízeň, zvýšená četnost močení (příznaky vyšší hladiny glukózy v krvi)
- Silná bolest v horní části břicha (příznaky zánětu slinivky břišní (pankreatitida))

Další možné nežádoucí účinky

Další nežádoucí účinky jsou uvedené níže. Pokud se tyto nežádoucí účinky zhorší, kontaktujte svého lékaře nebo lékárníka.

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 z 10 lidí):

- Vyčerpanost (únava a slabost)
- Abnormální výsledky krevních testů hodnotících funkci jater (vysoké hladiny enzymů, které se nazývají alaninaminotransferáza a/nebo aspartátaminotransferáza a/nebo gamaglutamyltransferáza a/nebo alkalická fosfatáza, vysoké hladiny bilirubinu)
- Bolest břicha
- Snížená chuť k jídlu
- Pokles tělesné hmotnosti
- Zácpa
- Vyrážka
- Abnormální výsledky krevních testů hodnotících funkci ledvin (vysoká hladina kreatininu)
- Pálení žáhy (možné příznaky poruchy funkce zažívacího ústrojí)
- Snížení počtu červených krvinek, známé jako anémie (chudokrevnost)

Časté (mohou postihnout až 1 z 10 lidí):

- Zrakové problémy
- Nízká hladina fosfátů v krvi (zjistí se krevními testy)
- Vysoká hladina enzymů nazývaných lipáza a/nebo amyláza v krvi (zjistí se krevními testy)
- Významně snížené množství moči (možné příznaky problémů s ledvinami)

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak uchovávat přípravek Zykadia

- Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.
- Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a blistru za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.
- Tento přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.
- Nepoužívejte tento přípravek, pokud si všimnete jakéhokoli poškození obalu nebo známek manipulace.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Zykadia obsahuje

- Léčivou látkou přípravku Zykadia je ceritinibum. Jedna potahovaná tableta obsahuje ceritinibum 150 mg.
- Dalšími složkami jsou:
 - Obsah tablety: mikrokrystalická celulóza, částečně substituovaná hyprolóza, povidon, sodná sůl kroskarmelózy (viz „Zykadia obsahuje sodík“ v bodě 2); magnesium-stearát, koloidní bezvodý oxid křemičitý
 - Potahová vrstva: hypromelóza, oxid titaničitý (E 171), makrogol, mastek, hlinitý lak indigokarmínu (E 132)

Jak přípravek Zykadia vypadá a co obsahuje toto balení

Zykadia potahované tablety (tablety) jsou světle modré, kulaté (přibližný průměr: 9,1 mm), bikonvexní tablety se zkosenými hranami bez půlicí rýhy, s vyraženým “NVR” na jedné straně a “ZY1” na straně druhé.

Tablety jsou dodávány v blistrech a jsou dostupné v balení obsahujícím 84 tablet (4 blistry po 21 tabletě)

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovškova ulica 57
1000 Ljubljana
Slovinsko

Lek farmacevtska družba d.d., Poslovna enota PROIZVODNJA LENDA
Trimlini 2D
9220 Lendava
Slovinsko

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Norimberk
Německo

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Norimberk
Německo

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>