

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Zykadia 150 mg kõvakapslid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks kõvakapsel sisaldab 150 mg tseritiniibi (*ceritinibum*).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Kõvakapsel.

Valget kuni peaaegu valget pulbrit sisaldav valge läbipaistmatu keha ja sinise läbipaistmatu kaanega 00 suuruses kapsel (ligikaudse pikkusega 23,3 mm) ning kaanele on trükitud „LDK 150MG“ ja kehale „NVR“.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Zykadia monoterapia on näidustatud anaplastilise lümfoomkinaas-positiivse kaugelearenenud mitteväikerakk-kopsuvähi esmavaliku raviks täiskasvanutel.

Zykadia monoterapia on näidustatud anaplastilise lümfoomkinaas-positiivse kaugelearenenud mitteväikerakk-kopsuvähi raviks täiskasvanutel, keda on varasemalt ravitud krisotiniibiga.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi tseritiniibiga peab alustama ja juhendama vähivastaste ravimite kasutamise kogemusega arst.

ALK testimine

Anaplastilise lümfoomkinaas-positiivsete (ALK-positiivsete) mitteväikerakk-kopsuvähi patsientide selekteerimiseks on vajalik täpne ja valideeritud ALK analüüs (vt lõik 5.1).

Enne ravi alustamist tseritiniibiga tuleb kindlaks teha mitteväikerakk-kopsuvähi ALK-positiivsus. Mitteväikerakk-kopsuvähi ALK-positiivsuse hindamine peab toimuma laborites, mis on näidanud asjatundlikkust vastava spetsiifilise tehnoloogia kasutamises.

Annustamine

Tseritiniibi soovitatav annus on suukaudselt 450 mg üks kord ööpäevas koos toiduga, võetuna iga päev samal ajal.

Maksimaalne soovitatav annus on suukaudselt 450 mg ööpäevas. Ravi tuleb jätkata niikaua, kuni täheldatakse kliiniliselt soodsat toimet.

Kui annus jääb võtmata, peab patsient ärajäänud annuse otsekohe manustama, välja arvatud juhul, kui järgmine manustamiskord on järgmise 12 tunni jooksul.

Kui ravimi võtmise ajal esineb oksendamine, ei tohi patsient võtta lisaannust, vaid jätkab ravimi võtmist järgmisel manustamiskorral.

Tseritiniibiga ravi tuleb lõpetada patsientidel, kes ei talu annust 150 mg ööpäevas, võetuna koos toiduga.

Annuse kohandamine kõrvaltoimete tõttu

Tseritiniibi annustamise ajutine katkestamine ja/või annuse vähendamine võib olla vajalik lähtuvalt individuaalsest ohutusest ja taluvusest. Kui annuse vähendamine on vajalik kõrvaltoime tõttu, mida pole tabelis 1 loetletud, tuleb seda teha, vähendades annust 150 mg kaupa ööpäevas. Kaaluda tuleb kõrvaltoimete varajast tuvastamist ja ravimist standardsete toetusravi võtetega.

Patsientidest, kes said 450 mg tseritiniibi koos toiduga, vajas 24,1% kõrvaltoime esinemise tõttu vähemalt ühte annuse vähendamist ja 55,6% vähemalt ühte annuse katkestust. Mediaanne aeg esimese annuse vähendamiseni oli 9,7 nädalat.

Tabelis 1 on koondatud tseritiniibi annustamise katkestamise, vähendamise või lõpetamise soovitusel valitud kõrvaltoimete käsitlemisel.

Tabel 1 Tseritiniibi annuse kohandamise ja kõrvaltoimete käsitlemise soovitusel

Kriteeriumid	Tseritiniibi annustamine
Tõsine või talumatu iiveldus, oksendamine või kõhulahtisus hoolimata optimaalsest oksendamise ja kõhulahtisuse vastasest ravist	Peatada tseritiniibiga ravi kuni seisund paraneb, seejärel taasalustada tseritiniibiga ravi 150 mg võrra vähendatud annusega.
Alaniinaminotransferaasi (ALAT) või aspartaataminotransferaasi (ASAT) aktiivsuse suurenemine >5 korda üle normi ülemise piiri (<i>upper limit of normal</i> , ULN) koos samaaegse üldbilirubiini sisalduse suurenemisega ≤2 korda üle ULNi	Peatada tseritiniibi võtmine kuni taastub ALAT/ASAT taseme algväärtus või kuni ≤3 korra üle ULNi, seejärel alustada uuesti 150 mg võrra vähendatud annusega.
ALAT või ASAT aktiivsuse suurenemine >3 korda üle ULNi koos üldbilirubiini sisalduse suurenemisega >2 korda üle ULNi (kolestaasi või hemolüüsi puudumisel)	Tseritiniibiga ravi lõplikult katkestada.
Mis tahes astmel raviga seotud interstitsiaalne kopsuhaigus/pneumoniit	Tseritiniibiga ravi lõplikult katkestada.
Südame löögisageduse suhtes korrigeeritud QT (QTc) >500 ms vähemalt 2 erineval elektrokardiogrammil (EKG)	Peatada tseritiniibiga ravi kuni taastub algväärtus või kuni QTc ≤480 ms, kontrollida ja vajadusel korrigeerida elektrolüütide taset, seejärel taasalustada 150 mg võrra vähendatud annusega.
QTc >500 ms või >60 ms muutus algväärtuselt ja <i>torsade de pointes</i> või polümorfne ventrikulaarne tahhükardia või tõsise arütmia nähud/sümptomid	Tseritiniibiga ravi lõplikult katkestada.

Bradükardia ^a (sümptomaaatiline, võib olla tõsine ja meditsiiniliselt oluline, näidustatud meditsiiniline sekkumine)	Peatada tseritiniibiga ravi kuni taastub asümptomaaatiline (aste ≤ 1) bradükardia või kuni südame löögisagedus on 60 lööki minutis või rohkem. Hinnata samaaegselt kasutatavaid ravimeid, mis teadaolevalt põhjustavad bradükardiat, ja ka hüpertensiooni ravimeid. Kui on kindlaks tehtud seisundit põhjustav samaaegselt kasutatav ravim ja ravi on katkestatud või annus kohandatud, võib taasalustada tseritiniibiga ravi viimase annusega, kui on saavutatud asümptomaaatiline bradükardia või südame löögisagedus 60 või rohkem. Kui ei ole kindlaks tehtud seisundit põhjustav samaaegselt kasutatav ravim või kaasuvat ravi ei katkestatud ega annust ei kohandatud, tuleb tseritiniibiga ravi taasalustada 150 mg võrra vähendatud annusega, kui on saavutatud asümptomaaatiline bradükardia või südame löögisagedus 60 või rohkem.
Bradükardia ^a (eluohhtlikud tagajärjed, näidustatud erakorraline ravi)	Tseritiniibiga ravi lõplikult katkestada, kui ei tehta kindlaks seisundit põhjustavat samaaegselt kasutatavat ravimit. Kui on kindlaks tehtud seisundit põhjustav samaaegselt kasutatav ravim ja ravi katkestatud või annus kohandatud, tuleb tseritiniibiga ravi taasalustada 150 mg võrra vähendatud annusega, kui on saavutatud asümptomaaatiline bradükardia või südame löögisagedus 60 või rohkem ning patsienti tuleb pidevalt jälgida^b.
Püsiv hüperglükeemia üle 250 mg/dl hoolimata optimaalsest hüperglükeemia ravist	Peatada tseritiniibiga ravi kuni hüperglükeemia on saadud piisava kontrolli alla, seejärel taasalustada tseritiniibiga ravi 150 mg võrra vähendatud annusega. Kui optimaalse meditsiinilise sekkumisega ei saavutata piisavat glükoosisisalduse kontrolli, tuleb tseritiniibiga ravi lõplikult katkestada.
Lipaasi või amülaasi aktiivsuse suurenemine ≥ 3 . astme	Peatada tseritiniibiga ravi kuni lipaasi või amülaasi tase väheneb 1. astmeni, seejärel taasalustada ravi 150 mg võrra vähendatud annusega.
^a Südame löögisagedus alla 60 löögi minutis ^b Taastekkimise korral ravi lõplikult katkestada.	

Tugevad CYP3A inhibiitorid

Tseritiniibiga ravi ajal tuleb vältida samaaegset tugevate CYP3A inhibiitorite kasutamist (vt lõik 4.5). Kui tugevate CYP3A inhibiitorite samaaegne kasutamine on vältimatu, tuleb annust vähendada ligikaudu ühe kolmandiku võrra (annus kliiniliselt kindlaks tegemata), ümardatuna lähima 150 mg suuruse annuseni. Patsientide ohutust tuleb hoolikalt jälgida.

Kui pikaajaline ravi tugevate CYP3A inhibiitoritega on vajalik ja patsient talub vähendatud annust hästi, võib patsiendi ohutust hoolikalt jälgides annust taas suurendada, et vältida võimalikku alaravimist.

Tugeva CYP3A inhibiitori kasutamise lõpetamisel tuleb jätkata sama annusega, mis oli enne tugeva CYP3A inhibiitori kasutamise alustamist.

CYP3A4 substraadid

Kui tseritiniibi kasutatakse samaaegselt teiste ravimitega, tuleb vaadata teise ravimi ravimi omaduste kokkuvõtte soovitusi CYP3A4 inhibiitoritega kooskasutamise kohta.

Vältida tuleb tseritiniibi samaaegset manustamist koos substraatidega, mis metaboliseeruvad peamiselt CYP3A kaudu või CYP3A substraatidega, millel on teadaolevalt kitsas terapeutiline indeks (nt alfusosiin, amiodaroon, tsisapriid, tsüklosporiin, dihüdroergotamiin, ergotamiin, fentanüül, pimosiid, kvetiapiin, kinidiin, lovastatiin, simvastatiin, sildenafil, midasolaam, triasolaam, takroliimus, alfentanüül ja siroliimus) ja võimaluse korral tuleb kasutada ravimeid, mis on CYP3A4 inhibeerimisele vähem tundlikud. Kui see on vältimatu, tuleb kaaluda samaaegselt manustatavate kitsa terapeutilise indeksiga CYP3A substraatide annuse vähendamist.

Patsientide erirühmad

Neerukahjustus

Spetsiaalset farmakokineetilist uuringut ei ole neerukahjustusega patsientidel läbi viidud. Olemasolevate andmete põhjal on siiski kaheldav, kas tseritiniib eritub neerude kaudu. Seetõttu ei ole kerge kuni mõõduka neerukahjustusega patsientidel annuse kohandamine vajalik. Raske neerukahjustusega patsientide puhul on vajalik ettevaatus, sest selles patsiendirühmas puudub tseritiniibi kasutamise kogemus (vt lõik 5.2).

Maksakahjustus

Olemasolevate andmete põhjal elimineeritakse tseritiniib peamiselt maksa kaudu. Raske maksakahjustusega patsientide ravimisel on vajalik eriline ettevaatus ja annust tuleb vähendada ligikaudu ühe kolmandiku võrra, ümardatuna lähima 150 mg suuruse annuseni (vt lõigud 4.4 ja 5.2). Kerge või mõõduka maksakahjustusega patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik.

Eakad (≥65 aasta)

Piiratud andmed tseritiniibi ohutuse ja efektiivsuse kohta 65-aastastel ja vanematel patsientidel ei viita annuse kohandamise vajadusele eakatel (vt lõik 5.2). Andmed puuduvad üle 85-aastaste patsientide kohta.

Lapsed

Tseritiniibi ohutus ja efektiivsus lastel ja noorukitel vanuses kuni 18 aastat ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Tseritiniib on suukaudseks kasutamiseks. Kapsleid tuleb manustada suukaudselt üks kord ööpäevas koos toiduga, võetuna iga päev samal ajal. On oluline, et tseritiniibi võetaks koos toiduga sobiva annuse kättesaamiseks. Toiduks sobib nii kerge eine kui terve söögikord (vt lõik 5.2). Kapslid tuleb alla neelata tervelt koos veega ja neid ei tohi närida ega purustada.

Patsientide suhtes, kellel on tekkinud kaasuv tervisehäire, mistõttu nad ei saa tseritiniibi kasutada koos toiduga, palun vt lõik 4.5.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Hepatotoksilisus

Hepatotoksilisus tekkis 1,1%-l kliinilistes uuringutes tseritiniibi saanud patsientidest. 3. või 4. raskusastme ALAT aktiivsuse suurenemist täheldati 25%-l patsientidest. Enamik juhtudest taandus ravi katkestamise ja/või annuse vähendamise järgselt. Üksikutel juhtudel oli vaja ravi lõpetada.

Enne ravi alustamist, ravi esimesel kolmel kuul iga 2 nädala järel ja seejärel kord kuus tuleb testida patsientide maksafunktsiooni (sealhulgas ALAT, ASAT ja üldbilirubiin). Patsientidel, kellel tekib transaminaaside aktiivsuse suurenemine, tuleb sagedamini kontrollida maksa transaminaaside ja üldbilirubiini sisaldust vastavalt kliinilisele näidustusele (vt lõigud 4.2 ja 4.8). Raske maksakahjustusega patsientide ravimisel on vajalik eriline ettevaatus ja annust tuleb kohandada (vt lõik 4.2). 10-st sellisest patsiendist 2-l, kes said ühekordse annusena 750 mg tseritiniibi tühja kõhuga (vt lõigud 4.2, 4.8 ja 5.2), näitas piiratud kogemus kaasuva haiguse (hepaatiline entsefalopaatia) halvenemist. Hepaatilise entsefalopaatia ilminguid võisid mõjutada teised tegurid peale uuringuravi, kuid siiski ei saa uuringuravi seotust nendega täielikult välistada. Kerge või mõõduka maksakahjustusega patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik (vt lõik 4.2).

Interstitsiaalne kopsuhaigus/pneumoniit

Kliinilistes uuringutes on tseritiniibiga ravitud patsientidel täheldatud rasket, eluohtlikku või surmaga lõppevat interstitsiaalset kopsuhaigust/pneumoniiti. Enamik rasketest/eluohtlikest juhtudest paranes või taandus seisund ravi katkestamise järgselt.

Patsiente tuleb jälgida interstitsiaalsele kopsuhaigusele/pneumoniidile viitavate kopsusümptomite suhtes. Tuleb välistada interstitsiaalse kopsuhaiguse/pneumoniidi muud võimalikud põhjused ning raviga seotud ükskõik mis raskusastmega interstitsiaalse kopsuhaiguse/pneumoniidi diagnoosimisel tuleb ravi tseritiniibiga lõplikult katkestada (vt lõigud 4.2 ja 4.8).

QT-intervalli pikenemine

Kliinilistes uuringutes on tseritiniibiga ravitud patsientidel täheldatud QTc-intervalli pikenemist (vt lõigud 4.8 ja 5.2), mis võib viia ventrikulaarsete tahhüarütmiate (nt *torsade de pointes*) või äkksurma riski suurenemiseni.

Vältida tuleb tseritiniibi kasutamist kaasasündinud pika QT sündroomiga patsientidel. Enne ravi alustamist tuleb tseritiniibist saadavat kasu ja võimalikke riske hinnata patsientidel, kellel on juba eelnevalt bradükardia (südame löögisagedus vähem kui 60 lööki minutis); patsientidel, kellel on anamneesis QTc-intervalli pikenemine või eelsoodumus selle tekkeks; patsientidel, kes kasutavad antiarütmikume või teisi ravimeid, mis teadaolevalt pikendavad QT-intervalli ning patsientidel, kellel esinevad eelnevalt olulised südamehaigused ja/või elektrolüütide tasakaalu häired. Nendel patsientidel on soovitatav regulaarselt teha EKG-sid ja kontrollida elektrolüütide (nt kaaliumi) taset. Oksendamise, kõhulahtisuse, dehüdratsiooni või neerufunktsiooni häirete tekkimisel tuleb korrigeerida elektrolüütide taset vastavalt kliinilisele näidustusele. Ravi tseritiniibiga tuleb lõplikult katkestada patsientidel, kellel tekib QTc-intervalli pikenemine >500 ms või muutus võrreldes algväärtusega >60 ms ning *torsade de pointes* või polümorfne ventrikulaarne tahhükardia või tõsise arütmia sümptomid. Ravi tseritiniibiga tuleb katkestada patsientidel, kellel tekib QTc-intervalli pikenemine >500 ms vähemalt kahel eraldi EKG-l kuni algväärtuse taastumiseni või QTc-intervalli lühenemiseni ≤480 ms; seejärel võib ravi uuesti alustada 150 mg võrra vähendatud annusega (vt lõigud 4.2, 4.8 ja 5.2).

Bradükardia

Asümptomaatilist bradükardiat (südame löögisagedus vähem kui 60 lööki minutis) on täheldatud 21 patsiendil 925-st (2,3%), keda raviti kliinilistes uuringutes tseritiniibiga.

Võimalusel tuleb vältida tseritiniibi kasutamist kombinatsioonis teiste ravimitega, mis teadaolevalt põhjustavad bradükardiat (nt beetablokaatorid, mitte-dihüdropüridiini tüüpi kaltsiumikanali blokaatorid, klonidiin ja digoksiin). Regulaarselt tuleb kontrollida südame löögisagedust ja vererõhku. Mitteeluohtriku sümptomaatilise bradükardia tekkimisel tuleb tseritiniibiga ravi katkestada kuni asümptomaatilise bradükardia taastumiseni või kuni südame löögisagedus on 60 lööki/min või suurem, hinnata samaaegsete ravimite kasutamist ning vajadusel tseritiniibi annust kohandada. Eluohtriku bradükardia tekkimisel tuleb tseritiniibiga ravi lõplikult katkestada, kui ei tuvastata selle teket soodustavat samaaegselt kasutatavat ravimit; ent kui see on seotud teadaolevalt bradükardiat või hüpotensiooni põhjustava samaaegselt kasutatava ravimiga, tuleb tseritiniibiga ravi katkestada kuni asümptomaatilise bradükardia taastumiseni või kuni südame löögisagedus on 60 lööki/min või suurem. Kui samaaegselt kasutatava ravimi annust saab kohandada või see ravim ära jätta, tuleb tseritiniibiga ravi uuesti alustada 150 mg võrra vähendatud annusega pärast seda, kui asümptomaatiline bradükardia on taastunud või südame löögisagedus on 60 lööki/min või suurem ning vajalik on sage jälgimine (vt lõigud 4.2 ja 4.8).

Seedetrakti kõrvaltoimed

Annuse optimeerimise uuringus, kus patsiente raviti tseritiniibi soovitatava annusega 450 mg, võetuna koos toiduga, esines 76,9%-l patsiendil 108-st kõhulahtisus, iiveldus ja oksendamine ja need olid peamiselt 1. (52,8%) ja 2. raskusastmega (22,2%) juhud. Kahel patsiendil (1,9%) esines 3. raskusastme kõrvaltoime (vastavalt kõhulahtisus ja oksendamine). Üheksa patsienti (8,3%) katkestasid uuringuravimi võtmise kõhulahtisuse, iivelduse või oksendamise tõttu. Ühel patsiendil (0,9%) oli vaja annust muuta oksendamise tõttu. Samas uuringus olid seedetrakti kõrvaltoimete sagedus ja raskusaste (80,0%-l kõhulahtisus, 60,0%-l iiveldus, 65,5%-l oksendamine; 17,3% teatasid 3. raskusastme kõrvaltoimest) 750 mg tseritiniibi annuse kasutamisel kõrgemad võrreldes 450 mg tseritiniibi annuse kasutamisel koos toiduga (59,3%-l kõhulahtisus, 42,6%-l iiveldus, 38,0%-l oksendamine; 1,9% teatasid 3. raskusastme kõrvaltoimest).

Selle annuse optimeerimise uuringu kummaski ravirühmas (450 mg koos toiduga ja 750 mg tühja kõhuga) ei pidanud ükski patsient kõhulahtisuse, iivelduse või oksendamise tõttu tseritiniibiga ravi lõpetama (vt lõik 4.8).

Patsiente tuleb jälgida ja ravida kasutades tavaravi võtteid, sealhulgas kõhulahtisuse vastaseid ravimeid, oksendamisevastaseid ravimeid või vedeliku asendusravi vastavalt kliinilisele näidustusele. Vajadusel katkestada ravi või vähendada annust (vt lõigud 4.2 ja 4.8). Kui ravimi võtmise ajal esineb oksendamine, ei tohi patsient võtta lisaannust, vaid võtma ravimit järgmisel manustamiskorral.

Hüperglükeemia

Hüperglükeemia juhtusid (kõik raskusastmed) on kirjeldatud vähem kui 10%-l patsientidest, kes said kliinilistes uuringutes ravi tseritiniibiga; 3...4. raskusastme hüperglükeemiast teatati 5,4%-l patsientidest. Hüperglükeemia tekkerisk oli suurem diabeetikutel ja/või samaaegselt steroidiravi saavatel patsientidel.

Enne tseritiniibiga ravi alustamist ja vastavalt kliinilisele näidustusele regulaarselt ravi ajal tuleb patsientidel määrata paastuglukoosi väärtus. Vajadusel alustada või optimeerida ravi antihüperglükeemiliste ravimitega (vt lõigud 4.2 ja 4.8).

Lipaasi ja/või amülaasi aktiivsuse suurenemine

Lipaasi ja/või amülaasi aktiivsuse suurenemist on esinenud patsientidel, kes on kliinilistes uuringutes saanud ravi tseritiniibiga. Patsientidel tuleb jälgida lipaasi ja amülaasi aktiivsust enne ravi alustamist tseritiniibiga ning seejärel perioodiliselt vastavalt kliinilisele näidustusele (vt lõigud 4.2 ja 4.8). Tseritiniibiga ravi saanud patsientidel on teatatud pankreatiidi juhtudest (vt lõik 4.8).

Naatriumisisaldus

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi kapslis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Ravimid, mis võivad suurendada tseritiniibi plasmakontsentratsiooni

Tugevad CYP3A inhibiitorid

Tervetel isikutel viis tseritiniibi ühekordse 450 mg annuse manustamine tühja kõhuga koos tugeva CYP3A/P-gp inhibiitori ketokonasooliga (200 mg kaks korda ööpäevas 14 päeva jooksul) tseritiniibi AUC_{inf} ja C_{max} väärtuste vastavalt 2,9- ja 1,2-kordse suurenemiseni võrreldes tseritiniibi üksinda manustamisega. 14 päeva jooksul kaks korda ööpäevas 200 mg ketokonasooliga koosmanustamise järgselt oli tseritiniibi vähendatud annuse tasakaalukontsentratsiooni seisundi AUC sarnane simulatsioonidega ennustatava tseritiniibi üksikannustamise tasakaalukontsentratsiooni seisundi AUC-ga. Tugeva CYP3A inhibiitori samaaegset kasutamist ravi ajal tseritiniibiga tuleb vältida. Kui ei ole võimalik vältida tseritiniibi manustamist koos tugevate CYP3A/P-gp inhibiitoritega (sealhulgas, kuid mitte ainult ritonaviir, sakvinaaviir, telitromütsiin, ketokonasool, itrakonasool, vorikonasool, posakonasool ja nefasodoon), tuleb tseritiniibi annust vähendada ligikaudu kolmandiku võrra, ümardades lähima 150 mg suuruse annuseni. Lõpetades tugeva CYP3A inhibiitori kasutamise, tuleb jätkata sama tseritiniibi annusega, mis oli enne tugeva CYP3A inhibiitori kasutamise alustamist.

P-gp inhibiitorid

In vitro andmete põhjal on tseritiniib väljavoolutransporter P-glükoproteiini (P-gp) substraat. Kui tseritiniibi manustatakse koos P-gp-d inhibeerivate ravimitega, suureneb tõenäoliselt tseritiniibi kontsentratsioon. P-gp inhibiitorite samaaegsel kasutamisel peab olema ettevaatlik, jälgides hoolikalt kõrvaltoimeid.

Ravimid, mis võivad vähendada tseritiniibi plasmakontsentratsiooni

Tugevad CYP3A ja P-gp indutseerijad

Tervetel isikutel viis tseritiniibi ühekordse 750 mg annuse manustamine tühja kõhuga koos tugeva CYP3A/P-gp indutseerija rifampitsiiniga (600 mg ööpäevas 14 päeva jooksul) tseritiniibi AUC_{inf} ja C_{max} väärtuste vähenemiseni vastavalt 70% ja 44% võrreldes tseritiniibi üksinda manustamisega. Tseritiniibi manustamisel koos tugevate CYP3A/P-gp indutseerijatega väheneb tseritiniibi plasmakontsentratsioon. Tugevate CYP3A indutseerijate samaaegset kasutamist tuleb vältida; nendeks on (kuid mitte ainult) karbamasepiin, fenobarbitaal, fenütoiin, rifabutiin, rifampitsiin ja liht-naistepuna (*Hypericum perforatum*). P-gp indutseerijate samaaegsel kasutamisel peab olema ettevaatlik.

Ravimid, mis mõjutavad maohappe pH-d

Tseritiniibi lahustuvus sõltub pH-st ja *in vitro* muutub tseritiniibi pH suurenemisel vähelahustuvaks. Happe sisaldust vähendavad ravimid (nt prootonpumba inhibiitorid, H₂-retseptori antagonistid, antatsiidid) võivad muuta tseritiniibi lahustuvust ning vähendada selle biosaadavust. Manustades 750 mg tseritiniibi ühekordse annusena tühja kõhuga koos prootonpumba inhibiitoriga (esomeprasool) annuses 40 mg ööpäevas 6 päeva jooksul, vähenes tühja kõhu korral tervetel isikute tseritiniibi AUC 76% ja C_{max} 79% võrra. Ravimite koostoime uuring oli planeeritud viisil, et jälgida prootonpumba inhibiitori kõige ebasoodsamat võimalikku mõju, kuid kliinilisel kasutamisel ilmneb, et prootonpumba inhibiitori mõju tseritiniibi plasmakontsentratsioonile on vähem väljendunud. Spetsiaalset uuringut ei ole läbi viidud hindamaks maohappe sisaldust vähendavate ravimite toimet tseritiniibi biosaadavusele tasakaalukontsentratsiooni seisundis. Prootonpumba inhibiitori samaaegsel kasutamisel tuleb olla ettevaatlik, kuna tseritiniibi plasmakontsentratsioon võib väheneda. H₂-retseptori antagonistidega või antatsiididega samaaegse kasutamise kohta andmed puuduvad. Siiski on tseritiniibi biosaadavuse kliiniliselt oluline vähenemine tõenäoliselt väiksem, kui H₂-retseptori antagonist manustatakse 10 tundi enne või 2 tundi pärast tseritiniibi annuse manustamist, antatsiidide korral 2 tundi enne või 2 tundi pärast tseritiniibi manustamist.

Ravimid, mille plasmakontsentratsiooni võib tseritiniib muuta

CYP3A ja CYP2C9 substraadid

In vitro andmete põhjal inhibeerib tseritiniib konkureerivalt CYP3A substraadi midasolaami ja CYP2C9 substraadi diklofenaki metabolismi. Täheledata ka ajast sõltuvat CYP3A inhibeerimist.

Tseritiniibi klassifitseeritakse *in vivo* tugeva CYP3A4 inhibiitorina ja see mõjutab ravimeid, mis metaboliseeruvad CYP3A kaudu, suurendades teise ravimi plasmakontsentratsiooni. Samaaegsel manustamisel ühekordse annuse midasolaamiga (tundlik CYP3A substraat) pärast tseritiniibi 3-nädalast annustamist patsientidel (750 mg ööpäevas tühja kõhuga), suurenes midasolaami AUC_{inf} (90% CI) 5,4 korda, võrrelduna ainult midasolaami võtmisega. Vältida tuleb tseritiniibi samaaegset manustamist koos substraatidega, mis metaboliseeruvad peamiselt CYP3A kaudu või CYP3A substraatidega, millel on teadaolevalt kitsas terapeutiline indeks (nt alfososiin, amiodaroon, tsisapriid, tsüklosporiin, dihidroergotamiin, ergotamiin, fentanüül, pimosiid, kvetiapiin, kinidiin, lovastatiin, simvastatiin, sildenafil, midasolaam, triasolaam, takroliimus, alfentanüül ja siroliimus) ja võimaluse korral tuleb kasutada ravimeid, mis on CYP3A4 inhibeerimisele vähem tundlikud. Kui see on vältimatu, tuleb kaaluda samaaegselt manustatavate kitsa terapeutilise indeksiga CYP3A substraatide annuse vähendamist.

Tseritiniibi klassifitseeritakse *in vivo* nõrga CYP2C9 inhibiitorina. Samaaegsel manustamisel ühekordse annuse warfariiniga (CYP2C9 substraat) pärast tseritiniibi 3-nädalast annustamist patsientidel (750 mg ööpäevas tühja kõhuga), suurenes S-warfariini AUC_{inf} (90% CI) 54% (36%, 75%), võrrelduna ainult warfariini võtmisega. Vältida tuleb tseritiniibi samaaegset manustamist koos substraatidega, mis metaboliseeruvad peamiselt CYP2C9 kaudu või CYP2C9 substraatidega, millel on teadaolevalt kitsas terapeutiline indeks (nt fenütoin ja warfariin). Kui see on vältimatu, tuleb kaaluda samaaegselt manustatavate kitsa terapeutilise indeksiga CYP2C9 substraatide annuse vähendamist. Kui samaaegne manustamine warfariiniga on vältimatu, tuleb kaaluda protrombiini aktiivsuse (*International Normalised Ratio*, INR) sagedasemat määramist.

CYP2A6 ja CYP2E1 substraadid

In vitro andmete põhjal inhibeerib tseritiniib kliiniliselt olulistest kontsentratsioonides ka CYP2A6 ja CYP2E1. Seetõttu võib tseritiniib suurendada valdavalt nende ensüümide kaudu metaboliseeruvate samaaegselt kasutatavate ravimite plasmakontsentratsiooni. Ettevaatlik peab olema CYP2A6 ja CYP2E1 substraatide samaaegsel kasutamisel, jälgides hoolikalt kõrvaltoimeid.

Peale CYP3A4 ei saa täielikult välistada ka teiste PXR reguleeritud ensüümide indutseerimise riski. Samaaegselt manustatavate suukaudsete rasestumisvastaste vahendite toime võib väheneda.

Ravimid, mis on transporterite substraadid

In vitro andmete põhjal ei inhibeeri tseritiniibi kliiniliselt olulistes kontsentratsioonides apikaalse väljavoolutransporterit MRP2, maksa transportereid OATP1B1 või OATP1B3, renaalseid orgaaniliste anioonide transportereid OAT1 ja OAT3 või orgaaniliste kationide transportereid OCT1 või OCT2. Seetõttu ei ole tõenäoline kliiniliselt väljendunud ravimkoostoimete teke nende transporterite substraatide tseritiniibi vahendatud inhibeerimise tagajärjel. *In vitro* andmete põhjal eeldatakse, et kliiniliselt olulistes kontsentratsioonides inhibeerib tseritiniibi soole P-gp-d ja BCRP-d. Seega võib tseritiniibi potentsiaalselt vähendada plasmakontsentratsiooni nendel samaaegselt manustatavatel ravimitel, mille transportimiseks kasutatakse nimetatud valke. BCRP substraatide (nt rosuvastatiin, topotekaan, sulfasalasiin) ja P-gp substraatide (digoksiin, dabigatraan, kolhitsiin, pravastatiin) samaaegsel manustamisel on vajalik ettevaatus ning hoolikas kõrvaltoimete jälgimine.

Farmakodünaamilised koostoimed

Kliinilistes uuringutes täheldati tseritiniibi kasutamisel QT-intervalli pikenemist. Seetõttu peab tseritiniibi kasutama ettevaatusega patsientidel, kellel esineb või võib tekkida QT-intervalli pikenemine, sealhulgas patsientidel, kes võtavad antiarütmikume, nagu I klassi (nt kinidiin, prokaiinamiid, disopüramiid) või III klassi (nt amiodaroon, sotalool, dofetiliid, ibutiliid) antiarütmikumid või teisi QT-intervalli pikenemist põhjustada võivaid ravimeid, nagu domperidoon, droperidool, klorokviin, halofantriin, klaritromütsiin, haloperidool, metadoon, tsisapriid ja moksifloksatsiin. Selliste ravimite kombineerimisel on näidustatud QT-intervalli jälgimine (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Koostoimeid toidu/joogiga

Tseritiniibi peab manustama koos toiduga. Tseritiniibi biosaadavus suureneb toidu mõjul.

Patsiendid, kellel areneb kaasuv tervisehäire ja kes ei saa kasutada tseritiniibi koos toiduga, võivad tseritiniibi alternatiivse jätkuravina kasutada tühja kõhuga, mille korral patsient ei või süüa vähemalt kaks tundi enne ja üks tund pärast ravimi võtmist. Patsiendid ei tohi vahelduvalt kasutada tühja kõhuga ja koos toiduga ravimi võtmist. Annust tuleb reguleerida hoolikalt, st patsiendid, kes on võtnud 450 mg või 300 mg koos toiduga, peavad hakkama kasutama annust vastavalt 750 mg või 450 mg tühja kõhuga (vt lõik 5.2) ja patsiendid, kes on võtnud 150 mg koos toiduga, peavad ravi katkestama. Palun vt tabel 1 järk-järgulise annuse kohandamise ja kõrvaltoimete käsitlemise soovitusete kohta (vt lõik 4.2). Maksimaalne lubatud annus tühja kõhuga kasutamisel on 750 mg (vt lõik 5.2).

Patsiente tuleb juhendada, et nad hoiduksid greipfruudi söömisest ja greibimahla joomisest, sest need võivad inhibeerida CYP3A-d sooleseinas ja suurendada tseritiniibi biosaadavust.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Fertiilses eas naised/kontratseptsioon

Fertiilses eas naistele tuleb soovitada kasutada üliefektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid tseritiniibiga ravi ajal ja kuni 3 kuud pärast ravi lõpetamist (vt lõik 4.5).

Rasedus

Tseritiniibi kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad või on piiratud hulgal.

Loomkatsete põhjal ei saa välistada kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3).

Tseritiniibi ei tohi kasutada raseduse ajal välja arvatud juhul, kui naise kliiniline seisund vajab ravi tseritiniibiga.

Imetamine

Ei ole teada, kas tseritiniib/metaboliidid erituvad rinnapiima. Välistada ei saa ohtu vastsündinule/imikule.

Rinnaga toitmise katkestamine või ravi katkestamine/jätkamine tseritiniibiga tuleb otsustada, arvestades imetamise kasu lapsele ja ravi kasu naisele (vt lõik 5.3).

Fertiilsus

Ei ole teada, kas tseritiniib võib põhjustada meeste ja naiste infertiilsust (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Zykadia mõjutab kergelt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet. Patsiendid peavad olema autojuhtimisel ja masinate käsitsemisel ettevaatlikud, sest ravi võib põhjustada väsimustunnet või nägemishäireid.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Allpool toodud kõrvaltoimed kirjeldavad 925 ALK-positiivse mitteväikerakk-kopsuvähiga patsiendi kokkupuudet 750 mg tseritiniibiga, võetuna üks kord ööpäevas tühja kõhuga seitsmes kliinilises uuringus, sealhulgas kahes randomiseeritud aktiivse võrdlusravimi kontrolliga kliinilises uuringus (uuringud A2301 ja A2303).

Tühja kõhuga manustatud 750 mg tseritiniibiga kokkupuute kestuse mediaan oli 44,9 nädalat (vahemik: 0,1 kuni 200,1 nädalat).

Tühja kõhuga manustatud 750 mg tseritiniibiga ravitud patsientidel olid kõrvaltoimed esinemissagedusega $\geq 10\%$ diarröa, iiveldus, oksendamine, väsimus, kõrvalekalded maksanäitajates, kõhuvalu, vähenenud söögiisu, kehakaalu vähenemine, kõhukinnisus, vere kreatiniinisalduse suurenemine, lööve, aneemia ja söögitoru häired.

Tühja kõhuga manustatud 750 mg tseritiniibiga ravitud patsientidel olid 3...4. raskusastme kõrvaltoimed esinemissagedusega $\geq 5\%$ kõrvalekalded maksanäitajates, väsimus, oksendamine, hüperglükeemia, iiveldus ja diarröa.

Annuse optimeerimise uuringus A2112 (ASCEND-8) oli nii eelnevalt ravitud kui mitte ravitud ALK-positiivsetel mitteväikerakk-kopsuvähiga patsientidel tseritiniibi üldine ohutusprofiil soovitatavas annuses 450 mg, võetuna koos toiduga (N=108) samaväärne 750 mg tseritiniibiga (N=110), võetuna tühja kõhuga. Erinevus ilmnes seedetrakti kõrvaltoimetes samaaegse võrreldava tasakaaluseisundi saavutamisel (vt lõik 5.1 ja alalõik „Seedetrakti kõrvaltoimed“ allpool).

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Tabelis 2 on näidatud tseritiniibi kõrvaltoimete esinemissagedused, mis on kogutud seitsme kliinilise uuringu patsientidelt, kes alustasid ravi tühja kõhuga manustatud 750 mg-ga (N=925). Valitud seedetrakti kõrvaltoimete esinemissagedus (kõhulahtisus, iiveldus ja oksendamine) põhineb patsientidel, keda raviti 450 mg annusega üks kord ööpäevas koos toiduga (N=108).

Kõrvaltoimed on loetletud MedDRA organsüsteemide klasside kaupa. Igas organsüsteemi klassis on kõrvaltoimed järjestatud esinemissageduse kaupa, kõige sagedasem eespool. Lisaks on iga kõrvaltoime puhul märgitud vastav sagedusekategooria lähtuvalt järgmisest konventsioonist (CIOMS III): väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10\,000$) ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed esitatud raskusastme vähenemise järgi.

Tabel 2 Kõrvaltoimed tseritiniibiga ravitud patsientidel

Organsüsteemi klass	Tseritiniib N=925 %	Sageduskategooria
Vere ja lümfisüsteemi häired		
Aneemia	15,2	Väga sage
Ainevahetus- ja toitumishäired		
Vähenenud söögiisu	39,5	Väga sage
Hüperglükeemia	9,4	Sage
Hüpfosfateemia	5,3	Sage
Silma kahjustused		
Nägemishäired ^a	7,0	Sage
Südame häired		
Perikardiit ^b	5,8	Sage
Bradükardia ^c	2,3	Sage
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired		
Pneumoniit ^d	2,1	Sage
Seedetrakti häired		
Diarröa ^e	59,3	Väga sage
Iiveldus ^e	42,6	Väga sage
Oksendamine ^e	38,0	Väga sage
Kõhuvalu ^f	46,1	Väga sage
Kõhukinnisus	24,0	Väga sage
Söögitoru häired ^g	14,1	Väga sage
Pankreatiit	0,5	Aeg-ajalt
Maksa ja sapiteede häired		
Kõrvalekalded maksafunktsiooni näitajates ^h	2,2	Sage
Hepatotoksilisus ⁱ	1,1	Sage
Naha ja nahaaluskoe kahjustused		
Lööve ^j	19,6	Väga sage
Neerude ja kuseteede häired		
Neerupuudulikkus ^k	1,8	Sage
Neerukahjustus ^l	1,0	Sage
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid		
Väsimus ^m	48,4	Väga sage

Uuringud		
Kõrvalekalded maksa laboratoorsetes analüüsides ⁿ	60,5	Väga sage
Kehakaalu vähenemine	27,6	Väga sage
Vere kreatiniinisalduse suurenemine	22,1	Väga sage
Elektrokardiogrammis QT pikenemine	9,7	Sage
Lipaasi aktiivsuse suurenemine	4,8	Sage
Amülaasi aktiivsuse suurenemine	7,0	Sage
Sisaldab juhtusid terminite rühmades:		
a	Nägemishäired (nägemiskahjustus, hägune nägemine, fotopsia, klaaskeha hõljumid, nägemisteravuse langus, akommodatsioonihäired, presbüopia)	
b	Perikardiit (perikardi efusioon, perikardiit)	
c	Bradükardia (bradükardia, siinusbradükardia)	
d	Pneumoniit (interstitsiaalne kopsuhaigus, pneumoniit)	
e	Nende valitud seedetrakti kõrvaltoimete (kõhulahtisus, iiveldus ja oksendamine) esinemissagedus põhineb patsientidel, keda raviti soovitatava annuse 450 mg tseritiniibiga koos toiduga (N=108) uuringus A2112 (ASCEND-8) (vt alalõik „Seedetrakti kõrvaltoimed“ allpool)	
f	Kõhuvalu (kõhuvalu, valu ülakõhus, ebamugavustunne kõhus, ebamugavustunne ülakõhus)	
g	Söögitoru häired (düspepsia, gastroösofageaalne reflukshaigus, düsfaagia)	
h	Kõrvalekalded maksafunktsiooni näitajates (maksafunktsiooni häired, hüperbilirubineemia)	
i	Hepatotoksilisus (ravimist tingitud maksakahjustus, kolestaatiline hepatiit, hepatotsellulaarne kahjustus, hepatotoksilisus)	
j	Lööve (lööve, akneformne dermatiit, makulopapulaarne lööve)	
k	Neerupuudulikkus (äge neerukahjustus, neerupuudulikkus)	
l	Neerukahjustus (asoteemia, neerukahjustus)	
m	Väsimus (väsimus, astenia)	
n	Kõrvalekalded maksa laboratoorsetes analüüsides (alaniinaminotransferaasi aktiivsuse suurenemine, aspartaaminotransferaasi aktiivsuse suurenemine, gammaglutamüültransferaasi aktiivsuse suurenemine, bilirubiini sisalduse suurenemine veres, transaminaaside aktiivsuse suurenemine, maksaensüümide aktiivsuse suurenemine, kõrvalekalded maksafunktsiooni testides, suurenenud näitajad maksafunktsiooni testides, vere aluselise fosfataasi aktiivsuse suurenemine)	

Eakad (≥65 aasta)

Seitsme uuringu lõikes olid 168 patsienti 925-st (18,2%) tseritiniibiga ravi saanud patsiendist 65-aastased või vanemad. 65-aastase ja vanemate patsientide ohutusprofiil oli sarnane alla 65-aastaste patsientidega (vt lõik 4.2). Ohutusandmed puuduvad üle 85-aastaste patsientide kohta.

Hepatotoksilisus

Tseritiniibi kliinilistes uuringutes on vähem kui 1%-il patsientidest teatatud samaaegsest ALAT või ASAT aktiivsuse suurenemisest üle 3 x ULN ja üldbilirubiini sisalduse suurenemisest üle 2 x ULN ilma aluselise fosfataasi aktiivsuse suurenemiseta. ALAT aktiivsuse suurenemist kuni 3. või 4. raskusastmeni täheldati 25%-il tseritiniibiga ravi saanud patsientidest. Hepatotoksilisuse tõttu katkestati ravimi manustamine või vähendati annust 40,6%-l patsientidest. Tseritiniibi kliinilistes uuringutes pidi 1% patsientidest ravi lõplikult katkestama (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Enne ravi alustamist, ravi esimesel kolmel kuul iga 2 nädala järel ja seejärel kord kuus tuleb teha maksanäitajate laboratoorseid analüüse, sealhulgas ALAT, ASAT ja üldbilirubiin, kusjuures 2., 3. või 4. raskusastme korral on vajalik sagedasem testimine. Patsiente tuleb jälgida maksanäitajate kõrvalekallete suhtes ning käsitleda vastavalt lõikudes 4.2 ja 4.4 toodud soovitudele.

Seedetrakti kõrvaltoimed

Ühed kõige sagedasemad seedetrakti kõrvaltoimed olid iiveldus, diarröa ja oksendamine. Annuse optimeerimise uuringus A2112 (ASCEND-8) olid nii eelnevalt ravitud kui ravimata ALK-positiivsetel kaugelearenenud mitteväikerakk-kopsuvähiga patsientidel koos toiduga manustatud soovitatava annuse 450 mg korral (N=108) kõrvaltoimed kõhulahtisus, iiveldus ja oksendamine peamiselt 1. (52,8%) ja 2. raskusastmega (22,2%). Kahel patsiendil (1,9%) esines kõrvaltoime 3. raskusastmena (vastavalt kõhulahtisus ja oksendamine). Seedetrakti kõrvaltoimete käsitlemisel kasutati peamiselt samaaegset ravi teiste ravimitega, sealhulgas oksendamise-/kõhulahtisuse vastased ravimid. Üheksa patsienti (8,3%) pidid kõhulahtisuse, iivelduse või oksendamise tõttu uuringuravimi võtmise katkestama. Ühel patsiendil (0,9%) oli vaja annust muuta oksendamise tõttu. 450 mg koos toiduga ja 750 mg tühja kõhuga tseritiniibi manustamise ravirühmades ei pidanud ükski patsient kõhulahtisuse, iivelduse ega oksendamise tõttu uuringuravimiga ravi katkestama. Samas uuringus vähenes seedetrakti kõrvaltoimete esinemine ja raskusaste patsientidel, keda raviti 450 mg tseritiniibiga, võetuna koos toiduga (kõhulahtisus 59,3%, iiveldus 42,6%, oksendamine 38,0%; 1,9% teatas 3. raskusastme kõrvaltoimest) võrreldes patsientidega, keda raviti 750 mg tseritiniibiga, võetuna tühja kõhuga (kõhulahtisus 80,0%, iiveldus 60,0%, oksendamine 65,5%; 17,3% teatas 3. raskusastme kõrvaltoimest). Kõrvaltoimeid käsitleda vastavalt lõikudes 4.2 ja 4.4 toodud soovitustele.

QTc-intervalli pikenemine

Tseritiniibiga ravi saanud patsientidel on täheldatud QTc-intervalli pikenemist. Seitsme kliinilise uuringu lõikes esines 9,7%-l tseritiniibiga ravi saanud patsientidest kõrvaltoimena QT-intervalli pikenemine (kõik raskusastmed), sealhulgas 3. või 4. raskusastmega kõrvaltoime esines 2,1%-l. Nende kõrvaltoimete tõttu tuli annust vähendada või manustamine katkestada 2,1%-l patsientidest ning lõplikult katkestati ravi 0,2%-l patsientidest.

Tseritiniibiga ravi ei ole soovitatav patsientidele, kellel on kaasasündinud pika QT sündroom või kes kasutavad ravimeid, mis teadaolevalt põhjustavad QTc-intervalli pikenemist (vt lõigud 4.4 ja 4.5). Eriliselt tähelepanelik tuleb olla tseritiniibi manustamisel patsientidele, kellel on suurenenud *torsade de pointes* risk QTc-intervalli pikendavate ravimite kasutamise ajal.

Patsiente tuleb jälgida QT-intervalli pikenemise suhtes ning käsitleda vastavalt lõikudes 4.2 ja 4.4 toodud soovitustele.

Bradükardia

Seitsme kliinilise uuringu lõikes teatati 2,3%-l patsientidest kõrvaltoimena bradükardiast ja/või siinusbradükardiast (südame löögisagedus vähem kui 60 lööki minutis) (kõik 1. raskusastmega). Nende juhtude tõttu tuli annust vähendada või ravi ajutiselt katkestada 0,2%-l patsientidest. Ühegi juhu tõttu ei tulnud ravi tseritiniibiga lõplikult katkestada. Hoolikalt tuleb hinnata kombineerimist teiste ravimitega, millega seostatakse bradükardia teket. Patsiente, kellel tekib sümptomaatiline bradükardia, tuleb käsitleda vastavalt lõikudes 4.2 ja 4.4 toodud soovitustele.

Interstitsiaalne kopsuhaigus/Pneumoniit

Tseritiniibiga ravi saanud patsientidel on täheldatud rasket, eluohtlikku või surmlõppega interstitsiaalset kopsuhaigust/pneumoniiti. Seitsme kliinilise uuringu lõikes teatati 2,1%-l tseritiniibiga ravi saanud patsientidest kõrvaltoimena erineva raskusastmega interstitsiaalset kopsuhaigust / pneumoniiti ning 3. või 4. raskusastmega kõrvaltoimeid teatati 1,2%-l patsientidest. Nende kõrvaltoimete tõttu tuli annust vähendada või manustamine katkestada 1,1%-l patsientidest ning lõplikult katkestati ravi 0,9%-l patsientidest. Interstitsiaalsele kopsuhaigusele/pneumoniidile viitavate sümptomitega patsiente tuleb jälgida. Välistada tuleb teised võimalikud interstitsiaalse kopsuhaiguse/pneumoniidi põhjused (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Hüperglükeemia

Hüperglükeemiast (kõik raskusastmed) teatati seitsme kliinilise uuringu lõikes 9,4%-l tseritiniibiga ravi saanud patsientidest; 3. või 4. raskusastmega kõrvaltoimetest teatati 5,4%-l. Nende kõrvaltoimete tõttu tuli annust vähendada või manustamine katkestada 1,4%-l patsientidest ning lõplikult katkestati ravi 0,1%-l patsientidest. Hüperglükeemia risk oli suurem patsientidel, kellel oli diabeet ja/või kasutasid samaaegselt steroidravi. Enne tseritiniibiga ravi alustamist ja seejärel regulaarselt ravi ajal tuleb jälgida paastuglükoosi sisaldust vastavalt kliinilisele näidustusele. Vastavalt vajadusele tuleb alustada vere glükoosisisaldust vähendavate ravimite kasutamisega või ravi kohandada (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Inimestel ei ole teatatud üleannustamise juhtudest. Kõikide üleannustamise juhtude korral alustada üldist toetavat ravi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: kasvajavastased ained, anaplastilise lümfoomi kinaasi (ALK) inhibiitorid, ATC-kood: L01ED02.

Toimemehhanism

Tseritiniib on suukaudsel manustamisel väga selektiivne ja tugev ALK inhibiitor. Tseritiniib inhibeerib ALK autofosforüülimist, järgnevate signaalvalkude ALK-vahendatud fosforüülimist ja ALK-sõltuvate vähirakkude proliferatsiooni nii *in vitro* kui *in vivo*.

ALK translokatsioon määrab saadud fusioonvalgu ekspressiooni ja järgneva aberrantse ALK signaaliülekanne mitteväikerakk-kopsuvähis. Enamikel mitteväikerakk-kopsuvähi juhtudel on EML4 ALK translokatsioonipartner; see genereerib EML4-ALK fusioonvalgu, mis sisaldab ALK proteiinkinaasi domeeni, mis on ühendatud EML4 N-terminaalse osaga. Demonstreeriti tseritiniibi efektiivsust EML4-ALK aktiivsuse vastu mitteväikerakk-kopsuvähi rakuliinis (H2228), mis viis rakkude proliferatsiooni inhibeerimiseni *in vitro* ning kasvajate taandarenguni H2228-st pärinevates ksenograftides hiirtel ja rottidel.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Eelnevalt ravimata ALK-positiivne kaugelearenenud mitteväikerakk-kopsuvähk - randomiseeritud III faasi uuring A2301 (ASCEND-4)

Ülemaailmses mitmekeskuselises randomiseeritud avatud III faasi uuringus A2301 demonstreeriti tseritiniibi efektiivsust ja ohutust varem süsteemset ravi (sealhulgas ALK inhibiitor) mittesaanud patsientidel (välja arvatud neoadjuvant- ja adjuvantravi), kellel oli ALK-positiivne kaugelearenenud mitteväikerakk-kopsuvähk.

Kokku 376 patsienti randomiseeriti vahekorras 1:1 (stratifitseerituna MTO sooritusvõime, eelneva adjuvantse/neoadjuvantse keemiaravi ja skriiningu ajal ajumetastaaside olemasolu/puudumise järgi) saama kas tseritiniibi (750 mg ööpäevas tühja kõhuga) või keemiaravi (uurija valikul – pemetrekseedi [500 mg/m²] pluss tsisplatiin [75 mg/m²] või karboplatiin [AUC 5...6], manustatuna iga 21 päeva järel). Patsiendid, kes said 4 kemoteraapia tsüklit (induktsioonravi) ilma haiguse progresseerumiseta, said edaspidi säilitusraviks pemetrekseedi (500 mg/m²) monoteraapiana iga 21 päeva järel. Sada kaheksakümmend üheksa (189) patsienti randomiseeriti saama tseritiniibi ja sada kaheksakümmend seitse (187) kemoteraapiat.

Vanuse mediaan oli 54 aastat (vahemik: 22...81 aastat); 78,5% patsientidest olid alla 65-aastased. Kokku 57,4% patsientidest olid naised. 53,7% uuringu populatsioonist olid valge rassi esindajad, 42,0% asiaadid, 1,6% mustanahalised ja 2,6% teistest rassidest. Enamikul patsientidest oli adenokartsinoom (96,5%) ja nad kas ei olnud kunagi suitsetanud või olid endised suitsetajad (92,0%). *Eastern Cooperative Oncology Group*'i (ECOG) sooritusvõime oli 0/1/2 vastavalt 37,0%-1/56,4%-1/6,4%-l patsientidest ning 32,2%-l esinesid ravieelselt ajumetastaasid. 59,5% ravieelsete ajumetastaasidega patsientidest ei olnud eelnevalt saanud aju kiiritusravi. Uuringusse ei kaasatud sümptomaatiliste kesknärvisüsteemi metastaasidega patsiente, kelle neuroloogiline seisund oli ebastabiilne või kellel oli vaja 2 nädala jooksul enne skriinimist kasutada kesknärvisüsteemi sümptomite ravimiseks suuremaid steroidide annuseid.

Patsientidel lubati jätkata määratud uuringuravi peale esialgset progresseerumist juhul, kui uurija hinnangul püsis kliiniline kasu. Kemoteraapia rühma randomiseeritud patsiendid võisid edasi üle minna ravile tseritiniibiga, kui pimemetodi sõltumatu hindamiskomitee (BIRC) kinnitas RECIST määratluse alusel haiguse progresseerumise. Sada viis (105) patsienti 145-st (72,4%), kes katkestasid ravi kemoteraapia rühmas, said järgnevalt ALK inhibiitorit esimese kasvajakavastase ravina. Nendest 81 patsienti said tseritiniibi.

Esmase analüüsi ajal oli järelkontrolli kestuse mediaan 19,7 kuud (randomiseerimisest kuni vaheandmete kuupäevani).

Uuring saavutas esmase eesmärgi, demonstreerides BIRC hinnatud progressioonivaba elulemuse statistiliselt olulist pikenemist (vt tabel 3 ja joonis 1). Tseritiniibi progressioonivaba elulemust pikendav toime oli kooskõlas uurija hinnangul ja erinevates alarühmades, sealhulgas vanuse, soo, rassi, suitsetamise, ECOG sooritusvõime ja haiguskoormuse järgi liigitatud alarühmades.

Esmase analüüsi ajal ei olnud üldise elulemuse andmed lõplikud 107 surmaga, mis moodustas ligikaudu 42,3% lõplikuks üldise elulemuse analüüsiks vajalikest juhtudest.

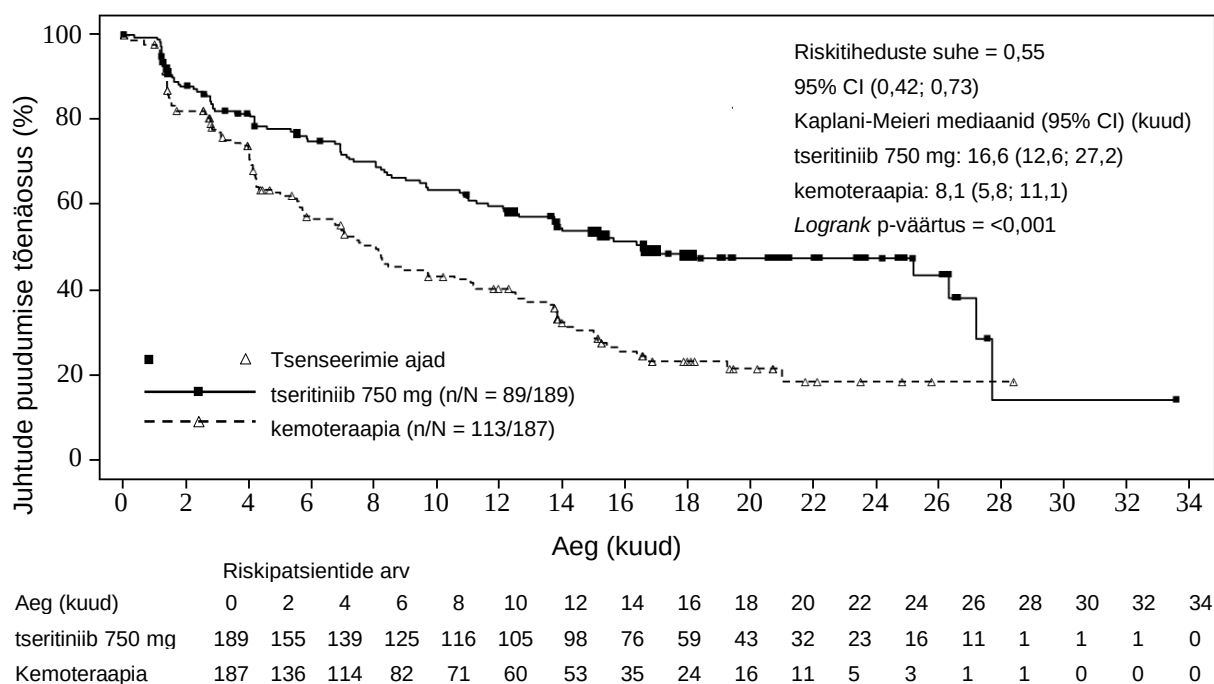
Tabelis 3 on esitatud kokkuvõtte uuringu A2301 efektiivsusandmetest ning joonistel 1 ja 2 on toodud vastavalt progressioonivaba elulemuse ja üldise elulemuse Kaplani-Meieri kõverad.

Tabel 3 Eelnevalt ravimata ALK-positiivne kauglearenenud NSCLC – ASCEND-4 (uuringust A2301) saadud efektiivsustulemuste ülevaade (esmane analüüs)

	Tseritiniib (N=189)	Kemoteraapia (N=187)
Progressioonivaba elulemus (BIRC hinnatud)		
Juhtude arv, n (%)	89 (47,1)	113 (60,4)
Mediaan, kuud ^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-väärtus ^b	<0,001	
Üldine elulemus ^c		
Juhtude arv, n (%)	48 (25,4)	59 (31,6)
Mediaan, kuud ^d (95% CI)	NE (29,3; NE)	26,2 (22,8; NE)
24 kuu ^d üldise elulemuse määr, % (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-väärtus ^b	0,056	
Kasvaja ravivastus (BIRC hinnatud)		
Üldine ravivastuse määr (95% CI)	72,5% (65,5; 78,7)	26,7% (20,5; 33,7)
Ravivastuse kestus (BIRC hinnatud)		
Ravivastusega patsientide arv	137	50
Mediaan, kuud ^d (95% CI)	23,9 (16,6; NE)	11,1 (7,8; 16,4)
18 kuu ^d juhtude puudumise määr % (95% CI)	59,0 (49,3; 67,4)	30,4 (14,1; 48,6)

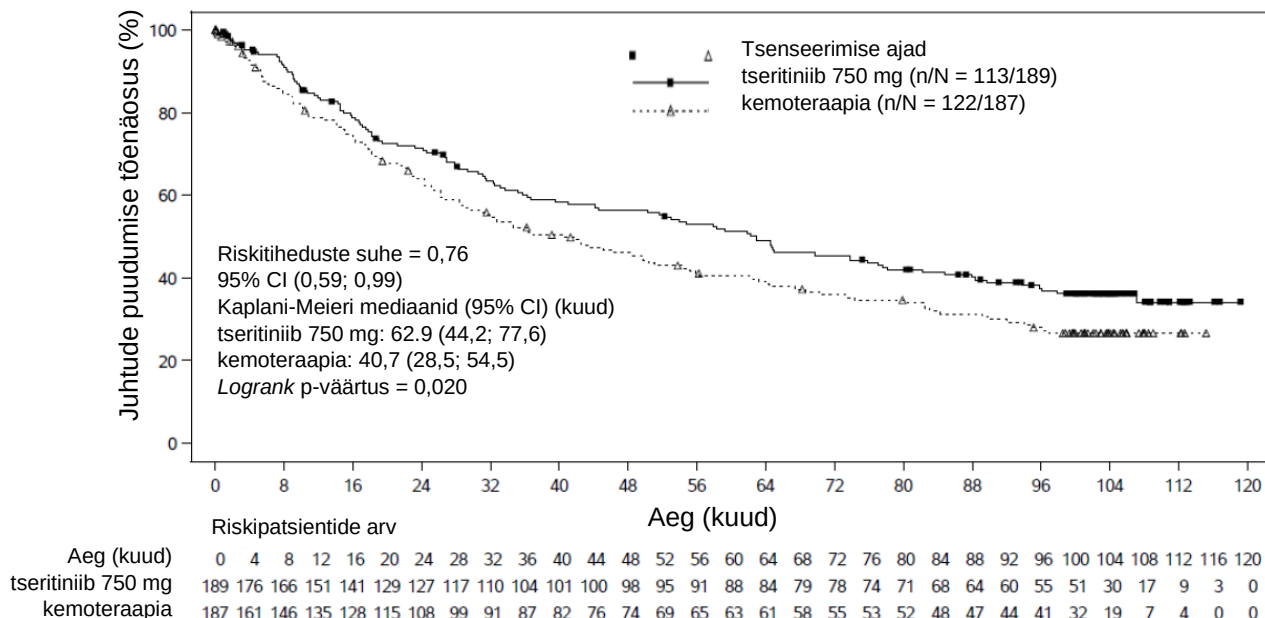
HR=riskitiheduste suhe; CI=usaldusintervall; BIRC= pimemeetodi sõltumatu hindamiskomitee;
NE=mittehinnatav
a Põhineb Cox'i proportsionaalsel riskide stratifitseeritud analüüsil.
b Põhineb stratifitseeritud log-rank testil.
c Üldise elulemuse analüüsi tulemustes ei arvestatud uuringurühma vahetamise mõju.
d Hinnatud Kaplani-Meieri meetodil.

Joonis 1 ASCEND-4 (uuring A2301) - BIRC hinnatud progressioonivaba elulemuse Kaplani-Meieri kõverad (esmane analüüs)



Lõpliku üldise elulemuse analüüsi kohaselt suri 113 (59,8%) patsienti tseritiniibi rühmas ja 122 (65,2%) patsienti kemoterapia rühmas. Üldise elulemuse mediaan oli 62,9 kuud (95% CI: 44,2; 77,6) tseritiniibi ja 40,7 kuud (95% CI: 28,5; 54,5) kemoterapia rühmas. Tseritiniibi rühmas vähenes surma risk statistiliselt oluliselt 24% võrra võrreldes kemoterapia rühmaga (HR 0,76; 95% CI: 0,59; 0,99; $p=0,020$). Üleminekumäär oli kõrge: 61,5% kemoterapia rühma patsientidest läks üle tseritiniibi ravile. Lisaks said mõlema rühma patsiendid järgmise rea neoplastilist ravi, sealhulgas teisi ALK-inhibiitoreid, mis mõjutasid üldist elulemust.

Joonis 2 ASCEND-4 (uuring A2301) - üldise elulemuse Kaplani-Meieri kõverad ravirühmade



järgi (lõplik üldise elulemuse analüüs)

Uuringus A2301 hindas BIRC neuroradioloog modifitseeritud RECIST 1.1 alusel (st kuni 5 haiguskollet ajus) intrakraniaalset ravivastust 44-l patsiendil, kellel esinesid ravieelsel ja vähemalt ühel ravi alustamise järgsel aju radioloogilisel hindamisel mõõdetavad ajumetastaasid (22 patsienti tseritiniibi rühmas ja 22 patsienti kemoterapia rühmas). Intrakraniaalne üldine ravivastuse määr oli suurem tseritiniibi (72,7%, 95% CI: 49,8; 89,3) võrreldes kemoterapia rühmaga (27,3%, 95% CI: 10,7; 50,2).

BIRC poolt RECIST 1.1 alusel hinnatud progressioonivaba elulemuse mediaan oli pikem tseritiniibi rühmas võrreldes kemoterapia rühmaga nii ajumetastaasidega kui ilma ajumetastaasideta patsientide alarühmades. Progressioonivaba elulemuse mediaan ajumetastaasidega patsientide alarühmades oli tseritiniibi ravirühmas 10,7 kuud (95% CI: 8,1; 16,4) versus kemoterapia ravirühmas 6,7 kuud (95% CI: 4,1; 10,6), HR 0,70 (95% CI: 0,44; 1,12). Progressioonivaba elulemuse mediaan ajumetastaasideta patsientide alarühmades oli tseritiniibi ravirühmas 26,3 kuud (95% CI: 15,4; 27,7) versus kemoterapia ravirühmas 8,3 kuud (95% CI: 6,0; 13,7), HR 0,48 (95% CI: 0,33; 0,69).

Eelnevalt ravitud ALK-positiivne kaugelearenenud mitteväikerakk-kopsuvähk - randomiseeritud III faasi uuring A2303 (ASCEND-5)

Ülemaailmses mitmekeskuselises randomiseeritud avatud III faasi uuringus A2303 demonstreeriti tseritiniibi efektiivsust ja ohutust ALK-positiivse kaugelearenenud mitteväikerakk-kopsuvähiga patsientidel, kes olid saanud eelnevat ravi krisotiniibiga.

Analüüsi kaasati kokku 231 kaugelearenenud ALK-positiivse NSCLC-ga patsienti, kes olid eelnevalt saanud ravi krisotiniibiga ja kemoterapiat (ühete või kahte raviskeemi, sealhulgas platinapreparaati sisaldavat kaksikravi). Sada viisteist (115) patsienti randomiseeriti saama tseritiniibi ja sada kuusteist (116) patsienti kemoterapiat (kas pemetrekseedi või dotsetakseeli). Seitsekümmend kolm (73) patsienti said dotsetakseeli ja 40 pemetrekseedi. Tseritiniibi rühmas raviti 115 patsienti 750 mg tseritiniibiga, võetuna üks kord ööpäevas tühja kõhuga. Vanuse mediaan oli 54,0 aastat (vahemik: 28...84 aastat); 77,1% patsientidest olid alla 65-aastased. Kokku 55,8% patsientidest olid naised. 64,5% uuringu populatsioonist olid valge rassi esindajad, 29,4% asiaadid, 0,4% mustanahalised ja 2,6% teistest rassidest. Enamusel patsientidest oli adenokartsinoom (97,0%) ja nad kas ei olnud kunagi suitsetanud või olid endised suitsetajad (96,1%). ECOG sooritusvõime oli 0/1/2 vastavalt 46,3%-l/47,6%-l/6,1%-l patsientidest ning 58,0%-l esinesid ravieelselt ajumetastaasid. Kõik patsiendid olid saanud eelnevat ravi krisotiniibiga. Kõik patsiendid peale ühe said kaugelearenenud haiguse raviks eelnevalt kemoterapiat (sealhulgas platinapreparaati sisaldavat kaksikravi); 11,3% tseritiniibi rühma patsientidest ja 12,1% kemoterapia rühma patsientidest said kaugelearenenud haiguse raviks kahte eelnevat kemoterapia skeemi.

Patsientidel lubati jätkata määratud uuringuravi peale esialgset progresseerumist juhul, kui uurija hinnangul püsis kliiniline kasu. Kemoterapia rühma randomiseeritud patsiendid võisid edasi üle minna ravile tseritiniibiga, kui leidis aset BIRC poolt kinnitatud RECIST alusel määratletud haiguse progresseerumine.

Järelkontrolli kestuse mediaan oli 16,5 kuud (randomiseerimisest kuni vaheandmete kuupäevani) esmase analüüsi ajal.

Uuring saavutas esmase eesmärgi, demonstreerides BIRC hinnatud progressioonivaba elulemuse statistiliselt olulist pikenemist koos hinnangulise 51% riski vähenemisega tseritiniibi rühmas kemoterapia rühmaga võrreldes (vt tabel 4 ja joonis 3). Tseritiniibi progressioonivaba elulemust pikendav toime oli ühesugune erinevates alarühmades, sealhulgas vanuse, soo, rassi, suitsetamise, ECOG sooritusvõime ja ajumetastaaside olemasolu või krisotiniibi suhtes eelnevalt saavutatud ravivastuse järgi liigitatud alarühmades. Soodsat mõju progressioonivabale elulemusele toetasid ka kohaliku uurija hinnang ning üldise ravivastuse määra ja haiguskontrolli määra analüüs.

Üldise elulemuse andmed esmase analüüsi ajal ei olnud lõplikud 48 juhuga (41,7%) tseritiniibi rühmas ja 50 juhuga (43,1%) kemoterapia rühmas, mis vastab ligikaudu 50%-le lõpliku üldise elulemuse määramiseks vajalikust juhtude arvust. Lisaks said 81 patsienti (69,8%) kemoterapia rühmas järgnevalt tseritiniibi esimese kasvaja vastase ravina pärast uuringuravi lõpetamist.

Tabelis 4 on esitatud kokkuvõtte uuringu A2303 efektiivsusandmetest ning joonistel 3 ja 4 on toodud vastavalt progressioonivaba elulemuse ja üldise elulemuse Kaplani-Meieri kõverad.

Tabel 4 ASCEND-5 (uuring A2303) – eelnevalt ravitud ALK-positiivse metastaatilise/kaugelearenenud mitteväikerakk-kopsuvähiga patsientide efektiivsustulemused (esmane analüüs)

	Tseritiniib (N=115)	Kemoteraapia (N=116)
Jälgimisperioodi kestus		16,5
Mediaan (kuud) (min...max)		(2,8...30,9)
Progressioonivaba elulemus (BIRC hinnatud)		
Juhtude arv, n (%)	83 (72,2%)	89 (76,7%)
Mediaan, kuud (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-väärtus ^b		<0,001
Üldine elulemus		
Juhtude arv, n (%)	48 (41,7%)	50 (43,1%)
Mediaan, kuud (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-väärtus ^b		0,496
Tuumori ravivastus (BIRC hinnatud)		
Objektiivne ravivastuse määr (95% CI)	39,1% (30,2; 48,7)	6,9% (3,0; 13,1)
Ravivastuse kestus		
Ravivastusega patsientide arv	45	8
Mediaan, kuud ^d (95% CI)	6,9 (5,4; 8,9)	8,3 (3,5; NE)
Juhtumite puudumise hinnanguline tõenäosus 9. kuul ^d (95% CI)	31,5% (16,7%; 47,3%)	45,7% (6,9%; 79,5%)

HR=riskitiheduste suhe; CI=usaldusintervall; BIRC=pimemeetodi sõltumatu hindamiskomitee; NE=mittehinnav

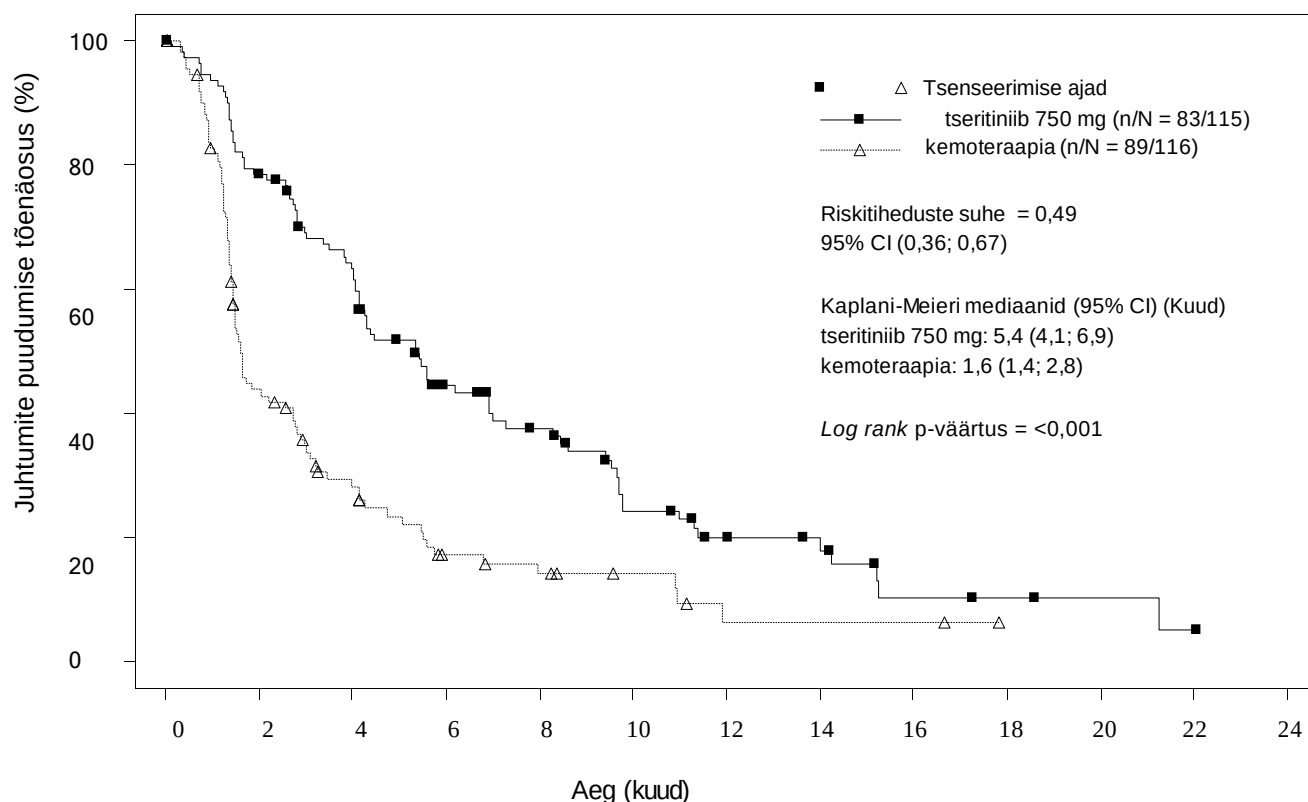
^a Põhineb Cox'i proportsionaalsel riskide stratifitseeritud analüüsil.

^b Põhineb stratifitseeritud *log-rank* testil.

^c Üldise elulemuse analüüsi tulemustes ei arvestatud uuringurühma vahetamise mõju.

^d Hinnatud Kaplani-Meieri meetodil.

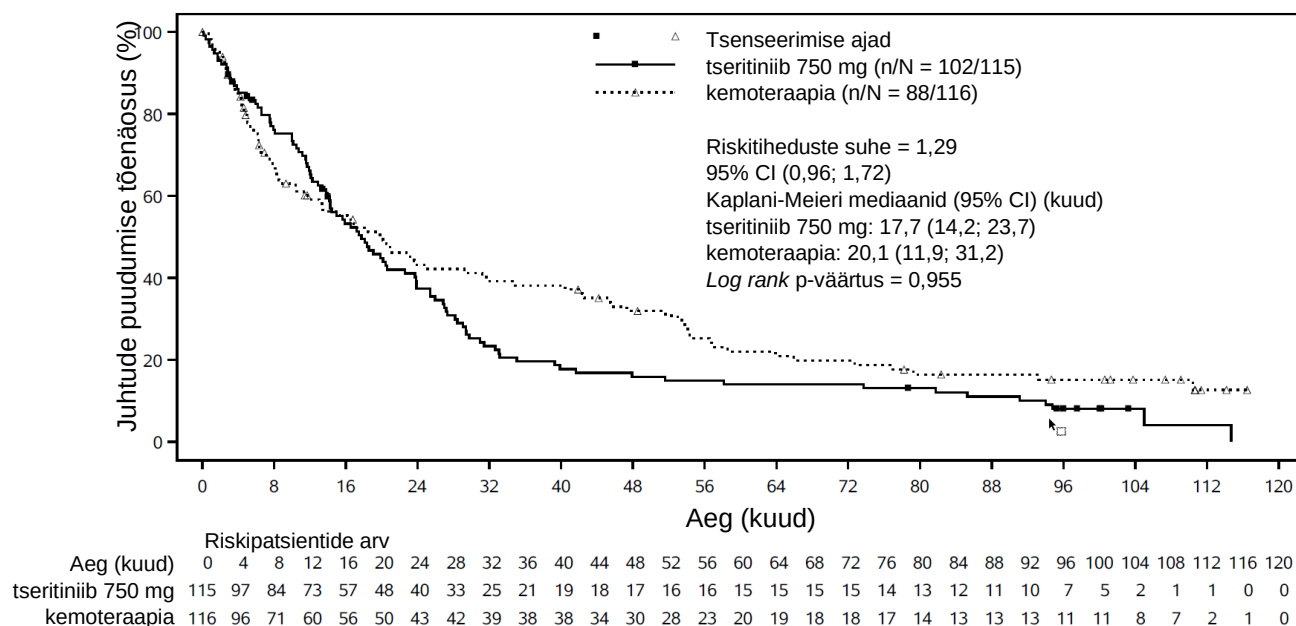
Joonis 3 ASCEND-5 (uuring A2303) – BIRC hinnatud progressioonivaba elulemuse Kaplani-Meieri kõverad (esmane analüüs)



Aeg (kuud)	Riskipatsientide arv												
	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24
tseritiniib 750 mg	115	87	68	40	31	18	12	9	4	3	2	1	0
kemoteraapia	116	45	26	12	9	6	2	2	2	0	0	0	0

Üldise elulemuse lõppanalüüsi kohaselt, mille jälgimisperioodi mediaanne kestus oli 110 kuud, 102 patsienti (88,7%) surid tseritiniibi rühmas ja 88 (75,9%) keemiaravi rühmas. Üldise elulemuse mediaan oli 17,7 kuud (95% CI: 14,2; 23,7) ja 20,1 kuud (95% CI: 11,9; 31,2) vastavalt tseritiniibi rühmas ja keemiaravi rühmas. Kahe ravirühma vahel ei olnud üldises elulemuses statistilist olulist erinevust (HR 1,29; 95% CI: 0,96; 1,72; $p = 0,955$). Varajase ravimi vahetuse määr oli kõrge, 88 (76%) keemiaravi saanud patsientidest läks üle tseritiniibile. Lisaks said mõlema uuringurühma patsiendid järgmise rea kasvavajavastast ravi, sealhulgas teisi ALK-inhibiitoreid. Üldiselt olid ravimi vahetus ja järgmise rea ravimite kasutuselevõtt peamisteks segavateks teguriteks, mis vähendasid võimalikku erinevust eri ravirühmade üldise elulemuse vahel.

Joonis 4 ASCEND-5 (uuring A2303) – üldise elumuse Kaplani-Meieri kõverad ravirühmade järgi (üldise elumuse lõppanalüüs)



Uuringus A2303 hindas BIRC neuroradioloog modifitseeritud RECIST 1.1 alusel (st kuni 5 haiguskollet ajus) intrakraniaalset ravivastust 133-l ravieelsele ajumetastaasideta patsiendil (66 patsienti tseritiniibi rühmas ja 67 patsienti kemoteraapia rühmas). Intrakraniaalne üldine ravivastuse määr patsientidel, kellel oli ravieelsel ja vähemalt ühel ravi alustamise järgsel hindamisel ajus mõõdetav haigus, oli suurem tseritiniibi rühmas (35,3%, 95% CI: 14,2; 61,7) võrreldes kemoteraapia rühmaga (5,0%, 95% CI: 0,1; 24,9). BIRC poolt RECIST 1.1 alusel hinnatud progressioonivaba elumuse mediaan oli pikem tseritiniibi rühmas võrreldes kemoteraapia rühmaga nii ajumetastaasideta kui ajumetastaasideta patsientide alarühmades (osaleja andmekartide põhjal). Progressioonivaba elumuse mediaan ajumetastaasideta patsientidel oli 4,4 kuud (95% CI: 3,4; 6,2) versus 1,5 kuud (95% CI: 1,3; 1,8) vastavalt tseritiniibi ja kemoteraapia rühmas; HR 0,54 (95% CI: 0,36; 0,80). Progressioonivaba elumuse mediaan ilma ajumetastaasideta patsientidel oli 8,3 kuud (95% CI: 4,1; 14,0) versus 2,8 kuud (95% CI: 1,4; 4,1) vastavalt tseritiniibi ja kemoteraapia rühmas; HR 0,41 (95% CI: 0,24; 0,69).

Annuse optimeerimise uuring A2112 (ASCEND-8)

Toiduga manustatud 450 mg tseritiniibi efektiivsust hinnati avatud, mitmekeskuselises annuse optimeerimise uuringus A2112 (ASCEND-8). Kokku jaotati 147 eelnevat ravi mitte saanud ALK-positiivset lokaalselt kaugelearenenud või metastaatilise mitteväikerakk-kopsuvähiga patsienti saama kas 450 mg tseritiniibi üks kord ööpäevas koos toiduga (N=73) või 750 mg tseritiniibi üks kord ööpäevas tühja kõhuga (N=74). Põhiline teisene tulemusnäitaja oli BIRC poolt RECIST 1.1 alusel hinnatud üldine ravivastuse määr.

Eelnevat ravi mitte saanud ALK-positiivse lokaalselt kaugelearenenud või metastaatilise mitteväikerakk-kopsuvähiga patsientide parameetrid kummaski ravirühmas – 450 mg koos toiduga (N=73) ja 750 mg tühja kõhuga (N=74) – olid vastavalt järgmised: keskmine vanus 54,3 ja 51,3 aastat, alla 65-aastased (78,1% ja 83,8%), naissoost (56,2% ja 47,3%), europiidsed (49,3% ja 54,1%), asiaadid (39,7% ja 35,1%), mittesuitsetajad või endised suitsetajad (90,4% ja 95,9%), WHO PS tulemus 0 või 1 (91,7% ja 91,9%), histoloogiliselt adenokartsinoom (98,6% ja 93,2%) ja aju metastaasid (32,9% ja 28,4%).

Efektiivsustulemused uuringust ASCEND-8 on esitatud allpool tabelis 5.

Tabel 5 ASCEND-8 (uuring A2112) – Efektiivsustulemused eelnevat ravi mitte saanud ALK-positiivsetel lokaalselt kaugelearenenud või metastaatilise mitteväikerakk-kopsuvähiga patsientidel BIRC järgi

Efektiivsusnäitaja	450 mg tseritiniibi koos toiduga (N=73)	750 mg tseritiniibi tühja kõhuga (N=74)
Üldine ravivastuse määr (ORR: CR+PR), n (%) (95% CI) ^a	57 (78,1) (66,9; 86,9)	56 (75,7) (64,3; 84,9)

CI: usaldusintervall

Täielik ravivastus (*Complete Response*, CR), osaline ravivastus (*Partial Response*, PR) saadi korduvate hinnangute tulemusena, mis teostati mitte varem kui 4 nädalat pärast esmakordset ravivastuse saamist

Üldine ravivastuse määr saadi BIRC hinnangul RECIST 1.1 alusel

^aTäpne kaheosaline 95% usaldusintervall

Ühe uuringurühmaga uuringud X2101 ja A2201

Tseritiniibi kasutamist ALK-positiivse mitteväikerakk-kopsuvähiga patsientidel, kes olid eelnevalt saanud ravi ALK inhibiitoriga, uuriti kahes ülemaailmses mitmekeskses ühe uuringurühmaga avatud I/II faasi uuringus (uuring X2101 ja uuring A2201).

Uuringusse X2101 kaasati kokku 246 ALK-positiivset mitteväikerakk-kopsuvähi patsienti, kes said tseritiniibiga ravi annuses 750 mg üks kord ööpäevas tühja kõhuga: 163 patsienti olid saanud ja 83 patsienti ei olnud saanud eelnevat ravi ALK inhibiitoriga. Eelnevalt ALK inhibiitoriga ravitud 163 ALK-positiivse mitteväikerakk-kopsuvähiga patsiendi vanuse mediaan oli 52 aastat (vahemik: 24...80 aastat); 86,5% patsientidest oli alla 65 aasta ja 54% patsientidest olid naised. Suurem osa patsiente olid europiidsed (66,3%) või asiaadid (28,8%). 93,3%-l esines adenokartsinoom ning 96,9% ei olnud suitsetajad või olid endised suitsetajad. Kõik patsiendid olid enne uuringusse kaasamist saanud varasemat ravi ja 84,0%-l oli olnud kaks või rohkem raviskeemi.

Uuringus A2201 osales 140 patsienti, kes olid eelnevalt saanud 1...3 tsütotoksilise kemoteeraapia raviskeemi ning järgnevat ravi krisotiniibiga, mille käigus oli haigus progresseerunud. Vanuse mediaan oli 51 aastat (vahemik: 29...80 aastat); 87,1% patsientidest oli alla 65 aasta ja 50,0% patsientidest olid naised. Suurem osa patsiente olid europiidsed (60,0%) või asiaadid (37,9%). 92,1%-l esines adenokartsinoom.

Mõlema uuringu põhiliste efektiivsusandmete kokkuvõte on esitatud tabelis 6. Esitatud on uuringu A2201 lõplikud üldise elulemuse andmed. Uuringu X2101 üldise elulemuse andmed ei olnud analüüsi ajaks veel valminud.

Tabel 6 ALK-positiivne kaugelearenenud mitteväikerakk-kopsuvähi – uuringute X2101 ja A2201 efektiivsustulemuste ülevaade

	Uuring X2101 tseritiniib 750 mg N=163	Uuring A2201 tseritiniib 750 mg N=140
Jälgimise kestus	10,2	14,1
Mediaan (kuud) (min...max)	(0,1...24,1)	(0,1...35,5)
Üldine ravivastuse määr		
Uuringuarst (95% CI)	56,4% (48,5; 64,2)	40,7% (32,5; 49,3)
BIRC (95% CI)	46,0% (38,2; 54,0)	35,7% (27,8; 44,2)
Ravivastuse kestus*		
Uuringuarst (kuud, 95% CI)	8,3 (6,8; 9,7)	10,6 (7,4; 14,7)
BIRC (kuud, 95% CI)	8,8 (6,0; 13,1)	12,9 (9,3; 18,4)
Progressioonivaba elulemus		
Uuringuarst (kuud, 95% CI)	6,9 (5,6; 8,7)	5,8 (5,4; 7,6)
BIRC (kuud, 95% CI)	7,0 (5,7; 8,7)	7,4 (5,6; 10,9)
Üldine elulemus (kuud, 95% CI)	16,7 (14,8; NE)	15,6 (13,6; 24,2)
NE=mittehinnatav		
Uuring X2101: RECIST 1.0 alusel hinnatud ravivastused		
Uuringud A2201: RECIST 1.1 alusel hinnatud ravivastused		
*Hõlmab ainult kinnitatud ravivastusega (CR, PR) patsiente		

Uuringutes X2101 ja A2201 täheldati ajumetastaase vastavalt 60,1% ja 71,4% patsientidest. Ajumetastaasiga patsientide üldine ravivastuse määr, ravivastuse kestus ja progressioonivaba elulemus (BIRC-i hinnangu kohaselt) oli vastavuses nende uuringute üldpopulatsiooni andmetega.

Histoloogiliselt mitte-adenokartsinoom

Andmed on piiratud ALK-positiivse mitteväikerakk-kopsuvähiga patsientide kohta, kellel histoloogia põhjal ei olnud adenokartsinoom.

Eakad

Efektiivsusandmed on eakate patsientide kohta piiratud. Efektiivsusandmed üle 85-aastaste patsientide kohta puuduvad.

Lapsed

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama tseritiniibiga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta kopsuvähi korral (väikerakk- ja mitteväikerakk-kartsinoom) (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Tseritiniibi maksimaalne plasmakontsentratsioon ($C_{\max}$) saabub ligikaudu 4...6 tundi pärast ühekordset suukaudset manustamist. Metaboliitide protsentuaalse sisalduse põhjal roojas oli suukaudne imendumine hinnanguliselt $\geq 25\%$. Tseritiniibi absoluutset biosaadavust ei ole kindlaks määratud.

Koos toiduga manustamisel suurenes tseritiniibi plasmakontsentratsioon. Tseritiniibi $AUC_{\inf}$ väärtused olid tervetel isikutel ligikaudu 58% ja 73% suuremad ($C_{\max}$ ligikaudu 43% ja 41% suurem) ühekordse 500 mg tseritiniibi annuse manustamisel koos vastavalt väikese (sisaldab ligikaudu 330 kilokalorit ja 9 grammi rasva) ja suure rasvasisaldusega (sisaldab ligikaudu 1000 kilokalorit ja 58 grammi rasva) einega, võrreldes tühja kõhuga manustamisega.

Annuse optimeerimise uuringus A2112 (ASCEND-8), kus võrreldi patsiente, kes manustasid 450 mg või 600 mg tseritiniibi igapäevaselt koos toiduga (ligikaudu 100 kuni 500 kilokalorit ja 1,5 kuni 15 grammi rasva), patsientidega, kes manustasid 750 mg igapäevaselt tühja kõhuga (eelnevalt kindlaksmääratud annuse ja toidurežiimiga), ei leitud kliiniliselt olulist erinevust süsteemses tseritiniibi tasakaalukontsentratsioonis kahe rühma vahel: ühel, kes manustas 450 mg koos toiduga ($N=36$), ja teisel, kes manustas 750 mg tühja kõhuga ($N=31$). Väike tõus esines tasakaalukontsentratsiooni AUC-s (90% CI) 4% võrra (-13%, 24%) ja $C_{\max}$ (90% CI) 3% võrra (-14%, 22%). Seevastu rühmas, kes manustas 600 mg koos toiduga ($N=30$), suurenes tasakaalukontsentratsiooni AUC (90% CI) ja $C_{\max}$ (90% CI) vastavalt 24% (3%, 49%) ja 25% (4%, 49%) võrra, võrreldes rühmaga, kes manustas 750 mg tühja kõhuga. Tseritiniibi maksimaalne soovitatav annus on suukaudselt 450 mg, võetuna üks kord ööpäevas koos toiduga (vt lõik 4.2).

Pärast tseritiniibi ühekordset suukaudset manustamist patsientidele suurenes tseritiniibi ekspositsioon plasmas $C_{\max}$ and AUC_{last} alusel proportsionaalselt annusega vahemikus 50...750 mg, võetuna tühja kõhuga. Erinevalt ühekordse annuse manustamisel saadud andmetest suureneb annuse-eelne kontsentratsioon ($C_{\min}$) korduva igapäevase manustamise järgselt rohkem kui proportsionaalselt annusega.

Jaotumine

Tseritiniibi seonduvus inimese plasmavalkudega *in vitro* on sõltumata kontsentratsioonist ligikaudu 97% vahemikus 50 ng/ml kuni 10 000 ng/ml. Tseritiniib jaotub ka veidi eelistatult erütrotsüütidesse võrreldes plasmaga ning keskmine *in vitro* vere/plasma suhe on 1,35. *In vitro* uuringud näitavad, et tseritiniib on P-glükoproteiini (P-gp), kuid mitte rinnavähi resistentsusvalgu (BCRP) või multiresistentsusvalgu 2 (MRP2) substraat. *In vitro* oli tseritiniibi näiline passiivne permeaablus väike.

Rottidel läbib tseritiniib intaktset hematoentsefaalbarjääri ja ekspositsiooni ($AUC_{\inf}$) suhe ajus/veres on umbes 15%. Vastavad andmed inimeste kohta puuduvad.

Biotransformatsioon

In vitro uuringud näitasid, et CYP3A oli põhiline tseritiniibi metaboolses kliirensis osalev ensüüm.

Pärast radioaktiivse tseritiniibi 750 mg annuse ühekordset suukaudset manustamist tühja kõhuga oli tseritiniib põhiline tsirkuleeriv komponent inimese plasmas. Kokku leiti plasmas väikeses koguses ringlemas 11 metaboliiti, millest igaüks moodustas radioaktiivsuse AUC-st keskmiselt $\leq 2,3\%$. Tervetel isikutel tuvastatud põhilised biotransformatsiooni rajad olid monoooksügenisatsioon, O-dealküülimine ja N-formüleerimine. Teised biotransformatsiooni rajad, mille käigus tekivad peamised biotransformatsiooni produktid, olid glükuronisatsioon ja dehüdrogeenimine. Täheldati ka tiolrühma lisandumist O-dealküülitatud tseritiniibile.

Eritumine

Pärast tseritiniibi ühekordsete suukaudsete annuste manustamist tühja kõhuga jäi tseritiniibi geomeetriline keskmine näiline terminaalne plasma poolväärtusaeg ($T_{1/2}$) vahemikku 31...41 tundi annusevahemiku 400...750 mg puhul. Tseritiniibi igapäevane suukaudne manustamine viib tasakaalukontsentratsiooni seisundi saavutamiseni ligikaudu 15 päeva möödudes, mis seejärel püsib stabiilne geomeetrilise keskmise akumulatsiooni suhtega 6,2 pärast 3 nädalat kestnud igapäevast manustamist. Tseritiniibi geomeetriline keskmine näiline kliirens (CL/F) oli madalam tasakaalukontsentratsiooni seisundis (33,2 liitrit/tunnis) pärast igapäevast 750 mg suukaudse annuse manustamist kui ühekordse 750 mg suukaudse annuse manustamise järgselt (88,5 liitrit/tunnis), mis näitab tseritiniibi mittelineaarset farmakokineetikat aja jooksul.

Tseritiniibi ja selle metaboliitide peamine eritumistee on roojaga. Muutumatul kujul tseritiniib moodustab roojas keskmiselt 68% suukaudsest annusest. Ainult 1,3% manustatud suukaudsest annusest eritub uriiniga.

Patsientide erirühmad

Maksakahjustus

Maksakahjustuse mõju tseritiniibi üksikannustamise farmakokineetikale (750 mg tühja kõhuga) hinnati kerge (Child-Pugh' klass A; N=8), mõõduka (Child-Pugh' klass B; N=7) või raske (Child-Pugh' klass C; N=7) maksakahjustusega isikutel ja 8-l normaalse maksafunktsiooniga tervel isikul. AUC_{inf} geomeetriline keskmine (seondumata AUC_{inf}) suurenes kerge ja mõõduka maksakahjustusega isikutel vastavalt 18% (35%) ja 2% (22%), võrreldes normaalse maksafunktsiooniga isikutega.

Raske maksakahjustusega isikutel suurenes AUC_{inf} geomeetriline keskmine (seondumata AUC_{inf}) 66% (108%), võrreldes normaalse maksafunktsiooniga isikutega (vt lõik 4.2). Spetsiaalset farmakokineetilist uuringut tasakaalukontsentratsiooni seisundis ei ole maksakahjustusega patsientidel läbi viidud.

Neerukahjustus

Spetsiaalset farmakokineetilist uuringut ei ole neerukahjustusega patsientidel läbi viidud. Olemasolevate andmete põhjal on tseritiniibi eritumine neerude kaudu ebaoluline (1,3% ühekordsest suu kaudu manustatud annusest).

345 kerge neerukahjustusega patsiendi (kreatiniini kliirens 60...<90 ml/min), 82 mõõduka neerukahjustusega patsiendi (kreatiniini kliirens 30...<60 ml/min) ja 546 normaalse neerufunktsiooniga patsiendi (≥ 90 ml/min) populatsiooni farmakokineetilise analüüsi põhjal olid tseritiniibi plasmakontsentratsiooni väärtused sarnased kerge ja mõõduka neerukahjustusega ning normaalse neerufunktsiooniga patsientidel, mis näitab, et kerge kuni mõõduka neerukahjustusega patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik. Raske neerukahjustusega patsiente (kreatiniini kliirens <30 ml/min) ei kaasatud tseritiniibi kliinilistesse uuringutesse (vt lõik 4.2).

Vanuse, soo ja rassi mõju

Populatsiooni farmakokineetilised analüüsid näitasid, et vanusel, sool ja rassist ei ole kliiniliselt olulist mõju tseritiniibi plasmakontsentratsioonile.

Südame elektrofüsioloogia

Tseritiniibi võimalikku QT-intervalli pikendavat toimet hinnati tseritiniibi seitsmes kliinilises uuringus. 925-le patsiendile, keda raviti 750 mg tseritiniibiga, võetuna üks kord ööpäevas tühja kõhuga, tehti järjestikused EKG-d pärast ühekordse annuse manustamist ja tasakaalukontsentratsiooni seisundis, et hinnata tseritiniibi toimet QT-intervallile. EKG andmete kategooriline eelisanalüüs näitas esmakordselt tekkinud QTc-intervalli pikenemist >500 ms 12 patsiendil (1,3%). QTc-intervalli pikenemist >60 ms võrreldes algväärtusega täheldati 58 patsiendil (6,3%). Keskmise tasakaalukontsentratsiooni seisundi QTc andmete keskmise suundumuse analüüs uuringust A2301 näitas, et QTc 2-poolse 90% usaldusvahemiku ülempiir oli võrreldes ravieelsega 15,3 ms tühja kõhuga manustatud tseritiniibi 750 mg annuse kasutamisel. Farmakokineetiline analüüs näitas, et tseritiniib põhjustab QTc-intervalli kontsentratsioonist sõltuvat pikenemist (vt lõik 4.4).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse uuringud näitavad, et tseritiniib ei mõjuta tõenäoliselt hingamisteede ja kesknärvisüsteemi elutähtsaid funktsioone. *In vitro* andmed näitavad, et tseritiniibi inhibeeriva toime IC₅₀ hERG kaaliumikanalitele oli 0,4 mikromooli. *In vivo* telemeetria uuring ahvidel näitas mõõdukat QT-intervalli pikenemist ühel loomal neljast pärast tseritiniibi suurima annuse saamist. EKG uuringutes ahvidel pärast 4 või 13 nädalat kestnud tseritiniibi annustamist ei ole ilmnunud QT-intervalli pikenemist ega kõrvalekaldeid EKG-l.

TK6 rakkude mikrotuumade test oli positiivne. Tseritiniibi teistes *in vitro* ja *in vivo* genotoksilisuse uuringutes ei täheldatud mutageensuse ega klastogeensuse ilminguid. Seetõttu ei ole inimestel genotoksilist riski oodata.

Tseritiniibiga ei ole kartsinogeensusuuringuid läbi viidud.

Reproduktsoonitoksilisuse uuringutes (st embrüo/loote arengu uuringutes) tiinetel rottidel ja küülikutel ei ilmnunud fetotoksilisust või teratogeensust pärast tseritiniibi manustamist organogeneesi perioodil; kuid ravimi sisaldus emaslooma plasmas oli väiksem soovitatava inimese annuse manustamisel täheldatust. Nõuetekohaseid mittekliinilisi uuringuid tseritiniibi võimaliku toime hindamiseks fertiilsusele ei ole läbi viidud.

Tseritiniibi manustamisega seotud põhiline toksilisuse leid rottidel ja ahvidel oli maksaväliste sapijuhade põletik, millega kaasnes neutrofiilide arvu suurenemine perifeerses veres. Suuremate annuste kasutamisel laienes maksaväliste sapijuhade segarakuline/neutrofiilne põletik kõhunäärme ja/või kaksteistsõrmiksooleni. Seedetrakti toksilisust täheldati mõlemal loomaliigil, mida iseloomustas kehakaalu langus, vähenenud toidu tarbimine, oksendamine (ahvid), kõhulahtisus ja suurte annuste puhul patohistoloogilised kahjustused, sealhulgas erosioon, limaskestapõletik ja vakuoliseerunud makrofaagid kaksteistsõrmiksoole krüptides ja submukoosas. Plasmakontsentratsiooni väärtuste korral, mis sarnanesid soovitatava inimese annuse manustamisel saavutatud kliinilistele plasmakontsentratsiooni väärtustele, esines mõlema liigi puhul toime maksale, mis avaldus maksa transaminaaside aktiivsuse minimaalse suurenemisena vähestel loomadel ja intrahepaatilise sapijuha epiteeli vakuolisatsioonina. Vakuoliseerunud alveolaarmakrofaage (kinnitatud fosfolipidoos) leiti rottide, kuid mitte ahvide kopsudes ning nii rottide kui ahvide lümfisõlmedes leidis makrofaagide kogumeid. Toimed sihtorganitele taandusid osaliselt või täielikult.

Toimet kilpnäärmele uuriti nii rottidel (kerge türeotropiini ja trijoodtüroniini/türoksiini T3/T4 kontsentratsioonide suurenemine, ilma mikroskoopilise korrelatsioonita) kui ka ahvidel (isastel kolloidi vähenemine 4-nädalases uuringus ning ühel ahvil esines kõrges annuses difuusne follikulaarrakkude vohamine ja türeotropiini sisalduse suurenemine 13-nädalases uuringus). Need mittekliinilised toimed olid kerged, muutuvad ja ebapüsivad, seega on seos tseritiniibi ja loomade kilpnäärme muutuste vahel ebaselge.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Kapsli sisu

Mikrokristalliline tselluloos
Väheasendatud hüdroksüpropüülselluloos
Naatriumtärklisglükolaat (tüüp A)
Magneesiumstearaat
Kolloidne veevaba ränidioksiid

Kapsli kest

Želatiin
Indigotiin (E132)
Titaandioksiid (E171)

Trükivärv

Šellaki (pleegitatud, vahavaba) glasuur 45%
Must raudoksiid (E172)
Propüleenglükool
Ammooniumhüdroksiid 28%

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

PVC/ PCTFE (polüvinüülkloriid/polüklorotrifluoroetüleen) – Alumiiniumblistrid 10 kõvakapsliga.

Pakend sisaldab 40, 90 või 150 (3 pakendit, igas 50) kõvakapslit.

PVC/PE/PVDC (polüvinüülkloriid/polüetüleen/polüvinülideenkloriid) – Alumiiniumblistrid 10 kõvakapsliga.

Pakend sisaldab 90 või 150 (3 pakendit, igas 50) kõvakapslit.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER

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

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 06. mai 2015
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 16. veebruar 2022

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<http://www.ema.europa.eu>.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Zykadia 150 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 150 mg tseritiniibi (*ceritinibum*).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett (tablett)

Helesinine ümmargune kaksikkumer kaldservadega poolitusjooneta õhukese polümeerikattega tablett, mille ühel küljel on pimetrükk „NVR“ ja teisel küljel „ZY1“. Läbimõõt ligikaudu: 9,1 mm.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Zykadia monoterapia on näidustatud anaplastilise lümfoomkinaas-positiivse kauglearenenud mitteväikerakk-kopsuvähi esmavaliku raviks täiskasvanutel.

Zykadia monoterapia on näidustatud anaplastilise lümfoomkinaas-positiivse kauglearenenud mitteväikerakk-kopsuvähi raviks täiskasvanutel, keda on varasemalt ravitud krisotiniibiga.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi tseritiniibiga peab alustama ja juhendama vähivastaste ravimite kasutamise kogemusega arst.

ALK testimine

Anaplastilise lümfoomkinaas-positiivsete (ALK-positiivsete) mitteväikerakk-kopsuvähi patsientide selekteerimiseks on vajalik täpne ja valideeritud ALK analüüs (vt lõik 5.1).

Enne tseritiniibiga ravi alustamist tuleb kindlaks teha mitteväikerakk-kopsuvähi ALK-positiivsus. Mitteväikerakk-kopsuvähi ALK-positiivsuse hindamine peab toimuma laborites, mis on näidanud asjatundlikkust vastava spetsiifilise tehnoloogia kasutamises.

Annustamine

Tseritiniibi soovitatav annus on suukaudselt 450 mg üks kord ööpäevas koos toiduga, võetuna iga päev samal ajal.

Maksimaalne soovitatav annus on suukaudselt 450 mg ööpäevas. Ravi tuleb jätkata niikaua, kuni täheldatakse kliiniliselt soodsat toimet.

Kui annus jääb võtmata, peab patsient ärajäänud annuse otsekohe manustama, välja arvatud juhul, kui järgmine manustamiskord on järgmise 12 tunni jooksul.

Kui ravimi võtmise ajal esineb oksendamine, ei tohi patsient võtta lisaannust, vaid jätkab ravimi võtmist järgmisel manustamiskorral.

Tseritiniibiga ravi tuleb lõpetada patsientidel, kes ei talu annust 150 mg ööpäevas, võetuna koos toiduga.

Annuse kohandamine kõrvaltoimete tõttu

Tseritiniibi annustamise ajutine katkestamine ja/või annuse vähendamine võib olla vajalik lähtuvalt individuaalsest ohutusest ja taluvusest. Kui annuse vähendamine on vajalik kõrvaltoime tõttu, mida pole tabelis 1 loetletud, tuleb seda teha, vähendades annust 150 mg kaupa ööpäevas. Kaaluda tuleb kõrvaltoimete varajast tuvastamist ja ravimist standardsete toetusravi võtetega.

Patsientidest, kes said 450 mg tseritiniibi koos toiduga, vajas 24,1% kõrvaltoime esinemise tõttu vähemalt ühte annuse vähendamist ja 55,6% vähemalt ühte annuse katkestust. Mediaanne aeg esimese annuse vähendamiseni oli 9,7 nädalat.

Tabelis 1 on koondatud tseritiniibi annustamise katkestamise, vähendamise või lõpetamise soovitusel valitud kõrvaltoimete käsitlemisel.

Tabel 2 Tseritiniibi annuse kohandamise ja kõrvaltoimete käsitlemise soovitusel

Kriteeriumid	Tseritiniibi annustamine
Tõsine või talumatu iiveldus, oksendamine või kõhulahtisus hoolimata optimaalsest oksendamise ja kõhulahtisuse vastasest ravist	Peatada tseritiniibiga ravi kuni seisund paraneb, seejärel taasalustada tseritiniibiga ravi 150 mg võrra vähendatud annusega.
Alaniinaminotransferaasi (ALAT) või aspartaaminotransferaasi (ASAT) aktiivsuse suurenemine >5 korda üle normi ülemise piiri (<i>upper limit of normal</i> , ULN) koos samaaegse üldbilirubiini sisalduse suurenemisega ≤2 korda üle ULNi	Peatada tseritiniibi võtmine kuni taastub ALAT/ASAT taseme algväärtus või kuni ≤3 korda üle ULNi, seejärel alustada uuesti 150 mg võrra vähendatud annusega.
ALAT või ASAT aktiivsuse suurenemine >3 korda üle ULNi koos üldbilirubiini sisalduse suurenemisega >2 korda üle ULNi (kolestaasi või hemolüüsi puudumisel)	Tseritiniibiga ravi lõplikult katkestada.
Mis tahes astmel raviga seotud interstitsiaalne kopsuhaigus/pneumoniit	Tseritiniibiga ravi lõplikult katkestada.
Südame löögisageduse suhtes korrigeeritud QT (QTc) >500 ms vähemalt 2 erineval elektrokardiogrammil (EKG)	Peatada tseritiniibiga ravi kuni taastub algväärtus või kuni QTc ≤480 ms, kontrollida ja vajadusel korrigeerida elektrolüütide taset, seejärel taasalustada 150 mg võrra vähendatud annusega.
QTc >500 ms või >60 ms muutus algväärtuselt ja <i>torsade de pointes</i> või polümorfne ventrikulaarne tahhükardia või tõsise arütmia nähud/sümptomid	Tseritiniibiga ravi lõplikult katkestada.

Bradükardia ^a (sümptomaaatiline, võib olla tõsine ja meditsiiniliselt oluline, näidustatud meditsiiniline sekkumine)	Peatada tseritiniibiga ravi kuni taastub asümptomaaatiline (aste ≤ 1) bradükardia või kuni südame löögisagedus on 60 lööki minutis või rohkem. Hinnata samaaegselt kasutatavaid ravimeid, mis teadaolevalt põhjustavad bradükardiat, ja ka hüpertensiooni ravimeid. Kui on kindlaks tehtud seisundit põhjustav samaaegselt kasutatav ravim ja ravi on katkestatud või annus kohandatud, võib taaslustada tseritiniibiga ravi viimase annusega, kui on saavutatud asümptomaaatiline bradükardia või südame löögisagedus 60 või rohkem. Kui ei ole kindlaks tehtud seisundit põhjustav samaaegselt kasutatav ravim või kaasuvat ravi ei katkestatud ega annust ei kohandatud, tuleb tseritiniibiga ravi taaslustada 150 mg võrra vähendatud annusega, kui on saavutatud asümptomaaatiline bradükardia või südame löögisagedus 60 või rohkem.
Bradükardia ^a (eluohhtlikud tagajärjed, näidustatud erakorraline ravi)	Tseritiniibiga ravi lõplikult katkestada, kui ei tehta kindlaks seisundit põhjustavat samaaegselt kasutatavat ravimit. Kui on kindlaks tehtud seisundit põhjustav samaaegselt kasutatav ravim ja ravi katkestatud või annus kohandatud, tuleb tseritiniibiga ravi taaslustada 150 mg võrra vähendatud annusega, kui on saavutatud asümptomaaatiline bradükardia või südame löögisagedus 60 või rohkem ning patsienti tuleb pidevalt jälgida^b.
Püsiv hüperglükeemia üle 250 mg/dl hoolimata optimaalsest hüperglükeemia ravist	Peatada tseritiniibiga ravi kuni hüperglükeemia on saadud piisava kontrolli alla, seejärel taaslustada tseritiniibiga ravi 150 mg võrra vähendatud annusega. Kui optimaalse meditsiinilise sekkumisega ei saavutata piisavat glükoosisisalduse kontrolli, tuleb tseritiniibiga ravi lõplikult katkestada.
Lipaasi või amülaasi aktiivsuse suurenemine ≥ 3 . astme	Peatada tseritiniibiga ravi kuni lipaasi või amülaasi tase väheneb 1. astmeni, seejärel taaslustada ravi 150 mg võrra vähendatud annusega.
^a Südame löögisagedus alla 60 löögi minutis ^b Taastekkimise korral ravi lõplikult katkestada.	

Tugevad CYP3A inhibiitorid

Tseritiniibiga ravi ajal tuleb vältida samaaegset tugevate CYP3A inhibiitorite kasutamist (vt lõik 4.5). Kui tugevate CYP3A inhibiitorite samaaegne kasutamine on vältimatu, tuleb annust vähendada ligikaudu ühe kolmandiku võrra (annus kliiniliselt kindlaks tegemata), ümardatuna lähima 150 mg suuruse annuseni. Patsientide ohutust tuleb hoolikalt jälgida.

Kui pikaajaline ravi tugevate CYP3A inhibiitoritega on vajalik ja patsient talub vähendatud annust hästi, võib patsiendi ohutust hoolikalt jälgides annust taas suurendada, et vältida võimalikku alaravimist.

Tugeva CYP3A inhibiitori kasutamise lõpetamisel tuleb jätkata sama annusega, mis oli enne tugeva CYP3A inhibiitori kasutamise alustamist.

CYP3A4 substraadid

Kui tseritiniibi kasutatakse samaaegselt teiste ravimitega, tuleb vaadata teise ravimi ravimi omaduste kokkuvõtte soovitusi CYP3A4 inhibiitoritega kooskasutamise kohta.

Vältida tuleb tseritiniibi samaaegset manustamist koos substraatidega, mis metaboliseeruvad peamiselt CYP3A kaudu või CYP3A substraatidega, millel on teadaolevalt kitsas terapeutiline indeks (nt alfusosiin, amiodaroon, tsisapriid, tsüklosporiin, dihüdroergotamiin, ergotamiin, fentanüül, pimosiid, kvetiapiin, kinidiin, lovastatiin, simvastatiin, sildenafil, midasolaam, triasolaam, takroliimus, alfentanüül ja siroliimus) ja võimaluse korral tuleb kasutada ravimeid, mis on CYP3A4 inhibeerimisele vähem tundlikud. Kui see on vältimatu, tuleb kaaluda samaaegselt manustatavate kitsa terapeutilise indeksiga CYP3A substraatide annuse vähendamist.

Patsientide erirühmad

Neerukahjustus

Spetsiaalset farmakokineetilist uuringut ei ole neerukahjustusega patsientidel läbi viidud. Olemasolevate andmete põhjal on siiski kaheldav, kas tseritiniib eritub neerude kaudu. Seetõttu ei ole kerge kuni mõõduka neerukahjustusega patsientidel annuse kohandamine vajalik. Raske neerukahjustusega patsientide puhul on vajalik ettevaatus, sest selles patsiendirühmas puudub tseritiniibi kasutamise kogemus (vt lõik 5.2).

Maksakahjustus

Olemasolevate andmete põhjal elimineeritakse tseritiniib peamiselt maksa kaudu. Raske maksakahjustusega patsientide ravimisel on vajalik eriline ettevaatus ja annust tuleb vähendada ligikaudu ühe kolmandiku võrra, ümardatuna lähima 150 mg suuruse annuseni (vt lõigud 4.4 ja 5.2). Kerge või mõõduka maksakahjustusega patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik.

Eakad (≥65 aasta)

Piiratud andmed tseritiniibi ohutuse ja efektiivsuse kohta 65-aastastel ja vanematel patsientidel ei viita annuse kohandamise vajadusele eakatel (vt lõik 5.2). Andmed puuduvad üle 85-aastaste patsientide kohta.

Lapsed

Tseritiniibi ohutus ja efektiivsus lastel ja noorukitel vanuses kuni 18 aastat ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Tseritiniib on suukaudseks kasutamiseks. Tablette tuleb manustada suukaudselt üks kord ööpäevas koos toiduga, võetuna iga päev samal ajal. On oluline, et tseritiniibi võetaks koos toiduga sobiva annuse kättesaamiseks. Toiduks sobib nii kerge eine kui terve söögikord (vt lõik 5.2). Tabletid tuleb alla neelata tervelt koos veega ja neid ei tohi närida ega purustada.

Patsientide suhtes, kellel on tekkinud kaasuv tervisehäire, mistõttu nad ei saa tseritiniibi kasutada koos toiduga, palun vt lõik 4.5.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Hepatotoksilisus

Hepatotoksilisus tekkis 1,1%-l kliinilistes uuringutes tseritiniibi saanud patsientidest. 3. või 4. raskusastme ALAT aktiivsuse suurenemist täheldati 25%-l patsientidest. Enamik juhtudest taandus ravi katkestamise ja/või annuse vähendamise järgselt. Üksikutel juhtudel oli vaja ravi lõpetada.

Enne ravi alustamist, ravi esimesel kolmel kuul iga 2 nädala järel ja seejärel kord kuus tuleb testida patsientide maksafunktsiooni (sealhulgas ALAT, ASAT ja üldbilirubiin). Patsientidel, kellel tekib transaminaaside aktiivsuse suurenemine, tuleb sagedamini kontrollida maksa transaminaaside ja üldbilirubiini sisaldust vastavalt kliinilisele näidustusele (vt lõigud 4.2 ja 4.8). Raske maksakahjustusega patsientide ravimisel on vajalik eriline ettevaatus ja annust tuleb kohandada (vt lõik 4.2). 10-st sellisest patsiendist 2-l, kes said ühekordse annusena 750 mg tseritiniibi tühja kõhuga (vt lõigud 4.2, 4.8 ja 5.2), näitas piiratud kogemus kaasuva haiguse (hepaatiline entsefalopaatia) halvenemist. Hepaatilise entsefalopaatia ilminguid võisid mõjutada teised tegurid peale uuringuravi, kuid siiski ei saa uuringuravi seotust nendega täielikult välistada. Kerge või mõõduka maksakahjustusega patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik (vt lõik 4.2).

Interstitsiaalne kopsuhaigus/pneumoniit

Kliinilistes uuringutes on tseritiniibiga ravitud patsientidel täheldatud rasket, eluohtlikku või surmaga lõppevat interstitsiaalset kopsuhaigust/pneumoniiti. Enamik rasketest/eluohtlikest juhtudest paranes või taandus seisund ravi katkestamise järgselt.

Patsiente tuleb jälgida interstitsiaalsele kopsuhaigusele/pneumoniidile viitavate kopsusümptomite suhtes. Tuleb välistada interstitsiaalse kopsuhaiguse/pneumoniidi muud võimalikud põhjused ning raviga seotud ükskõik mis raskusastmega interstitsiaalse kopsuhaiguse/pneumoniidi diagnoosimisel tuleb ravi tseritiniibiga lõplikult katkestada (vt lõigud 4.2 ja 4.8).

QT-intervalli pikenemine

Kliinilistes uuringutes on tseritiniibiga ravitud patsientidel täheldatud QTc-intervalli pikenemist (vt lõigud 4.8 ja 5.2), mis võib viia ventrikulaarsete tahhüarütmiate (nt *torsade de pointes*) või äkksurma riski suurenemiseni.

Vältida tuleb tseritiniibi kasutamist kaasasündinud pika QT sündroomiga patsientidel. Enne ravi alustamist tuleb tseritiniibist saadavat kasu ja võimalikke riske hinnata patsientidel, kellel on juba eelnevalt bradükardia (südame löögisagedus vähem kui 60 lööki minutis); patsientidel, kellel on anamneesis QTc-intervalli pikenemine või eelsoodumus selle tekkeks; patsientidel, kes kasutavad antiarütmikumide või teisi ravimeid, mis teadaolevalt pikendavad QT-intervalli ning patsientidel, kellel esinevad eelnevalt olulised südamehaigused ja/või elektrolüütide tasakaalu häired. Nendel patsientidel on soovitatav regulaarselt teha EKG-sid ja kontrollida elektrolüütide (nt kaaliumi) taset. Oksendamise, kõhulahtisuse, dehüdratsiooni või neerufunktsiooni häirete tekkimisel tuleb korrigeerida elektrolüütide taset vastavalt kliinilisele näidustusele. Ravi tseritiniibiga tuleb lõplikult katkestada patsientidel, kellel tekib QTc-intervalli pikenemine >500 ms või muutus võrreldes algväärtusega >60 ms ning *torsade de pointes* või polümorfne ventrikulaarne tahhükardia või tõsise arütmia sümptomid. Ravi tseritiniibiga tuleb katkestada patsientidel, kellel tekib QTc-intervalli pikenemine >500 ms vähemalt kahel eraldi EKG-l kuni algväärtuse taastumiseni või QTc-intervalli lühenemiseni ≤480 ms; seejärel võib ravi uuesti alustada 150 mg võrra vähendatud annusega (vt lõigud 4.2, 4.8 ja 5.2).

Bradükardia

Asümptomaatilist bradükardiat (südame löögisagedus vähem kui 60 lööki minutis) on täheldatud 21 patsiendil 925-st (2,3%), keda raviti kliinilistes uuringutes tseritiniibiga.

Võimalusel tuleb vältida tseritiniibi kasutamist kombinatsioonis teiste ravimitega, mis teadaolevalt põhjustavad bradükardiat (nt beetablokaatorid, mitte-dihüdropüridiini tüüpi kaltsiumikanali blokaatorid, klonidiin ja digoksiin). Regulaarselt tuleb kontrollida südame löögisagedust ja vererõhku. Mitteeluohtriku sümptomaatilise bradükardia tekkimisel tuleb tseritiniibiga ravi katkestada kuni asümptomaatilise bradükardia taastumiseni või kuni südame löögisagedus on 60 lööki/min või suurem, hinnata samaaegsete ravimite kasutamist ning vajadusel tseritiniibi annust kohandada. Eluohtriku bradükardia tekkimisel tuleb tseritiniibiga ravi lõplikult katkestada, kui ei tuvastata selle teket soodustavat samaaegselt kasutatavat ravimit; ent kui see on seotud teadaolevalt bradükardiat või hüpotensiooni põhjustava samaaegselt kasutatava ravimiga, tuleb tseritiniibiga ravi katkestada kuni asümptomaatilise bradükardia taastumiseni või kuni südame löögisagedus on 60 lööki/min või suurem. Kui samaaegselt kasutatava ravimi annust saab kohandada või see ravim ära jätta, tuleb tseritiniibiga ravi uuesti alustada 150 mg võrra vähendatud annusega pärast seda, kui asümptomaatiline bradükardia on taastunud või südame löögisagedus on 60 lööki/min või suurem ning vajalik on sage jälgimine (vt lõigud 4.2 ja 4.8).

Seedetrakti kõrvaltoimed

Annuse optimeerimise uuringus, kus patsiente raviti tseritiniibi soovitatava annusega 450 mg, võetuna koos toiduga, esines 76,9%-l patsiendil 108-st kõhulahtisus, iiveldus ja oksendamine ja need olid peamiselt 1. (52,8%) ja 2. raskusastmega (22,2%) juhud. Kahel patsiendil (1,9%) esines 3. raskusastme kõrvaltoime (vastavalt kõhulahtisus ja oksendamine). Üheksa patsienti (8,3%) katkestasid uuringuravimi võtmise kõhulahtisuse, iivelduse või oksendamise tõttu. Ühel patsiendil (0,9%) oli vaja annust muuta oksendamise tõttu. Samas uuringus olid seedetrakti kõrvaltoimete sagedus ja raskusaste (80,0%-l kõhulahtisus, 60,0%-l iiveldus, 65,5%-l oksendamine; 17,3% teatasid 3. raskusastme kõrvaltoimest) 750 mg tseritiniibi annuse kasutamisel kõrgemad võrreldes 450 mg tseritiniibi annuse kasutamisel koos toiduga (59,3%-l kõhulahtisus, 42,6%-l iiveldus, 38,0%-l oksendamine; 1,9% teatasid 3. raskusastme kõrvaltoimest).

Selle annuse optimeerimise uuringu kummaski ravirühmas (450 mg koos toiduga ja 750 mg tühja kõhuga) ei pidanud ükski patsient kõhulahtisuse, iivelduse või oksendamise tõttu tseritiniibiga ravi lõpetama (vt lõik 4.8).

Patsiente tuleb jälgida ja ravida kasutades tavaravi võtteid, sealhulgas kõhulahtisuse vastaseid ravimeid, oksendamisevastaseid ravimeid või vedeliku asendusravi vastavalt kliinilisele näidustusele. Vajadusel katkestada ravi või vähendada annust (vt lõigud 4.2 ja 4.8). Kui ravimi võtmise ajal esineb oksendamine, ei tohi patsient võtta lisaannust, vaid võtma ravimit järgmisel manustamiskorral.

Hüperglükeemia

Hüperglükeemia juhtusid (kõik raskusastmed) on kirjeldatud vähem kui 10%-l patsientidest, kes said kliinilistes uuringutes ravi tseritiniibiga; 3...4. raskusastme hüperglükeemiast teatati 5,4%-l patsientidest. Hüperglükeemia tekkerisk oli suurem diabeetikutel ja/või samaaegselt steroidiravi saavatel patsientidel.

Enne tseritiniibiga ravi alustamist ja vastavalt kliinilisele näidustusele regulaarselt ravi ajal tuleb patsientidel määrata paastuglükoosi väärtus. Vajadusel alustada või optimeerida ravi antihüperglükeemiliste ravimitega (vt lõigud 4.2 ja 4.8).

Lipaasi ja/või amülaasi aktiivsuse suurenemine

Lipaasi ja/või amülaasi aktiivsuse suurenemist on esinenud patsientidel, kes on kliinilistes uuringutes saanud ravi tseritiniibiga. Patsientidel tuleb jälgida lipaasi ja amülaasi aktiivsust enne ravi alustamist tseritiniibiga ning seejärel perioodiliselt vastavalt kliinilisele näidustusele (vt lõigud 4.2 ja 4.8). Tseritiniibiga ravi saanud patsientidel on teatatud pankreatiidi juhtudest (vt lõik 4.8).

Naatriumisisaldus

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi polümeerikattega tabletis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Ravimid, mis võivad suurendada tseritiniibi plasmakontsentratsiooni

Tugevad CYP3A inhibiitorid

Tervetel isikutel viis tseritiniibi ühekordse 450 mg annuse manustamine tühja kõhuga koos tugeva CYP3A/P-gp inhibiitori ketokonasooliga (200 mg kaks korda ööpäevas 14 päeva jooksul) tseritiniibi AUC_{inf} ja C_{max} väärtuste vastavalt 2,9- ja 1,2-kordse suurenemiseni võrreldes tseritiniibi üksinda manustamisega. 14 päeva jooksul kaks korda ööpäevas 200 mg ketokonasooliga koosmanustamise järgselt oli tseritiniibi vähendatud annuse tasakaalukontsentratsiooni seisundi AUC sarnane simulatsioonidega ennustatava tseritiniibi üksikannustamise tasakaalukontsentratsiooni seisundi AUC-ga. Tugeva CYP3A inhibiitori samaaegset kasutamist ravi ajal tseritiniibiga tuleb vältida. Kui ei ole võimalik vältida tseritiniibi manustamist koos tugevate CYP3A/P-gp inhibiitoritega (sealhulgas, kuid mitte ainult ritonaviir, sakvinaaviir, telitromütsiin, ketokonasool, itrakonasool, vorikonasool, posakonasool ja nefasodoon), tuleb tseritiniibi annust vähendada ligikaudu kolmandiku võrra, ümardades lähima 150 mg suuruse annuseni. Lõpetades tugeva CYP3A inhibiitori kasutamise, tuleb jätkata sama tseritiniibi annusega, mis oli enne tugeva CYP3A inhibiitori kasutamise alustamist.

P-gp inhibiitorid

In vitro andmete põhjal on tseritiniib väljavoolutransporter P-glükoproteiini (P-gp) substraat. Kui tseritiniibi manustatakse koos P-gp-d inhibeerivate ravimitega, suureneb tõenäoliselt tseritiniibi kontsentratsioon. P-gp inhibiitorite samaaegsel kasutamisel peab olema ettevaatlik, jälgides hoolikalt kõrvaltoimeid.

Ravimid, mis võivad vähendada tseritiniibi plasmakontsentratsiooni

Tugevad CYP3A ja P-gp indutseerijad

Tervetel isikutel viis tseritiniibi ühekordse 750 mg annuse manustamine tühja kõhuga koos tugeva CYP3A/P-gp indutseerija rifampitsiiniga (600 mg ööpäevas 14 päeva jooksul) tseritiniibi AUC_{inf} ja C_{max} väärtuste vähenemiseni vastavalt 70% ja 44% võrreldes tseritiniibi üksinda manustamisega. Tseritiniibi manustamisel koos tugevate CYP3A/P-gp indutseerijatega väheneb tseritiniibi plasmakontsentratsioon. Tugevate CYP3A indutseerijate samaaegset kasutamist tuleb vältida; nendeks on (kuid mitte ainult) karbamasepiin, fenobarbitaal, fenütoiin, rifabutiin, rifampitsiin ja liht-naistepuna (*Hypericum perforatum*). P-gp indutseerijate samaaegsel kasutamisel peab olema ettevaatlik.

Ravimid, mis mõjutavad maohappe pH-d

Tseritiniibi lahustuvus sõltub pH-st ja *in vitro* muutub tseritiniibi pH suurenemisel vähelahustuvaks. Happe sisaldust vähendavad ravimid (nt prootonpumba inhibiitorid, H₂-retseptori antagonistid, antatsiidid) võivad muuta tseritiniibi lahustuvust ning vähendada selle biosaadavust. Manustades 750 mg tseritiniibi ühekordse annusena tühja kõhuga koos prootonpumba inhibiitoriga (esomeprasool) annuses 40 mg ööpäevas 6 päeva jooksul, vähenes tühja kõhu korral tervetel isikutel tseritiniibi AUC 76% ja C_{max} 79% võrra. Ravimite koostoime uuring oli planeeritud viisil, et jälgida prootonpumba inhibiitori kõige ebasoodsamat võimalikku mõju, kuid kliinilisel kasutamisel ilmneb, et prootonpumba inhibiitori mõju tseritiniibi plasmakontsentratsioonile on vähem väljendunud. Spetsiaalset uuringut ei ole läbi viidud hindamaks maohappe sisaldust vähendavate ravimite toimet tseritiniibi biosaadavusele tasakaalukontsentratsiooni seisundis. Prootonpumba inhibiitori samaaegsel kasutamisel tuleb olla ettevaatlik, kuna tseritiniibi plasmakontsentratsioon võib väheneda. H₂-retseptori antagonistidega või antatsiididega samaaegse kasutamise kohta andmed puuduvad. Siiski on tseritiniibi biosaadavuse kliiniliselt oluline vähenemine tõenäoliselt väiksem, kui H₂-retseptori antagonist manustatakse 10 tundi enne või 2 tundi pärast tseritiniibi annuse manustamist, antatsiidide korral 2 tundi enne või 2 tundi pärast tseritiniibi manustamist.

Ravimid, mille plasmakontsentratsiooni võib tseritiniib muuta

CYP3A ja CYP2C9 substraadid

In vitro andmete põhjal inhibeerib tseritiniib konkureerivalt CYP3A substraadi midasolaami ja CYP2C9 substraadi diklofenaki metabolismi. Täheledata ka ajast sõltuvat CYP3A inhibeerimist.

Tseritiniibi klassifitseeritakse *in vivo* tugeva CYP3A4 inhibiitorina ja see mõjutab ravimeid, mis metaboliseeruvad CYP3A kaudu, suurendades teise ravimi plasmakontsentratsiooni. Samaaegsel manustamisel ühekordse annuse midasolaamiga (tundlik CYP3A substraat) pärast tseritiniibi 3-nädalast annustamist patsientidel (750 mg ööpäevas tühja kõhuga), suurenes midasolaami AUC_{inf} (90% CI) 5,4 korda, võrrelduna ainult midasolaami võtmisega. Vältida tuleb tseritiniibi samaaegset manustamist koos substraatidega, mis metaboliseeruvad peamiselt CYP3A kaudu või CYP3A substraatidega, millel on teadaolevalt kitsas terapeutiline indeks (nt alfososiin, amiodaroon, tsisapriid, tsüklosporiin, dihidroergotamiin, ergotamiin, fentanüül, pimosiid, kvetiapiin, kinidiin, lovastatiin, simvastatiin, sildenafil, midasolaam, triasolaam, takroliimus, alfentanüül ja siroliimus) ja võimaluse korral tuleb kasutada ravimeid, mis on CYP3A4 inhibeerimisele vähem tundlikud. Kui see on vältimatu, tuleb kaaluda samaaegselt manustatavate kitsa terapeutilise indeksiga CYP3A substraatide annuse vähendamist.

Tseritiniibi klassifitseeritakse *in vivo* nõrga CYP2C9 inhibiitorina. Samaaegsel manustamisel ühekordse annuse warfariiniga (CYP2C9 substraat) pärast tseritiniibi 3-nädalast annustamist patsientidel (750 mg ööpäevas tühja kõhuga), suurenes S-warfariini AUC_{inf} (90% CI) 54% (36%, 75%), võrrelduna ainult warfariini võtmisega. Vältida tuleb tseritiniibi samaaegset manustamist koos substraatidega, mis metaboliseeruvad peamiselt CYP2C9 kaudu või CYP2C9 substraatidega, millel on teadaolevalt kitsas terapeutiline indeks (nt fenütoin ja warfariin). Kui see on vältimatu, tuleb kaaluda samaaegselt manustatavate kitsa terapeutilise indeksiga CYP2C9 substraatide annuse vähendamist. Kui samaaegne manustamine warfariiniga on vältimatu, tuleb kaaluda protrombiini aktiivsuse (*International Normalised Ratio*, INR) sagedasemat määramist.

CYP2A6 ja CYP2E1 substraadid

In vitro andmete põhjal inhibeerib tseritiniib kliiniliselt olulistest kontsentratsioonides ka CYP2A6 ja CYP2E1. Seetõttu võib tseritiniib suurendada valdavalt nende ensüümide kaudu metaboliseeruvate samaaegselt kasutatavate ravimite plasmakontsentratsiooni. Ettevaatlik peab olema CYP2A6 ja CYP2E1 substraatide samaaegsel kasutamisel, jälgides hoolikalt kõrvaltoimeid.

Peale CYP3A4 ei saa täielikult välistada ka teiste PXR reguleeritud ensüümide indutseerimise riski. Samaaegselt manustatavate suukaudsete rasestumisvastaste vahendite toime võib väheneda.

Ravimid, mis on transporterite substraadid

In vitro andmete põhjal ei inhibeeri tseritiniibi kliiniliselt olulistest kontsentratsioonides apikaalse väljavoolustransporterit MRP2, maksa transportereid OATP1B1 või OATP1B3, renaalseid orgaaniliste anioonide transportereid OAT1 ja OAT3 või orgaaniliste kationide transportereid OCT1 või OCT2. Seetõttu ei ole tõenäoline kliiniliselt väljendunud ravimkoostoimete teke nende transporterite substraatide tseritiniibi vahendatud inhibeerimise tagajärjel. *In vitro* andmete põhjal eeldatakse, et kliiniliselt olulistest kontsentratsioonides inhibeerib tseritiniibi soole P-gp-d ja BCRP-d. Seega võib tseritiniibi potentsiaalselt vähendada plasmakontsentratsiooni nendel samaaegselt manustatavatel ravimitel, mille transportimiseks kasutatakse nimetatud valke. BCRP substraatide (nt rosuvastatiin, topotekaan, sulfasalasiin) ja P-gp substraatide (digoksiin, dabigatraan, kolhitsiin, pravastatiin) samaaegsel manustamisel on vajalik ettevaatus ning hoolikas kõrvaltoimete jälgimine.

Farmakodünaamilised koostoimed

Kliinilistes uuringutes täheldati tseritiniibi kasutamisel QT-intervalli pikenemist. Seetõttu peab tseritiniibi kasutama ettevaatusega patsientidel, kellel esineb või võib tekkida QT-intervalli pikenemine, sealhulgas patsientidel, kes võtavad antiarütmikume, nagu I klassi (nt kinidiin, prokaiinamiid, disopüramiid) või III klassi (nt amiodaroon, sotalool, dofetiliid, ibutiliid) antiarütmikumid või teisi QT-intervalli pikenemist põhjustada võivaid ravimeid, nagu domperidoon, droperidool, klorokviin, halofantriin, klaritromütsiin, haloperidool, metadoon, tsisapriid ja moksifloksatsiin. Selliste ravimite kombineerimisel on näidustatud QT-intervalli jälgimine (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Koostoimeid toidu/joogiga

Tseritiniibi peab manustama koos toiduga. Tseritiniibi biosaadavus suureneb toidu mõjul.

Patsiendid, kellel areneb kaasuv tervisehäire ja kes ei saa kasutada tseritiniibi koos toiduga, võivad tseritiniibi alternatiivse jätkuravina kasutada tühja kõhuga, mille korral patsient ei või süüa vähemalt kaks tundi enne ja üks tund pärast ravimi võtmist. Patsiendid ei tohi vahelduvalt kasutada tühja kõhuga ja koos toiduga ravimi võtmist. Annust tuleb reguleerida hoolikalt, st patsiendid, kes on võtnud 450 mg või 300 mg koos toiduga, peavad hakkama kasutama annust vastavalt 750 mg või 450 mg tühja kõhuga (vt lõik 5.2) ja patsiendid, kes on võtnud 150 mg koos toiduga, peavad ravi katkestama. Palun vt tabel 1 järk-järgulise annuse kohandamise ja kõrvaltoimete käsitlemise soovitusete kohta (vt lõik 4.2). Maksimaalne lubatud annus tühja kõhuga kasutamisel on 750 mg (vt lõik 5.2).

Patsiente tuleb juhendada, et nad hoiduksid greipfruudi söömisest ja greibimahla joomisest, sest need võivad inhibeerida CYP3A-d sooleseinas ja suurendada tseritiniibi biosaadavust.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Fertiilses eas naised/kontratseptsioon

Fertiilses eas naistele tuleb soovitada kasutada üliefektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid tseritiniibiga ravi ajal ja kuni 3 kuud pärast ravi lõpetamist (vt lõik 4.5).

Rasedus

Tseritiniibi kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad või on piiratud hulgal.

Loomkatsete põhjal ei saa välistada kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3).

Tseritiniibi ei tohi kasutada raseduse ajal välja arvatud juhul, kui naise kliiniline seisund vajab ravi tseritiniibiga.

Imetamine

Ei ole teada, kas tseritiniib/metaboliidid erituvad rinnapiima. Välistada ei saa ohtu vastsündinule/imikule.

Rinnaga toitmise katkestamine või ravi katkestamine/jätkamine tseritiniibiga, tuleb otsustada arvestades imetamise kasu lapsele ja ravi kasu naisele (vt lõik 5.3).

Fertiilsus

Ei ole teada, kas tseritiniib võib põhjustada meeste ja naiste infertiilsust (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Zykadia mõjutab kergelt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Patsiendid peavad olema autojuhtimisel ja masinate käsitlemisel ettevaatlikud, sest ravi võib põhjustada väsimustunnet või nägemishäireid.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Allpool toodud kõrvaltoimed kirjeldavad 925 ALK-positiivse mitteväikerakk-kopsuvähiga patsiendi kokkupuudet 750 mg tseritiniibiga, võetuna üks kord ööpäevas tühja kõhuga seitsmes kliinilises uuringus, sealhulgas kahes randomiseeritud aktiivse võrdlusravimi kontrolliga kliinilises uuringus (uuringud A2301 ja A2303).

Tühja kõhuga manustatud 750 mg tseritiniibiga kokkupuute kestuse mediaan oli 44,9 nädalat (vahemik: 0,1 kuni 200,1 nädalat).

Tühja kõhuga manustatud 750 mg tseritiniibiga ravitud patsientidel olid kõrvaltoimed esinemissagedusega $\geq 10\%$ diarröa, iiveldus, oksendamine, väsimus, kõrvalekalded maksanäitajates, kõhuvalu, vähenenud söögiisu, kehakaalu vähenemine, kõhukinnisus, vere kreatiniinisalduse suurenemine, lööve, aneemia ja söögitoru häired.

Tühja kõhuga manustatud 750 mg tseritiniibiga ravitud patsientidel olid 3...4. raskusastme kõrvaltoimed esinemissagedusega $\geq 5\%$ kõrvalekalded maksanäitajates, väsimus, oksendamine, hüperglükeemia, iiveldus ja diarröa.

Annuse optimeerimise uuringus A2112 (ASCEND-8) oli nii eelnevalt ravitud kui mitte ravitud ALK-positiivsetel mitteväikerakk-kopsuvähiga patsientidel tseritiniibi üldine ohutusprofiil soovitatavas annuses 450 mg, võetuna koos toiduga (N=108) samaväärne 750 mg tseritiniibiga (N=110), võetuna tühja kõhuga. Erinevus ilmnes seedetrakti kõrvaltoimetes samaaegse võrreldava tasakaaluseisundi saavutamisel (vt lõik 5.1 ja alalõik „Seedetrakti kõrvaltoimed“ allpool).

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Tabelis 2 on näidatud tseritiniibi kõrvaltoimete esinemissagedused, mis on kogutud seitsme kliinilise uuringu patsientidelt, kes alustasid ravi tühja kõhuga manustatud 750 mg-ga (N=925). Valitud seedetrakti kõrvaltoimete esinemissagedus (kõhulahtisus, iiveldus ja oksendamine) põhineb patsientidel, keda raviti 450 mg annusega üks kord ööpäevas koos toiduga (N=108).

Kõrvaltoimed on loetletud MedDRA organsüsteemide klasside kaupa. Igas organsüsteemi klassis on kõrvaltoimed järjestatud esinemissageduse kaupa, kõige sagedasem eespool. Lisaks on iga kõrvaltoime puhul märgitud vastav sagedusekategooria lähtuvalt järgmisest konventsioonist (CIOMS III): väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10\,000$) ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed esitatud raskusastme vähenemise järgi.

Tabel 2 Kõrvaltoimed tseritiniibiga ravitud patsientidel

Organsüsteemi klass	Tseritiniib N=925 %	Sageduskategooria
Vere ja lümfisüsteemi häired		
Aneemia	15,2	Väga sage
Ainevahetus- ja toitumishäired		
Vähenenud söögiisu	39,5	Väga sage
Hüperglükeemia	9,4	Sage
Hüpofosfateemia	5,3	Sage
Silma kahjustused		
Nägemishäired ^a	7,0	Sage
Südame häired		
Perikardiit ^b	5,8	Sage
Bradükardia ^c	2,3	Sage
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired		
Pneumoniit ^d	2,1	Sage
Seedetrakti häired		
Diarröa ^e	59,3	Väga sage
Iiveldus ^e	42,6	Väga sage
Oksendamine ^e	38,0	Väga sage
Kõhuvalu ^f	46,1	Väga sage
Kõhukinnisus	24,0	Väga sage
Söögitoru häired ^g	14,1	Väga sage
Pankreatiit	0,5	Aeg-ajalt
Maksa ja sapiteede häired		
Kõrvalekalded maksafunktsiooni näitajates ^h	2,2	Sage
Hepatotoksilisus ⁱ	1,1	Sage
Naha ja nahaaluskoe kahjustused		
Lööve ^j	19,6	Väga sage
Neerude ja kuseteede häired		
Neerupuudulikkus ^k	1,8	Sage
Neerukahjustus ^l	1,0	Sage
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid		
Väsimus ^m	48,4	Väga sage

Uuringud		
Kõrvalekalded maksa laboratoorsetes analüüsides ^a	60,5	Väga sage
Kehakaalu vähenemine	27,6	Väga sage
Vere kreatiniinisalduse suurenemine	22,1	Väga sage
Elektrokardiogrammis QT pikenemine	9,7	Sage
Lipaasi aktiivsuse suurenemine	4,8	Sage
Amülaasi aktiivsuse suurenemine	7,0	Sage
Sisaldab juhtusid terminite rühmades:		
a	Nägemishäired (nägemiskahjustus, hägune nägemine, fotopsia, klaaskeha hõljumid, nägemisteravuse langus, akommodatsioonihäired, presbüopia)	
b	Perikardiit (perikardi efusioon, perikardiit)	
c	Bradükardia (bradükardia, siinusbradükardia)	
d	Pneumoniit (interstitsiaalne kopsuhaigus, pneumoniit)	
e	Nende valitud seedetrakti kõrvaltoimete (kõhulahtisus, iiveldus ja oksendamine) esinemissagedus põhineb patsientidel, keda raviti soovitatava annuse 450 mg tseritiniibiga koos toiduga (N=108) uuringus A2112 (ASCEND-8) (vt alalõik „Seedetrakti kõrvaltoimed“ allpool)	
f	Kõhuvalu (kõhuvalu, valu ülakõhus, ebamugavustunne kõhus, ebamugavustunne ülakõhus)	
g	Söögitoru häired (düspepsia, gastroösofageaalne reflukshaigus, düsfaagia)	
h	Kõrvalekalded maksafunktsiooni näitajates (maksafunktsiooni häired, hüperbilirubineemia)	
i	Hepatotoksilisus (ravimist tingitud maksakahjustus, kolestaatiline hepatiit, hepatotsellulaarne kahjustus, hepatotoksilisus)	
j	Lööve (lööve, akneformne dermatiit, makulopapulaarne lööve)	
k	Neerupuudulikkus (äge neerukahjustus, neerupuudulikkus)	
l	Neerukahjustus (asoteemia, neerukahjustus)	
m	Väsimus (väsimus, astenia)	
n	Kõrvalekalded maksa laboratoorsetes analüüsides (alaniinaminotransferaasi aktiivsuse suurenemine, aspartaataminotransferaasi aktiivsuse suurenemine, gammaglutamüültransferaasi aktiivsuse suurenemine, bilirubiini sisalduse suurenemine, transaminaaside aktiivsuse suurenemine, maksaensüümide aktiivsuse suurenemine, kõrvalekalded maksafunktsiooni testides, suurenenud näitajad maksafunktsiooni testides, vere aluselise fosfataasi aktiivsuse suurenemine)	

Eakad (≥65 aasta)

Seitsme uuringu lõikes olid 168 patsienti 925-st (18,2%) tseritiniibiga ravi saanud patsiendist 65-aastased või vanemad. 65-aastase ja vanemate patsientide ohutusprofiil oli sarnane alla 65-aastaste patsientidega (vt lõik 4.2). Ohutusandmed puuduvad üle 85-aastaste patsientide kohta.

Hepatotoksilisus

Tseritiniibi kliinilistes uuringutes on vähem kui 1%-il patsientidest teatatud samaaegsest ALAT või ASAT aktiivsuse suurenemisest üle 3 x ULN ja üldbilirubiini sisalduse suurenemisest üle 2 x ULN ilma aluselise fosfataasi aktiivsuse suurenemiseta. ALAT aktiivsuse suurenemist kuni 3. või 4. raskusastmeni täheldati 25%-il tseritiniibiga ravi saanud patsientidest. Hepatotoksilisuse tõttu katkestati ravimi manustamine või vähendati annust 40,6%-l patsientidest. Tseritiniibi kliinilistes uuringutes pidi 1% patsientidest ravi lõplikult katkestama (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Enne ravi alustamist, ravi esimesel kolmel kuul iga 2 nädala järel ja seejärel kord kuus tuleb teha maksanäitajate laboratoorseid analüüse, sealhulgas ALAT, ASAT ja üldbilirubiin, kusjuures 2., 3. või 4. raskusastme korral on vajalik sagedasem testimine. Patsiente tuleb jälgida maksanäitajate kõrvalekallete suhtes ning käsitleda vastavalt lõikudes 4.2 ja 4.4 toodud soovitudele.

Seedetrakti kõrvaltoimed

Ühed kõige sagedasemad seedetrakti kõrvaltoimed olid iiveldus, diarröa ja oksendamine. Annuse optimeerimise uuringus A2112 (ASCEND-8) olid nii eelnevalt ravitud kui ravimata ALK-positiivsetel kaugelearenenud mitteväikerakk-kopsuvähiga patsientidel koos toiduga manustatud soovitatava annuse 450 mg korral (N=108) kõrvaltoimed kõhulahtisus, iiveldus ja oksendamine peamiselt 1. (52,8%) ja 2. raskusastmega (22,2%). Kahel patsiendil (1,9%) esines kõrvaltoime 3. raskusastmena (vastavalt kõhulahtisus ja oksendamine). Seedetrakti kõrvaltoimete käsitlemisel kasutati peamiselt samaaegset ravi teiste ravimitega, sealhulgas oksendamise-/kõhulahtisuse vastased ravimid. Üheksa patsienti (8,3%) pidid kõhulahtisuse, iivelduse või oksendamise tõttu uuringuravimi võtmise katkestama. Ühel patsiendil (0,9%) oli vaja annust muuta oksendamise tõttu. 450 mg koos toiduga ja 750 mg tühja kõhuga tseritiniibi manustamise ravirühmades ei pidanud ükski patsient kõhulahtisuse, iivelduse ega oksendamise tõttu uuringuravimiga ravi katkestama. Samas uuringus vähenes seedetrakti kõrvaltoimete esinemine ja raskusaste patsientidel, keda raviti 450 mg tseritiniibiga, võetuna koos toiduga (kõhulahtisus 59,3%, iiveldus 42,6%, oksendamine 38,0%; 1,9% teatas 3. raskusastme kõrvaltoimest) võrreldes patsientidega, keda raviti 750 mg tseritiniibiga, võetuna tühja kõhuga (kõhulahtisus 80,0%, iiveldus 60,0%, oksendamine 65,5%; 17,3% teatas 3. raskusastme kõrvaltoimest). Kõrvaltoimeid käsitleda vastavalt lõikudes 4.2 ja 4.4 toodud soovitustele.

QTc-intervalli pikenemine

Tseritiniibiga ravi saanud patsientidel on täheldatud QTc-intervalli pikenemist. Seitsme kliinilise uuringu lõikes esines 9,7%-l tseritiniibiga ravi saanud patsientidest kõrvaltoimena QT-intervalli pikenemine (kõik raskusastmed), sealhulgas 3. või 4. raskusastmega kõrvaltoime esines 2,1%-l. Nende kõrvaltoimete tõttu tuli annust vähendada või manustamine katkestada 2,1%-l patsientidest ning lõplikult katkestati ravi 0,2%-l patsientidest.

Tseritiniibiga ravi ei ole soovitatav patsientidele, kellel on kaasasündinud pika QT sündroom või kes kasutavad ravimeid, mis teadaolevalt põhjustavad QTc-intervalli pikenemist (vt lõigud 4.4 ja 4.5). Eriliselt tähelepanelik tuleb olla tseritiniibi manustamisel patsientidele, kellel on suurenenud *torsade de pointes* risk QTc-intervalli pikendavate ravimite kasutamise ajal.

Patsiente tuleb jälgida QT-intervalli pikenemise suhtes ning käsitleda vastavalt lõikudes 4.2 ja 4.4 toodud soovitustele.

Bradükardia

Seitsme kliinilise uuringu lõikes teatati 2,3%-l patsientidest kõrvaltoimena bradükardiast ja/või siinusbradükardiast (südame löögisagedus vähem kui 60 lööki minutis) (kõik 1. raskusastmega). Nende juhtude tõttu tuli annust vähendada või ravi ajutiselt katkestada 0,2%-l patsientidest. Ühegi juhu tõttu ei tulnud ravi tseritiniibiga lõplikult katkestada. Hoolikalt tuleb hinnata kombineerimist teiste ravimitega, millega seostatakse bradükardia teket. Patsiente, kellel tekib sümptomaatiline bradükardia, tuleb käsitleda vastavalt lõikudes 4.2 ja 4.4 toodud soovitustele.

Interstitsiaalne kopsuhaigus/Pneumoniit

Tseritiniibiga ravi saanud patsientidel on täheldatud rasket, eluohtlikku või surmlõppega interstitsiaalset kopsuhaigust/pneumoniiti. Seitsme kliinilise uuringu lõikes teatati 2,1%-l tseritiniibiga ravi saanud patsientidest kõrvaltoimena erineva raskusastmega interstitsiaalset kopsuhaigust / pneumoniiti ning 3. või 4. raskusastmega kõrvaltoimeid teatati 1,2%-l patsientidest. Nende kõrvaltoimete tõttu tuli annust vähendada või manustamine katkestada 1,1%-l patsientidest ning lõplikult katkestati ravi 0,9%-l patsientidest. Interstitsiaalsele kopsuhaigusele/pneumoniidile viitavate sümptomitega patsiente tuleb jälgida. Välistada tuleb teised võimalikud interstitsiaalse kopsuhaiguse/pneumoniidi põhjused (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Hüperglükeemia

Hüperglükeemiast (kõik raskusastmed) teatati seitsme kliinilise uuringu lõikes 9,4%-l tseritiniibiga ravi saanud patsientidest; 3. või 4. raskusastmega kõrvaltoimetest teatati 5,4%-l. Nende kõrvaltoimete tõttu tuli annust vähendada või manustamine katkestada 1,4%-l patsientidest ning lõplikult katkestati ravi 0,1%-l patsientidest. Hüperglükeemia risk oli suurem patsientidel, kellel oli diabeet ja/või kasutasid samaaegselt steroidravi. Enne tseritiniibiga ravi alustamist ja seejärel regulaarselt ravi ajal tuleb jälgida paastuglükoosi sisaldust vastavalt kliinilisele näidustusele. Vastavalt vajadusele tuleb alustada vere glükoosisisaldust vähendavate ravimite kasutamisega või ravi kohandada (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Inimestel ei ole teatatud üleannustamise juhtudest. Kõikide üleannustamise juhtude korral alustada üldist toetavat ravi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: kasvajavastased ained, anaplastilise lümfoomi kinaasi (ALK) inhibiitorid, ATC-kood: L01ED02.

Toimemehhanism

Tseritiniib on suukaudsel manustamisel väga selektiivne ja tugev ALK inhibiitor. Tseritiniib inhibeerib ALK autofosforüülimist, järgnevate signaalvalkude ALK-vahendatud fosforüülimist ja ALK-sõltuvate vähirakkude proliferatsiooni nii *in vitro* kui *in vivo*.

ALK translokatsioon määrab saadud fusioonvalgu ekspressiooni ja järgneva aberrantse ALK signaaliülekanne mitteväikerakk-kopsuvähis. Enamikel mitteväikerakk-kopsuvähi juhtudel on EML4 ALK translokatsioonipartner; see genereerib EML4-ALK fusioonvalgu, mis sisaldab ALK proteiinkinaasi domeeni, mis on ühendatud EML4 N-terminaalse osaga. Demonstreeriti tseritiniibi efektiivsust EML4-ALK aktiivsuse vastu mitteväikerakk-kopsuvähi rakuliinis (H2228), mis viis rakkude proliferatsiooni inhibeerimiseni *in vitro* ning kasvajate taandarenguni H2228-st pärinevates ksenograftides hiirtel ja rottidel.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Eelnevalt ravimata ALK-positiivne kaugelearenenud mitteväikerakk-kopsuvähk - randomiseeritud III faasi uuring A2301 (ASCEND-4)

Ülemaailmses mitmekeskuselises randomiseeritud avatud III faasi uuringus A2301 demonstreeriti tseritiniibi efektiivsust ja ohutust varem süsteemset ravi (sealhulgas ALK inhibiitor) mittesaanud patsientidel (välja arvatud neoadjuvant- ja adjuvantravi), kellel oli ALK-positiivne kaugelearenenud mitteväikerakk-kopsuvähk.

Kokku 376 patsienti randomiseeriti vahekorras 1:1 (stratifitseerituna MTO sooritusvõime, eelneva adjuvantse/neoadjuvantse keemiaravi ja skriiningu ajal ajumetastaaside olemasolu/puudumise järgi) saama kas tseritiniibi (750 mg ööpäevas tühja kõhuga) või keemiaravi (uurija valikul – pemetrekseedi [500 mg/m²] pluss tsisplatiin [75 mg/m²] või karboplatiin [AUC 5...6], manustatuna iga 21 päeva järel). Patsiendid, kes said 4 kemoteraapia tsüklit (induktsioonravi) ilma haiguse progresseerumiseta, said edaspidi säilitusraviks pemetrekseedi (500 mg/m²) monoteraapiana iga 21 päeva järel. Sada kaheksakümmend üheksa (189) patsienti randomiseeriti saama tseritiniibi ja sada kaheksakümmend seitse (187) kemoteraapiat.

Vanuse mediaan oli 54 aastat (vahemik: 22...81 aastat); 78,5% patsientidest olid alla 65-aastased. Kokku 57,4% patsientidest olid naised. 53,7% uuringu populatsioonist olid valge rassi esindajad, 42,0% asiaadid, 1,6% mustanahalised ja 2,6% teistest rassidest. Enamikul patsientidest oli adenokartsinoom (96,5%) ja nad kas ei olnud kunagi suitsetanud või olid endised suitsetajad (92,0%). *Eastern Cooperative Oncology Group*'i (ECOG) sooritusvõime oli 0/1/2 vastavalt 37,0%-1/56,4%-1/6,4%-l patsientidest ning 32,2%-l esinesid ravieelselt ajumetastaasid. 59,5% ravieelsete ajumetastaasidega patsientidest ei olnud eelnevalt saanud aju kiiritusravi. Uuringusse ei kaasatud sümptomaatiliste kesknärvisüsteemi metastaasidega patsiente, kelle neuroloogiline seisund oli ebastabiilne või kellel oli vaja 2 nädala jooksul enne skriinimist kasutada kesknärvisüsteemi sümptomite ravimiseks suuremaid steroidide annuseid.

Patsientidel lubati jätkata määratud uuringuravi peale esialgset progresseerumist juhul, kui uurija hinnangul püsis kliiniline kasu. Kemoteraapia rühma randomiseeritud patsiendid võisid edasi üle minna ravile tseritiniibiga, kui pimemeetodi sõltumatu hindamiskomitee (BIRC) kinnitas RECIST määratluse alusel haiguse progresseerumise. Sada viis (105) patsienti 145-st (72,4%), kes katkestasid ravi kemoteraapia rühmas, said järgnevalt ALK inhibiitorit esimese kasvajakavastase ravina. Nendest 81 patsienti said tseritiniibi.

Esmase analüüsi ajal oli järelkontrolli kestuse mediaan 19,7 kuud (randomiseerimisest kuni vaheandmete kuupäevani).

Uuring saavutas esmase eesmärgi, demonstreerides BIRC hinnatud progressioonivaba elulemuse statistiliselt olulist pikenemist (vt tabel 3 ja joonis 1). Tseritiniibi progressioonivaba elulemust pikendav toime oli kooskõlas uurija hinnangul ja erinevates alarühmades, sealhulgas vanuse, soo, rassi, suitsetamise, ECOG sooritusvõime ja haiguskoormuse järgi liigitatud alarühmades.

Esmase analüüsi ajal üldise elulemuse andmed ei olnud lõplikud 107 surmaga, mis moodustas ligikaudu 42,3% lõplikuks üldise elulemuse analüüsiks vajalikest juhtudest.

Tabelis 3 on esitatud kokkuvõtte uuringu A2301 efektiivsusandmetest ning joonistel 1 ja 2 on toodud vastavalt progressioonivaba elulemuse ja üldise elulemuse Kaplani-Meieri kõverad.

Tabel 3 Eelnevalt ravimata ALK-positiivne kauglearenenud NSCLC – ASCEND-4 (uuringust A2301) saadud efektiivsustulemuste ülevaade (esmane analüüs)

	Tseritiniib (N=189)	Kemoteraapia (N=187)
Progressioonivaba elulemus (BIRC hinnatud)		
Juhtude arv, n (%)	89 (47,1)	113 (60,4)
Mediaan, kuud ^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-väärtus ^b	<0,001	
Üldine elulemus ^c		
Juhtude arv, n (%)	48 (25,4)	59 (31,6)
Mediaan, kuud ^d (95% CI)	NE (29,3; NE)	26,2 (22,8; NE)
24 kuu ^d üldise elulemuse määr, % (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-väärtus ^b	0,056	
Kasvaja ravivastus (BIRC hinnatud)		
Üldine ravivastuse määr (95% CI)	72,5% (65,5; 78,7)	26,7% (20,5; 33,7)
Ravivastuse kestus (BIRC hinnatud)		
Ravivastusega patsientide arv	137	50
Mediaan, kuud ^d (95% CI)	23,9 (16,6; NE)	11,1 (7,8; 16,4)
18 kuu ^d juhtude puudumise määr % (95% CI)	59,0 (49,3; 67,4)	30,4 (14,1; 48,6)

HR=riskitiheduste suhe; CI=usaldusintervall; BIRC=pimemeetodi sõltumatu hindamiskomitee; NE=mittehinnatav

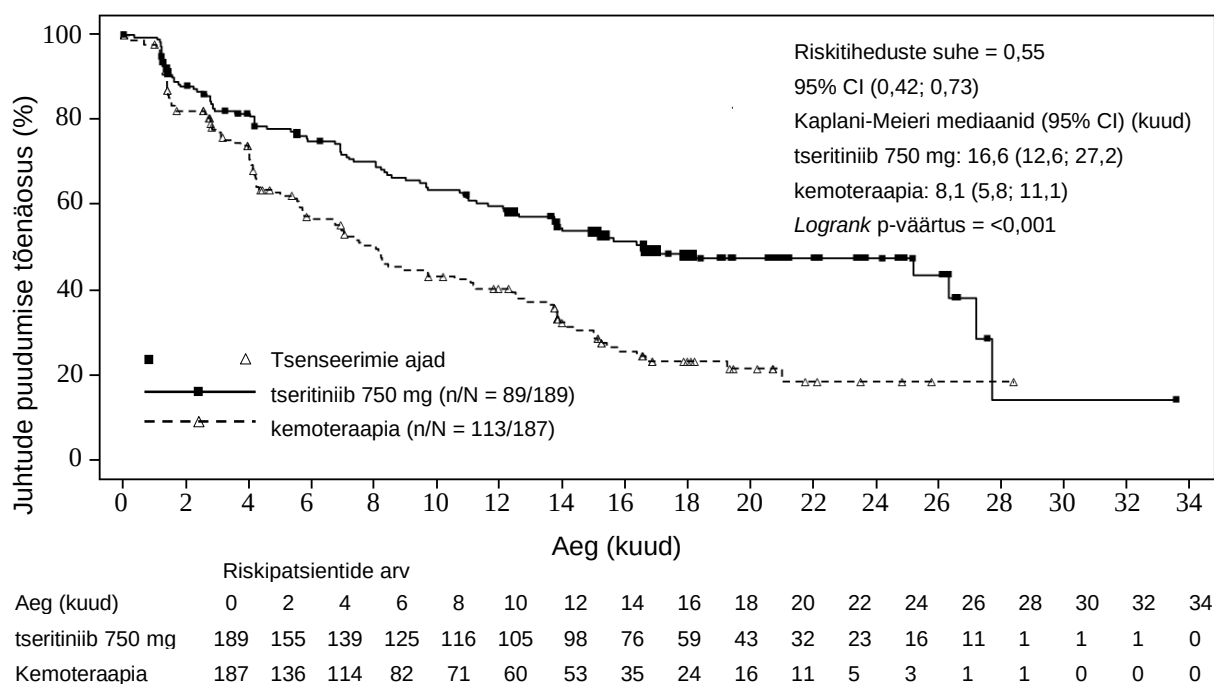
a Põhineb Cox'i proportsionaalsel riskide stratifitseeritud analüüsil.

b Põhineb stratifitseeritud log-rank testil.

c Üldise elulemuse analüüsi tulemustes ei arvestatud uuringurühma vahetamise mõju.

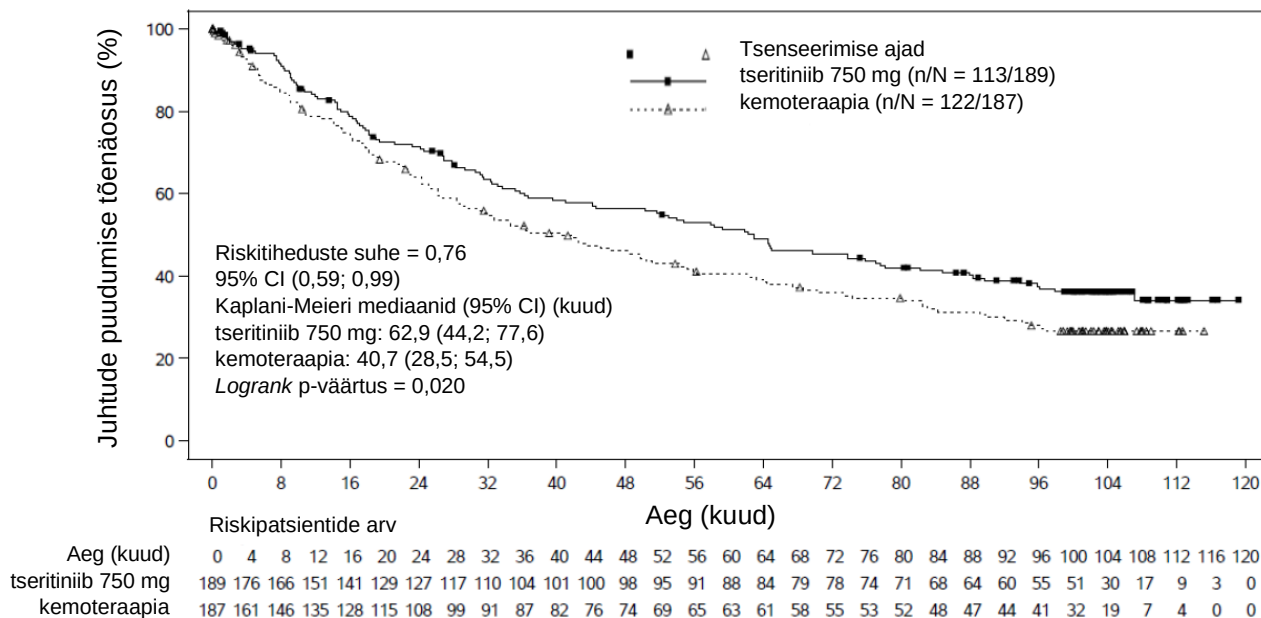
d Hinnatud Kaplani-Meieri meetodil.

Joonis 1 ASCEND-4 (uuring A2301) - BIRC hinnatud progressioonivaba elulemuse Kaplani-Meieri kõverad (esmane analüüs)



Lõpliku üldise elulemuse analüüsi kohaselt suri 113 (59,8%) patsienti tseritiniibi rühmas ja 122 (65,2%) patsienti kemoterapia rühmas. Üldise elulemuse mediaan oli 62,9 kuud (95% CI: 44,2; 77,6) tseritiniibi ja 40,7 kuud (95% CI: 28,5; 54,5) kemoterapia rühmas. Tseritiniibi rühmas vähenes surma risk statistiliselt oluliselt 24% võrra võrreldes kemoterapia rühmaga (HR 0,76; 95% CI: 0,59; 0,99; $p=0,020$). Üleminekumäär oli kõrge: 61,5% kemoterapia rühma patsientidest läks üle tseritiniibi ravile. Lisaks said mõlema rühma patsiendid järgmise rea neoplastilist ravi, sealhulgas teisi ALK-inhibiitoreid, mis mõjutasid üldist elulemust.

Joonis 2 ASCEND-4 (uuring A2301) - üldise elulemuse Kaplani-Meieri kõverad ravirühmade



järgi (lõplik üldise elulemuse analüüs)

Uuringus A2301 hindas BIRC neuroradioloog modifitseeritud RECIST 1.1 alusel (st kuni 5 haiguskollet ajus) intrakraniaalset ravivastust 44-l patsiendil, kellel esinesid ravieelsel ja vähemalt ühel ravi alustamise järgsel aju radioloogilisel hindamisel mõõdetavad ajumetastaasid (22 patsienti tseritiniibi rühmas ja 22 patsienti kemoterapia rühmas). Intrakraniaalne üldine ravivastuse määr oli suurem tseritiniibi (72,7%, 95% CI: 49,8; 89,3) võrreldes kemoterapia rühmaga (27,3%, 95% CI: 10,7; 50,2).

BIRC poolt RECIST 1.1 alusel hinnatud progressioonivaba elulemuse mediaan oli pikem tseritiniibi rühmas võrreldes kemoterapia rühmaga nii ajumetastaasidega kui ilma ajumetastaasideta patsientide alarühmades. Progressioonivaba elulemuse mediaan ajumetastaasidega patsientide alarühmades oli tseritiniibi ravirühmas 10,7 kuud (95% CI: 8,1; 16,4) versus kemoterapia ravirühmas 6,7 kuud (95% CI: 4,1; 10,6), HR 0,70 (95% CI: 0,44; 1,12). Progressioonivaba elulemuse mediaan ajumetastaasideta patsientide alarühmades oli tseritiniibi ravirühmas 26,3 kuud (95% CI: 15,4; 27,7) versus kemoterapia ravirühmas 8,3 kuud (95% CI: 6,0; 13,7), HR 0,48 (95% CI: 0,33; 0,69).

Eelnevalt ravitud ALK-positiivne kaugelearenenud mitteväikerakk-kopsuvähk - randomiseeritud III faasi uuring A2303 (ASCEND-5)

Ülemaailmses mitmekeskuselises randomiseeritud avatud III faasi uuringus A2303 demonstreeriti tseritiniibi efektiivsust ja ohutust ALK-positiivse kaugelearenenud mitteväikerakk-kopsuvähiga patsientidel, kes olid saanud eelnevat ravi krisotiniibiga.

Analüüsi kaasati kokku 231 kaugelearenenud ALK-positiivse NSCLC-ga patsienti, kes olid eelnevalt saanud ravi krisotiniibiga ja kemoterapiat (ühte või kahte raviskeemi, sealhulgas platinapreparaati sisaldavat kaksikravi). Sada viisteist (115) patsienti randomiseeriti saama tseritiniibi ja sada kuusteist (116) patsienti kemoterapiat (kas pemetrekseedi või dotsetakseeli). Seitsekümmend kolm (73) patsienti said dotsetakseeli ja 40 pemetrekseedi. Tseritiniibi rühmas raviti 115 patsienti 750 mg tseritiniibiga, võetuna üks kord ööpäevas tühja kõhuga. Vanuse mediaan oli 54,0 aastat (vahemik: 28...84 aastat); 77,1% patsientidest olid alla 65-aastased. Kokku 55,8% patsientidest olid naised. 64,5% uuringu populatsioonist olid valge rassi esindajad, 29,4% asiaadid, 0,4% mustanahalised ja 2,6% teistest rassidest. Enamusel patsientidest oli adenokartsinoom (97,0%) ja nad kas ei olnud kunagi suitsetanud või olid endised suitsetajad (96,1%). ECOG sooritusvõime oli 0/1/2 vastavalt 46,3%-l/47,6%-l/6,1%-l patsientidest ning 58,0%-l esinesid ravieelselt ajumetastaasid. Kõik patsiendid olid saanud eelnevat ravi krisotiniibiga. Kõik patsiendid peale ühe said kaugelearenenud haiguse raviks eelnevalt kemoterapiat (sealhulgas platinapreparaati sisaldavat kaksikravi); 11,3% tseritiniibi rühma patsientidest ja 12,1% kemoterapia rühma patsientidest said kaugelearenenud haiguse raviks kahte eelnevat kemoterapia skeemi.

Patsientidel lubati jätkata määratud uuringuravi peale esialgset progresseerumist juhul, kui uurija hinnangul püsis kliiniline kasu. Kemoterapia rühma randomiseeritud patsiendid võisid edasi üle minna ravile tseritiniibiga, kui leidis aset BIRC poolt kinnitatud RECIST alusel määratletud haiguse progresseerumine.

Järelkontrolli kestuse mediaan oli 16,5 kuud (randomiseerimisest kuni vaheandmete kuupäevani) esmase analüüsi ajal.

Uuring saavutas esmase eesmärgi, demonstreerides BIRC hinnatud progressioonivaba elulemuse statistiliselt olulist pikenemist koos hinnangulise 51% riski vähenemisega tseritiniibi rühmas kemoterapia rühmaga võrreldes (vt tabel 4 ja joonis 3). Tseritiniibi progressioonivaba elulemust pikendav toime oli ühesugune erinevates alarühmades, sealhulgas vanuse, soo, rassi, suitsetamise, ECOG sooritusvõime ja ajumetastaaside olemasolu või krisotiniibi suhtes eelnevalt saavutatud ravivastuse järgi liigitatud alarühmades. Soodsat mõju progressioonivabale elulemusele toetasid ka kohaliku uurija hinnang ning üldise ravivastuse määra ja haiguskontrolli määra analüüs.

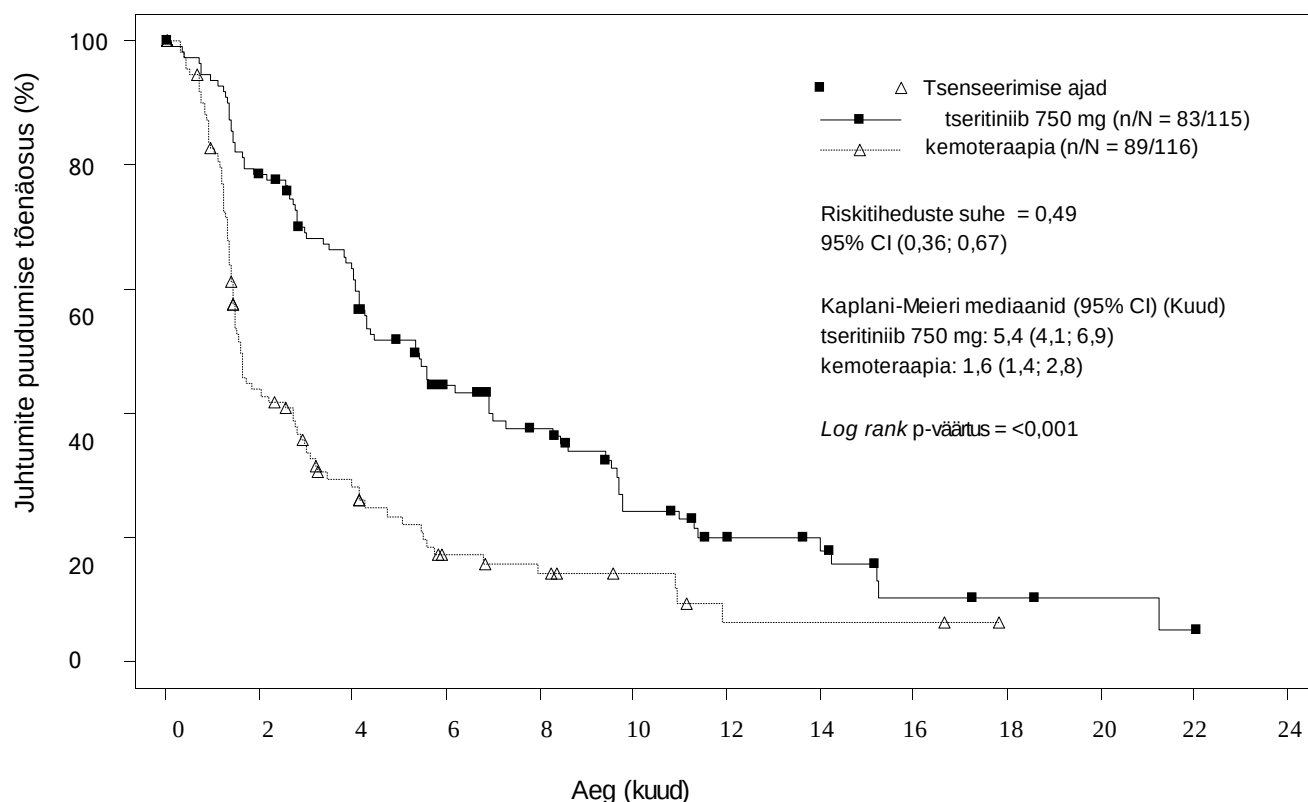
Üldise elulemuse andmed esmase analüüsi ajal ei olnud lõplikud 48 juhuga (41,7%) tseritiniibi rühmas ja 50 juhuga (43,1%) kemoterapia rühmas, mis vastab ligikaudu 50%-le lõpliku üldise elulemuse määramiseks vajalikust juhtude arvust. Lisaks said 81 patsienti (69,8%) kemoterapia rühmas järgnevalt tseritiniibi esimese kasvajakasvavastase ravina pärast uuringuravi lõpetamist.

Tabelis 4 on esitatud kokkuvõtte uuringu A2303 efektiivsusandmetest ning joonistel 3 ja 4 on toodud vastavalt progressioonivaba elulemuse ja üldise elulemuse Kaplani-Meieri kõverad.

Tabel 4 ASCEND-5 (uuring A2303) – eelnevalt ravitud ALK-positiivse metastaatilise/kaugelearenenud mitteväikerakk-kopsuvähiga patsientide efektiivsustulemused (esmane analüüs)

	Tseritiniib (N=115)	Kemoteraapia (N=116)
Jälgimisperioodi kestus		16,5
Mediaan (kuud) (min...max)		(2,8...30,9)
Progressioonivaba elulemus (BIRC hinnatud)		
Juhtude arv, n (%)	83 (72,2%)	89 (76,7%)
Mediaan, kuud (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-väärtus ^b		<0,001
Üldine elulemus		
Juhtude arv, n (%)	48 (41,7%)	50 (43,1%)
Mediaan, kuud (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-väärtus ^b		0,496
Tuumori ravivastus (BIRC hinnatud)		
Objektiivne ravivastuse määr (95% CI)	39,1% (30,2; 48,7)	6,9% (3,0; 13,1)
Ravivastuse kestus		
Ravivastusega patsientide arv	45	8
Mediaan, kuud ^d (95% CI)	6,9 (5,4; 8,9)	8,3 (3,5; NE)
Juhtumite puudumise hinnanguline tõenäosus 9. kuul ^d (95% CI)	31,5% (16,7%; 47,3%)	45,7% (6,9%; 79,5%)
HR=riskitiheduste suhe; CI=usaldusintervall; BIRC=pimemeetodi sõltumatu hindamiskomitee; NE=mittehinnav		
^a Põhineb Cox'i proportsionaalsel riskide stratifitseeritud analüüsil.		
^b Põhineb stratifitseeritud <i>log-rank</i> testil.		
^c Üldise elulemuse analüüsi tulemustes ei arvestatud uuringurühma vahetamise mõju.		
^d Hinnatud Kaplani-Meieri meetodil.		

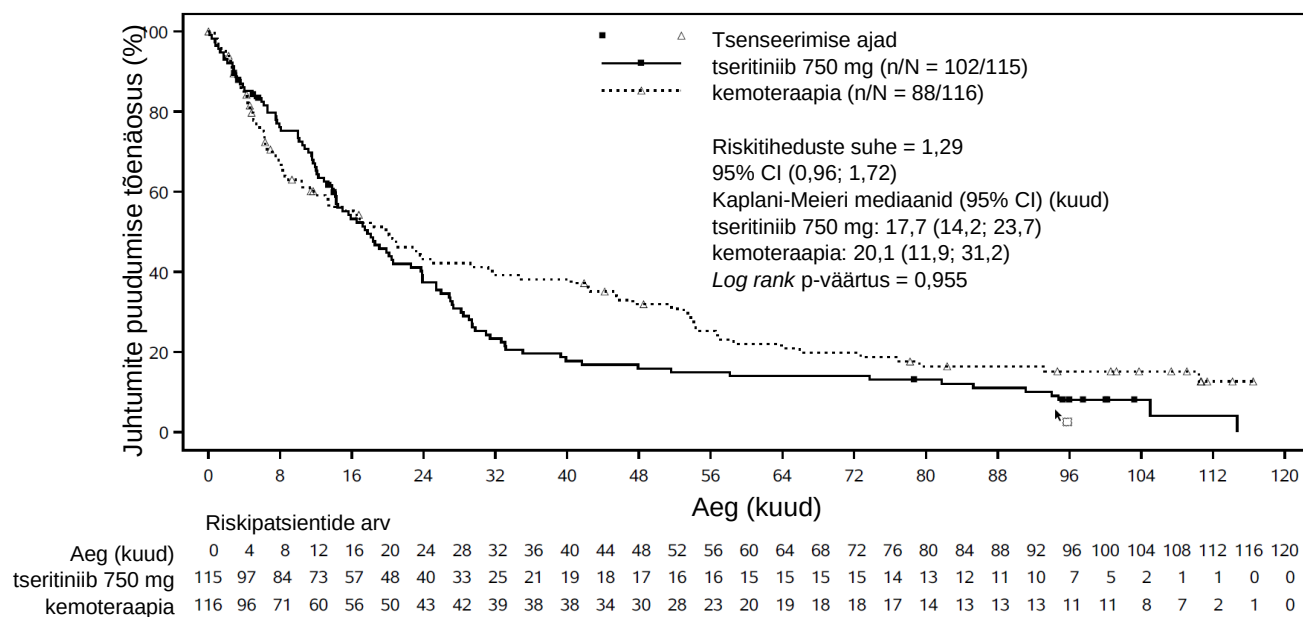
Joonis 3 ASCEND-5 (uuring A2303) – BIRC hinnatud progressioonivaba elumuse Kaplani-Meieri kõverad (esmane analüüs)



Aeg (kuud)	Riskipatsientide arv												
	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24
tseritiniib 750 mg	115	87	68	40	31	18	12	9	4	3	2	1	0
kemoteeraapia	116	45	26	12	9	6	2	2	2	0	0	0	0

Üldise elumuse lõppanalüüsi kohaselt, mille jälgimisperioodi mediaanne kestus oli 110 kuud, 102 patsienti (88,7%) surid tseritiniibi rühmas ja 88 (75,9%) keemiaravi rühmas. Üldise elumuse mediaan oli 17,7 kuud (95% CI: 14,2; 23,7) ja 20,1 kuud (95% CI: 11,9; 31,2) vastavalt tseritiniibi rühmas ja keemiaravi rühmas. Kahe ravirühma vahel ei olnud üldises elumuses statistilist olulist erinevust (HR 1,29; 95% CI: 0,96; 1,72; $p = 0,955$). Varajase ravimi vahetuse määr oli kõrge, 88 (76%) keemiaravi saanud patsientidest läks üle tseritiniibile. Lisaks said mõlema uuringurühma patsiendid järgmise rea kasvavajavastast ravi, sealhulgas teisi ALK-inhibiitoreid. Üldiselt olid ravimi vahetus ja järgmise rea ravimite kasutuselevõtt peamisteks segavateks teguriteks, mis vähendasid võimalikku erinevust eri ravirühmade üldise elumuse vahel.

Joonis 4 ASCEND-5 (uuring A2303) – üldise elumuse Kaplani-Meieri kõverad ravirühmade järgi (üldise elumuse lõppanalüüs)



Uuringus A2303 hindas BIRC neuroradioloog modifitseeritud RECIST 1.1 alusel (st kuni 5 haiguskollet ajus) intrakraniaalset ravivastust 133-l ravieelsete ajumetastaasidega patsiendil (66 patsienti tseritiniibi rühmas ja 67 patsienti kemoterapia rühmas). Intrakraniaalne üldine ravivastuse määr patsientidel, kellel oli ravieelsel ja vähemalt ühel ravi alustamise järgsel hindamisel ajus mõõdetav haigus, oli suurem tseritiniibi rühmas (35,3%, 95% CI: 14,2; 61,7) võrreldes kemoterapia rühmaga (5,0%, 95% CI: 0,1; 24,9). BIRC poolt RECIST 1.1 alusel hinnatud progressioonivaba elumuse mediaan oli pikem tseritiniibi rühmas võrreldes kemoterapia rühmaga nii ajumetastaasidega kui ajumetastaasideta patsientide alarühmades (osaleja andmekaartide põhjal). Progressioonivaba elumuse mediaan ajumetastaasidega patsientidel oli 4,4 kuud (95% CI: 3,4; 6,2) *versus* 1,5 kuud (95% CI: 1,3; 1,8) vastavalt tseritiniibi ja kemoterapia rühmas; HR 0,54 (95% CI: 0,36; 0,80). Progressioonivaba elumuse mediaan ilma ajumetastaasideta patsientidel oli 8,3 kuud (95% CI: 4,1; 14,0) *versus* 2,8 kuud (95% CI: 1,4; 4,1) vastavalt tseritiniibi ja kemoterapia rühmas; HR 0,41 (95% CI: 0,24; 0,69).

Annuse optimeerimise uuring A2112 (ASCEND-8)

Toiduga manustatud 450 mg tseritiniibi efektiivsust hinnati avatud, mitmekeskeselises annuse optimeerimise uuringus A2112 (ASCEND-8). Kokku jaotati 147 eelnevat ravi mitte saanud ALK-positiivset lokaalselt kaugelearenenud või metastaatilise mitteväikerakk-kopsuvähiga patsienti saama kas 450 mg tseritiniibi üks kord ööpäevas koos toiduga (N=73) või 750 mg tseritiniibi üks kord ööpäevas tühja kõhuga (N=74). Põhiline teisene tulemusnäitaja oli BIRC poolt RECIST 1.1 alusel hinnatud üldine ravivastuse määr.

Eelnevat ravi mitte saanud ALK-positiivse lokaalselt kaugelearenenud või metastaatilise mitteväikerakk-kopsuvähiga patsientide parameetrid kummaski ravirühmas – 450 mg koos toiduga (N=73) ja 750 mg tühja kõhuga (N=74) – olid vastavalt järgmised: keskmine vanus 54,3 ja 51,3 aastat, alla 65-aastased (78,1% ja 83,8%), naissoost (56,2% ja 47,3%), europiidsed (49,3% ja 54,1%), asiaadid (39,7% ja 35,1%), mittedsuitsetajad või endised suitsetajad (90,4% ja 95,9%), WHO PS tulemus 0 või 1 (91,7% ja 91,9%), histoloogiliselt adenokartsinoom (98,6% ja 93,2%) ja aju metastaasid (32,9% ja 28,4%).

Efektiivsustulemused uuringust ASCEND-8 on esitatud allpool tabelis 5.

Tabel 5 ASCEND-8 (uuring A2112) – Efektiivsustulemused eelnevat ravi mitte saanud ALK-positiivsetel lokaalselt kaugelearenenud või metastaatilise mitteväikerakk-kopsuvähiga patsientidel BIRC järgi

Efektiivsusnäitaja	450 mg tseritiniibi koos toiduga (N=73)	750 mg tseritiniibi tühja kõhuga (N=74)
Üldine ravivastuse määr (ORR: CR+PR), n (%) (95% CI) ^a	57 (78,1) (66,9; 86,9)	56 (75,7) (64,3; 84,9)

CI: usaldusintervall

Täielik ravivastus (*Complete Response*, CR), osaline ravivastus (*Partial Response*, PR) saadi korduvate hinnangute tulemusena, mis teostati mitte varem kui 4 nädalat pärast esmakordset ravivastuse saamist

Üldine ravivastuse määr saadi BIRC hinnangul RECIST 1.1 alusel

^aTäpne kaheosaline 95% usaldusintervall

Ühe uuringurühmaga uuringud X2101 ja A2201

Tseritiniibi kasutamist ALK-positiivse mitteväikerakk-kopsuvähiga patsientidel, kes olid eelnevalt saanud ravi ALK inhibiitoriga, uuriti kahes ülemaailmses mitmekeskses ühe uuringurühmaga avatud I/II faasi uuringus (uuring X2101 ja uuring A2201).

Uuringusse X2101 kaasati kokku 246 ALK-positiivset mitteväikerakk-kopsuvähi patsienti, kes said tseritiniibiga ravi annuses 750 mg üks kord ööpäevas tühja kõhuga: 163 patsienti olid saanud ja 83 patsienti ei olnud saanud eelnevat ravi ALK inhibiitoriga. Eelnevalt ALK inhibiitoriga ravitud 163 ALK-positiivse mitteväikerakk-kopsuvähiga patsiendi vanuse mediaan oli 52 aastat (vahemik: 24...80 aastat); 86,5% patsientidest oli alla 65 aasta ja 54% patsientidest olid naised. Suurem osa patsiente olid europiidsed (66,3%) või asiaadid (28,8%). 93,3%-l esines adenokartsinoom ning 96,9% ei olnud suitsetajad või olid endised suitsetajad. Kõik patsiendid olid enne uuringusse kaasamist saanud varasemat ravi ja 84,0%-l oli olnud kaks või rohkem raviskeemi.

Uuringus A2201 osales 140 patsienti, kes olid eelnevalt saanud 1...3 tsütotoksilise kemoteeraapia raviskeemi ning järgnevat ravi krisotiniibiga, mille käigus oli haigus progresseerunud. Vanuse mediaan oli 51 aastat (vahemik: 29...80 aastat); 87,1% patsientidest oli alla 65 aasta ja 50,0% patsientidest olid naised. Suurem osa patsiente olid europiidsed (60,0%) või asiaadid (37,9%). 92,1%-l esines adenokartsinoom.

Mõlema uuringu põhiliste efektiivsusandmete kokkuvõte on esitatud tabelis 6. Esitatud on uuringu A2201 lõplikud üldise elulemuse andmed. Uuringu X2101 üldise elulemuse andmed ei olnud analüüsi ajaks veel valminud.

Tabel 6 ALK-positiivne kaugelearenenud mitteväikerakk-kopsuvähi – uuringute X2101 ja A2201 efektiivsustulemuste ülevaade

	Uuring X2101 tseritiniib 750 mg N=163	Uuring A2201 tseritiniib 750 mg N=140
Jälgimise kestus	10,2	14,1
Mediaan (kuud) (min...max)	(0,1...24,1)	(0,1...35,5)
Üldine ravivastuse määr		
Uuringuarst (95% CI)	56,4% (48,5; 64,2)	40,7% (32,5; 49,3)
BIRC (95% CI)	46,0% (38,2; 54,0)	35,7% (27,8; 44,2)
Ravivastuse kestus*		
Uuringuarst (kuud, 95% CI)	8,3 (6,8; 9,7)	10,6 (7,4; 14,7)
BIRC (kuud, 95% CI)	8,8 (6,0; 13,1)	12,9 (9,3; 18,4)
Progressioonivaba elulemus		
Uuringuarst (kuud, 95% CI)	6,9 (5,6; 8,7)	5,8 (5,4; 7,6)
BIRC (kuud, 95% CI)	7,0 (5,7; 8,7)	7,4 (5,6; 10,9)
Üldine elulemus (kuud, 95% CI)	16,7 (14,8; NE)	15,6 (13,6; 24,2)
NE=mittehinnatav		
Uuring X2101: RECIST 1.0 alusel hinnatud ravivastused		
Uuringud A2201: RECIST 1.1 alusel hinnatud ravivastused		
*Hõlmab ainult kinnitatud ravivastusega (CR, PR) patsiente		

Uuringutes X2101 ja A2201 täheldati ajumetastaase vastavalt 60,1% ja 71,4% patsientidest. Ajumetastaasiga patsientide üldine ravivastuse määr, ravivastuse kestus ja progressioonivaba elulemus (BIRC-i hinnangu kohaselt) oli vastavuses nende uuringute üldpopulatsiooni andmetega.

Histoloogiliselt mitte-adenokartsinoom

Andmed on piiratud ALK-positiivse mitteväikerakk-kopsuvähiga patsientide kohta, kellel histoloogia põhjal ei olnud adenokartsinoom.

Eakad

Efektiivsusandmed on eakate patsientide kohta piiratud. Efektiivsusandmed üle 85-aastaste patsientide kohta puuduvad.

Lapsed

Euroopa Raviamet ei kohusta esitama tseritiniibiga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta kopsuvähi korral (väikerakk- ja mitteväikerakk-kartsinoom) (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Tseritiniibi maksimaalne plasmakontsentratsioon ($C_{\max}$) saabub ligikaudu 4...6 tundi pärast ühekordset suukaudset manustamist. Metaboliitide protsentuaalse sisalduse põhjal roojas oli suukaudne imendumine hinnanguliselt $\geq 25\%$. Tseritiniibi absoluutset biosaadavust ei ole kindlaks määratud.

Koos toiduga manustamisel suurenes tseritiniibi plasmakontsentratsioon. Tseritiniibi AUC_{inf} väärtused olid tervetel isikutel ligikaudu 39% ja 64% suuremad ($C_{\max}$ ligikaudu 42% ja 58% suurem) ühekordse 750 mg tseritiniibi annuse (tablett) manustamisel koos vastavalt väikese (sisaldab ligikaudu 330 kilokalorit ja 9 grammi rasva) ja suure rasvasisaldusega (sisaldab ligikaudu 1000 kilokalorit ja 58 grammi rasva) einega, võrreldes tühja kõhuga manustamisega.

Annuse optimeerimise uuringus A2112 (ASCEND-8), kus võrreldi patsiente, kes manustasid 450 mg või 600 mg tseritiniibi igapäevaselt koos toiduga (ligikaudu 100 kuni 500 kilokalorit ja 1,5 kuni 15 grammi rasva), patsientidega, kes manustasid 750 mg igapäevaselt tühja kõhuga (eelnevalt kindlaksmääratud annuse ja toidurežiimiga), ei leitud kliiniliselt olulist erinevust süsteemses tseritiniibi tasakaalukontsentratsioonis kahe rühma vahel: ühel, kes manustas 450 mg koos toiduga ($N=36$), ja teisel, kes manustas 750 mg tühja kõhuga ($N=31$). Väike tõus esines tasakaalukontsentratsiooni AUC-s (90% CI) 4% võrra (-13%, 24%) ja $C_{\max}$ (90% CI) 3% võrra (-14%, 22%). Seevastu rühmas, kes manustas 600 mg koos toiduga ($N=30$), suurenes tasakaalukontsentratsiooni AUC (90% CI) ja $C_{\max}$ (90% CI) vastavalt 24% (3%, 49%) ja 25% (4%, 49%) võrra, võrreldes rühmaga, kes manustas 750 mg tühja kõhuga. Tseritiniibi maksimaalne soovitatav annus on suukaudselt 450 mg, võetuna üks kord ööpäevas koos toiduga (vt lõik 4.2).

Pärast tseritiniibi ühekordset suukaudset manustamist patsientidele suurenes tseritiniibi ekspositsioon plasmas $C_{\max}$ and AUC_{last} alusel proportsionaalselt annusega vahemikus 50...750 mg, võetuna tühja kõhuga. Erinevalt ühekordse annuse manustamisel saadud andmetest suureneb annuse-eelne kontsentratsioon ($C_{\min}$) korduva igapäevase manustamise järgselt rohkem kui proportsionaalselt annusega.

Jaotumine

Tseritiniibi seonduvus inimese plasmavalkudega *in vitro* on sõltumata kontsentratsioonist ligikaudu 97% vahemikus 50 ng/ml kuni 10 000 ng/ml. Tseritiniib jaotub ka veidi eelistatult erütrotsüütidesse võrreldes plasmaga ning keskmine *in vitro* vere/plasma suhe on 1,35. *In vitro* uuringud näitavad, et tseritiniib on P-glükoproteiini (P-gp), kuid mitte rinnavähi resistentsusvalgu (BCRP) või multiresistentsusvalgu 2 (MRP2) substraat. *In vitro* oli tseritiniibi näiline passiivne permeaablus väike.

Rottidel läbib tseritiniib intaktset hematoentsefaalbarjääri ja ekspositsiooni (AUC_{inf}) suhe ajus/veres on umbes 15%. Vastavad andmed inimeste kohta puuduvad.

Biotransformatsioon

In vitro uuringud näitasid, et CYP3A oli põhiline tseritiniibi metaboolses kliirensis osalev ensüüm.

Pärast radioaktiivse tseritiniibi 750 mg annuse ühekordset suukaudset manustamist tühja kõhuga oli tseritiniib põhiline tsirkuleeriv komponent inimese plasmas. Kokku leiti plasmas väikeses koguses ringlemas 11 metaboliiti, millest igaüks moodustas radioaktiivsuse AUC-st keskmiselt $\leq 2,3\%$. Tervetel isikutel tuvastatud põhilised biotransformatsiooni rajad olid monooksügenisatsioon, O-dealküülimine ja N-formüleerimine. Teised biotransformatsiooni rajad, mille käigus tekivad peamised biotransformatsiooni produktid, olid glükuronisatsioon ja dehüdrogeenimine. Täheldati ka tioolrühma lisandumist O-dealküülitud tseritiniibile.

Eritumine

Pärast tseritiniibi ühekordsete suukaudsete annuste manustamist tühja kõhuga jäi tseritiniibi geomeetiline keskmine näiline terminaalne plasma poolväärtusaeg ($T_{1/2}$) vahemikku 31...41 tundi annusevahemiku 400...750 mg puhul. Tseritiniibi igapäevane suukaudne manustamine viib tasakaalukontsentratsiooni seisundi saavutamiseni ligikaudu 15 päeva möödudes, mis seejärel püsib stabiilne geomeetrilise keskmise akumulatsiooni suhtega 6,2 pärast 3 nädalat kestnud igapäevast manustamist. Tseritiniibi geomeetiline keskmine näiline kliirens (CL/F) oli madalam tasakaalukontsentratsiooni seisundis (33,2 liitrit/tunnis) pärast igapäevast 750 mg suukaudse annuse manustamist kui ühekordse 750 mg suukaudse annuse manustamise järgselt (88,5 liitrit/tunnis), mis näitab tseritiniibi mittelineaarset farmakokineetikat aja jooksul.

Tseritiniibi ja selle metaboliitide peamine eritumistee on roojaga. Muutumatul kujul tseritiniib moodustab roojas keskmiselt 68% suukaudsest annusest. Ainult 1,3% manustatud suukaudsest annusest eritub uriiniga.

Patsientide erirühmad

Maksakahjustus

Maksakahjustuse mõju tseritiniibi üksikannustamise farmakokineetikale (750 mg tühja kõhuga) hinnati kerge (Child-Pugh' klass A; N=8), mõõduka (Child-Pugh' klass B; N=7) või raske (Child-Pugh' klass C; N=7) maksakahjustusega isikutel ja 8-l normaalse maksafunktsiooniga tervel isikul. AUC_{inf} geomeetiline keskmine (seondumata AUC_{inf}) suurenes kerge ja mõõduka maksakahjustusega isikutel vastavalt 18% (35%) ja 2% (22%), võrreldes normaalse maksafunktsiooniga isikutega.

Raske maksakahjustusega isikutel suurenes AUC_{inf} geomeetiline keskmine (seondumata AUC_{inf}) 66% (108%), võrreldes normaalse maksafunktsiooniga isikutega (vt lõik 4.2). Spetsiaalset farmakokineetilist uuringut tasakaalukontsentratsiooni seisundis ei ole maksakahjustusega patsientidel läbi viidud.

Neerukahjustus

Spetsiaalset farmakokineetilist uuringut ei ole neerukahjustusega patsientidel läbi viidud. Olemasolevate andmete põhjal on tseritiniibi eritumine neerude kaudu ebaoluline (1,3% ühekordsest suu kaudu manustatud annusest).

345 kerge neerukahjustusega patsiendi (kreatiniini kliirens 60...<90 ml/min), 82 mõõduka neerukahjustusega patsiendi (kreatiniini kliirens 30...<60 ml/min) ja 546 normaalse neerufunktsiooniga patsiendi (≥ 90 ml/min) populatsiooni farmakokineetilise analüüsi põhjal olid tseritiniibi plasmakontsentratsiooni väärtused sarnased kerge ja mõõduka neerukahjustusega ning normaalse neerufunktsiooniga patsientidel, mis näitab, et kerge kuni mõõduka neerukahjustusega patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik. Raske neerukahjustusega patsiente (kreatiniini kliirens <30 ml/min) ei kaasatud tseritiniibi kliinilistesse uuringutesse (vt lõik 4.2).

Vanuse, soo ja rassi mõju

Populatsiooni farmakokineetilised analüüsid näitasid, et vanusel, sool ja rassist ei ole kliiniliselt olulist mõju tseritiniibi plasmakontsentratsioonile.

Südame elektrofüsioloogia

Tseritiniibi võimalikku QT-intervalli pikendavat toimet hinnati tseritiniibi seitsmes kliinilises uuringus. 925-le patsiendile, keda raviti 750 mg tseritiniibiga, võetuna üks kord ööpäevas tühja kõhuga, tehti järjestikused EKG-d pärast ühekordse annuse manustamist ja tasakaalukontsentratsiooni seisundis, et hinnata tseritiniibi toimet QT-intervallile. EKG andmete kategooriline eelisanalüüs näitas esmakordselt tekkinud QTc-intervalli pikenemist >500 ms 12 patsiendil (1,3%). QTc-intervalli pikenemist >60 ms võrreldes algväärtusega täheldati 58 patsiendil (6,3%). Keskmise tasakaalukontsentratsiooni seisundi QTc andmete keskmise suundumuse analüüs uuringust A2301 näitas, et QTc 2-poolse 90% usaldusvahemiku ülempiir oli võrreldes ravieelsega 15,3 ms tühja kõhuga manustatud tseritiniibi 750 mg annuse kasutamisel. Farmakokineetiline analüüs näitas, et tseritiniib põhjustab QTc-intervalli kontsentratsioonist sõltuvat pikenemist (vt lõik 4.4).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse uuringud näitavad, et tseritiniib ei mõjuta tõenäoliselt hingamisteede ja kesknärvisüsteemi elutähtsaid funktsioone. *In vitro* andmed näitavad, et tseritiniibi inhibeeriva toime IC₅₀ hERG kaaliumikanalitele oli 0,4 mikromooli. *In vivo* telemeetria uuring ahvidel näitas mõõdukat QT-intervalli pikenemist ühel loomal neljast pärast tseritiniibi suurima annuse saamist. EKG uuringutes ahvidel pärast 4 või 13 nädalat kestnud tseritiniibi annustamist ei ole ilmnunud QT-intervalli pikenemist ega kõrvalekaldeid EKG-l.

TK6 rakkude mikrotuumade test oli positiivne. Tseritiniibi teistes *in vitro* ja *in vivo* genotoksilisuse uuringutes ei täheldatud mutageensuse ega klastogeensuse ilminguid. Seetõttu ei ole inimestel genotoksilist riski oodata.

Tseritiniibiga ei ole kartsinogeensusuuringuid läbi viidud.

Reproduktsoonitoksilisuse uuringutes (st embrüo/loote arengu uuringutes) tiinetel rottidel ja küülikutel ei ilmnunud fetotoksilisust või teratogeensust pärast tseritiniibi manustamist organogeneesi perioodil; kuid ravimi sisaldus emaslooma plasmas oli väiksem soovitatava inimese annuse manustamisel täheldatust. Nõuetekohaseid mittekliinilisi uuringuid tseritiniibi võimaliku toime hindamiseks fertiilsusele ei ole läbi viidud.

Tseritiniibi manustamisega seotud põhiline toksilisuse leid rottidel ja ahvidel oli maksaväliste sapijuhade põletik, millega kaasnes neutrofiilide arvu suurenemine perifeerses veres. Suuremate annuste kasutamisel laienes maksaväliste sapijuhade segarakuline/neutrofiilne põletik kõhunäärme ja/või kaksteistsõrmiksooleni. Seedetrakti toksilisust täheldati mõlemal loomaliigil, mida iseloomustas kehakaalu langus, vähenenud toidu tarbimine, oksendamine (ahvid), kõhulahtisus ja suurte annuste puhul patohistoloogilised kahjustused, sealhulgas erosioon, limaskestapõletik ja vakuoliseerunud makrofaagid kaksteistsõrmiksoole krüptides ja submukoosas. Plasmakontsentratsiooni väärtuste korral, mis sarnanesid soovitatava inimese annuse manustamisel saavutatud kliinilistele plasmakontsentratsiooni väärtustele, esines mõlema liigi puhul toime maksale, mis avaldus maksa transaminaaside aktiivsuse minimaalse suurenemisena vähestel loomadel ja intrahepaatilise sapijuha epiteeli vakuolisatsioonina. Vakuoliseerunud alveolaarmakrofaage (kinnitatud fosfolipidoos) leiti rottide, kuid mitte ahvide kopsudes ning nii rottide kui ahvide lümfisõlmedes leidis makrofaagide kogumeid. Toimed sihtorganitele taandusid osaliselt või täielikult.

Toimet kilpnäärmele uuriti nii rottidel (kerge türeotropiini ja trijoodtüroniin/türoksiin T3/T4 kontsentratsioonide suurenemine, ilma mikroskoopilise korrelatsioonita) kui ka ahvidel (isastel kolloidi vähenemine 4-nädalases uuringus ning ühel ahvil esines kõrges annuses difuusne follikulaarrakkude vohamine ja türeotropiini sisalduse suurenemine 13-nädalases uuringus). Need mittekliinilised toimed olid kerged, muutuvad ja ebapüsivad, seega on seos tseritiniibi ja loomade kilpnäärme muutuste vahel ebaselge.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu

Mikrokristalliline tselluloos
Väheasendatud hüdroksüpropüülselluloos
Povidoon
Naatriumkroskarmelloos
Magneesiumstearaat
Kolloidne veevaba ränidioksiid

Õhuke polümeerikate

Hüpromelloos
Titaandioksiid (E171)
Makrogool
Talk
Indigokarmiin alumiiniumlakk (E132)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

PVC/ PCTFE (polüvinüülkloriid/polüklorotrifluoroetüleen) – Alumiiniumblister 21 õhukese polümeerikattega tabletiga.

Pakend sisaldab 84 õhukese polümeerikattega tabletti (4 blisterit pakendis).

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER

EU/1/15/999/004

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 06. mai 2015

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 16. veebruar 2022

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:

<http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAVAD TOOTJAD**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAVAD TOOTJAD

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutavate tootjate nimi ja aadress

150 mg kõvakapslid

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

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Saksamaa

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

150 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovškova ulica 57
1000 Ljubljana
Sloveenia

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Saksamaa

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

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

- **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

- **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**ÜKSIKPAKENDI KARP, MIS SISALDAB 40 VÕI 90 KÕVAKAPSLIT****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Zykadia 150 mg kõvakapslid
ceritinibum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks kõvakapsel sisaldab 150 mg tseritiniibi.

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Kõvakapsel

40 kõvakapslit
90 kõvakapslit

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/15/999/002	40 kõvakapslit (PVC/PCTFE/alu)
EU/1/15/999/003	90 kõvakapslit (PVC/PCTFE/alu)
EU/1/15/999/005	90 kõvakapslit (PVC/PE/PVDC/alu)

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Zykadia 150 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

PAKENDI VÄLISKARP (SEALHULGAS *BLUE BOX*), MIS SISALDAB 150 (3 PAKENDIT, IGAS 50) KÕVAKAPSLIT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Zykadia 150 mg kõvakapslid
ceritinibum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks kõvakapsel sisaldab 150 mg tseritiniibi.

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Kõvakapsel

150 (3 pakendit, igas 50) kõvakapslit.

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/15/999/001

150 (3 pakendit, igas 50) kõvakapslit (PVC/PCTFE/alu)

EU/1/15/999/006

150 (3 pakendit, igas 50) kõvakapslit (PVC/PE/PVDC/alu)

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Zykadia 150 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

PAKENDI SISEKARP (ILMA *BLUE BOX*’ITA), MIS SISALDAB 50 KÕVAKAPSLIT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Zykadia 150 mg kõvakapslid
ceritinibum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks kõvakapsel sisaldab 150 mg tseritiniibi.

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Kõvakapsel

50 kõvakapslit. Mitte müüa eraldi.

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

150 (3 pakendit, igas 50) kõvakapslit (PVC/PCTFE/alu)
150 (3 pakendit, igas 50) kõvakapslit (PVC/PE/PVDC/alu)

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Zykadia 150 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTRID**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Zykadia 150 mg kõvakapslid
ceritinibum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Novartis Europharm Limited

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**KARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Zykadia 150 mg õhukese polümeerikattega tabletid
ceritinibum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 150 mg tseritiniibi.

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Õhukese polümeerikattega tablett

84 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/15/999/004

84 õhukese polümeerikattega tabletti

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Zykadia 150 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTRID**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Zykadia 150 mg tabletid
ceritinibum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Novartis Europharm Limited

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Zykadia 150 mg kõvakapslid tseritiniib (*ceritinibum*)

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Zykadia ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Zykadia võtmist
3. Kuidas Zykadiat võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Zykadiat säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Zykadia ja milleks seda kasutatakse

Mis ravim on Zykadia

Zykadia on vähiravim, mis sisaldab toimeainena tseritiniibi. Seda kasutatakse täiskasvanute raviks, kellel on kaugelearenenud kopsuvähi vorm, mida kutsutakse mitteväikerakk-kopsuvähiks. Zykadiat antakse ainult patsientidele, kelle haiguse on põhjustanud ALK-nimelise (anaplastiline lümfoomkinaas) geeni defekt.

Kuidas Zykadia toimib

ALK defektiga patsientidel tekib kehas ebanormaalne valk, mis soodustab vähirakkude kasvamist. Zykadia pärsib selle ebanormaalse valgu toimet ja seeläbi aeglustab mitteväikerakk-kopsuvähi kasvamist ja levimist organismis.

Kui teil tekib küsimusi Zykadia toime või selle ravimi väljakirjutamise kohta, pidage nõu oma arstiga.

2. Mida on vaja teada enne Zykadia võtmist

Zykadiat ei tohi võtta

- kui olete tseritiniibi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Zykadia võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga:

- kui teil on maksaprobleeme;
- kui teil on kopsuprobleeme või raskusi hingamisega;
- kui teil on südameprobleeme, sealhulgas vähenenud südame löögisagedus või kui teie elektrokardigrammil (EKG) on näha südame elektrilise aktiivsuse kõrvalekallet, mida nimetatakse „pikenenud QT-intervalliks“;
- kui teil on suhkurtõbi (kõrge veresuhkrutase);
- kui teil on kõhunäärme probleeme;
- kui te käesolevalt kasutate steroide.

Teavitage kohe oma arsti või apteekrit, kui teil tekivad Zykadiaga ravi ajal mis tahes järgmised nähud või sümptomid:

- väsimus, nahasügelus, naha või silmavalgete muutumine kollaseks, iiveldus või oksendamine, söögiisu vähenemine, valu kõhu paremal poolel, tume või pruun uriin, tavalisest kergem veritsuste või verevalumite teke. Need võivad olla maksaprobleemide nähud või sümptomid;
- köha teke või ägenemine koos rögaga või ilma, palavik, rindkerevalu, hingamisraskused või õhupuudus. Need võivad olla kopsuprobleemide sümptomid;
- valu või ebamugavustunne rindkeres, muutused südame löögisageduses (kiire või aeglane), uimasus, minestustunne, pearinglus, huulte värvumine siniseks, õhupuudus, alajäsemete või naha turse. Need võivad olla südameprobleemide nähud või sümptomid;
- raskekujuline kõhulahtisus, iiveldus või oksendamine. Need võivad olla seedehäirete probleemid;
- ülemäärane janu või urineerimise sagenemine. Need võivad olla kõrge veresuhkrutaseme sümptomid.

Võimalik, et teie arstil on vaja raviannust kohandada või ajutiselt või lõplikult Zykadiaga ravi katkestada.

Vereanalüüsid Zykadiaga ravi ajal

Teie arst peab teile tegema vereanalüüse enne ravi alustamist, ravi esimesel kolmel kuul iga 2 nädala järel ning seejärel igakuiselt. Nende analüüside eesmärk on kontrollida teie maksafunktsiooni. Enne Zykadiaga ravi alustamist ja ravi ajal peab teie arst regulaarselt kontrollima teie pankreasefunktsiooni ja tegema teile veresuhkru määramiseks vereanalüüse.

Lapsed ja noorukid

Zykadiat ei soovitata kasutada lastel ja noorukitel alla 18 aasta.

Muud ravimid ja Zykadia

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid, sealhulgas ilma retseptita saadaolevad ravimid, nagu vitamiinid või taimsed preparaadid, sest nendel võib olla Zykadiaga koostoime. Eriliselt oluline on teatada järgmistest ravimitest.

Ravimid, mis võivad suurendada Zykadia kõrvaltoimete riski:

- ravimid, mida kasutatakse AIDSi/HIVI raviks (nt ritonaviir, sakvinaaviir);
- ravimid, mida kasutatakse infektsioonide raviks. Nende hulka kuuluvad seeninfektsioonide ravimid (seenevastased ravimid, nagu ketokonasool, itrakonasool, vorikonasool, posakonasool) ja teatud bakteriaalsete infektsioonide ravimid (antibiootikumid, nagu telitromütsiin).

Järgmised ravimid võivad vähendada Zykadia toimet:

- liht-naistepuna (*Hypericum perforatum*), taimne ravim, mida kasutatakse depressiooni raviks;
- ravimid, mida kasutatakse krampide ja epilepsiahoogude peatamiseks (epilepsiavastased ravimid, nagu fenütoiin, karbamasepiin või fenobarbitaal);
- ravimid, mida kasutatakse tuberkuloosi raviks (nt rifampitsiin, rifabutiin).

Zykadia võib suurendada järgmiste ravimitega seostatud kõrvaltoimeid:

- ravimid, mida kasutatakse südame rütmihäirete või muude südamehaiguste raviks (nt amiodaroon, disopüramiid, prokaiinamiid, kinidiin, sotalool, dofetiliid, ibutiliid ja digoksiin);
- ravimid, mida kasutatakse seedeprobleemide raviks (nt tsisapriid);
- ravimid, mida kasutatakse vaimse tervise häirete raviks (nt haloperidool, droperidool, pimosiid);
- ravimid, mida kasutatakse depressiooni raviks (nt nefasodoon);
- midasolaam, ravim, mida kasutatakse ägedate krampide raviks või rahustina enne operatsioone või meditsiinilisi protseduure või nende ajal;
- varfariin ja dabigatraan, ravimid, mida kasutatakse trombide vältimiseks;
- diklofenak, ravim, mida kasutatakse liigesevalu ja -põletike raviks;
- alfentaniil ja fentanüül, ravimid, mida kasutatakse tugeva valu raviks;

- tsüklosporiin, siroliimus ja takroliimus, ravimid, mida kasutatakse elundite siirdamise korral vältimaks siirdatud elundi äratõukereaktsiooni;
- dihüdroergotamiin ja ergotamiin, ravimid, mida kasutatakse migreeni raviks;
- domperidoon, ravim, mida kasutatakse iivelduse ja oksendamise raviks;
- moksifloksatsiin ja klaritromütsiin, ravimid, mida kasutatakse bakteriaalsete infektsioonide raviks;
- metadoon, ravim, mida kasutatakse valu ja opioidsõltuvuse raviks;
- klorokviin ja halofantriin, ravimid, mida kasutatakse malaaria raviks;
- topotekaan, ravim, mida kasutatakse teatud vähitüüpide raviks;
- kolhitsiin, ravim, mida kasutatakse podagra raviks;
- pravastatiin ja rosuvastatiin, ravimid, mida kasutatakse kolesteroolitaseme alandamiseks;
- sulfasalasiin, ravim, mida kasutatakse põletikulise soolehaiguse ja reumatoidartriidi raviks.

Küsige oma arstilt või apteekrilt, kui te ei ole kindel, kas teie ravim on üks ülalpool loetletutest.

Neid ravimeid tuleb kasutada ettevaatusega või tuleb vältida Zykadiaga ravi ajal. Kui te võtate ükskõik millist loetletud ravimit, võib teie arst teile välja kirjutada mõne teise ravimi.

Samuti peate arstile rääkima, kui te juba võtate Zykadiat ning teile kirjutatakse välja uus ravim, mida te ei ole Zykadiaga samal ajal võtnud.

Suukaudsed rasestumisvastased ravimid

Kui te võtate Zykadia kasutamise ajal suukaudseid rasestumisvastaseid ravimeid, võivad need olla ebaefektiivsed.

Zykadia koos toidu ja joogiga

Te ei tohi ravi ajal süüa greipfruuti ega juua greipfruudimahla. See võib tõsta Zykadia koguse teie vereringes ohtliku tasemeni.

Rasedus ja imetamine

Zykadiaga ravi ajal ja 3 kuud pärast ravi lõpetamist peate kasutama ülitõhusaid rasestumisvastaseid vahendeid. Küsige oma arstilt teile sobivate rasestumisvastaste meetmete kohta.

Zykadiat ei soovitata raseduse ajal kasutada, kui ravist saadav võimalik kasu ei ületa võimalikke ohtusid lapsele. Kui te olete rase, arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga. Teie arst räägib teile võimalikest riskidest, mis esinevad Zykadia kasutamisel raseduse ajal.

Zykadiat ei tohi kasutada imetamise ajal. Koos arstiga otsustate, kas te imetate või võtate Zykadiat. Mõlemad korraga ei ole lubatud.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Te peate olema erilisel ettevaatlik autojuhtimisel ja masinatega töötamisel, kui võtate Zykadiat, sest teil võivad esineda nägemishäired või väsimus.

Zykadia sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi kapslis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas Zykadiat võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arstiga.

Kui palju võtta

Soovitav annus on 450 mg (kolm kapslit), võetuna üks kord ööpäevas koos toiduga, kuid teie arst võib seda soovitusel vajadusel muuta. Teie arst ütleb teile täpselt, kui palju kapsleid peate võtma. Ärge muutke annust ilma arstiga rääkimata.

- Võtke Zykadiat üks kord ööpäevas, ligikaudu samal ajal iga päev koos toiduga (näiteks suupiste või terve einega). Kui te ei saa Zykadia võtmisega samaaegselt süüa, rääkige oma arstiga.
- Neelake kapslid tervelt alla koos veega. Ärge närige ega purustage neid.
- Kui te oksendate pärast Zykadia kapslite allaneelamist, ärge võtke uut kapslit enne järgmist ravimi võtmise korda.

Kui kaua Zykadiat võtta

- Jätkake Zykadia võtmist seni, kuni arst on teile seda öelnud.
- See on pikaajaline ravi, mis võib kuid kesta. Teie arst jälgib regulaarselt teie seisundit, et teha kindlaks, kas ravil on soovitud tulemus.

Kui teil on küsimusi selle kohta, kui kaua Zykadiat peab võtma, rääkige oma arsti või apteekriga.

Kui te võtate Zykadiat rohkem kui ette nähtud

Võtke kohe ühendust oma arstiga või haiglaga, kui te olete kogemata võtnud liiga palju kapsleid või kui keegi teine on kogemata võtnud teie ravimit. Te võite vajada meditsiinilist ravi.

Kui te unustate Zykadiat võtta

Kui unustate ravimit võtta, sõltub edasine tegutsemine sellest, kui kaugel on järgmine ravimi võtmise aeg.

- Kui järgmine ravimi võtmise aeg on 12 tunni või rohkem kui 12 tunni pärast, võtke ununenud annus kohe, kui see teile meenus. Järgmised kapslid võtke tavalisel ravimi võtmise ajal.
- Kui järgmine ravimi võtmise aeg on vähem kui 12 tunni pärast, jätke ununenud kapslid võtmata. Järgmised kapslid võtke tavalisel ravimi võtmise ajal.

Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Kui te lõpetate Zykadia võtmise

Ärge lõpetage ravimi võtmist ilma arstiga konsulteerimata.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arstiga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

LÕPETAGE Zykadia võtmine ja otsige kohe meditsiinilist abi, kui kogete järgmisi sümptome, mis võivad olla allergilise reaktsiooni nähud:

- hingamis- või neelamisraskused;
- näo, huulte, keele või kõriturse;
- tõsine nahasügelus punase lööbe või kõrgemate muhkudega.

Mõned kõrvaltoimed võivad olla tõsised

Võtke kohe ühendust oma arsti või apteekriga, kui teil tekib mõni järgnevatest tõsistest kõrvaltoimetest:

- valu või ebamugavustunne rindkeres, muutused südame löögisageduses (kiire või aeglane), uimasus, minestustunne, pearinglus, huulte värvumine siniseks, õhupuudus, alajäsemete või naha turse (südameprobleemide võimalikud nähud või sümptomid);
- köha teke või ägenemine koos röga või ilma, palavik, rindkerevalu, hingamisraskused või õhupuudus (kopsuprobleemide võimalikud nähud);
- väsimus, nahasügelus, naha või silmavalgete muutumine kollaseks, iiveldus või oksendamine, söögiisu vähenemine, valu kõhu paremal poolel, tume või pruun uriin, tavalisest kergem veritsuste või verevalumite teke (maksaprobleemide võimalikud nähud või sümptomid);
- raskekujuline kõhulahtisus, iiveldus või oksendamine;
- ülemäärane janu või urineerimise sagenemine (kõrge veresuhkrutaseme võimalikud sümptomid);
- tugev valu ülakõhus (pankreasepõletiku näht, teatakse ka kui pankreatiiti).

Teised võimalikud kõrvaltoimed

Teised kõrvaltoimed on loetletud allpool. Kui need kõrvaltoimed muutuvad tõsiseks, rääkige sellest oma arstile või apteekrile.

Väga sage (võib esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st):

- väsimus (kurnatus ja nõrkus);
- kõrvalekalded maksafunktsiooni testides (ensüümide, mida kutsutaksealaniinaminotransferaasiks ja/või aspartaaminotransferaasiks ja/või gammaglutamüültransferaasiks ja/või vere aluseline fosfataas, taseme tõus, bilirubiini kõrge tase);
- kõhuvalu;
- vähenenud söögiisu;
- kehakaalu vähenemine;
- kõhukinnisus;
- lööve;
- kõrvalekalded neerufunktsiooni testides (kreatiini kõrge tase);
- kõrvetised (seedetrakti häire võimalik näht);
- vere punaliblede arvu vähenemine, teatakse kui aneemiat.

Sage (võib esineda kuni 1 inimesel 10-st):

- nägemishäired;
- madal vere fosfaadisaldus (seda saab tuvastada vereproovide tegemisel);
- ensüümide, mida kutsutakse lipaasiks ja/või amülaasiks, kõrge tase veres (seda saab tuvastada vereproovide tegemisel);
- uriinierituse oluline vähenemine (neeruprobleemi võimalik näht).

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Zykadiat säilitada

- Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.
- Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja blistril pärast „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.
- See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.
- Ärge kasutage seda ravimit, kui täheldate, et pakend on kahjustatud või avamise jälgedega.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Zykadia sisaldab

- Zykadia toimeaine on tseritiniib. Üks kõvakapsel sisaldab 150 mg tseritiniibi.
- Teised koostisosad on:
 - Kapsel sisaldab: kolloidne veevaba ränidioksiid; hüdroksüpropüültselluloos, väheasendatud; naatriumtärklisglükolaat (tüüp A) (vt „Zykadia sisaldab naatriumi“ lõigus 2); magneesiumstearaat; tselluloos, mikrokristalliline.
 - Kapsli kest: želatiin, indigotiin (E132) ja titaandioksiid (E171).
 - Trükivärv: šellaki (pleegitatud, vahavaba) glasuur 45%, must raudoksiid (E172), propüleenglükool ja ammooniumhüdroksiid 28%.

Kuidas Zykadia välja näeb ja pakendi sisu

Zykadia kõvakapslitel on valge läbipaistmatu keha ja sinine läbipaistmatu kaas, nende pikkus on ligikaudu 23,3 mm ning kaanele on trükitud „LDK 150MG“ ja kehale „NVR“. Kapslid sisaldavad valget kuni peaaegu valget pulbrit.

Kapslid on blistrites ja saadaval üksikpakendites, mis sisaldavad 40, 90 või 150 (3 pakendit, igas 50) kõvakapslit. Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil teie riigis.

Müügiloa hoidja

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

Tootja

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

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Saksamaa

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

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

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Infoleht on viimati uuendatud**Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Zykadia 150 mg õhukese polümeerikattega tabletid tseritiniib (*ceritinib*)

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Zykadia ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Zykadia võtmist
3. Kuidas Zykadiat võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
6. Kuidas Zykadiat säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Zykadia ja milleks seda kasutatakse

Mis ravim on Zykadia

Zykadia on vähiravim, mis sisaldab toimeainena tseritiniibi. Seda kasutatakse täiskasvanute raviks, kellel on kaugelarenenud kopsuvähi vorm, mida kutsutakse mitteväikerakk-kopsuvähiks. Zykadiat antakse ainult patsientidele, kelle haiguse on põhjustanud ALK-nimelise (anaplastiline lümfoomkinaas) geeni defekt.

Kuidas Zykadia toimib

ALK defektiga patsientidel tekib kehas ebanormaalne valk, mis soodustab vähirakkude kasvamist. Zykadia pärsib selle ebanormaalse valgu toimet ja seeläbi aeglustab mitteväikerakk-kopsuvähi kasvamist ja levimist organismis.

Kui teil tekib küsimusi Zykadia toime või selle ravimi väljakirjutamise kohta, pidage nõu oma arstiga.

2. Mida on vaja teada enne Zykadia võtmist

Zykadiat ei tohi võtta

- kui olete tseritiniibi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Zykadia võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga:

- kui teil on maksaprobleeme;
- kui teil on kopsuprobleeme või raskusi hingamisega;
- kui teil on südameprobleeme, sealhulgas vähenenud südame löögisagedus või kui teie elektrokardigrammil (EKG) on näha südame elektrilise aktiivsuse kõrvalekallet, mida nimetatakse „pikenenud QT-intervalliks“;
- kui teil on suhkurtõbi (kõrge veresuhkrutase);
- kui teil on kõhunäärme probleeme;
- kui te käesolevalt kasutate steroide.

Teavitage kohe oma arsti või apteekrit, kui teil tekivad Zykadiaga ravi ajal mis tahes järgmised nähud või sümptomid:

- väsimus, nahasügelus, naha või silmavalgete muutumine kollaseks, iiveldus või oksendamine, söögiisu vähenemine, valu kõhu paremal poolel, tume või pruun uriin, tavalisest kergem veritsuste või verevalumite teke. Need võivad olla maksaprobleemide nähud või sümptomid;
- köha teke või ägenemine koos röga või ilma, palavik, rindkerevalu, hingamisraskused või õhupuudus. Need võivad olla kopsuprobleemide sümptomid;
- valu või ebamugavustunne rindkeres, muutused südame löögisageduses (kiire või aeglane), uimasus, minestustunne, pearinglus, huulte värvumine siniseks, õhupuudus, alajäsemete või naha turse. Need võivad olla südameprobleemide nähud või sümptomid;
- raskekujuline kõhulahtisus, iiveldus või oksendamine. Need võivad olla seedehäirete probleemid;
- ülemäärane janu või urineerimise sagenemine. Need võivad olla kõrge veresuhkrutase sümptomid.

Võimalik, et teie arstil on vaja raviannust kohandada või ajutiselt või lõplikult Zykadiaga ravi katkestada.

Vereanalüüsid Zykadiaga ravi ajal

Teie arst peab teile tegema vereanalüüse enne ravi alustamist, ravi esimesel kolmel kuul iga 2 nädala järel ning seejärel igakuiselt. Nende analüüside eesmärk on kontrollida teie maksafunktsiooni. Enne Zykadiaga ravi alustamist ja ravi ajal peab teie arst regulaarselt kontrollima teie pankreasefunktsiooni ja tegema teile veresuhkru määramiseks vereanalüüse.

Lapsed ja noorukid

Zykadiat ei soovitata kasutada lastel ja noorukitel alla 18 aasta.

Muud ravimid ja Zykadia

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid, sealhulgas ilma retseptita saadaolevad ravimid, nagu vitamiinid või taimsed preparaadid, sest nendel võib olla Zykadiaga koostoime. Eriliselt oluline on teatada järgmistest ravimitest.

Ravimid, mis võivad suurendada Zykadia kõrvaltoimete riski:

- ravimid, mida kasutatakse AIDSi/HIVI raviks (nt ritonaviir, sakvinaaviir);
- ravimid, mida kasutatakse infektsioonide raviks. Nende hulka kuuluvad seeninfektsioonide ravimid (seenevastased ravimid, nagu ketokonasool, itrakonasool, vorikonasool, posakonasool) ja teatud bakteriaalsete infektsioonide ravimid (antibiootikumid, nagu telitromütsiin).

Järgmised ravimid võivad vähendada Zykadia toimet:

- liht-naistepuna (*Hypericum perforatum*), taimne ravim, mida kasutatakse depressiooni raviks;
- ravimid, mida kasutatakse krampide ja epilepsiahoogude peatamiseks (epilepsiavastased ravimid, nagu fenütoiin, karbamasepiin või fenobarbitaal);
- ravimid, mida kasutatakse tuberkuloosi raviks (nt rifampitsiin, rifabutiin).

Zykadia võib suurendada järgmiste ravimitega seostatud kõrvaltoimeid:

- ravimid, mida kasutatakse südame rütmihäirete või muude südamehaiguste raviks (nt amiodaroon, disopüramiid, prokaiinamiid, kinidiin, sotalool, dofetiliid, ibutiliid ja digoksiin);
- ravimid, mida kasutatakse seedeprobleemide raviks (nt tsisapriid);
- ravimid, mida kasutatakse vaimse tervise häirete raviks (nt haloperidool, droperidool, pimosiid);
- ravimid, mida kasutatakse depressiooni raviks (nt nefasodoon);
- midasolaam, ravim, mida kasutatakse ägedate krampide raviks või rahustina enne operatsioone või meditsiinilisi protseduure või nende ajal;
- varfariin ja dabigatraan, ravimid, mida kasutatakse trombide vältimiseks;
- diklofenak, ravim, mida kasutatakse liigesevalu ja -põletike raviks;

- alfentaniil ja fentanüül, ravimid, mida kasutatakse tugeva valu raviks;
- tsüklosporiin, siroliimus ja takroliimus, ravimid, mida kasutatakse elundite siirdamise korral vältimaks siirdatud elundi äratõukereaktsiooni;
- dihüdroergotamiin ja ergotamiin, ravimid, mida kasutatakse migreeni raviks;
- domperidoon, ravim, mida kasutatakse iivelduse ja oksendamise raviks;
- moksifloksatsiin ja klaritromütsiin, ravimid, mida kasutatakse bakteriaalsete infektsioonide raviks;
- metadoon, ravim, mida kasutatakse valu ja opioidsõltuvuse raviks;
- klorokviin ja halofantriin, ravimid, mida kasutatakse malaaria raviks;
- topotekaan, ravim, mida kasutatakse teatud vähitüüpide raviks;
- kolhitsiin, ravim, mida kasutatakse podagra raviks;
- pravastatiin ja rosuvastatiin, ravimid, mida kasutatakse kolesteroolitaseme alandamiseks;
- sulfasalasiin, ravim, mida kasutatakse põletikulise soolehaiguse ja reumatoidartriidi raviks.

Küsi oma arstilt või apteekrilt, kui te ei ole kindel, kas teie ravim on üks ülalpool loetletutest.

Neid ravimeid tuleb kasutada ettevaatusega või tuleb vältida Zykadiaga ravi ajal. Kui te võtate ükskõik millist loetletud ravimit, võib teie arst teile välja kirjutada mõne teise ravimi.

Samuti peate arstile rääkima, kui te juba võtate Zykadiat ning teile kirjutatakse välja uus ravim, mida te ei ole Zykadiaga samal ajal võtnud.

Suukaudsed rasestumisvastased ravimid

Kui te võtate Zykadia kasutamise ajal suukaudseid rasestumisvastaseid ravimeid, võivad need olla ebaefektiivsed.

Zykadia koos toidu ja joogiga

Te ei tohi ravi ajal süüa greipfruuti ega juua greipfruudimahla. See võib tõsta Zykadia koguse teie vereringes ohtliku tasemeni.

Rasedus ja imetamine

Zykadiaga ravi ajal ja 3 kuud pärast ravi lõpetamist peate kasutama ülitõhusaid rasestumisvastaseid vahendeid. Küsi oma arstilt teile sobivate rasestumisvastaste meetmete kohta.

Zykadiat ei soovitata raseduse ajal kasutada, kui ravist saadav võimalik kasu ei ületa võimalikke ohtusid lapsele. Kui te olete rase, arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga. Teie arst räägib teile võimalikest riskidest, mis esinevad Zykadia kasutamisel raseduse ajal.

Zykadiat ei tohi kasutada imetamise ajal. Koos arstiga otsustate, kas te imetate või võtate Zykadiat. Mõlemad korraga ei ole lubatud.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Te peate olema erilisel ettevaatlik autojuhtimisel ja masinatega töötamisel, kui võtate Zykadiat, sest teil võivad esineda nägemishäired või väsimus.

Zykadia sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi tabletis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas Zykadiat võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arstiga.

Kui palju võtta

Soovitav annus on 450 mg (kolm tabletti), võetuna üks kord ööpäevas koos toiduga, kuid teie arst võib seda soovitusel vajadusel muuta. Teie arst ütleb teile täpselt, kui palju tablette peate võtma. Ärge muutke annust ilma arstiga rääkimata.

- Võtke Zykadiat üks kord ööpäevas, ligikaudu samal ajal iga päev koos toiduga (näiteks suupiste või terve einega). Kui te ei saa Zykadia võtmisega samaaegselt süüa, rääkige oma arstiga.
- Neelake tabletid tervelt alla koos veega. Ärge närige ega purustage neid.
- Kui te oksendate pärast Zykadia tablettide allaneelamist, ärge võtke uut tabletti enne järgmist ravimi võtmise korda.

Kui kaua Zykadiat võtta

- Jätkake Zykadia võtmist seni, kuni arst on teile seda öelnud.
- See on pikaajaline ravi, mis võib kuid kesta. Teie arst jälgib regulaarselt teie seisundit, et teha kindlaks, kas ravil on soovitud tulemus.

Kui teil on küsimusi selle kohta, kui kaua Zykadiat peab võtma, rääkige oma arsti või apteekriga.

Kui te võtate Zykadiat rohkem kui ette nähtud

Võtke kohe ühendust oma arstiga või haiglaga, kui te olete kogemata võtnud liiga palju tablette või kui keegi teine on kogemata võtnud teie ravimit. Te võite vajada meditsiinilist ravi.

Kui te unustate Zykadiat võtta

Kui unustate ravimit võtta, sõltub edasine tegutsemine sellest, kui kaugel on järgmine ravimi võtmise aeg.

- Kui järgmine ravimi võtmise aeg on 12 tunni või rohkem kui 12 tunni pärast, võtke ununenud annus kohe, kui see teile meenus. Järgmised tabletid võtke tavalisel ravimi võtmise ajal.
- Kui järgmine ravimi võtmise aeg on vähem kui 12 tunni pärast, jätke ununenud tabletid võtmata. Järgmised tabletid võtke tavalisel ravimi võtmise ajal.

Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Kui te lõpetate Zykadia võtmise

Ärge lõpetage ravimi võtmist ilma arstiga konsulteerimata.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arstiga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

LÕPETAGE Zykadia võtmine ja otsige kohe meditsiinilist abi, kui kogete järgmisi sümptome, mis võivad olla allergilise reaktsiooni nähud:

- hingamis- või neelamisraskused;
- näo, huulte, keele või kõriturse;
- tõsine nahasügelus punase lööbe või kõrgemate muhkudega.

Mõned kõrvaltoimed võivad olla tõsised

Võtke kohe ühendust oma arsti või apteekriga, kui teil tekib mõni järgnevatest tõsistest kõrvaltoimetest:

- valu või ebamugavustunne rindkeres, muutused südame löögisageduses (kiire või aeglane), uimasus, minestustunne, pearinglus, huulte värvumine siniseks, õhupuudus, alajäsemete või naha turse (südameprobleemide võimalikud nähud või sümptomid);
- köha teke või ägenemine koos rögaga või ilma, palavik, rindkerevalu, hingamisraskused või õhupuudus (kopsuprobleemide võimalikud nähud);
- väsimus, nahasügelus, naha või silmavalgete muutumine kollaseks, iiveldus või oksendamine, söögiisu vähenemine, valu kõhu paremal poolel, tume või pruun uriin, tavalisest kergem veritsuste või verevalumite teke (maksaprobleemide võimalikud nähud või sümptomid);
- raskekujuline kõhulahtisus, iiveldus või oksendamine;
- ülemäärane janu või urineerimise sagenemine (kõrge veresuhkrutaseme võimalikud sümptomid);
- tugev valu ülakõhus (pankreasepõletiku näht, teatakse ka kui pankreatiiti).

Teised võimalikud kõrvaltoimed

Teised kõrvaltoimed on loetletud allpool. Kui need kõrvaltoimed muutuvad tõsiseks, rääkige sellest oma arstile või apteekrile.

Väga sage (võib esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st):

- väsimus (kurnatus ja nõrkus);
- kõrvalekalded maksafunktsiooni testides (ensüümide, mida kutsutaksealaniinaminotransferaasiks ja/või aspartaaminotransferaasiks ja/või gammaglutamüültransferaasiks ja/või vere aluseline fosfataas, taseme tõus, bilirubiini kõrge tase);
- kõhuvalu;
- vähenenud söögiisu;
- kehakaalu vähenemine;
- kõhukinnisus;
- lööve;
- kõrvalekalded neerufunktsiooni testides (kreatiniini kõrge tase);
- kõrvetised (seedetrakti häire võimalik näht);
- vere punaliblede arvu vähenemine, teatakse kui aneemiat.

Sage (võib esineda kuni 1 inimesel 10-st):

- nägemishäired;
- madal vere fosfaadisaldus (seda saab tuvastada vereproovide tegemisel);
- ensüümide, mida kutsutakse lipaasiks ja/või amülaasiks, kõrge tase veres (seda saab tuvastada vereproovide tegemisel);
- uriinierituse oluline vähenemine (neeruprobleemi võimalik näht).

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Zykadiat säilitada

- Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.
- Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja blistril pärast „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.
- See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.
- Ärge kasutage seda ravimit, kui täheldate, et pakend on kahjustatud või avamise jälgedega.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Zykadia sisaldab

- Zykadia toimeaine on tseritiniib. Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 150 mg tseritiniibi.
- Teised koostisosad on:
 - Tableti sisu: tselluloos, mikrokristalliline; hüdroksüpropüültselluloos, väheasendatud; povidoon; naatriumkroskarmelloos (vt „Zykadia sisaldab naatriumi“ lõigus 2); magneesiumstearaat; kolloidne veevaba ränidioksiid.
 - Õhuke polümeerikate: hüpromelloos; titaandioksiid (E171); makrogool; talk; indigokarmiin alumiiniumlakk (E132).

Kuidas Zykadia välja näeb ja pakendi sisu

Zykadia õhukese polümeerikattega tabletid (tabletid) on helesinised ümmargused (ligikaudu 9,1 mm läbimõõduga) kaksikkumerad kaldservadega poolitusjooneta tabletid, mille ühel küljel on pimetrükk „NVR“ ja teisel küljel „ZY1“.

Tabletid on blistrites ja saadaval pakendis, mis sisaldab 84 tabletti (4 blistrit, igas 21 tabletti).

Müügiloo hoidja

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

Tootja

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovškova ulica 57
1000 Ljubljana
Sloveenia

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Saksamaa

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

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

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Infoleht on viimati uuendatud**Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.