

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Zykadia 150 mg kova kapseli

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kova kapseli sisältää 150 mg seritinibiä.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kova kapseli.

Kapseli, jossa on valkoinen, läpinäkymätön alaosa ja sininen, läpinäkymätön yläosa, koko 00 (pituus noin 23,3 mm). Yläosassa on painomerkintä ”LDK 150MG” ja alaosassa ”NVR”. Kapseli sisältää valkoista tai luonnonvalkoista jauhetta.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Zykadia-monoterapia on tarkoitettu ensilinjan hoidoksi aikuispotilaille, joilla on anaplastinen lymfoomakinaasi (ALK) -positiivinen pitkälle edennyt ei-pienisoluinen keuhkosityöpä.

Zykadia-monoterapia on tarkoitettu aikuispotilaille, joilla on anaplastinen lymfoomakinaasi (ALK) -positiivinen pitkälle edennyt ei-pienisoluinen keuhkosityöpä, jota on aiemmin hoidettu kritsotinibillä.

4.2 Annostus ja antotapa

Seritinibihoidon saa aloittaa ja sitä saa valvoa lääkäri, joka on perehtynyt syövän lääkehoitoon.

ALK-määrittäminen

ALK-positiivista ei-pienisoluista keuhkosityöpää sairastavien potilaiden valinta edellyttää tarkkaa ja validoitua ALK-määrittäystä (ks. kohta 5.1).

ALK-positiivinen ei-pienisoluinen keuhkosityöpästatus on todennettava ennen seritinibihoidon aloittamista. ALK-positiivisen ei-pienisoluisen keuhkosityövän arviointi on suoritettava laboratorioissa, joissa käytetään asiaankuuluvaa spesifistä tekniikkaa.

Annostus

Suosittelun annos on 450 mg seritinibiä suun kautta kerran vuorokaudessa ruoan kanssa, samaan aikaan joka päivä.

Suurin suositeltu annos ruoan kanssa on 450 mg suun kautta kerran vuorokaudessa. Hoitoa on jatkettava niin pitkään kuin siitä havaitaan olevan kliinistä hyötyä.

Jos annos jää väliin, potilaan tulee ottaa unohtunut annos, paitsi jos seuraavaan annokseen on vähemmän kuin 12 tuntia.

Jos potilas oksentaa hoidon aikana, ei hänen pidä ottaa ylimääräistä annosta. Potilaan tulee jatkaa hoitoa seuraavalla aikataulun mukaisella annoksella.

Seritinibihoito on lopetettava, jos potilas ei siedä 150 mg:n vuorokausiannosta ruoan kanssa otettuna.

Annoksen muuttaminen haittavaikutusten vuoksi

Seritinibihoiton väliaikainen keskeyttäminen ja/tai annoksen pienentäminen saattaa olla tarpeen yksilöllisen turvallisuuden ja siedettävyyden perusteella. Jos annoksen pienentäminen on tarpeellista sellaisen haittavaikutuksen takia, jota ei ole listattu taulukossa 1, annosta on pienennettävä asteittain 150 mg vuorokaudessa. Haittavaikutusten varhaista tunnistamista ja hoitoa tavanomaisin elintoimintoja tukevin menetelmin on harkittava.

Seritinibihoitoa 450 mg annoksella ruoan kanssa otettuna saaneista potilaista 24,1 %:lla jouduttiin annosta pienentämään haittatapahtuman vuoksi ainakin yhden kerran. Hoito jouduttiin keskeyttämään haittatapahtuman vuoksi ainakin yhden kerran 55,6 %:lla potilaista. Mediaaniaika ensimmäiseen annoksen pienentämiseen oli 9,7 viikkoa.

Taulukossa 1 on yhteenveto seritinibihoiton keskeyttämisestä, annoksen pienentämisestä ja hoidon lopettamisesta koskevista suosituksista valikoitujen haittavaikutusten hoidossa.

Taulukko 1 Seritinibiannoksen muuttaminen ja haittavaikutusten hoitoa koskevat suositukset

Kriteerit	Seritinibin annostelu
Vaikea tai sietämätön pahoinvointi, oksentelu tai ripuli optimaalisesta oksentelusta hillitsevästä tai ripulia vähentävästä hoidosta huolimatta	Seritinibihoito tauotetaan, kunnes tila on kohentunut, minkä jälkeen seritinibihoito aloitetaan uudelleen 150 mg pienemmällä annoksella.
ALAT- tai ASAT-arvon kohoaminen > 5 x ULN (viitealueen yläraja) ja samanaikaisesti kokonaisbilirubiini ≤ 2 x ULN	Seritinibihoito tauotetaan, kunnes ALAT/ASAT - arvot ovat palautuneet lähtötasolle tai tasolle ≤ 3 x ULN, minkä jälkeen hoito aloitetaan uudelleen 150 mg pienemmällä annoksella.
ALAT- tai ASAT-arvon kohoaminen > 3 x ULN ja samanaikainen kokonaisbilirubiiniarvon kohoaminen > 2 x ULN (ei kolestaasia eikä hemolyyysiä)	Seritinibihoito lopetetaan pysyvästi.
Minkä tahansa asteinen hoitoon liittyvä interstitiaalinen keuhkosairaus/pneumoniitti	Seritinibihoito lopetetaan pysyvästi.
Syketaajuuden suhteen korjattu QT-aika (QTc) > 500 msek vähintään 2 erillisessä EKG:ssä	Seritinibihoito tauotetaan, kunnes arvo on palautunut lähtötasolle tai QTc-aika on ≤ 480 msek. Elektrolyytit tarkastetaan ja korjataan tarvittaessa, minkä jälkeen hoito aloitetaan uudelleen 150 mg pienemmällä annoksella.
QTc > 500 msek tai > 60 msek muutos lähtötilanteesta ja kääntyvien kärkien takykardia tai polymorfinen kammiotakykardia tai vakavan rytmihäiriön oireita/löydöksiä	Seritinibihoito lopetetaan pysyvästi.

<p>Bradykardia^a (oireinen, mahdollisesti vaikea ja lääketieteellisesti merkittävä, lääketieteellinen toimenpide aiheellinen)</p>	<p>Seritinibihoito tauotetaan, kunnes bradykardia (aste ≤ 1) on oireeton tai syketiheys 60 lyöntiä/min tai enemmän.</p> <p>Arvioidaan samanaikaisesti käytettävät lääkevalmisteet, joiden tiedetään aiheuttavan bradykardiaa, sekä verenpainelääkkeet.</p> <p>Jos samanaikaisesti käytettävä, tilanteeseen vaikuttava lääkevalmiste tunnistetaan ja sen käyttö lopetetaan tai annosta muutetaan, seritinibihoito aloitetaan uudelleen edeltävällä annoksella, kun bradykardia on oireeton tai syketiheys 60 lyöntiä/min tai suurempi.</p> <p>Jos samanaikaisesti käytettävää, tilanteeseen vaikuttavaa lääkevalmistetta ei tunnisteta tai jos kyseisen lääkevalmisteen käyttöä ei lopeteta tai annosta ei muuteta, seritinibin käyttö aloitetaan uudelleen 150 mg pienemmällä annoksella, kun bradykardia on oireeton tai syketiheys 60 lyöntiä/min tai suurempi.</p>
<p>Bradykardia^a (henkeä uhkaavat seuraukset, kiireellinen toimenpide aiheellinen)</p>	<p>Seritinibihoito lopetetaan pysyvästi, jos samanaikaisesti käytettävää, tilanteeseen vaikuttavaa lääkevalmistetta ei tunnisteta.</p> <p>Jos samanaikaisesti käytettävä, tilanteeseen vaikuttava lääkevalmiste tunnistetaan ja sen käyttö lopetetaan tai annosta muutetaan, seritinibihoito aloitetaan uudelleen 150 mg pienemmällä annoksella, kun bradykardia on oireeton tai syketiheys 60 lyöntiä/min tai suurempi, ja potilasta seurataan tiiviisti^b.</p>
<p>Pitkittynyt hyperglykemia (yli 250 mg/dl) optimaalisesta hyperglykemiahoidosta huolimatta</p>	<p>Seritinibihoito tauotetaan, kunnes hyperglykemia on saatu riittävästi hallintaan, minkä jälkeen seritinibihoito aloitetaan uudelleen 150 mg pienemmällä annoksella.</p> <p>Jos glukoositasapainoa ei saada riittävästi hallintaan optimaalisella lääketieteellisellä hoidolla, seritinibihoito lopetetaan pysyvästi.</p>
<p>Lipaasi- tai amylaasiarvojen kohoaminen asteeseen ≥ 3</p>	<p>Seritinibihoito tauotetaan, kunnes lipaasi- tai amylaasiarvot palautuvat asteeseen ≤ 1, minkä jälkeen hoito aloitetaan uudelleen 150 mg pienemmällä annoksella.</p>
<p>^a Syketiheys alle 60 lyöntiä/min ^b Lopetetaan pysyvästi, jos vaiva uusiutuu.</p>	

Voimakkaat CYP3A:n estäjät

Samanaikaista voimakkaiden CYP3A:n estäjien käyttöä on vältettävä (ks. kohta 4.5). Jos samanaikaista hoitoa voimakkaalla CYP3A:n estäjällä pidetään välttämättömänä, on seritinibiannosta pienennettävä noin kolmanneksen verran (annosta ei kliinisesti vahvistettu) (pyörästettyä lähimpään 150 mg:n vahvuudella toteutettavissa olevaan annokseen). Potilaita on seurattava huolellisesti käytön turvallisuuden kannalta.

Jos pitkään jatkuvaa samanaikaista hoitoa voimakkaalla CYP3A:n estäjällä pidetään tarpeellisena ja potilas sietää pienennettyä annosta hyvin, voidaan annosta mahdollisen alihoidon välttämiseksi lähteä suurentamaan uudestaan huolellisen käytön turvallisuuteen liittyvän seurannan kera.

Voimakkaan CYP3A:n estäjän käytön lopettamisen jälkeen on siirryttävä takaisin käyttämään sitä seritinibiannosta, jota käytettiin ennen voimakkaan CYP3A:n estäjän käytön aloittamista.

CYP3A:n substraatit

Kun seritinibiä annetaan samanaikaisesti muiden lääkevalmisteiden kanssa, on tutustuttava toisen lääkevalmisteen valmisteyhteenvedon suosituksiin CYP3A4:n estäjien samanaikaisesta käytöstä.

Mikäli mahdollista, on vältettävä seritinibin käyttöä yhdessä pääasiassa CYP3A:n välityksellä metaboloituvien substraattien kanssa ja niiden CYP3A:n substraattien kanssa, joilla tiedetään olevan kapea terapeutinen leveys (esim. alfutsosiini, amiodaroni, sisapridi, siklosporiini, dihydroergotamiini, ergotamiini, fentanyl, pimotsidi, ketiapiini, kinidiini, lovastatiini, simvastatiini, sildenafili, midatsolaami, triatsolaami, takrolimuusi, alfentaniili ja sirolimuusi), ja näiden valmisteiden sijasta on käytettävä muita lääkevalmisteita, jotka eivät ole yhtä herkkiä CYP3A4-toiminnan estolle. Mikäli samanaikainen käyttö on välttämätöntä, on harkittava samanaikaisesti käytettävän, terapeuttilta leveydeltään kapean CYP3A:n substraattivalmisteen annoksen pienentämistä.

Erityispotilasryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Nimenomaan farmakokinetiikan selvittämiseen tarkoitettua tutkimusta ei ole suoritettu munuaisten vajaatoimintapotilailla. Saatavilla olevien tietojen perusteella munuaisten kautta tapahtuva seritinibin eliminaatio on kuitenkin mitättömän vähäistä. Tästä syystä annosta ei tarvitse muuttaa, jos potilaalla on lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta. Varovaisuutta on noudatettava, jos potilaalla on vaikea munuaisten vajaatoiminta, sillä seritinibistä ei ole kokemusta tässä populaatiossa (ks. kohta 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Saatavilla olevien tietojen perusteella seritinibi eliminoituu pääasiassa maksan kautta. Erityistä varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa potilaita, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta. Tällöin annosta pienennetään noin kolmannes ja pyöristetään lähimpään 150 mg annoksen monikertaan (ks. kohdat 4.4 ja 5.2). Annosmuutoksiin ei ole tarvetta lievää tai keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidossa.

Iäkkäät potilaat (≥ 65-vuotiaat)

Rajalliset tiedot seritinibin turvallisuudesta ja tehosta 65-vuotiailla ja sitä vanhemmilla potilailla eivät anna viitteitä siitä, että annoksen muuttaminen olisi tarpeen iäkkäillä potilailla (ks. kohta 5.2). Yli 85-vuotiaita potilaita koskevia tietoja ei ole saatavilla.

Pediatriset potilaat

Seritinibin turvallisuutta ja tehoa lasten ja enintään 18 vuoden ikäisten nuorten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Seritinibi on tarkoitettu otettavaksi suun kautta. Kapselit otetaan suun kautta kerran vuorokaudessa ruoan kanssa, samaan aikaan joka päivä. On tärkeää ottaa seritinibi ruoan kanssa, jotta tarkoituksenmukainen altistus saavutetaan. Ruoka voi vaihdella kevyestä kokonaiseen ateriaan (ks. kohta 5.2). Kapselit niellään kokonaisina veden kera. Niitä ei saa pureskella eikä murskata.

Jos potilaalle ilmaantuu sairaus, jonka vuoksi hän ei voi ottaa seritinibiä ruoan kanssa, katso neuvoja kohdasta 4.5.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Maksatoksisuus

Kliinisissä tutkimuksissa maksatoksisuutta esiintyi 1,1 %:lla seritinibiä saaneista potilaista. ALAT-arvon kohoamista asteeseen 3 tai 4 havaittiin 25 %:lla potilaista. Valtaosa tapauksista pystyttiin hoitamaan keskeyttämällä hoito ja/tai pienentämällä annosta. Harva tapahtuma vaati hoidon lopettamista.

Potilaita on seurattava maksan laboratoriotestien avulla (mukaan lukien ALAT, ASAT ja kokonaisbilirubiini) ennen hoidon aloittamista, kahden viikon välein ensimmäisten kolmen hoitokuukauden aikana ja kuukausittain sen jälkeen. Jos potilaan transaminaasiarvot kohoavat, maksan transaminaasi- ja kokonaisbilirubiiniarvoja on seurattava tiiviimmin kliinisen tarpeen mukaan (ks. kohdat 4.2 ja 4.8). Erityistä varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa potilaita, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta. Tällöin annosta muutetaan (ks. kohta 4.2). Vähäiset näiden potilaiden hoitoa koskevat kokemukset osoittivat, että perustilanne (hepaattinen enkefalopatia) paheni 2 potilaalla 10:stä, jotka saivat seritinibiä 750 mg kerta-annoksina paastotilassa (ks. kohdat 4.2, 4.8 ja 5.2). Tutkimushoidon lisäksi muutkin tekijät saattoivat vaikuttaa havaittuihin hepaattinen enkefalopatia - tapahtumiin, mutta tutkimushoidon yhteyttä tapahtumiin ei kuitenkaan voida kokonaan poissulkea. Annosmuutoksiin ei ole tarvetta lievää tai keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidossa (ks. kohta 4.2).

Interstitiaalinen keuhkosairaus/pneumoniitti

Kliinisissä tutkimuksissa on havaittu vaikeaa, henkeä uhkaavaa tai kuolemaan johtanutta interstitiaalista keuhkosairautta/pneumoniittia seritinibiä saaneilla potilailla. Useimmat vakavat/henkeä uhkaavat tapaukset lievittyivät tai korjautuivat, kun hoito keskeytettiin.

Potilaita on seurattava interstitiaaliseen keuhkosairauteen/pneumoniittiin viittaavien keuhko-oireiden varalta. Muut mahdolliset interstitiaalisen keuhkosairauden/pneumoniitin aiheuttajat on suljettava pois, ja seritinibihoito on lopetettava pysyvästi, jos potilaalla todetaan minkä tahansa asteinen hoitoon liittyvä interstitiaalinen keuhkosairaus/pneumoniitti (ks. kohdat 4.2 ja 4.8).

QT-ajan piteneminen

Kliinisissä tutkimuksissa on havaittu QTc-ajan pidentymistä seritinibiä saaneilla potilailla (ks. kohdat 4.8 ja 5.2), mikä saattaa suurentaa kammioperäisten takyarytmioiden (esim. kääntyvien kärkien takykardian) tai äkkikuoleman riskiä.

Seritinibin käyttöä on vältettävä, jos potilaalla on synnynnäinen pitkän QT-ajan oireyhtymä. Seritinibin edut ja sen käyttöön mahdollisesti liittyvät riskit on arvioitava ennen hoidon aloittamista potilaille, joilla on jo ennestään bradykardia (sydämen syketiheys alle 60 lyöntiä minuutissa), potilaille, joiden QTc-aika on joskus aiemmin pidentynyt tai joilla on taipumusta QTc-ajan pitenemiseen, potilaille, jotka käyttävät jotakin rytmihäiriölääkettä tai muuta QT-väliä tunnetusti pidentävää lääkettä, sekä potilaille, joilla on jokin merkittävä sydänsairaus ja/tai elektrolyyttihäiriö. Säännöllinen EKG-seuranta ja säännöllinen elektrolyyttiarvojen (esim. kalium) seuranta on suositeltavaa näillä potilailla. Jos oksentelua, ripulia, nestehukkaa tai munuaisten vajaatoimintaa ilmenee, elektrolyyttiarvot on korjattava kliinisen tarpeen mukaan. Seritinibihoito on lopetettava pysyvästi, jos potilaan QTc-aika on > 500 msek tai muuttuu > 60 msek lähtötilanteesta ja potilaalla on kääntyvien kärkien takykardia tai polymorfinen kammiotakykardia tai vakavan rytmihäiriön oireita/löydöksiä. Seritinibihoito on tauotettava, jos potilaan QTc-aika on > 500 msek vähintään kahdessa eri EKG-mittauksessa, kunnes arvo on palautunut lähtötasolle tai QTc on ≤ 480 msek, minkä jälkeen hoito aloitetaan uudelleen 150 mg pienemmällä annoksella (ks. kohdat 4.2, 4.8 ja 5.2).

Bradykardia

Kliinisissä tutkimuksissa oireetonta bradykardiaa (sydämen syketiheys alle 60 lyöntiä minuutissa) on havaittu 21:llä seritinibiä saaneella potilaalla 925:stä (2,3 %).

Seritinibin käyttöä yhdessä muiden tunnetusti bradykardiaa aiheuttavien lääkeaineiden (esim. beetasalpaajien, dihydropyridiiniiniryhmään kuulumattomien kalsiumkanavan salpaajien, klonidiinin ja digoksiinin) kanssa on vältettävä mahdollisuuksien mukaan. Syketiheyttä ja verenpainetta on seurattava säännöllisesti. Jos potilaalla on oireinen, henkeä uhkaamaton bradykardia, seritinibihoito on tauotettava, kunnes bradykardia on oireeton tai syketiheys 60 lyöntiä/min tai suurempi, samanaikaisesti käytettävien lääkevalmisteiden käyttö on arvioitava ja seritinibiannosta on muutettava tarvittaessa. Jos potilaalla on henkeä uhkaava bradykardia, seritinibihoito on lopetettava pysyvästi, jos samanaikaisesti käytettävää, tilanteeseen vaikuttavaa lääkevalmistetta ei tunnusteta. Jos ilmiö kuitenkin liittyy samanaikaisesti käytettävään lääkevalmisteeseen, jonka tiedetään aiheuttavan bradykardiaa tai hypotensiota, seritinibihoito on tauotettava, kunnes bradykardia on oireeton tai syketiheys 60 lyöntiä/min tai suurempi. Jos samanaikaisesti käytettävän lääkevalmisteen annosta voidaan muuttaa tai anto lopettaa, seritinibihoito on aloitettava uudelleen 150 mg pienemmällä annoksella, kun bradykardia on oireeton tai syketiheys 60 lyöntiä/min tai suurempi, ja potilasta on seurattava tiiviisti (ks. kohdat 4.2 ja 4.8).

Maha-suolikanavan haittavaikutukset

Annoksen optimointitutkimuksessa ripulia, pahoinvointia tai oksentelua ilmaantui 76,9 %:lle 108 potilaasta, jotka saivat seritinibihoitoa suositellulla 450 mg annoksella ruoan kanssa. Nämä olivat pääasiassa asteen 1 (52,8 %) ja asteen 2 (22,2 %) tapahtumia. Kahdelle potilaalle (1,9 %) ilmaantui yksi asteen 3 tapahtuma kullekin (ripuli ja oksentelu). Tutkimuslääke jouduttiin keskeyttämään yhdeksältä potilaalta (8,3 %) ripulin, pahoinvoinnin tai oksentelun vuoksi. Yhden potilaan (0,9 %) annosta oli muutettava oksentelun vuoksi. Samassa tutkimuksessa maha-suolikanavan haittavaikutusten esiintymistiheys oli suurempi ja haittavaikutukset olivat vaikeampiasteisia potilailla, jotka saivat seritinibihoitoa 750 mg annoksella paastotilassa (ripuli 80,0 %, pahoinvointi 60,0 %, oksentelu 65,5 %; 17,3 % ilmoitti asteen 3 tapahtuman), kuin potilailla, joita hoidettiin 450 mg annoksella ruoan kanssa (ripuli 59,3 %, pahoinvointi 42,6 %, oksentelu 38,0 %; 1,9 % ilmoitti asteen 3 tapahtuman).

Kyseisessä annoksen optimointitutkimuksessa 450 mg annosta ruoan kanssa käyttäneiden ryhmässä ja 750 mg annosta paastotilassa käyttäneiden ryhmässä yhdenkään potilaan seritinibihoitoa ei jouduttu lopettamaan ripulin, pahoinvoinnin tai oksentelun vuoksi (ks. kohta 4.8).

Potilaita on seurattava ja hoidettava tavanomaisella hoidolla, johon kuuluvat mm. ripulia vähentävät lääkkeet, oksentelua hillitsevät lääkkeet tai nesteytys, kliinisen tarpeen mukaan. Hoito on keskeytettävä ja annosta on pienennettävä tarvittaessa (ks. kohdat 4.2 ja 4.8). Jos hoidon aikana ilmenee oksentelua, potilaan ei pidä ottaa lisäannosta, vaan hoitoa on jatkettava seuraavan annoksen normaalina ottoajankohtana.

Hyperglykemia

Kliinisissä tutkimuksissa hyperglykemiaa (kaikkia asteita) on ilmoitettu alle 10 %:lla seritinibiä saaneista potilaista. Asteen 3–4 hyperglykemiaa ilmoitettiin 5,4 %:lla potilaista. Hyperglykemian riski oli suurempi potilailla, joilla oli diabetes ja/tai jotka käyttivät samanaikaisesti steroideja.

Potilaiden plasman paastoglukoosiarvoja on seurattava ennen seritinibihoidon aloittamista ja säännöllisesti sen jälkeen kliinisen tarpeen mukaan. Hyperglykemialääkkeiden käyttö on aloitettava tai optimoitava tarpeen mukaan (ks. kohdat 4.2 ja 4.8).

Lipaasi- ja/tai amylaasiarvojen kohoaminen

Lipaasi- ja/tai amylaasiarvojen kohoamista on esiintynyt kliinisissä tutkimuksissa seritinibillä hoidetuilla potilailla. Potilaiden lipaasi- ja amylaasiarvojen kohoamista on seurattava ennen seritinibihoidon aloittamista ja säännöllisesti sen jälkeen kliinisen tarpeen mukaan (ks. kohdat 4.2 ja 4.8). Haimatulehdus-tapauksia on ilmoitettu seritinibillä hoidetuilla potilailla (ks. kohta 4.8).

Natriumsisältö

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per kapseli eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Lääkeaineet, jotka saattavat suurentaa seritinibin pitoisuutta plasmassa

Voimakkaat CYP3A:n estäjät

Kun terveille tutkittaville annettiin 450 mg seritinibikerta-annos paastotilassa, ja samanaikaisesti voimakasta CYP3A:n/P-gp:n estäjää ketokonatsolia (200 mg kahdesti vuorokaudessa 14 päivän ajan), seritinibin AUC_{inf}-arvo suureni 2,9-kertaisesti ja C_{max}-arvo 1,2-kertaisesti verrattuna seritinibimonoterapiaan. Samanaikaisen ketokonatsolihoitoon (200 mg kahdesti vuorokaudessa 14 vuorokauden ajan) yhteydessä annettujen pienennettyjen seritinibiannosten vakaan tilan AUC:n ennustettiin simulaatioiden avulla olevan samanlainen seritinibimonoterapian vakaan tilan AUC:n kanssa. Voimakkaiden CYP3A:n estäjien samanaikaista käyttöä on vältettävä seritinibihoidon aikana. Jos seritinibin käyttöä yhdessä voimakkaiden CYP3A:n estäjien (kuten esim. ritonaviirin, sakinaviirin, telitromysiinin, ketokonatsolin, itrakonatsolin, vorikonatsolin, posakonatsolin ja nefatsodonin) kanssa ei voida välttää, on seritinibiannosta pienennettävä noin kolmanneksella ja pyöristettävä näin saatu luku lähimpään 150 mg:n vahvuudella toteutettavissa olevaan annokseen. Voimakkaan CYP3A:n estäjän käytön lopettamisen jälkeen on siirryttävä takaisin käyttämään sitä seritinibiannosta, jota käytettiin ennen voimakkaan CYP3A:n estäjän käytön aloittamista.

P-gp:n estäjät

In vitro -tietojen perusteella seritinibi on effluksikuljettaja P-glykoproteiinin (P-gp) substraatti. Jos seritinibiä annetaan yhdessä P-gp:tä estävien lääkevalmisteiden kanssa, seritinibipitoisuus todennäköisesti suurenee. Varovaisuutta on noudatettava, jos P-gp:n estäjiä käytetään samanaikaisesti, ja haittavaikutuksia on seurattava tarkasti.

Lääkeaineet, jotka saattavat pienentää seritinibin pitoisuutta plasmassa

Voimakkaat CYP3A:n ja P-gp:n indusorit

Kun terveille tutkittaville annettiin 750 mg seritinibikerta-annos paastotilassa, ja samanaikaisesti voimakasta CYP3A:n/P-gp:n indusoria rifampisiinia (600 mg/vrk 14 päivän ajan), seritinibin AUC_{inf}-arvo pieneni 70 % ja C_{max}-arvo 44 % verrattuna seritinibimonoterapiaan. Seritinibin käyttö yhdessä voimakkaiden CYP3A:n/P-gp:n indusorien kanssa pienentää seritinibin pitoisuutta plasmassa. Voimakkaiden CYP3A:n indusorien samanaikaista käyttöä on vältettävä. Tämä koskee mm. karbamatsepiinia, fenobarbitaalia, fenytoiinia, rifabutiinia, rifampisiinia ja mäkikuismaa (*Hypericum perforatum*). Varovaisuutta on noudatettava, jos P-gp:n indusoreja käytetään samanaikaisesti.

Mahan pH-arvoon vaikuttavat lääkkeet

Seritinibin liukoisuus on pH:sta riippuvainen, ja *in vitro* -kokeissa liukoisuus muuttuu huonoksi pH-arvon noustessa. Hapon määrää vähentävät lääkkeet (esim. protonipumpun estäjät, H₂-reseptorin salpaajat, antasidit) voivat muuttaa seritinibin liukoisuutta ja siten vähentää sen hyötyosuutta. Kun terveille, paastonneille tutkittaville annettiin 750 mg seritinibikerta-annos paastotilassa, ja samanaikaisesti protonipumpun estäjää (esomepratsolia) 40 mg/vrk 6 päivän ajan, seritinibin AUC-arvo pieneni 76 % ja C_{max} pieneni 79 %. Lääkeaineisyhteisvaikutustutkimuksen tarkoituksena oli havainnoida protonipumpun estäjien vaikutusta pahimmassa tapauksessa. Kliinisessä käytössä protonipumpun estäjien vaikutus seritinibialtistukseen näyttää olevan vähäisempi. Tutkimusta nimenomaan mahahapon määrää vähentävien lääkkeiden vaikutuksesta seritinibin hyötyosuuteen vakaassa tilassa ei ole suoritettu. Varovaisuutta on syytä noudattaa, jos protonipumpun estäjiä käytetään samanaikaisesti seritinibin kanssa, koska tämä saattaa pienentää seritinibialtistusta. Samanaikaisesta käytöstä H₂-reseptorin salpaajien tai antasidien kanssa ei ole tietoja. Riski kliinisesti merkittävälle seritinibin biologisen hyötyosuuden vähenemiselle on kuitenkin mahdollisesti pienempi, jos samanaikaisesti käytetty H₂-reseptorin salpaaja otetaan 10 tuntia ennen seritinibiannosta tai 2 tuntia annoksen jälkeen ja jos samanaikaisesti käytetty antasidi otetaan 2 tuntia ennen seritinibiannosta tai 2 tuntia annoksen jälkeen.

Lääkeaineet, joiden pitoisuutta plasmassa seritinibi saattaa muuttaa

CYP3A:n ja CYP2C9:n substraattit

In vitro -tietojen perusteella seritinibi estää kilpailevasti CYP3A:n substraatti midatsolaamin ja CYP2C9:n substraatti diklofenaakin metaboliaa. Myös ajasta riippuvaista CYP3A:n estoa havaittiin.

Seritinibi on luokiteltu voimakkaaksi CYP3A4:n estäjäksi *in vivo*, ja sillä voi olla yhteisvaikutuksia CYP3A-välitteisesti metaboloituvien lääkevalmisteiden kanssa, mikä saattaa suurentaa toisen valmisteen pitoisuuksia seerumissa. Kun potilaille annettiin kerta-annos midatsolaamia (herkkä CYP3A:n substraatti) heidän saatuaan 3 viikon ajan seritinibiä (750 mg vuorokaudessa tyhjään mahaan), midatsolaamin AUC_{inf} (90 % lv) suureni 5,4-kertaiseksi (4,6; 6,3) verrattuna pelkän midatsolaamin antoon. Mikäli mahdollista, on vältettävä seritinibin käyttöä yhdessä pääasiassa CYP3A:n välityksellä metaboloituvien substraattien kanssa ja CYP3A:n substraattien kanssa, joilla tiedetään olevan kapea terapeutinen leveys (esim. alfutsosiini, amiodaroni, sisapridi, siklosporiini, dihydroergotamiini, ergotamiini, fentanyyli, pimotsidi, ketiapiini, kinidiini, lovastatiini, simvastatiini, sildenafili, midatsolaami, triatsolaami, takrolimuusi, alfentaniili ja sirolimuusi), ja näiden valmisteiden sijasta on käytettävä muita lääkevalmisteita, jotka ovat eivät ole yhtä herkkiä CYP3A4-toiminnan estolle. Jos samanaikainen käyttö on välttämätöntä, on harkittava samanaikaisesti käytettävän, terapeutiselta leveydeltään kapean CYP3A:n substraattivalmisteen annoksen pienentämistä.

Seritinibi on luokiteltu heikoksi CYP2C9:n estäjäksi *in vivo*. Kun potilaille annettiin kerta-annos varfariinia (CYP2C9:n substraatti) heidän saatuaan 3 viikon ajan seritinibiä (750 mg vuorokaudessa tyhjään mahaan), S-varfariinin AUC_{inf} (90 % lv) suureni 54 % (36 %; 75 %) verrattuna pelkän varfariinin antoon. On vältettävä seritinibin käyttöä yhdessä pääasiassa CYP2C9:n välityksellä metaboloituvien substraattien kanssa ja niiden CYP2C9:n substraattien kanssa, joilla tiedetään olevan kapea terapeutinen leveys (esim. fenytoiini ja varfariini). Jos samanaikainen käyttö on välttämätöntä, on harkittava samanaikaisesti käytettävän, terapeutiselta leveydeltään kapean CYP2C9:n substraattivalmisteen annoksen pienentämistä. INR-arvon (International Normalised Ratio) seurannan tihentämistä voidaan harkita, jos varfariinin samanaikainen käyttö on välttämätöntä.

CYP2A6:n ja CYP2E1:n substraattit

In vitro -tietojen perusteella seritinibi on myös CYP2A6:n ja CYP2E1:n estäjä kliinisesti merkittävänä pitoisuuksina. Tästä syystä seritinibi saattaa suurentaa samanaikaisesti käytettävien, lähinnä näiden entsyymien välityksellä metaboloituvien lääkevalmisteiden pitoisuutta plasmassa. Varovaisuutta on noudatettava, jos CYP2A6:n ja CYP2E1:n substraatteja käytetään samanaikaisesti, ja haittavaikutuksia on seurattava tarkasti.

Riskiä muiden prenaani-X-reseptorin säätelemien entsyymien kuin CYP3A4:n induktiolla ei voida täysin pois sulkea. Samanaikaisesti käytettyjen, suun kautta otettavien ehkäisyvalmisteiden teho saattaa heikentyä.

Lääkeaineet, jotka ovat kuljettajien substraatteja

In vitro -tietojen perusteella seritinibi ei estä apikaalista effluksikuljettajaa MRP2:ta, maksan sisäänkuljettajia (OATP1B1 tai OATP1B3), munuaisten orgaanisten anionien sisäänkuljettajia (OAT1 ja OAT3) eikä orgaanisten kationien sisäänkuljettajia (OCT1 tai OCT2) kliinisesti merkittävänä pitoisuuksina. Tästä syystä seritinibin aiheuttamasta kuljettajien substraattien estosta johtuvat kliiniset yhteisvaikutukset ovat epätodennäköisiä. *In vitro* -tietojen perusteella seritinibin ennustetaan kliinisesti merkittävänä pitoisuuksina estävän intestinaalista P-gp:tä ja BCRP:tä. Näin ollen seritinibi saattaa lisätä näiden proteiinien kuljettamien, samanaikaisesti annettujen lääkkeiden pitoisuuksia plasmassa. Varovaisuutta on noudatettava BCRP:n substraattien (esim. rosuvastatiini, topotekaani, sulfasalatsiini) ja P-gp:n substraattien (digoksiini, dabigatraani, kolkisiini, pravastatiini) samanaikaisessa käytössä, ja näissä tapauksissa potilasta on seurattava huolellisesti haittavaikutusten varalta.

Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset

Kliinisissä tutkimuksissa seritinibin käytön yhteydessä havaittiin QT-ajan pidentymistä. Tästä syystä seritinibiä on käytettävä varoen, jos potilaalla on pidentynyt QT-aika tai potilaan QT-aika saattaa pidentyä. Tämä koskee myös potilaita, jotka käyttävät luokan I (esim. kinidiini, prokaiiniamiidi, disopyramidi) tai luokan III (esim. amiodaroni, sotaloli, dofetilidi, ibutilidi) rytmihäiriölääkkeitä tai muita lääkevalmisteita, jotka saattavat pidentää QT-aikaa, kuten domperidonia, droperidolia, klorokiinia, halofantriinia, klaritromysiiniä, haloperidolia, metadonia, sisapridia ja moksifloksasiinia. QT-välin seuranta on aiheellista, jos seritinibiä käytetään yhdessä tällaisten lääkevalmisteiden kanssa (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Yhteisvaikutukset ruoan ja juoman kanssa

Seritinibi otetaan ruoan kanssa. Ruoka suurentaa seritinibin biologista hyötyosuutta.

Jos potilaalle ilmaantuu sairaus, jonka vuoksi hän ei voi ottaa seritinibiä ruoan kanssa, voidaan seritinibi ottaa tyhjiin mahaan. Tällöin noudatetaan vaihtoehtoista annosteluohjetta, jossa potilas ei saa syödä ruokaa vähintään kahteen tuntiin ennen annoksen ottamista, eikä tuntiin annoksen ottamisen jälkeen. Potilaiden ei pidä vaihdella paastotilassa annostelun ja ruoan kanssa annostelun välillä. Annos säädetään asianmukaisesti siten, että ruoan kanssa otetulla 450 mg annoksella hoidettujen potilaiden annos suurennetaan tyhjiin mahaan otettaessa annokseen 750 mg ja vastaavasti 300 mg annos suurennetaan annokseen 450 mg (ks. kohta 5.2). Ruoan kanssa otetulla 150 mg annoksella hoidettujen potilaiden hoito lopetetaan. Annosmuutoksia ja haittavaikutusten hoitoa koskevat suositukset esitetään taulukossa 1 (ks. kohta 4.2). Suurin sallittu annos paastotilassa otettuna on 750 mg. (ks. kohta 5.2).

Potilaita on neuvottava välttämään greippiä ja greippimehua, sillä ne saattavat estää CYP3A:ta suolen seinämässä ja suurentaa seritinibin biologista hyötyosuutta.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Hedelmällisessä iässä olevat naiset / Ehkäisy

Hedelmällisessä iässä olevien naisten on käytettävä erittäin tehokasta ehkäisyä seritinibihoidon aikana ja 3 kuukauden ajan hoidon päättymisen jälkeen (ks. kohta 4.5).

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja seritinibin käytöstä raskaana oleville naisille.

Ei ole tehty riittäviä eläinkokeita lisääntymistoksisuuden selvittämiseksi (ks. kohta 5.3).

Seritinibiä ei pidä käyttää raskauden aikana, ellei raskaana olevan potilaan kliininen tilanne edellytä hoitoa seritinibillä.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö/erittyvätkö seritinibi/metaboliitit ihmisen rintamaitoon. Vastasyntyneeseen/imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea.

On päätettävä, lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko seritinibihoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille (ks. kohta 5.3).

Hedelmällisyys

Ei tiedetä, aiheuttaako seritinibi hedelmättömyyttä mies- ja naispuolisilla potilailla (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Zykadia-valmisteella on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Varovaisuutta on noudatettava, jos hoidon aikana ajetaan tai käytetään koneita, sillä potilailla saattaa esiintyä väsymystä tai näköhäiriöitä.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Jäljempänä kuvatut haittavaikutukset perustuvat 750 mg seritinibialtistukseen kerran päivässä paastotilassa otettuna 925:llä ALK-positiivista pitkälle edennyttä ei-pienisoluista keuhkosityöpää sairastavalla potilaalla yhteensä seitsemässä kliinisessä tutkimuksessa, joista kaksi oli satunnaistettuja, aktiivikontrolloituja vaiheen 3 tutkimuksia (tutkimukset A2301 ja A2303).

Paastotilassa otetun 750 mg seritinibialtistuksen keston mediaani oli 44,9 viikkoa (vaihteluväli: 0,1–200,1 viikkoa).

Paastotilassa otetulla 750 mg seritinibiannoksella hoidetuilla potilailla haittavaikutukset, joiden ilmaantuvuus oli ≥ 10 %, olivat ripuli, pahoinvointi, oksentelu, väsymys, maksan laboratoriotestien poikkeavuudet, vatsakipu, ruokahalun heikkeneminen, painonlasku, ummetus, veren kreatiniinipitoisuuden suureneminen, ihottuma, anemia ja ruokatorven häiriö.

Paastotilassa otetulla 750 mg seritinibiannoksella hoidetuilla potilailla asteen 3–4 haittavaikutukset, joiden ilmaantuvuus oli ≥ 5 %, olivat maksan laboratoriotestien poikkeavuudet, väsymys, oksentelu, hyperglykemia, pahoinvointi ja ripuli.

Annoksen optimointitutkimukseen A2112 (ASCEND-8) osallistui ALK-positiivista pitkälle edennyttä ei-pienisoluista keuhkosityöpää sairastavia potilaita, jotka olivat saaneet aikaisempaa hoitoa, ja potilaita, jotka eivät olleet saaneet aikaisempaa hoitoa. Suositellun ruoan kanssa otetun 450 mg seritinibiannoksen (N = 108) turvallisuusprofiili oli muilta osin yhdenmukainen paastotilassa otetun 750 mg seritinibiannoksen (N = 110) kanssa, mutta ruoansulatuselimistöön kohdistuvat haittavaikutukset vähenivät, vaikka saavutettiin keskenään vertailukelpoiset vakaan tilan altistukset (ks. kohta 5.1 ja alaosio ”Ruoansulatuselimistöön kohdistuvat haittavaikutukset” jäljempänä).

Haittavaikutusten yhteenvetoluettelo

Taulukosta 2 ilmenevät ilmoitettujen seritinibin haittavaikutusten yleisyysluokat potilailla, joita hoidettiin paastotilassa otetulla 750 mg annoksella (N = 925) seitsemässä kliinisessä tutkimuksessa. Valikoitujen ruoansulatuselimistöön kohdistuvien haittavaikutusten (ripuli, pahoinvointi ja oksentelu) esiintymistiheys perustuu kerran päivässä ruoan kanssa otetulla 450 mg annoksella hoidettuihin potilaisiin (N = 108).

Haittavaikutukset luetellaan MedDRA-elinjärjestelmäluokan mukaisesti. Haittavaikutukset on luokiteltu kussakin elinjärjestelmäluokassa yleisyyden mukaan yleisimmistä alkaen. Kunkin haittavaikutuksen kohdalla mainitaan myös yleisyysluokka, joka perustuu seuraavaan käytäntöön (CIOMS III): hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 2 Haittavaikutukset seritinibihoitoa saaneilla potilailla

Elinjärjestelmäluokka	Seritinibi N = 925 %	Yleisyysluokka
Veri ja imukudos		
Anemia	15,2	Hyvin yleinen
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		
Ruokahalun heikkeneminen	39,5	Hyvin yleinen
Hyperglykemia	9,4	Yleinen
Hypofosfatemia	5,3	Yleinen
Silmät		
Näköhäiriö ^a	7,0	Yleinen
Sydän		
Perikardiitti ^b	5,8	Yleinen
Bradykardia ^c	2,3	Yleinen
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		
Pneumoniitti ^d	2,1	Yleinen
Ruoansulatuselimistö		
Ripuli ^e	59,3	Hyvin yleinen
Pahoinvointi ^e	42,6	Hyvin yleinen
Oksentelu ^e	38,0	Hyvin yleinen
Vatsakipu ^f	46,1	Hyvin yleinen
Ummetus	24,0	Hyvin yleinen
Ruokatorven häiriö ^g	14,1	Hyvin yleinen
Haimatulehdus	0,5	Melko harvinainen
Maksa ja sappi		
Poikkeavat maksan toimintakoearvot ^h	2,2	Yleinen
Maksatoksisuus ⁱ	1,1	Yleinen
Iho ja ihonalainen kudος		
Ihottuma ^j	19,6	Hyvin yleinen
Munuaiset ja virtsatie		
Munuaisten vajaatoiminta ^k	1,8	Yleinen
Munuaisvika ^l	1,0	Yleinen
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		
Väsymys ^m	48,4	Hyvin yleinen

Tutkimukset		
Maksan laboratoriotulosten poikkeavuudet ^a	60,5	Hyvin yleinen
Painonlasku	27,6	Hyvin yleinen
Veren kreatiniinipitoisuuden suureneminen	22,1	Hyvin yleinen
EKG:ssä todettu QT-ajan piteneminen	9,7	Yleinen
Lipaasiarvojen kohoaminen	4,8	Yleinen
Amylaasiarvojen kohoaminen	7,0	Yleinen
Termi sisältää ilmoitetut tapaukset:		
^a	Näköhäiriö (näön heikkeneminen, näön hämärtyminen, fotopsia, lasiaissamentumat, näöntarkkuuden heikkeneminen, akkommodaatiohäiriö, presbyopia)	
^b	Perikardiitti (perikardiumeffuusio, perikardiitti)	
^c	Bradykardia (bradykardia, sinusbradykardia)	
^d	Pneumoniitti (interstitiaalinen keuhkosairaus, pneumoniitti)	
^e	Näiden valikoidujen ruoansulatuselimistöön kohdistuvien haittavaikutusten (ripuli, pahoinvointi ja oksentelu) esiintymistiheys perustuu suosittelulla kerran päivässä ruoan kanssa otetulla 450 mg seritinibiannoksella tutkimuksessa A2112 (ASCEND-8) hoidettujen potilaiden tietoihin (N = 108) (ks. alaosio ”Ruoansulatuselimistöön kohdistuvat haittavaikutukset” jäljempänä)	
^f	Vatsakipu (vatsakipu, ylävatsakipu, epämukava tunne vatsassa, epämukava tunne ylävatsassa)	
^g	Ruokatorven häiriö (dyspepsia, refluksitauti, dysfagia)	
^h	Poikkeavat maksan toimintakoearvot (poikkeava maksatoiminta, hyperbilirubinemia)	
ⁱ	Maksatoksisuus (lääkkeen aiheuttama maksavaurio, kolestaattinen hepatiitti, maksasoluvaurio, maksatoksisuus)	
^j	Ihottuma (ihottuma, aknomainen dermatiitti, makulopapulaarinen ihottuma)	
^k	Munuaisten vajaatoiminta (akuutti munuaisvaurio, munuaisten vajaatoiminta)	
^l	Munuaisvika (atsotemia, munuaisvika)	
^m	Väsymys (väsymys, voimattomuus)	
ⁿ	Maksan laboratoriotulosten poikkeavuudet (ALAT-arvon kohoaminen, ASAT-arvon kohoaminen, GGT-arvon kohoaminen, veren bilirubiinipitoisuuden kohoaminen, transaminaasiarvojen kohoaminen, maksaentsyymiarvojen kohoaminen, poikkeavat maksan toimintakoearvot, maksan toimintakoeatulosten kohoaminen, veren AFOS-arvon kohoaminen)	

Iäkkäät potilaat (≥ 65-vuotiaat)

Seitsemässä kliinisessä tutkimuksessa 168 seritinibihoitoa saanutta potilasta 925:stä (18,2 %) oli 65-vuotiaita tai vanhempia. Turvallisuusprofiili 65-vuotiailla ja sitä vanhemmilla potilailla oli samankaltainen kuin alle 65-vuotiailla potilailla (ks. kohta 4.2). Yli 85-vuotiaita potilaita koskevat turvallisuustiedot puuttuvat.

Maksatoksisuus

Kliinisissä seritinibitutkimuksissa on todettu alle 1 %:lla potilaista ALAT- tai ASAT-arvojen nousua yli kolme kertaa normaaliarvojen ylärajan (> 3 x ULN) ja kokonaisbilirubiinin nousua yli kaksi kertaa normaaliarvojen ylärajan (> 2 x ULN) ilman alkalisien fosfataasin nousua. Asteen 3 tai 4 ALAT-arvojen nousuja todettiin 25 %:lla seritinibiä saaneista potilaista. Maksatoksisuuteen liittyvät tapahtumat saatiin hallintaan 40,6 %:lla potilaista keskeyttämällä lääkkeen anto tai pienentämällä annosta. 1 %:lla kliinisiin seritinibitutkimuksiin osallistuneista potilaista hoito oli keskeytettävä pysyvästi (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Maksa-arvot, kuten ALAT, ASAT ja kokonaisbilirubiini, on määritettävä ennen hoidon aloittamista, joka toinen viikko ensimmäisten kolmen hoitokuukauden aikana, ja sen jälkeen kuukausittain. Asteiden 2, 3 tai 4 kohoamisten yhteydessä seuranta on tiheämpää. Potilaita on seurattava maksa-arvojen poikkeavuuksien varalta ja mahdolliset poikkeavuudet on hoidettava kohdissa 4.2 ja 4.4 suositteluin toimin.

Ruoansulatuselimistöön kohdistuvat haittavaikutukset

Pahoinvointi, ripuli ja oksentelu kuuluivat yleisimmin raportoituihin ruoansulatuselimistön tapahtumiin. Annoksen optimointitutkimukseen A2112 (ASCEND-8) osallistui ALK-positiivista pitkälle edennyttä ei-pienisoluista keuhkosyöpää sairastavia potilaita, jotka olivat saaneet aikaisempaa hoitoa ja potilaita, jotka eivät olleet saaneet aikaisempaa hoitoa. Ruoan kanssa otetun suositellun 450 mg seritinibiannoksen (N = 108) yhteydessä ilmaantuneet ripuli, pahoinvointi ja oksentelu olivat pääasiassa asteen 1 haittatapahtumia (52,8 %) ja asteen 2 haittatapahtumia (22,2 %). Asteen 3 ripulia ja oksentelua raportoitiin erikseen kahdella eri potilaalla (1,9 %). Ruoansulatuselimistöön liittyvät tapahtumat hoidettiin pääosin muun samanaikaisen lääkityksen, kuten pahoinvointilääkkeiden / ripulilääkkeiden avulla. Yhdeksältä potilaalta (8,3 %) tutkimuslääke jouduttiin keskeyttämään ripulin, pahoinvoinnin tai oksentelun vuoksi. Yhden potilaan (0,9 %) annosta oli muutettava. 450 mg annosta ruoan kanssa käyttäneiden ryhmässä ja 750 mg annosta paastotilassa käyttäneiden ryhmässä yhdenkään potilaan tutkimuslääkettä ei jouduttu lopettamaan ripulin, pahoinvoinnin tai oksentelun vuoksi. Samassa tutkimuksessa ruoansulatuselimistöön kohdistuvien haittavaikutusten esiintymistiheys oli pienempi ja vaikeusaste alhaisempi potilailla, joita hoidettiin ruoan kanssa otetulla 450 mg seritinibiannoksella (ripuli 59,3 %, pahoinvointi 42,6 %, oksentelu 38,0 %; 1,9 % ilmoitti asteen 3 tapahtuman), verrattuna potilaisiin, joita hoidettiin paastotilassa otetulla 750 mg annoksella (ripuli 80,0 %, pahoinvointi 60,0 %, oksentelu 65,5 %; 17,3 % ilmoitti asteen 3 tapahtuman). Potilaiden tilaa on hoidettava kohdissa 4.2 ja 4.4 annettujen suositusten mukaisesti.

QT-välin piteneminen

Seritinibihoitoa saaneilla potilailla on havaittu QTc-välin pitenemistä. Kaikissa seitsemässä kliinisessä tutkimuksessa 9,7 %:lla seritinibiä saaneista potilaista ilmeni QT-ajan (mitä tahansa vaikeusastetta olevaa) pitenemistä, mukaan lukien asteen 3 tai 4 tapauksia 2,1 %:lla potilaista. Näistä tapauksista annoksen pienentäminen tai lääkkeen annon keskeyttäminen olivat tarpeen 2,1 %:lla potilaista ja tapaukset johtivat seritinibihoidon lopettamiseen kokonaan 0,2 %:lla potilaista.

Seritinibihoitoa ei suositella potilaille, joilla on synnynnäinen pitkä QT-oireyhtymä tai jotka käyttävät QTc-väliä tunnetusti pidentäviä lääkkeitä (ks. kohdat 4.4 ja 4.5). Erityiseen huolellisuuteen on syytä annettaessa seritinibiä potilaille, joilla on suurentunut kääntyvien kärkien takykardian riski QTc-aikaa pidentävän lääkkeen käytön yhteydessä.

Potilaita on seurattava QT-ajan pitenemisen varalta ja tilannetta hoidettava kohdissa 4.2 ja 4.4 annettujen suositusten mukaisesti.

Bradykardia

Kaikissa seitsemässä kliinisessä tutkimuksessa asteen 1 bradykardiaa ja/tai sinusbradykardiaa (sydämen syketiheys alle 60 lyöntiä minuutissa) raportoitiin 2,3 %:lla potilaista. Tapaukset vaativat annoksen pienentämistä tai seritinibihoidon keskeyttämistä 0,2 %:lla potilaista. Mikään tapauksista ei johtanut hoidon lopettamiseen kokonaan. Bradykardiaa mahdollisesti aiheuttavien lääkkeiden samanaikainen käyttö on arvioitava huolellisesti. Jos potilaalle kehittyy oireinen bradykardia, sitä on hoidettava kohdissa 4.2 ja 4.4 annettujen suositusten mukaisesti.

Interstitiaalinen keuhkosairaus/pneumoniitti

Vakavaa, henkeä uhkaavaa tai kuolemaan johtanutta interstitiaalista keuhkosairautta/pneumoniittia on havaittu seritinibihoitoa saaneilla potilailla. Kaikissa seitsemässä kliinisessä tutkimuksessa minkä tahansa vaikeusasteen interstitiaalista keuhkosairautta / pneumoniittia raportoitiin 2,1 %:lla seritinibihoitoa saaneista potilaista ja asteen 3 tai 4 tapauksia 1,2 %:lla potilaista. Edellä mainitut tapaukset vaativat annoksen pienentämistä tai lääkkeen annon keskeyttämistä 1,1 %:lla potilaista ja johtivat seritinibihoidon lopettamiseen kokonaan 0,9 %:lla potilaista. Potilaita, joilla ilmenee interstitiaaliseen keuhkosairauteen / pneumoniaan viittaavia oireita, on seurattava. Muut mahdolliset interstitiaalisen keuhkosairauden / pneumoniitin syyt on poissuljettava (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Hyperglykemia

Kaikissa seitsemässä kliinisessä tutkimuksessa hyperglykemiaa (kaikkia vaikeusasteita) raportoitiin 9,4 %:lla seritinibihoitoa saaneista potilaista. Asteen 3 tai 4 tapauksia raportoitiin 5,4 %:lla potilaista. Nämä tapahtumat vaativat annoksen pienentämistä tai lääkkeen annon keskeyttämistä 1,4 %:lla potilaista ja johtivat seritinibihoidon lopettamiseen kokonaan 0,1 %:lla potilaista. Hyperglykemian riski oli suurempi potilailla, joilla oli *diabetes mellitus* ja/tai jotka samanaikaisesti käyttivät steroideja. Paastoverensokerin seuranta on tarpeen ennen seritinibihoidon aloittamista sekä ajoittain hoidon aikana kliinisen tarpeen mukaan. Verensokeria laskevan lääkityksen käyttö on aloitettava tai käytössä olevaa annostusta optimoitava tilanteen mukaan (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Yliannostuksia ei ole ilmoitettu ihmisillä. Kaikissa yliannostustapauksissa on ryhdyttävä yleisluontoisiin tukitoimiin.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: antineoplastiset lääkeaineet, anaplastisen lymfoomakinaasin (ALK) estäjät, ATC-koodi: L01ED02.

Vaikutusmekanismi

Seritinibi on suun kautta otettava erittäin selektiivinen ja voimakas ALK:n estäjä. Seritinibi estää ALK:n autofosforylaation, ALK:n jälkeisten signaalintiproteiinien ALK-välitteisen fosforylaation ja ALK-riippuvaisten syöpäsolujen proliferaation sekä *in vitro* että *in vivo*.

ALK:n translokaatio määrittää sen seurauksena syntyvän fuusioproteiinin ilmentymisen ja tästä aiheutuvan poikkeavan ALK-signaalinnin ei-pienisoluisessa keuhkosityövissä. Valtaosassa ei-pienisoluisista keuhkosityövistä ALK translokoituu EML4:n kanssa. Näin syntyy EML4-ALK-fuusioproteiini, joka sisältää ALK:n proteiinikinaasidomeenin, joka on fuusioitunut EML4:n N-terminaaliseen päähän. Seritinibin osoitettiin vähentävän EML4-ALK:n aktiivisuutta ei-pienisoluisen keuhkosityövän solulinjassa (H2228), mikä johti solujen proliferaation estymiseen *in vitro* ja kasvainten pienenemiseen H2228:n ksenograffeissa hiirellä ja rotalla.

Kliininen teho ja turvallisuus

Aiemmin hoitamaton, ALK-positiivinen pitkälle edennyt ei-pienisoluinen keuhkosyöpä – satunnaistettu vaiheen 3 tutkimus A2301 (ASCEND-4)

Seritinibin teho ja turvallisuus osoitettiin maailmanlaajuisessa, satunnaistetussa, avoimessa vaiheen 3 monikeskustutkimuksessa A2301, joka koski ALK-positiivisen pitkälle edenneen ei-pienisoluisen keuhkosyövän hoitoa potilailla, jotka eivät olleet saaneet aiempaa systeemistä syöpähoitoa (ALK:n estäjä mukaan lukien). Poikkeuksena oli neoadjuvantti- tai adjuvanttihoito.

Yhteensä 376 potilasta satunnaistettiin suhteessa 1:1 (stratifiointiperusteet: WHO:n toimintakykyluokka, aiempi adjuvantti-/neoadjuvanttihoito solunsalpaajalla ja aivometastaasien esiintyminen/puuttuminen seulonta-ajankohtana) saamaan joko seritinibiä (750 mg vuorokaudessa, tyhjään mahaan) tai solunsalpaajahoitoa (tutkijan valinnan perusteella – pemetreksedi [500 mg/m²] ja sisplatiini [75 mg/m²] tai karboplatiini [AUC 5–6], anto 21 päivän välein). Potilaat, jotka saivat solunsalpaajahoitoa 4 hoitajakson ajan (induktio) taudin etenemättä, saivat tämän jälkeen yhden lääkkeen ylläpitohoitona pemetreksediä (500 mg/m²) 21 päivän välein. Seritinibihoitoon satunnaistettiin 189 potilasta ja solunsalpaajahoitoon 187 potilasta.

Mediaani-ikä oli 54 vuotta (vaihteluväli: 22–81 v); 78,5 % potilaista oli alle 65-vuotiaita. Yhteensä 57,4 % potilaista oli naisia. Tutkimuspopulaatiosta 53,7 % oli valkoihoisia, 42,0 % aasialaisia ja 1,6 % mustia ja 2,6 %:lla oli muu etninen tausta. Valtaosalla potilaista oli adenokarsinooma (96,5 %), ja valtaosa ei ollut koskaan tupakoinut tai oli lopettanut tupakoinnin (92,0 %). Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) -toimintakykyluokka oli 37,0 %:lla potilaista 0, 56,4 %:lla 1 ja 6,4 %:lla 2. Lähtötilanteessa aivometastaaseja oli 32,2 %:lla, ja näistä potilaista 59,5 % ei ollut saanut aiemmin aivojen sädehoitoa. Tutkimuksesta suljettiin pois potilaat, joilla oli oireisia keskushermoston metastaaseja ja joiden neurologinen tila oli epävakaa tai jotka olivat tarvinneet keskushermosto-oireiden hoitoon suurenevia steroidiannoksia seulontaa edeltävien 2 viikon aikana.

Potilaat saivat jatkaa määrättyä tutkimushoitoa ensimmäisen etenemisen jälkeen, jos hoidosta oli tutkijan arvion perusteella edelleen kliinistä hyötyä. Solunsalpaajaryhmään satunnaistetut potilaat saivat vaihtaa seritinibihoitoon, jos heillä todettiin RECIST-määritelmän mukainen, sokkoutetun, riippumattoman arviointikomitean (BIRC) vahvistama taudin eteneminen. Solunsalpaajaryhmässä hoidon lopettaneista 145 potilaasta 105 potilasta (72,4 %) sai tämän jälkeen ALK:n estäjää ensimmäisenä syöpälääkkeenä. Näistä potilaista 81 sai seritinibiä.

Seurannan mediaanikesto oli 19,7 kk (satunnaistamisesta tiedonkeräyksen katkaisupäivään).

Tutkimuksessa saavutettiin ensisijainen tavoite eli BIRC:n arvioima etenemisvapaa elossaolo parani tilastollisesti merkitsevästi (ks. taulukko 3 ja kuva 1). Tutkijoiden arvion perusteella seritinibin tuottama etenemisvapaa elossaoloa koskeva hyöty oli johdonmukainen ja todettiin eri alaryhmissä, mukaan lukien ikä, sukupuoli, etninen tausta, tupakointiluokka, ECOG-toimintakykyluokka ja tautitaakka.

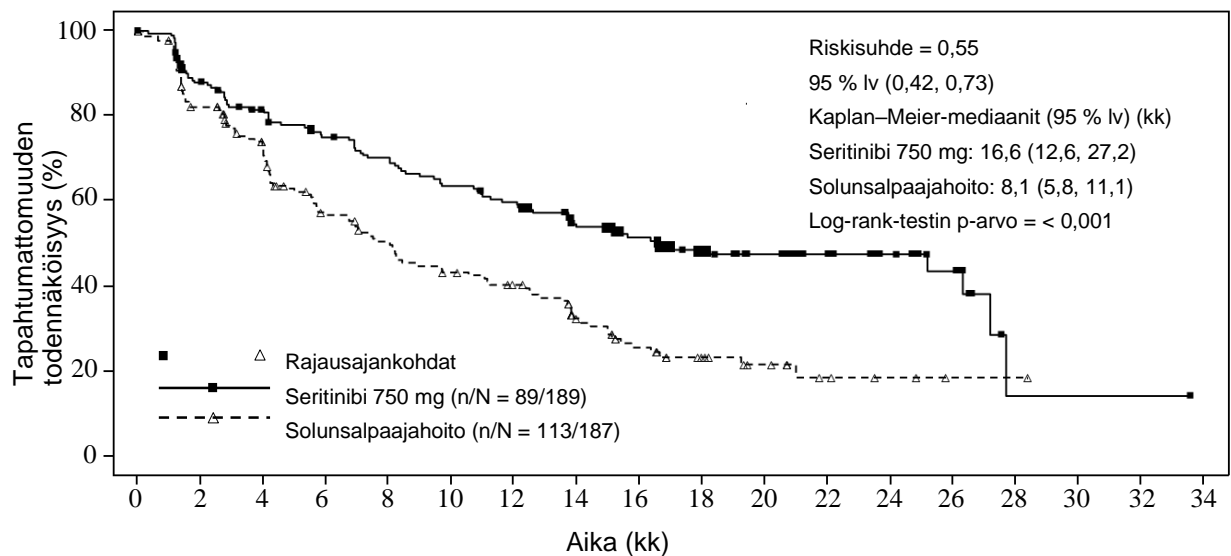
Kokonaiselossaoloa koskevat tiedot eivät olleet analysoitavissa; 107 kuolemantapausta oli noin 42,3 % lopulliseen kokonaiselossaoloanalyysiin vaadittavista tapahtumista.

Tutkimuksen A2301 tehoa kuvaavien tietojen yhteenveto on esitetty taulukossa 3, ja etenemisvapaan elossaolon Kaplan–Meier-käyrät on esitetty kuvassa 1 ja kokonaiselossaolon käyrät kuvassa 2.

Taulukko 3 ASCEND-4 (tutkimus A2301) – tehoa kuvaavat tulokset potilailta, joilla on aiemmin hoitamaton ALK-positiivinen pitkälle edennyt ei-pienisolainen keuhkosyöpä

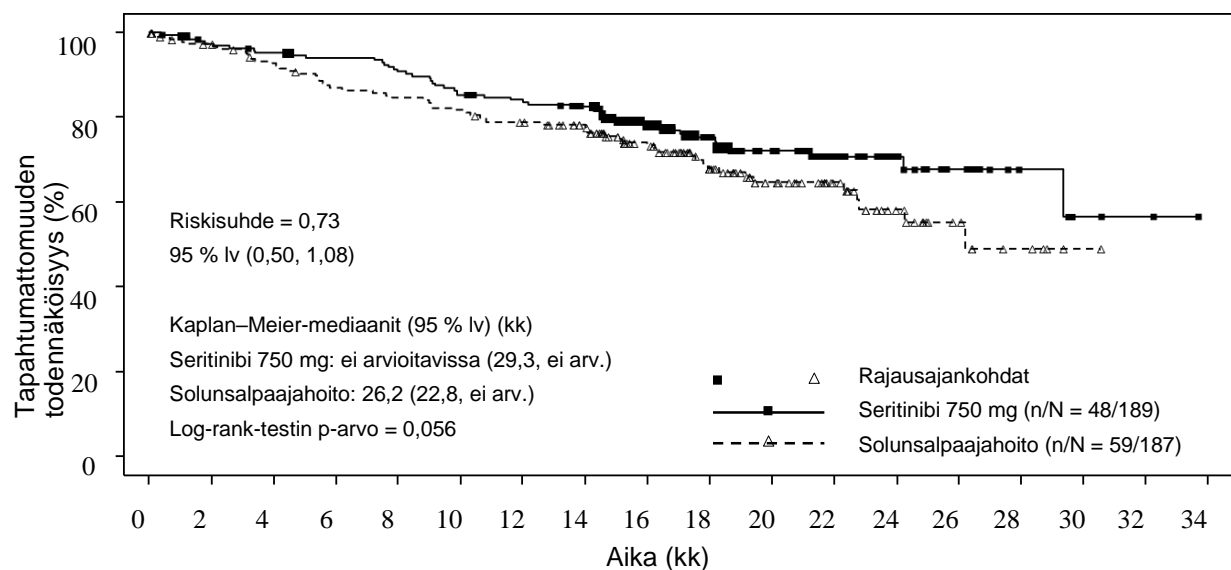
	Seritinibi (N = 189)	Solunsalpaajahoito (N = 187)
Etenemisvapaa elossaolo (BIRC:n arvioon perustuva)		
Tapahtumia, n (%)	89 (47,1)	113 (60,4)
Mediaani, kk ^d (95 % lv)	16,6 (12,6, 27,2)	8,1 (5,8, 11,1)
Riskisuhde (95 % lv) ^a	0,55 (0,42, 0,73)	
p-arvo ^b	< 0,001	
Kokonaiselossaolo ^c		
Tapahtumia, n (%)	48 (25,4)	59 (31,6)
Mediaani, kk ^d (95 % lv)	ei arv. (29,3, ei arv.)	26,2 (22,8, ei arv.)
Kokonaiselossaolo 24 kuukauden kohdalla ^d , % (95 % lv)	70,6 (62,2, 77,5)	58,2 (47,6, 67,5)
Riskisuhde (95 % lv) ^a	0,73 (0,50, 1,08)	
p-arvo ^b	0,056	
Kasvainvaste (BIRC:n arvioon perustuva)		
Kokonaisvasteprocentti (95 % lv)	72,5 % (65,5, 78,7)	26,7 % (20,5, 33,7)
Vasteen kesto (BIRC:n arvioon perustuva)		
Vasteen saaneiden lukumäärä	137	50
Mediaani, kk ^d (95 % lv)	23,9 (16,6, ei arv.)	11,1 (7,8, 16,4)
Tapahtumavapaa 18 kuukauden kohdalla ^d , % (95 % lv)	59,0 (49,3, 67,4)	30,4 (14,1, 48,6)
lv = luottamusväli; BIRC = sokkoutettu, riippumaton arviointikomitea; ei arv. = ei arvioitavissa		
^a Perustuu stratifioituun Coxin suhteellisen riskin analyysiin.		
^b Perustuu stratifioituun log-rank-testiin.		
^c Kokonaiselossaoloanalyysiä ei korjattu vaihdon vaikutusten suhteen.		
^d Arvioitiin Kaplan–Meier-menetelmällä.		

Kuva 1 ASCEND-4 (tutkimus A2301) – BIRC:n arvioon perustuvat etenemisvapaata elossaoloa koskevat Kaplan–Meier-käyrät



Riskille edelleen alttiiden potilaiden määrä	
Aika (kk)	0 2 4 6 8 10 12 14 16 18 20 22 24 26 28 30 32 34
Seritinibi 750 mg	189 155 139 125 116 105 98 76 59 43 32 23 16 11 1 1 1 0
Solunsalpaajahoito	187 136 114 82 71 60 53 35 24 16 11 5 3 1 1 0 0 0

Kuva 2 ASCEND-4 (tutkimus A2301) – kokonaiseslosaoloa koskeva Kaplan–Meier-kaavio hoitoryhmittäin



Riskille edelleen alttiiden potilaiden määrä	
Aika (kk)	0 2 4 6 8 10 12 14 16 18 20 22 24 26 28 30 32 34
Seritinibi 750 mg	18 180 175 171 165 155 150 138 103 77 56 39 26 18 6 3 2 0
Solunsalpaajahoito	18 172 161 150 146 141 134 124 97 69 49 35 19 10 5 1 0 0

Vähintään 80 % seritinibi- ja solunsalpaajaryhmän potilaista täytti kaikki potilaiden raportoimia tuloksia koskevat kyselylomakkeet (Lung cancer symptom scale [LCSS], EORTC-QLQ-C30 [C30], EORTC QLQ-LC13 [LC13] ja EQ-5D-5L) useimpina ajankohtina tutkimuksen aikana.

Seritinibi pidensi merkittävästi ennalta määriteltyjen, arvioitavien keuhkosityöpöoireiden eli yskän, kivun ja hengenahdistuksen pahenemiseen kuluvaan aikaan (yhdistetty päätetapahtuma LCSS: riskisuhde 0,61, 95 % lv 0,41, 0,90, pahenemiseen kuluvan ajan mediaani seritinibiryhmässä ei arvioitavissa [95 % lv 20,9, ei arvioitavissa] ja solunsalpaajaryhmässä 18,4 kk [13,9, ei arvioitavissa]; LC13: riskisuhde 0,48, 95 % lv 0,34, 0,69, pahenemiseen kuluvan ajan mediaani seritinibiryhmässä 23,6 kk [95 % lv 20,7, ei arvioitavissa] ja solunsalpaajaryhmässä 12,6 kk [95 % lv 8,9, 14,9]).

Seritinibiä saavilla potilailla havaittiin merkittävä kohentumista solunsalpaajahoitoon verrattuna, kun mittarina käytettiin yleistä elämänlaatua ja yleistä terveydentilaa (LCSS [p < 0,001], QLQ-C30 [p < 0,001] ja EQ-5D-5L [p < 0,001]).

Tutkimuksessa A2301 BIRC:n neuroradiologi arvioi kallon sisäisen vasteen muokattujen RECIST 1.1 -kriteerien perusteella (enintään 5 leesiota aivoissa) 44 potilaalla, joilla oli lähtötilanteessa mitattavissa olevia aivometastaaseja ja joille tehtiin vähintään yksi radiologinen aivotutkimus lähtötilanteen jälkeen (seritinibiryhmässä 22 potilasta ja solunsalpaajaryhmässä 22 potilasta). Kallon sisäinen kokonaisvaste prosentti oli suurempi seritinibiryhmässä (72,7 %, 95 % lv: 49,8, 89,3) kuin solunsalpaajaryhmässä (27,3 %, 95 % lv: 10,7, 50,2).

BIRC:n RECIST 1.1 -kriteerien perusteella arvioiman etenemisvapaan elossaolon mediaani oli seritinibiryhmässä pidempi kuin solunsalpaajaryhmässä. Tämä koski molempia alaryhmiä (potilaat, joilla oli/ei ollut aivometastaaseja). Etenemisvapaan elossaolon mediaani aivometastaasipotilailla oli seritinibiryhmässä 10,7 kk (95 % lv: 18,1, 16,4) ja solunsalpaajaryhmässä 6,7 kk (95 % lv: 4,1, 10,6). Riskisuhde oli 0,70 (95 % lv: 0,44, 1,12). Etenemisvapaan elossaolon mediaani potilailla, joilla ei ollut aivometastaaseja, oli seritinibiryhmässä 26,3 kk (95 % lv: 15,4, 27,7) ja solunsalpaajaryhmässä 8,3 kk (95 % lv: 6,0, 13,7). Riskisuhde oli 0,48 (95 % lv: 0,33, 0,69).

Aiemmin hoidettu ALK-positiivinen pitkälle edennyt ei-pienisoluisen keuhkosityöpä – satunnaistettu vaiheen 3 tutkimus A2303 (ASCEND-5)

Seritinibin teho ja turvallisuus osoitettiin maailmanlaajuisessa, satunnaistetussa, avoimessa vaiheen 3 monikeskustutkimuksessa A2303, joka koski ALK-positiivisen pitkälle edenneen ei-pienisoluisen keuhkosityöpän hoitoa potilailla, jotka olivat saaneet aiempaa kritsotinibihoitoa.

Analyysiin otettiin yhteensä 231 potilasta, joilla oli pitkälle edennyt ALK-positiivinen ei-pienisoluisen keuhkosityöpä ja jotka olivat saaneet aiemmin kritsotinibiä ja solunsalpaajahoitoa (yhtä tai kahta hoitoa, mukaan lukien platinapohjainen kahden lääkkeen yhdistelmähoito). 115 potilasta satunnaistettiin saamaan seritinibihoitoa ja 116 potilasta solunsalpaajahoitoa (joko pemetreksediä tai dosetakselia). Dosetakselia sai 73 potilasta ja pemetreksediä 40 potilasta. Seritinibiryhmässä hoitoa sai 115 potilasta annoksella 750 mg kerran päivässä paastotilassa otettuna. Mediaani-ikä oli 54,0 vuotta (vaihteluväli: 28–84 v); 77,1 % potilaista oli alle 65-vuotiaita. Yhteensä 55,8 % potilaista oli naisia. Tutkimuspopulaatiosta 64,5 % oli valkoihoisia, 29,4 %, aasialaisia ja 0,4 % mustia ja 2,6 %:lla oli muu etninen tausta. Valtaosalla potilaista oli adenokarsinooma (97,0 %), ja valtaosa ei ollut koskaan tupakoinut tai oli lopettanut tupakoinnin (96,1 %). ECOG-toimintakyky luokkaa oli 46,3 %:lla potilaista 0, 47,6 %:lla 1 ja 6,1 %:lla 2. Lähtötilanteessa aivometastaaseja oli 58,0 %:lla. Kaikkia potilaita oli hoidettu aiemmin kritsotinibillä. Yhtä potilasta lukuun ottamatta kaikki olivat saaneet aiemmin solunsalpaajahoitoa (mukaan lukien platinapohjainen kahden lääkkeen yhdistelmähoito) pitkälle edenneeseen tautiin. Seritinibiryhmässä 11,3 % potilaista ja solunsalpaajaryhmässä 12,1 % potilaista oli saanut aiemmin kahta solunsalpaajahoitoa pitkälle edenneeseen tautiin.

Potilaat saivat jatkaa määrättyä tutkimushoitoa ensimmäisen etenemisen jälkeen, jos hoidosta oli tutkijan arvion perusteella edelleen kliinistä hyötyä. Solunsalpaajaryhmään satunnaistetut potilaat saivat vaihtaa seritinibihoitoon, jos heillä todettiin RECIST-määritelmän mukainen, BIRC:n vahvistama taudin eteneminen.

Seurannan mediaanikesto oli 16,5 kk (satunnaistamisesta tiedonkeräyksen katkaisupäivään).

Tutkimuksessa saavutettiin ensisijainen tavoite eli BIRC:n arvioima etenemisvapaa elossaolo parani tilastollisesti merkitsevästi, ja seritinibiryhmässä riski pieneni arviolta 51 % solunsalpaajaryhmään verrattuna (ks. taulukko 4 ja kuva 3). Seritinibin tuottama etenemisvapaa elossaoloa koskeva hyöty oli johdonmukainen ja todettiin eri alaryhmissä, mukaan lukien ikä, sukupuoli, etninen tausta, tupakointiluokka, ECOG-toimintakykyluokka ja aivometastaasien esiintyminen tai aiempi vaste kritsotinibille. Etenemisvapaaseen elossaoloon kohdistuvaa hyötyä tukivat myös paikallinen tutkijan arvio ja kokonaisvasteprosentin ja taudin hallintaprosentin analyysi.

Kokonaiselossaolon tiedot eivät olleet vielä analysoitavissa. Seritinibiryhmässä tapahtumia oli 48 (41,7 %) ja solunsalpaajaryhmässä 50 (43,1 %). Määrä oli noin 50 % lopulliseen kokonaiselossaoloanalyysiin vaadittavista tapahtumista. Lisäksi solunsalpaajaryhmässä 81 potilasta (69,8 %) sai myöhemmin seritinibiä ensimmäisenä syöpälääkkeenä tutkimushoidon lopettamisen jälkeen.

Tutkimuksen A2303 tehoa kuvaavien tietojen yhteenveto on esitetty taulukossa 4, ja etenemisvapaan elossaolon Kaplan–Meier-käyrät on esitetty kuvassa 3 ja kokonaiselossaolon käyrät kuvassa 4.

Taulukko 4 ASCEND-5 (tutkimus A2303) – tehoa kuvaavat tulokset potilailta, joilla on aiemmin hoidettu ALK-positiivinen metastasoitunut / pitkälle edennyt ei-pienisolainen keuhkosyöpä

	Seritinibi (N = 115)	Solunsalpaajahoito (N = 116)
Seurannan kesto		16,5
Mediaani (kk) (minimi–maksimi)		(2,8–30,9)
Etenemisvapaa elossaolo (BIRC:n arvioon perustuva)		
Tapahtumia, n (%)	83 (72,2 %)	89 (76,7 %)
Mediaani, kk (95 % lv)	5,4 (4,1, 6,9)	1,6 (1,4, 2,8)
Riskisuhde (95 % lv) ^a	0,49 (0,36, 0,67)	
p-arvo ^b	< 0,001	
Kokonaiselossaolo ^c		
Tapahtumia, n (%)	48 (41,7 %)	50 (43,1 %)
Mediaani, kk (95 % lv)	18,1 (13,4, 23,9)	20,1 (11,9, 25,1)
Riskisuhde (95 % lv) ^a	1,00 (0,67, 1,49)	
p-arvo ^b	0,496	
Kasvainvaste (BIRC:n arvioon perustuva)		
Objektiivinen vasteprosentti (95 % lv)	39,1 % (30,2, 48,7)	6,9 % (3,0, 13,1)
Vasteen kesto		
Vasteen saaneiden lukumäärä	45	8
Mediaani, kk ^d (95 % lv)	6,9 (5,4, 8,9)	8,3 (3,5, ei arv.)
Arvioitu tapahtumavapauden todennäköisyys 9 kuukauden kohdalla ^d (95 % lv)	31,5 % (16,7 %, 47,3 %)	45,7 % (6,9 %, 79,5 %)

lv = luottamusväli; BIRC = sokkoutettu, riippumaton arviointikomitea; ei arv. = ei arvioitavissa

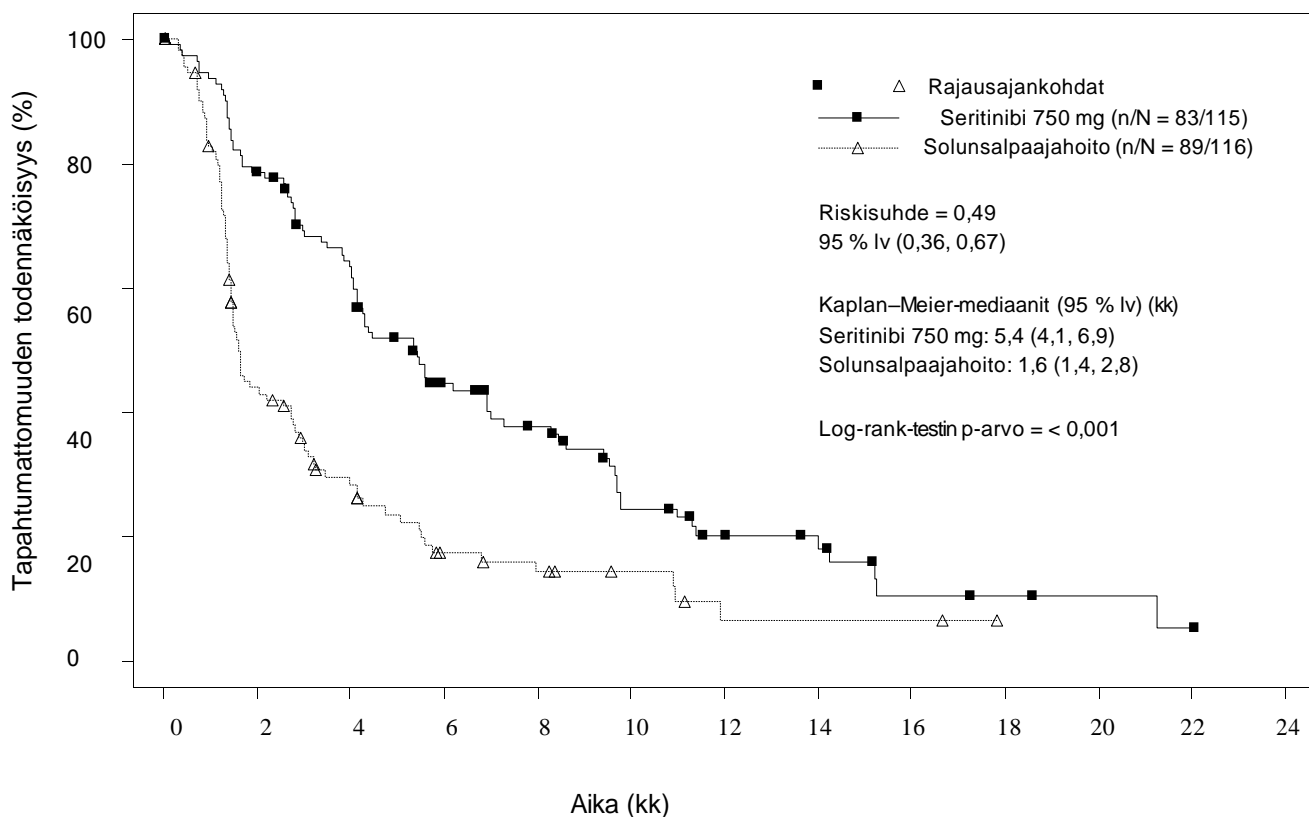
^a Perustuu stratifioituun Coxin suhteellisen riskin analyysiin.

^b Perustuu stratifioituun log-rank-testiin.

^c Kokonaiselossaoloanalyysiä ei korjattu mahdollisesti sekoittavien vaihdon vaikutusten suhteen.

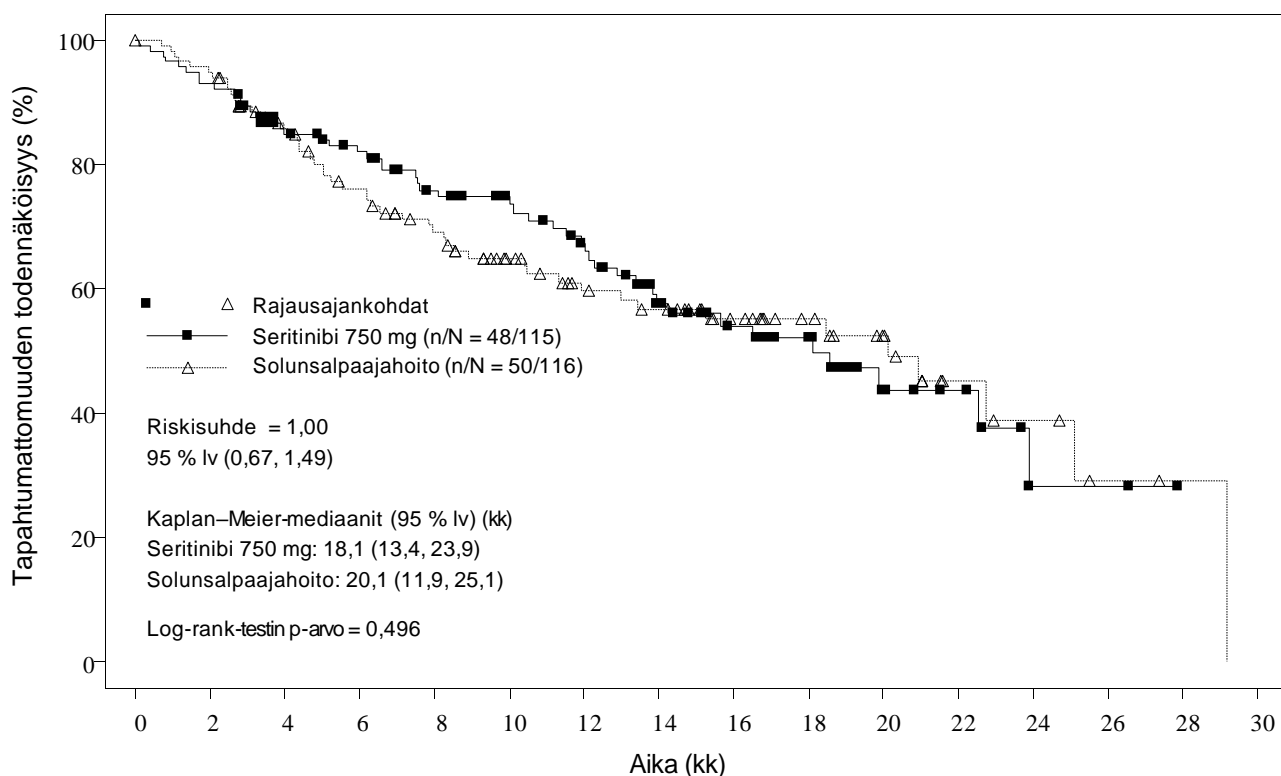
^d Arvioitiin Kaplan–Meier-menetelmällä.

Kuva 3 ASCEND-5 (tutkimus A2303) – BIRC:n arvioon perustuva etenemisvapaata elossaoloa koskeva Kaplan–Meier-kaavio



Aika (kk)	Riskille edelleen alttiiden potilaiden määrä												
	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24
Seritinibi 750 mg	115	87	68	40	31	18	12	9	4	3	2	1	0
Solunsalpaajahoito	116	45	26	12	9	6	2	2	2	0	0	0	0

Kuva 4 ASCEND-5 (tutkimus A2303) – kokonaiselossaoloa koskeva Kaplan–Meier-kaavio hoitoryhmittäin



Aika (kk)	Riskille edelleen alttiiden potilaiden määrä															
	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30
Seritinibi 750 mg	115	107	92	83	71	61	52	37	28	23	13	8	2	2	0	0
Solunsalpaaja-hoito	116	109	91	78	66	53	43	39	29	22	17	7	5	2	1	0

Potilaiden raportoimat tulokset kerättiin EORTC QLQ-C30-/LC13-, LCSS- ja EQ-5D-5L-kyselylomakkeilla. Vähintään 75 % seritinibi- ja solunsalpaajaryhmän potilaista täytti LCSS-kyselylomakkeen useimpina ajankohtina tutkimuksen aikana. Seritinibiryhmässä valtaosan keuhkosityöpäoireista ilmoitettiin lievittyneen merkitsevästi solunsalpaajahoitoon verrattuna (4 LCSS-oireipistettä 6:sta ja 10 QLQ-LC13-oireipistettä 12:sta). Seritinibi pidensi merkitsevästi arvioitavien keuhkosityöpäoireiden eli yskän, kivun ja hengenahdistuksen pahenemiseen kuluvaan aikaan (yhdistetty päätapahtuma LCSS: riskisuhte 0,40, 95 % lv 0,25, 0,65, pahenemiseen kuluvan ajan mediaani seritinibiryhmässä 18 kk [95 % lv 13,4, ei arvioitavissa] ja solunsalpaajaryhmässä 4,4 kk [95 % lv 1,6, 8,6]; LC13: riskisuhte 0,34, 95 % lv 0,22, 0,52, pahenemiseen kuluvan ajan mediaani seritinibiryhmässä 11,1 kk [95 % lv 7,1, 14,2] ja solunsalpaajaryhmässä 2,1 kk [95 % lv 1,0, 5,6]). EQ-5D-kyselylomakkeella arvioituna kokonaisterveydentila kohentui seritinibiryhmässä merkitsevästi solunsalpaajaryhmään verrattuna.

Tutkimuksessa A2303 BIRC:n neuroradiologi arvioi kallon sisäisen vasteen muokattujen RECIST 1.1 -kriteerien perusteella (enintään 5 leesiota aivoissa) 133 potilaalla, joilla oli lähtötilanteessa aivometastaaseja (seritinibiryhmässä 66 potilasta ja solunsalpaajaryhmässä 67 potilasta). Potilailla, joilla oli lähtötilanteessa mitattavissa oleva aivosairaus ja joille oli tehty vähintään yksi tutkimus lähtötilanteen jälkeen, kallon sisäinen kokonaisvaste prosentti oli seritinibiryhmässä suurempi (35,3 %, 95 % lv: 14,2, 61,7) kuin solunsalpaajaryhmässä (5,0 %, 95 % lv: 0,1, 24,9). BIRC:n RECIST 1.1 -kriteerien perusteella arvioiman etenemisvapaan elossaolon mediaani oli seritinibiryhmässä pidempi kuin solunsalpaajahoitoryhmässä. Tämä koski molempia alaryhmiä (potilaat, joilla oli/ei ollut aivometastaaseja). Etenemisvapaan elossaolon mediaani aivometastaasipotilailla oli seritinibiryhmässä 4,4 kk (95 % lv: 3,4, 6,2) ja solunsalpaajaryhmässä 1,5 kk (95 % lv: 1,3, 1,8). Riskisuhde oli 0,54 (95 % lv: 0,36, 0,80). Etenemisvapaan elossaolon mediaani potilailla, joilla ei ollut aivometastaaseja, oli seritinibiryhmässä 8,3 kk (95 % lv: 4,1, 14,0) ja solunsalpaajaryhmässä 2,8 kk (95 % lv: 1,4, 4,1). Riskisuhde oli 0,41 (95 % lv: 0,24, 0,69).

Annoksen optimointitutkimus A2112 (ASCEND-8)

Ruoan kanssa otetun 450 mg seritinibiannoksen tehoa arvioitiin monikeskuksisessa, avoimessa annoksen optimointitutkimuksessa A2112 (ASCEND-8). Yhteensä 147 potilasta, joilla oli ALK-positiivinen paikallisesti edennyt tai metastasoitunut ei-pienisoluinen keuhkosityöpä, ja jotka eivät olleet saaneet aikaisempaa hoitoa, satunnaistettiin saamaan joko seritinibiannosta 450 mg kerran päivässä ruoan kanssa (N = 73) tai seritinibiannosta 750 mg kerran päivässä paastotilassa (N = 74). Keskeinen tehoa kuvaava toissijainen päätetapahtuma oli BIRC:n RECIST 1.1 -kriteerien perusteella arvioima kokonaisvaste prosentti.

Kummassakin hoitoryhmässä (450 mg ruoan kanssa [N = 73] ja 750 mg paastotilassa [N = 74]) populaatioiden ominaisuudet potilailla, joilla oli ALK-positiivinen paikallisesti edennyt tai metastasoitunut ei-pienisoluinen keuhkosityöpä ja jotka eivät olleet saaneet aikaisempaa hoitoa, olivat: ikä keskimäärin 54,3 ja 51,3 vuotta, ikä alle 65 vuotta (78,1 % ja 83,8 %), nainen (56,2 % ja 47,3 %), kaukasialaista syntyperää oleva (49,3 % ja 54,1 %), aasialainen (39,7 % ja 35,1 %), ei koskaan tupakoinut tai aikaisemmin tupakoinut (90,4 % ja 95,9 %), WHO:n toimintakyky luokka 0 tai 1 (91,7 % ja 91,9 %), histologiset tulokset osoittaneet adenokarsinooman (98,6 % ja 93,2 %), ja metastaaseja aivoissa (32,9 % ja 28,4 %).

Taulukossa 5 jäljempänä esitetään yhteenveto ASCEND-8 –tutkimuksen tehoa kuvaavista tuloksista.

Taulukko 5 ASCEND-8 (tutkimus A2112) – BIRC:n arvioon perustuvat tehoa kuvaavat tulokset ALK-positiivista paikallisesti edennyt tai metastasoitunutta ei-pienisoluista keuhkosityöpää sairastavilla potilailla, jotka eivät ole saaneet aikaisempaa hoitoa

Tehoa kuvaava parametri	Seritinibi 450 mg ruoan kanssa (N = 73)	Seritinibi 750 mg paastotilassa (N = 74)
Kokonaisvaste prosentti (ORR: CR+PR), n (%) (95 % lv) ^a	57 (78,1) (66,9; 86,9)	56 (75,7) (64,3; 84,9)

lv: luottamusväli

Täydellinen vaste (CR), osittainen vaste (PR) vahvistettu toistetulla arvioinnilla, joka tehtiin, kun oli kulunut vähintään 4 viikkoa siitä, kun vasteen kriteerit täyttyivät ensimmäisen kerran

Kokonaisvaste prosentti perustui BIRC:n RECIST 1.1 –kriteerien perusteella tekemään arvioon

^aTarkka binominen 95 % luottamusväli

Yksiryhmäiset tutkimukset X2101 ja A2201

Seritinibihoitoa tutkittiin ALK-positiivista ei-pienisoluista keuhkosyöpää sairastavilla potilailla, jotka aiemmin olivat saaneet ALK:n estäjähoitoa, kahdessa maailmanlaajuisessa, avoimessa, yksiryhmäisessä vaiheen 1/2 monikeskustutkimuksessa (X2101-tutkimus ja A2201-tutkimus).

X2101-tutkimuksessa yhteensä 246 potilasta, joilla oli ALK-positiivinen ei-pienisoluinen keuhkosyöpä, sai 750 mg seritinibiannoksia paastotilassa kerran päivässä: 163 oli saanut aiemmin ALK:n estäjää ja 83 ei. Niiden 163 ALK-positiivisen, ei-pienisoluista keuhkosyöpää sairastavien potilaiden mediaani-ikä, jotka olivat aiemmin saaneet ALK:n estäjähoitoa, oli 52 vuotta (vaihteluväli: 24 - 80 vuotta). 86,5 % oli alle 65-vuotiaita ja 54 % oli naisia. Pääosa potilaista olivat kaukaasialaista (66,3 %) tai aasialaista (28,8 %) alkuperää. 93,3 %:lla oli adenokarsinoma ja 96,9 % ei ollut koskaan tupakoinut tai oli lopettanut tupakointinsa jo aiemmin. Kaikki potilaat olivat saaneet ainakin yhden hoidon ennen tuloaan tähän tutkimukseen, ja 84,0 % oli saanut kahden tai useamman hoidon ennen tutkimukseen mukaan tuloa.

A2201-tutkimukseen osallistui 140 potilasta, jotka olivat saaneet aiemmin 1–3 linjaa solunsalpaajahoitoa ja sen jälkeen kritsotiniä ja joilla tauti oli edennyt kritsotinihoidon aikana. Potilaiden mediaani-ikä oli 51 vuotta (vaihteluväli: 29 - 80 vuotta), 87,1 % potilaista oli alle 65-vuotiaita ja 50,0 % oli naisia. Pääosa potilaista olivat kaukaasialaista (60,0 %) tai aasialaista (37,9 %) alkuperää. 92,1 % potilaista sairasti adenokarsinomia.

Taulukossa 6 on yhteenveto molempien tutkimusten tärkeimmistä tehotiedoista. Tutkimuksesta A2201 esitetään lopulliset kokonaisloonjäämistiedot (OS). Tutkimuksen X2101 kokonaisloonjäämistiedot eivät olleet vielä selvillä analyysin suorittamisen aikaan.

Taulukko 6 ALK-positiivinen, pitkälle edennyt ei-pienisoluinen keuhkosyöpä - yleiskuva X2101- ja A2201-tutkimusten tehotuloksista

	X2101-tutkimus seritinibi 750 mg n = 163	A2201-tutkimus seritinibi 750 mg n = 140
Seurannan kesto	10,2	14,1
Mediaani (kk) (minimi–maksimi)	(0,1–24,1)	(0,1–35,5)
Kokonaisvasteen saavuttaneet		
Tutkija (95 % lv)	56,4% (48,5, 64,2)	40,7 % (32,5, 49,3)
BIRC (95 % lv)	46,0 % (38,2, 54,0)	35,7 % (27,8, 44,2)
Vasteen kesto*		
Tutkija (kk, 95 % lv)	8,3 (6,8, 9,7)	10,6 (7,4, 14,7)
BIRC (kk, 95 % lv)	8,8 (6,0, 13,1)	12,9 (9,3, 18,4)
Etenemisvapaa elossaolo		
Tutkija (kk, 95 % lv)	6,9 (5,6, 8,7)	5,8 (5,4, 7,6)
BIRC (kk, 95 % lv)	7,0 (5,7, 8,7)	7,4 (5,6, 10,9)
Kokonaiselossaolo (kk, 95 % lv)	16,7 (14,8, ei arvioitavissa)	15,6 (13,6, 24,2)
X2101-tutkimus: Vasteet arvioitiin RECIST 1.0 -kriteerien perusteella		
A2201-tutkimus: Vasteet arvioitiin RECIST 1.1 -kriteerien perusteella		
*Koskee vain potilaita, joilla vahvistettiin täydellinen tai osittainen vaste		

Aivometastaaseja havaittiin X2101-tutkimuksessa 60,1 %:lla potilaista ja A2201-tutkimuksessa 71,4 %:lla. Yhteenvedot (BIRC:in suorittamasta arvioinnista) aivometastaaseja lähtötilanteessa omaavien potilaiden kokonaisvasteista, vasteiden kestosta ja etenemisvapaasta elossaolosta olivat linjassa näiden tutkimusten kokonaispopulaatioissa raportoitujen tulosten kanssa.

Muu histologia kuin adenokarsinooma

Tietoa on rajallisesti potilaista, joiden ALK-positiivisen ei-pienisoluisen keuhkosityövän histologia on muu kuin adenokarsinooma.

Läkkäät henkilöt

Läkkäiden potilaiden osalta on olemassa vain rajalliset tehoa koskevat tiedot. Yli 85-vuotiaiden potilaiden hoidon tehoa koskevia tietoja ei ole lainkaan.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset seritinibin käytöstä keuhkosityövän (pienisoluisen ja ei-pienisoluisen keuhkosityöpä) hoidossa kaikissa pediatriassa potilasryhmissä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Suun kautta otetun seritinibikerta-annoksen jälkeiset huippupitoisuudet plasmassa (C_{max}) saavutetaan potilailla noin 4–6 tunnin kuluttua. Suun kautta otetusta lääkkeestä imeytyi arviolta $\geq 25\%$. Arvio perustuu metaboliittien prosentiosuuksiin ulosteessa. Seritinibin absoluuttista biologista hyötyosuutta ei ole määritetty.

Seritinibin systeeminen altistus suureni, kun lääke annettiin ruokailun yhteydessä. Seritinibin AUC_{inf} -arvo terveillä tutkittavilla 500 mg seritinibikerta-annoksen jälkeen oli noin 58 % suurempi vähärasvaisen aterian (sisälsi noin 330 kilokaloria ja 9 grammaa rasvaa) yhteydessä annettuna ja 73 % suurempi runsasrasvaisen aterian (sisälsi noin 1000 kilokaloria ja 58 grammaa rasvaa) yhteydessä annettuna (C_{max} vastaavasti noin 43 % ja 41 % suurempi), verrattuna paastotilaan.

Annoksen optimointitutkimuksessa A2112 (ASCEND-8) verrattiin potilaiden päivittäistä ruoan (noin 100–500 kilokaloria ja 1,5–15 grammaa rasvaa) kanssa otettua seritinibin 450 mg tai 600 mg annosta ja päivittäistä paastotilassa otettua 750 mg annosta (alkuperäinen hyväksyty annos ja tilanne ruokailuun nähden). Systeemisessä vakaan tilan altistuksessa ruoan kanssa otetun 450 mg seritinibiannoksen ryhmässä ($N = 36$) ei ollut kliinisesti merkitsevää eroa verrattuna paastotilassa otetun 750 mg annoksen ryhmään ($N = 31$). Vakaan tilan AUC -arvo ja C_{max} -arvo nousivat vain vähän, AUC -arvo nousi 4 % (90 % lv: -13 %–24 %) ja C_{max} -arvo nousi 3 % (90 % lv: -14 %–22 %). Ruoan kanssa otetun 600 mg seritinibiannoksen ryhmässä ($N = 30$) taas vakaan tilan AUC -arvo nousi 24 % (90 % lv: 3 %–49 %) ja C_{max} -arvo 25 % (90 % lv: 4 %–49 %) verrattuna paastotilassa otetun 750 mg annoksen ryhmään. Suurin suositeltu seritinibiannos on 450 mg suun kautta kerran päivässä ruoan kanssa otettuna (ks. kohta 4.2).

Kun potilaille annettiin kerta-annos seritinibiä suun kautta, C_{max} - ja AUC_{last} -arvoina esitetty seritinibialtistus plasmassa suureni suhteessa annokseen 50–750 mg annosalueella paastotilassa. Päinvastoin kuin kerta-annostelun yhteydessä toistuvan päivittäisen annostelun jälkeen pitoisuus ennen annosta (C_{min}) näytti suurenevan annosvasteisuutta enemmän.

Jakautuminen

Seritinibi sitoutuu ihmisellä plasman proteiineihin *in vitro* noin 97-prosenttisesti pitoisuuksista riippumattomasti (50–10 000 ng/ml). Seritinibi jakautuu lievästi enemmän punasoluihin kuin plasmaan. Veren ja plasman suhde on 1,35 *in vitro*. *In vitro* -tutkimukset viittaavat siihen, että seritinibi on P-glykoproteiinin (P-gp) substraatti, mutta ei rintasyöpäresistenssiproteiinin (BCRP) eikä moniresistenssiproteiini 2:n (MRP2). Seritinibin näennäinen passiivinen läpäisevyys *in vitro* oli vähäistä.

Rotilla seritinibi läpäisee ehjän veri-aivoesteen, ja aivojen ja veren altistuksen (AUC_{inf}) suhde on noin 15 %. Aivojen ja veren altistuksen suhteesta ihmisellä ei ole tietoja.

Biotransformaatio

In vitro -tutkimukset osoittivat, että CYP3A on tärkein seritinibin metaboliseen puhdistumaan osallistuva entsyymi.

Kun suun kautta paastotilassa annettiin 750 mg radioaktiivinen seritinibikerta-annos, seritinibi oli tärkein verenkierrassa havaittava komponentti ihmisen plasmassa. Plasmassa havaittiin yhteensä 11 metaboliittia pieninä pitoisuuksina. Kunkin metaboliitin osuus radioaktiivisesta AUC:stä oli keskimäärin $\leq 2,3$ %. Terveillä tutkittavilla tunnistetut tärkeimmät biotransformaatioreitit olivat mono-oksigenaatio, O-dealkylaatio ja N-formylaatio. Ensimmäisiin biotransformaatiotuotteisiin liittyviä toissijaisia biotransformaatioreittejä olivat glukuronidaatio ja dehydrogenaatio. Myös tioliryhmän lisäys O-dealkyloituneeseen seritinibiin havaittiin.

Eliminaatio

Suun kautta paastotilassa annettujen seritinibikerta-annosten jälkeen seritinibin näennäisen terminaalisen puoliintumisajan geometrinen keskiarvo ($T_{1/2}$) plasmassa oli 31–41 tuntia potilailla, joilla annosalue oli 400–750 mg. Kun seritinibiä annetaan päivittäin suun kautta, vakaa tila saavutetaan noin 15 päivän kuluessa ja se pysyy vakaana tämän jälkeen. Kumuloitumissuhteen geometrinen keskiarvo on 6,2 kolmen viikon päivittäisen annon jälkeen. Seritinibin näennäisen puhdistuman geometrinen keskiarvo oli pienempi vakaassa tilassa (33,2 litraa/tunti), kun valmistetta annettiin suun kautta 750 mg vuorokaudessa, verrattuna suun kautta annettuun 750 mg kerta-annokseen (88,5 litraa/tunti). Tämä viittaa siihen, että seritinibin farmakokinetiikka ei ole lineaarinen ajan suhteen.

Seritinibi ja sen metaboliitit erittyvät pääasiallisesti ulosteeseen. Muuttumattoman seritinibin osuus ulosteeseen erittyneestä määrästä on keskimäärin 68 % suun kautta annetusta annoksesta. Vain 1,3 % suun kautta annetusta annoksesta erittyy virtsaan.

Erityisryhmät

Maksan vajaatoiminta

Maksan vajaatoiminnan vaikutusta seritinibikerta-annoksen (750 mg paastotilassa) farmakokinetiikkaan arvioitiin tutkittavilla, joilla oli lievä (Child-Pugh A-luokka; N = 8), keskivaikea (Child-Pugh B-luokka; N = 7) tai vaikea (Child-Pugh C-luokka; N = 7) maksan vajaatoiminta ja 8 terveellä tutkittavalla, joiden maksan toiminta oli normaalia. Seritinibin AUC_{inf} -arvon geometrinen keskiarvo ja sitoutumaton AUC_{inf} -arvo nousivat lievää maksan vajaatoimintaa sairastavilla tutkittavilla 18 % ja 35 %, ja keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla tutkittavilla 2 % ja 22 % verrattuna tutkittaviin, joiden maksan toiminta oli normaalia.

Seritinibin AUC_{inf} -arvon geometrinen keskiarvo ja sitoutumaton AUC_{inf} -arvo nousivat vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla tutkittavilla 66 % ja 108 % verrattuna tutkittaviin, joiden maksan toiminta oli normaalia (ks. kohta 4.2). Nimenomaan vakaan tilan farmakokinetiikan selvittämiseen tarkoitettua tutkimusta ei ole suoritettu maksan vajaatoimintapotilailla.

Munuaisten vajaatoiminta

Nimenomaan farmakokinetiikan selvittämiseen tarkoitettua tutkimusta ei ole suoritettu munuaisten vajaatoimintapotilailla. Saatavilla olevien tietojen perusteella munuaisten kautta tapahtuva seritinibin eliminaatio on mitättömän vähäistä (1,3 % suun kautta annetusta kerta-annoksesta).

Seritinibialtistukset olivat samaa luokkaa lievää ja keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ja potilailla, joiden munuaistoiminta oli normaali. Tulokset perustuvat populaatiofarmakokinetiikan analyysiin, joka tehtiin 345:llä lievää munuaisten vajaatoimintaa sairastavalla potilaalla (kreatiniinipuhdistuma 60–< 90 ml/min), 82:lla keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavalla potilaalla (kreatiniinipuhdistuma 30–< 60 ml/min) ja 546 potilaalla, joiden munuaistoiminta oli normaali (\geq 90 ml/min). Tämä viittaa siihen, että annosta ei tarvitse muuttaa, jos potilaalla on lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta. Kliinisiin seritinibitutkimuksiin ei otettu mukaan potilaita, joilla oli vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min) (ks. kohta 4.2).

Iän, sukupuolen ja etnisen taustan vaikutus

Populaatiofarmakokinetiikan analyysit osoittivat, että iällä, sukupuolella ja etnisellä taustalla ei ollut kliinisesti merkityksellistä vaikutusta seritinibialtistukseen.

Sydämen elektrofysiologia

Seritinibin mahdollista vaikutusta QT-ajan pitenemiseen arvioitiin seitsemässä kliinisessä seritinibitutkimuksessa. Toistuvat EKG-tutkimukset tehtiin kerta-annoksen jälkeen ja vakaassa tilassa, minkä avulla arvioitiin seritinibin vaikutusta QT-aikaan 925 potilaalla, jotka saivat seritinibihoitoa 750 mg kerran päivässä paastotilassa otettuna. EKG-tietojen kategorisessa poikkeavien havaintojen analyysissä 12 potilaalla (1,3 %) todettiin uusi > 500 msek QTc-arvo. QTc-aika piteni lähtötilanteesta > 60 msek 58 potilaalla (6,3 %). A2301-tutkimuksen keskimääräisten vakaan tilan pitoisuuksien QTc-tietojen keskitetty tendenssianalyysi osoitti, että kaksipuolisen 90 % luottamusvälin yläraja QTc-ajan pitenemiselle lähtötasosta oli 15,3 ms paastotilassa otetuilla 750 mg:n seritinibiannoksilla. Farmakokinetiikan analyysi viittasi siihen, että seritinibi pidentää QTc-aikaa pitoisuusriippuvaisesti (ks. kohta 4.4).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta koskevat tutkimukset osoittivat, että seritinibi ei todennäköisesti häiritse hengityselinten ja keskushermoston vitaalitoimintoja. *In vitro* -tiedot osoittavat, että IC50 seritinibin hERG-kaliumkanavaa estävälle vaikutukselle oli 0,4 mikromoolia. *In vivo* -telemetriatutkimuksessa apinoilla QT-aika piteni hieman 1 eläimellä 4:stä suurimman seritinibiannoksen jälkeen. QT-aika ei pidentynyt eikä EKG-poikkeamia havaittu EKG-tutkimuksissa apinoilla seritinibin 4 tai 13 viikon annon jälkeen.

TK6-solujen mikrotumatesti oli positiivinen. Muissa seritinibin *in vitro*- ja *in vivo* -geenitoksisuustutkimuksissa ei havaittu merkkejä mutageenisuudesta eikä klastogeenisuudesta. Näin ollen geenitoksisuuden riski ei ole ihmisillä todennäköinen.

Seritinibin karsinogeenisuutta ei ole tutkittu.

Lisääntymistoksisuustutkimukset (alkion- ja sikiönkehitystä koskevat tutkimukset) tiineillä rotilla ja kaneilla eivät osoittaneet sikiötoksisuutta eivätkä teratogeenisuutta, kun seritinibiä annettiin organogeneesin aikana. Altistus emon plasmassa oli kuitenkin pienempi kuin ihmisille tarkoitettujen suositusannosten aiheuttama altistus. Seritinibin mahdollisia vaikutuksia hedelmällisyyteen ei ole tutkittu muodollisissa ei-kliinisissä tutkimuksissa.

Rotilla ja apinoilla seritinibiin liittyvä tärkein toksisuus oli maksanulkoisten sappitiehyiden tulehdus, johon liittyi ääreisveren neutrofiilarvojen suurenemista. Maksanulkoisten tiehyiden sekasoluinen/neutrofiilinen tulehdus ulottui haimaan ja/tai pohjukaissuoleen suurempia annoksia käytettäessä. Molemmilla lajeilla havaittiin maha-suolikanavan toksisuutta, jonka tyyppioireita olivat painonlasku, ruoankulutuksen väheneminen, oksentelu (apina), ripuli ja suuria annoksia käytettäessä histopatologiset leesiot, mm. eroosio, limakalvotulehdus ja vaahtosolut pohjukaissuolen kryptoissa ja limakalvonalaiskerroksessa. Maksavaikutuksia esiintyi myös molemmilla lajeilla. Niitä ilmeni altistuksilla, jotka suunnilleen vastasivat ihmisille tarkoitetuilla suositusannoksilla saavutettavissa olevaa kliinistä altistustasoa. Näitä olivat mm. maksan transaminaasiarvojen lievä kohoaminen muutamalla eläimellä ja maksansisäisten sappitiehyiden epiteelin vakuolisaatio. Alveolien vaahtosoluja (vahvistettu fosfolipidoosi) havaittiin keuhkoissa rotilla mutta ei apinoilla, ja rottien ja apinoiden imusolmukkeissa havaittiin makrofagikertymiä. Kohde-elinvaikutukset korjautuivat osittain tai täysin.

Kilpirauhasvaikutuksia havaittiin sekä rotilla (tyreotropiinipitoisuuksien ja trijodotyroniinin/tyroksiini T3/T4 -pitoisuuksien lievät nousut ilman vastaavia mikroskooppisia muutoksia) että apinoilla (kolloidin ehtyminen urosapinoilla 4 viikkoa kestäneessä tutkimuksessa ja yhdellä suurta annosta saaneella apinalla diffuusi follikulaarisolujen hyperplasia sekä tyreotropiinipitoisuuden nousu 13 viikkoa kestäneessä tutkimuksessa). Koska nämä ei-kliiniset muutokset olivat lieviä, vaihtelevia ja epäjohtonmukaisia, yhteys eläimillä havaittujen kilpirauhasmuutosten ja seritinibin käytön välillä on epäselvä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kapselin sisältö

Selluloosa, mikrokiteinen
Hydroksiopropyyliselluloosa, matalasubstituutioasteinen
Natriumtärkkelysglykolaatti (tyyppi A)
Magnesiumstearaatti
Piidioksidi, kolloidinen, vedetön

Kapselin kuori

Liivate
Indigotiini (E132)
Titaanidioksidi (E171)

Painomuste

Shellakkakiille (valkaistu, vahaton) 45 %
Musta rautaoksidi (E172)
Propyleeniglykoli
Ammoniumhydroksidi 28 %

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

PVC/PCTFE (polyvinyylidikloridi/polyklooritrifluorieteeni) /alumiiniläpipainopakkaus, joka sisältää 10 kovaa kapselia.

Pakkaus sisältää 40, 90 tai 150 (kolme 50 kapselin pakkausta) kovaa kapselia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

EU/1/15/999/001-003

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 6. toukokuuta 2015
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 22. maaliskuuta 2017

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Zykadia 150 mg kalvopäällysteinen tabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 150 mg seritinibiä.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen (tabletti)

Vaaleansininen, pyöreä, kaksoiskupera, viistoreunainen, jakourteeton kalvopäällysteinen tabletti, jossa toisella puolella kaiverrus ”NVR” ja toisella puolella kaiverrus ”ZY1”. Lämpimittana noin 9,1 mm.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Zykadia-monoterapia on tarkoitettu ensilinjan hoidoksi aikuispotilaille, joilla on anaplastinen lymfoomakinaasi (ALK) -positiivinen pitkälle edennyt ei-pienisolainen keuhkosityöpä.

Zykadia-monoterapia on tarkoitettu aikuispotilaille, joilla on anaplastinen lymfoomakinaasi (ALK) -positiivinen pitkälle edennyt ei-pienisolainen keuhkosityöpä, jota on aiemmin hoidettu kritsotiniibillä.

4.2 Annostus ja antotapa

Seritinibihoidon saa aloittaa ja sitä saa valvoa lääkäri, joka on perehtynyt syövän lääkehoitoon.

ALK-määrittäminen

ALK-positiivista ei-pienisoluista keuhkosityöpää sairastavien potilaiden valinta edellyttää tarkkaa ja validoitua ALK-määrittäystä (ks. kohta 5.1).

ALK-positiivinen ei-pienisolainen keuhkosityöpästatus on todennettava ennen seritinibihoidon aloittamista. ALK-positiivisen ei-pienisolaisen keuhkosityövän arviointi on suoritettava laboratorioissa, joissa käytetään asiaankuuluvaa spesifistä tekniikkaa.

Annostus

Suosittelun annos on 450 mg seritinibiä suun kautta kerran vuorokaudessa ruoan kanssa, samaan aikaan joka päivä.

Suurin suositeltu annos ruoan kanssa on 450 mg suun kautta kerran vuorokaudessa. Hoitoa on jatkettava niin pitkään kuin siitä havaitaan olevan kliinistä hyötyä.

Jos annos jää väliin, potilaan tulee ottaa unohtunut annos, paitsi jos seuraavaan annokseen on vähemmän kuin 12 tuntia.

Jos potilas oksentaa hoidon aikana, ei hänen pidä ottaa ylimääräistä annosta. Potilaan tulee jatkaa hoitoa seuraavalla aikataulun mukaisella annoksella.

Seritinibihoito on lopetettava, jos potilas ei siedä 150 mg:n vuorokausiannosta ruoan kanssa otettuna.

Annoksen muuttaminen haittavaikutusten vuoksi

Seritinibihoiton väliaikainen keskeyttäminen ja/tai annoksen pienentäminen saattaa olla tarpeen yksilöllisen turvallisuuden ja siedettävyyden perusteella. Jos annoksen pienentäminen on tarpeellista sellaisen haittavaikutuksen takia, jota ei ole listattu taulukossa 1, annosta on pienennettävä asteittain 150 mg vuorokaudessa. Haittavaikutusten varhaista tunnistamista ja hoitoa tavanomaisin elintoimintoja tukevin menetelmin on harkittava.

Seritinibihoitoa 450 mg annoksella ruoan kanssa otettuna saaneista potilaista 24,1 %:lla jouduttiin annosta pienentämään haittatapahtuman vuoksi ainakin yhden kerran. Hoito jouduttiin keskeyttämään haittatapahtuman vuoksi ainakin yhden kerran 55,6 %:lla potilaista. Mediaaniaika ensimmäiseen annoksen pienentämiseen oli 9,7 viikkoa.

Taulukossa 1 on yhteenveto seritinibihoiton keskeyttämisestä, annoksen pienentämisestä ja hoidon lopettamisesta koskevista suosituksista valikoitujen haittavaikutusten hoidossa.

Taulukko 2 Seritinibiannoksen muuttaminen ja haittavaikutusten hoitoa koskevat suositukset

Kriteerit	Seritinibin annostelu
Vaikea tai sietämätön pahoinvointi, oksentelu tai ripuli optimaalisesta oksentelusta hillitsevästä tai ripulia vähentävästä hoidosta huolimatta	Seritinibihoito tauotetaan, kunnes tila on kohentunut, minkä jälkeen seritinibihoito aloitetaan uudelleen 150 mg pienemmällä annoksella.
ALAT- tai ASAT-arvon kohoaminen > 5 x ULN (viitealueen yläraja) ja samanaikaisesti kokonaisbilirubiini ≤ 2 x ULN	Seritinibihoito tauotetaan, kunnes ALAT/ASAT - arvot ovat palautuneet lähtötasolle tai tasolle ≤ 3 x ULN, minkä jälkeen hoito aloitetaan uudelleen 150 mg pienemmällä annoksella.
ALAT- tai ASAT-arvon kohoaminen > 3 x ULN ja samanaikainen kokonaisbilirubiiniarvon kohoaminen > 2 x ULN (ei kolestaasia eikä hemolyyysiä)	Seritinibihoito lopetetaan pysyvästi.
Minkä tahansa asteinen hoitoon liittyvä interstitiaalinen keuhkosairaus/pneumoniitti	Seritinibihoito lopetetaan pysyvästi.
Syketaajuuden suhteen korjattu QT-aika (QTc) > 500 msec vähintään 2 erillisessä EKG:ssä	Seritinibihoito tauotetaan, kunnes arvo on palautunut lähtötasolle tai QTc-aika on ≤ 480 msec. Elektrolyytit tarkastetaan ja korjataan tarvittaessa, minkä jälkeen hoito aloitetaan uudelleen 150 mg pienemmällä annoksella.
QTc > 500 msec tai > 60 msec muutos lähtötilanteesta ja kääntyvien kärkien takykardia tai polymorfinen kammiotakykardia tai vakavan rytmihäiriön oireita/löydöksiä	Seritinibihoito lopetetaan pysyvästi.

<p>Bradykardia^a (oireinen, mahdollisesti vaikea ja lääketieteellisesti merkittävä, lääketieteellinen toimenpide aiheellinen)</p>	<p>Seritinibihoito tauotetaan, kunnes bradykardia (aste ≤ 1) on oireeton tai syketiheys 60 lyöntiä/min tai enemmän.</p> <p>Arvioidaan samanaikaisesti käytettävät lääkevalmisteet, joiden tiedetään aiheuttavan bradykardiaa, sekä verenpainelääkkeet.</p> <p>Jos samanaikaisesti käytettävä, tilanteeseen vaikuttava lääkevalmiste tunnistetaan ja sen käyttö lopetetaan tai annosta muutetaan, seritinibihoito aloitetaan uudelleen edeltävällä annoksella, kun bradykardia on oireeton tai syketiheys 60 lyöntiä/min tai suurempi.</p> <p>Jos samanaikaisesti käytettävää, tilanteeseen vaikuttavaa lääkevalmistetta ei tunnisteta tai jos kyseisen lääkevalmisteen käyttöä ei lopeteta tai annosta ei muuteta, seritinibin käyttö aloitetaan uudelleen 150 mg pienemmällä annoksella, kun bradykardia on oireeton tai syketiheys 60 lyöntiä/min tai suurempi.</p>
<p>Bradykardia^a (henkeä uhkaavat seuraukset, kiireellinen toimenpide aiheellinen)</p>	<p>Seritinibihoito lopetetaan pysyvästi, jos samanaikaisesti käytettävää, tilanteeseen vaikuttavaa lääkevalmistetta ei tunnisteta.</p> <p>Jos samanaikaisesti käytettävä, tilanteeseen vaikuttava lääkevalmiste tunnistetaan ja sen käyttö lopetetaan tai annosta muutetaan, seritinibihoito aloitetaan uudelleen 150 mg pienemmällä annoksella, kun bradykardia on oireeton tai syketiheys 60 lyöntiä/min tai suurempi, ja potilasta seurataan tiiviisti^b.</p>
<p>Pitkittynyt hyperglykemia (yli 250 mg/dl) optimaalisesta hyperglykemiahoidosta huolimatta</p>	<p>Seritinibihoito tauotetaan, kunnes hyperglykemia on saatu riittävästi hallintaan, minkä jälkeen seritinibihoito aloitetaan uudelleen 150 mg pienemmällä annoksella.</p> <p>Jos glukoositasapainoa ei saada riittävästi hallintaan optimaalisella lääketieteellisellä hoidolla, seritinibihoito lopetetaan pysyvästi.</p>
<p>Lipaasi- tai amylaasiarvojen kohoaminen asteeseen ≥ 3</p>	<p>Seritinibihoito tauotetaan, kunnes lipaasi- tai amylaasiarvot palautuvat asteeseen ≤ 1, minkä jälkeen hoito aloitetaan uudelleen 150 mg pienemmällä annoksella.</p>
<p>^a Syketiheys alle 60 lyöntiä/min ^b Lopetetaan pysyvästi, jos vaiva uusiutuu.</p>	

Voimakkaat CYP3A:n estäjät

Samanaikaista voimakkaiden CYP3A:n estäjien käyttöä on vältettävä (ks. kohta 4.5). Jos samanaikaista hoitoa voimakkaalla CYP3A:n estäjällä pidetään välttämättömänä, on seritinibiannosta pienennettävä noin kolmanneksen verran (annosta ei kliinisesti vahvistettu) (pyöristettynä lähimpään 150 mg:n vahvuudella toteutettavissa olevaan annokseen). Potilaita on seurattava huolellisesti käytön turvallisuuden kannalta.

Jos pitkään jatkuvaa samanaikaista hoitoa voimakkaalla CYP3A:n estäjällä pidetään tarpeellisena ja potilas sietää pienennettyä annosta hyvin, voidaan annosta mahdollisen alihoidon välttämiseksi lähteä suurentamaan uudestaan huolellisen käytön turvallisuuteen liittyvän seurannan kera.

Voimakkaan CYP3A:n estäjän käytön lopettamisen jälkeen on siirryttävä takaisin käyttämään sitä seritinibiannosta, jota käytettiin ennen voimakkaan CYP3A:n estäjän käytön aloittamista.

CYP3A:n substraatit

Kun seritinibiä annetaan samanaikaisesti muiden lääkevalmisteiden kanssa, on tutustuttava toisen lääkevalmisteen valmisteyhteenvedon suosituksiin CYP3A4:n estäjien samanaikaisesta käytöstä.

Mikäli mahdollista, on vältettävä seritinibin käyttöä yhdessä pääasiassa CYP3A:n välityksellä metaboloituvien substraattien kanssa ja niiden CYP3A:n substraattien kanssa, joilla tiedetään olevan kapea terapeutinen leveys (esim. alfutsosiini, amiodaroni, sisapridi, siklosporiini, dihydroergotamiini, ergotamiini, fentanyl, pimotsidi, ketiapiini, kinidiini, lovastatiini, simvastatiini, sildenafili, midatsolaami, triatsolaami, takrolimuusi, alfentaniili ja sirolimuusi), ja näiden valmisteiden sijasta on käytettävä muita lääkevalmisteita, jotka eivät ole yhtä herkkiä CYP3A4-toiminnan estolle. Mikäli samanaikainen käyttö on välttämätöntä, on harkittava samanaikaisesti käytettävän, terapeuttilta leveydeltään kapean CYP3A:n substraattivalmisteen annoksen pienentämistä.

Erityispotilasryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Nimenomaan farmakokinetiikan selvittämiseen tarkoitettua tutkimusta ei ole suoritettu munuaisten vajaatoimintapotilailla. Saatavilla olevien tietojen perusteella munuaisten kautta tapahtuva seritinibin eliminaatio on kuitenkin mitättömän vähäistä. Tästä syystä annosta ei tarvitse muuttaa, jos potilaalla on lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta. Varovaisuutta on noudatettava, jos potilaalla on vaikea munuaisten vajaatoiminta, sillä seritinibistä ei ole kokemusta tässä populaatiossa (ks. kohta 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Saatavilla olevien tietojen perusteella seritinibi eliminoituu pääasiassa maksan kautta. Erityistä varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa potilaita, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta. Tällöin annosta pienennetään noin kolmannes ja pyöristetään lähimpään 150 mg annoksen monikertaan (ks. kohdat 4.4 ja 5.2). Annosmuutoksiin ei ole tarvetta lievää tai keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidossa.

Iäkkäät potilaat (≥ 65-vuotiaat)

Rajalliset tiedot seritinibin turvallisuudesta ja tehosta 65-vuotiailla ja sitä vanhemmilla potilailla eivät anna viitteitä siitä, että annoksen muuttaminen olisi tarpeen iäkkäillä potilailla (ks. kohta 5.2). Yli 85-vuotiaita potilaita koskevia tietoja ei ole saatavilla.

Pediatriset potilaat

Seritinibin turvallisuutta ja tehoa lasten ja enintään 18 vuoden ikäisten nuorten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Seritinibi on tarkoitettu otettavaksi suun kautta. Tabletit otetaan suun kautta kerran vuorokaudessa ruoan kanssa, samaan aikaan joka päivä. On tärkeää ottaa seritinibi ruoan kanssa, jotta tarkoituksenmukainen altistus saavutetaan. Ruoka voi vaihdella kevyestä kokonaiseen ateriaan (ks. kohta 5.2). Tabletit niellään kokonaisina veden kera. Niitä ei saa pureskella eikä murskata.

Jos potilaalle ilmaantuu sairaus, jonka vuoksi hän ei voi ottaa seritinibiä ruoan kanssa, katso neuvoja kohdasta 4.5.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Maksatoksisuus

Kliinisissä tutkimuksissa maksatoksisuutta esiintyi 1,1 %:lla seritinibiä saaneista potilaista. ALAT-arvon kohoamista asteeseen 3 tai 4 havaittiin 25 %:lla potilaista. Valtaosa tapauksista pystyttiin hoitamaan keskeyttämällä hoito ja/tai pienentämällä annosta. Harva tapahtuma vaati hoidon lopettamista.

Potilaita on seurattava maksan laboratoriotestien avulla (mukaan lukien ALAT, ASAT ja kokonaisbilirubiini) ennen hoidon aloittamista, kahden viikon välein ensimmäisten kolmen hoitokuukauden aikana ja kuukausittain sen jälkeen. Jos potilaan transaminaasiarvot kohoavat, maksan transaminaasi- ja kokonaisbilirubiiniarvoja on seurattava tiiviimmin kliinisen tarpeen mukaan (ks. kohdat 4.2 ja 4.8). Erityistä varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa potilaita, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta. Tällöin annosta muutetaan (ks. kohta 4.2). Vähäiset näiden potilaiden hoitoa koskevat kokemukset osoittivat, että perustilanne (hepaattinen enkefalopatia) paheni 2 potilaalla 10:stä, jotka saivat seritinibiä 750 mg kerta-annoksina paastotilassa (ks. kohdat 4.2, 4.8 ja 5.2). Tutkimushoidon lisäksi muutkin tekijät saattoivat vaikuttaa havaittuihin hepaattinen enkefalopatia - tapahtumiin, mutta tutkimushoidon yhteyttä tapahtumiin ei kuitenkaan voida kokonaan poissulkea. Annosmuutoksiin ei ole tarvetta lievää tai keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidossa (ks. kohta 4.2).

Interstitiaalinen keuhkosairaus/pneumoniitti

Kliinisissä tutkimuksissa on havaittu vaikeaa, henkeä uhkaavaa tai kuolemaan johtanutta interstitiaalista keuhkosairautta/pneumoniittia seritinibiä saaneilla potilailla. Useimmat vakavat/henkeä uhkaavat tapaukset lievittyivät tai korjautuivat, kun hoito keskeytettiin.

Potilaita on seurattava interstitiaaliseen keuhkosairauteen/pneumoniittiin viittaavien keuhko-oireiden varalta. Muut mahdolliset interstitiaalisen keuhkosairauden/pneumoniitin aiheuttajat on suljettava pois, ja seritinibihoito on lopetettava pysyvästi, jos potilaalla todetaan minkä tahansa asteinen hoitoon liittyvä interstitiaalinen keuhkosairaus/pneumoniitti (ks. kohdat 4.2 ja 4.8).

QT-ajan piteneminen

Kliinisissä tutkimuksissa on havaittu QTc-ajan pidentymistä seritinibiä saaneilla potilailla (ks. kohdat 4.8 ja 5.2), mikä saattaa suurentaa kammioperäisten takyarytmioiden (esim. kääntyvien kärkien takykardian) tai äkkikuoleman riskiä.

Seritinibin käyttöä on vältettävä, jos potilaalla on synnynnäinen pitkän QT-ajan oireyhtymä. Seritinibin edut ja sen käyttöön mahdollisesti liittyvät riskit on arvioitava ennen hoidon aloittamista potilaille, joilla on jo ennestään bradykardia (sydämen syketiheys alle 60 lyöntiä minuutissa), potilaille, joiden QTc-aika on joskus aiemmin pidentynyt tai joilla on taipumusta QTc-ajan pitenemiseen, potilaille, jotka käyttävät jotakin rytmihäiriölääkettä tai muuta QT-väliä tunnetusti pidentävää lääkettä, sekä potilaille, joilla on jokin merkittävä sydänsairaus ja/tai elektrolyyttihäiriö. Säännöllinen EKG-seuranta ja säännöllinen elektrolyyttiarvojen (esim. kalium) seuranta on suositeltavaa näillä potilailla. Jos oksentelua, ripulia, nestehukkaa tai munuaisten vajaatoimintaa ilmenee, elektrolyyttiarvot on korjattava kliinisen tarpeen mukaan. Seritinibihoito on lopetettava pysyvästi, jos potilaan QTc-aika on > 500 msek tai muuttuu > 60 msek lähtötilanteesta ja potilaalla on kääntyvien kärkien takykardia tai polymorfinen kammiotakykardia tai vakavan rytmihäiriön oireita/löydöksiä. Seritinibihoito on tauotettava, jos potilaan QTc-aika on > 500 msek vähintään kahdessa eri EKG-mittauksessa, kunnes arvo on palautunut lähtötasolle tai QTc on ≤ 480 msek, minkä jälkeen hoito aloitetaan uudelleen 150 mg pienemmällä annoksella (ks. kohdat 4.2, 4.8 ja 5.2).

Bradykardia

Kliinisissä tutkimuksissa oireetonta bradykardiaa (sydämen syketiheys alle 60 lyöntiä minuutissa) on havaittu 21:llä seritinibiä saaneella potilaalla 925:stä (2,3 %).

Seritinibin käyttöä yhdessä muiden tunnetusti bradykardiaa aiheuttavien lääkeaineiden (esim. beetasalpaajien, dihydropyridiiniiniryhmään kuulumattomien kalsiumkanavan salpaajien, klonidiinin ja digoksiinin) kanssa on vältettävä mahdollisuuksien mukaan. Syketiheyttä ja verenpainetta on seurattava säännöllisesti. Jos potilaalla on oireinen, henkeä uhkaamaton bradykardia, seritinibihoito on tauotettava, kunnes bradykardia on oireeton tai syketiheys 60 lyöntiä/min tai suurempi, samanaikaisesti käytettävien lääkevalmisteiden käyttö on arvioitava ja seritinibiannosta on muutettava tarvittaessa. Jos potilaalla on henkeä uhkaava bradykardia, seritinibihoito on lopetettava pysyvästi, jos samanaikaisesti käytettävää, tilanteeseen vaikuttavaa lääkevalmistetta ei tunnisteta. Jos ilmiö kuitenkin liittyy samanaikaisesti käytettävään lääkevalmisteeseen, jonka tiedetään aiheuttavan bradykardiaa tai hypotensiota, seritinibihoito on tauotettava, kunnes bradykardia on oireeton tai syketiheys 60 lyöntiä/min tai suurempi. Jos samanaikaisesti käytettävän lääkevalmisteen annosta voidaan muuttaa tai anto lopettaa, seritinibihoito on aloitettava uudelleen 150 mg pienemmällä annoksella, kun bradykardia on oireeton tai syketiheys 60 lyöntiä/min tai suurempi, ja potilasta on seurattava tiiviisti (ks. kohdat 4.2 ja 4.8).

Maha-suolikanavan haittavaikutukset

Annoksen optimointitutkimuksessa ripulia, pahoinvointia tai oksentelua ilmaantui 76,9 %:lle 108 potilaasta, jotka saivat seritinibihoitoa suositellulla 450 mg annoksella ruoan kanssa. Nämä olivat pääasiassa asteen 1 (52,8 %) ja asteen 2 (22,2 %) tapahtumia. Kahdelle potilaalle (1,9 %) ilmaantui yksi asteen 3 tapahtuma kullekin (ripuli ja oksentelu). Tutkimuslääke jouduttiin keskeyttämään yhdeksältä potilaalta (8,3 %) ripulin, pahoinvoinnin tai oksentelun vuoksi. Yhden potilaan (0,9 %) annosta oli muutettava oksentelun vuoksi. Samassa tutkimuksessa maha-suolikanavan haittavaikutusten esiintymistiheys oli suurempi ja haittavaikutukset olivat vaikeampiasteisia potilailla, jotka saivat seritinibihoitoa 750 mg annoksella paastotilassa (ripuli 80,0 %, pahoinvointi 60,0 %, oksentelu 65,5 %; 17,3 % ilmoitti asteen 3 tapahtuman), kuin potilailla, joita hoidettiin 450 mg annoksella ruoan kanssa (ripuli 59,3 %, pahoinvointi 42,6 %, oksentelu 38,0 %; 1,9 % ilmoitti asteen 3 tapahtuman).

Kyseisessä annoksen optimointitutkimuksessa 450 mg annosta ruoan kanssa käyttäneiden ryhmässä ja 750 mg annosta paastotilassa käyttäneiden ryhmässä yhdenkään potilaan seritinibihoitoa ei jouduttu lopettamaan ripulin, pahoinvoinnin tai oksentelun vuoksi (ks. kohta 4.8).

Potilaita on seurattava ja hoidettava tavanomaisella hoidolla, johon kuuluvat mm. ripulia vähentävät lääkkeet, oksentelua hillitsevät lääkkeet tai nesteytys, kliinisen tarpeen mukaan. Hoito on keskeytettävä ja annosta on pienennettävä tarvittaessa (ks. kohdat 4.2 ja 4.8). Jos hoidon aikana ilmenee oksentelua, potilaan ei pidä ottaa lisäannosta, vaan hoitoa on jatkettava seuraavan annoksen normaalina ottoajankohtana.

Hyperglykemia

Kliinisissä tutkimuksissa hyperglykemiaa (kaikkia asteita) on ilmoitettu alle 10 %:lla seritinibiä saaneista potilaista. Asteen 3–4 hyperglykemiaa ilmoitettiin 5,4 %:lla potilaista. Hyperglykemian riski oli suurempi potilailla, joilla oli diabetes ja/tai jotka käyttivät samanaikaisesti steroideja.

Potilaiden plasman paastoglukoosiarvoja on seurattava ennen seritinibihoidon aloittamista ja säännöllisesti sen jälkeen kliinisen tarpeen mukaan. Hyperglykemialääkkeiden käyttö on aloitettava tai optimoitava tarpeen mukaan (ks. kohdat 4.2 ja 4.8).

Lipaasi- ja/tai amylaasiarvojen kohoaminen

Lipaasi- ja/tai amylaasiarvojen kohoamista on esiintynyt kliinisissä tutkimuksissa seritinibillä hoidetuilla potilailla. Potilaiden lipaasi- ja amylaasiarvojen kohoamista on seurattava ennen seritinibihoidon aloittamista ja säännöllisesti sen jälkeen kliinisen tarpeen mukaan (ks. kohdat 4.2 ja 4.8). Haimatulehdus-tapauksia on ilmoitettu seritinibillä hoidetuilla potilailla (ks. kohta 4.8).

Natriumsisältö

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per kalvopäällysteinen tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Lääkeaineet, jotka saattavat suurentaa seritinibin pitoisuutta plasmassa

Voimakkaat CYP3A:n estäjät

Kun terveille tutkittaville annettiin 450 mg seritinibikerta-annos paastotilassa, ja samanaikaisesti voimakasta CYP3A:n/P-gp:n estäjää ketokonatsolia (200 mg kahdesti vuorokaudessa 14 päivän ajan), seritinibin AUC_{inf}-arvo suureni 2,9-kertaisesti ja C_{max}-arvo 1,2-kertaisesti verrattuna seritinibimonoterapiaan. Samanaikaisen ketokonatsolihoitoon (200 mg kahdesti vuorokaudessa 14 vuorokauden ajan) yhteydessä annettujen pienennettyjen seritinibiannosten vakaan tilan AUC:n ennustettiin simulaatioiden avulla olevan samanlainen seritinibimonoterapian vakaan tilan AUC:n kanssa. Voimakkaiden CYP3A:n estäjien samanaikaista käyttöä on vältettävä seritinibihoidon aikana. Jos seritinibin käyttöä yhdessä voimakkaiden CYP3A:n estäjien (kuten esim. ritonaviirin, sakinaviirin, telitromysiinin, ketokonatsolin, itrakonatsolin, vorikonatsolin, posakonatsolin ja nefatsodonin) kanssa ei voida välttää, on seritinibiannosta pienennettävä noin kolmanneksella ja pyöristettävä näin saatu luku lähimpään 150 mg:n vahvuudella toteutettavissa olevaan annokseen. Voimakkaan CYP3A:n estäjän käytön lopettamisen jälkeen on siirryttävä takaisin käyttämään sitä seritinibiannosta, jota käytettiin ennen voimakkaan CYP3A:n estäjän käytön aloittamista.

P-gp:n estäjät

In vitro -tietojen perusteella seritinibi on effluksikuljettaja P-glykoproteiinin (P-gp) substraatti. Jos seritinibiä annetaan yhdessä P-gp:tä estävien lääkevalmisteiden kanssa, seritinibipitoisuus todennäköisesti suurenee. Varovaisuutta on noudatettava, jos P-gp:n estäjiä käytetään samanaikaisesti, ja haittavaikutuksia on seurattava tarkasti.

Lääkeaineet, jotka saattavat pienentää seritinibin pitoisuutta plasmassa

Voimakkaat CYP3A:n ja P-gp:n indusorit

Kun terveille tutkittaville annettiin 750 mg seritinibikerta-annos paastotilassa, ja samanaikaisesti voimakasta CYP3A:n/P-gp:n indusoria rifampisiinia (600 mg/vrk 14 päivän ajan), seritinibin AUC_{inf}-arvo pieneni 70 % ja C_{max}-arvo 44 % verrattuna seritinibimonoterapiaan. Seritinibin käyttö yhdessä voimakkaiden CYP3A:n/P-gp:n indusorien kanssa pienentää seritinibin pitoisuutta plasmassa. Voimakkaiden CYP3A:n indusorien samanaikaista käyttöä on vältettävä. Tämä koskee mm. karbamatsepiinia, fenobarbitaalia, fenytoiinia, rifabutiinia, rifampisiinia ja mäkikuismaa (*Hypericum perforatum*). Varovaisuutta on noudatettava, jos P-gp:n indusoreja käytetään samanaikaisesti.

Mahan pH-arvoon vaikuttavat lääkkeet

Seritinibin liukoisuus on pH:sta riippuvainen, ja *in vitro* -kokeissa liukoisuus muuttuu huonoksi pH-arvon noustessa. Hapon määrää vähentävät lääkkeet (esim. protonipumpun estäjät, H₂-reseptorin salpaajat, antasidit) voivat muuttaa seritinibin liukoisuutta ja siten vähentää sen hyötyosuutta. Kun terveille, paastonneille tutkittaville annettiin 750 mg seritinibikerta-annos paastotilassa, ja samanaikaisesti protonipumpun estäjää (esomepratsolia) 40 mg/vrk 6 päivän ajan, seritinibin AUC-arvo pieneni 76 % ja C_{max} pieneni 79 %. Lääkeaineisyhteisvaikutustutkimuksen tarkoituksena oli havainnoida protonipumpun estäjien vaikutusta pahimmassa tapauksessa. Kliinisessä käytössä protonipumpun estäjien vaikutus seritinibialtistukseen näyttää olevan vähäisempi. Tutkimusta nimenomaan mahahapon määrää vähentävien lääkkeiden vaikutuksesta seritinibin hyötyosuuteen vakaassa tilassa ei ole suoritettu. Varovaisuutta on syytä noudattaa, jos protonipumpun estäjiä käytetään samanaikaisesti seritinibin kanssa, koska tämä saattaa pienentää seritinibialtistusta. Samanaikaisesta käytöstä H₂-reseptorin salpaajien tai antasidien kanssa ei ole tietoja. Riski kliinisesti merkittävälle seritinibin biologisen hyötyosuuden vähenemiselle on kuitenkin mahdollisesti pienempi, jos samanaikaisesti käytetty H₂-reseptorin salpaaja otetaan 10 tuntia ennen seritinibiannosta tai 2 tuntia annoksen jälkeen ja jos samanaikaisesti käytetty antasidi otetaan 2 tuntia ennen seritinibiannosta tai 2 tuntia annoksen jälkeen.

Lääkeaineet, joiden pitoisuutta plasmassa seritinibi saattaa muuttaa

CYP3A:n ja CYP2C9:n substraattit

In vitro -tietojen perusteella seritinibi estää kilpailevasti CYP3A:n substraatti midatsolaamin ja CYP2C9:n substraatti diklofenaakin metaboliaa. Myös ajasta riippuvaista CYP3A:n estoa havaittiin.

Seritinibi on luokiteltu voimakkaaksi CYP3A4:n estäjäksi *in vivo*, ja sillä voi olla yhteisvaikutuksia CYP3A-välitteisesti metaboloituvien lääkevalmisteiden kanssa, mikä saattaa suurentaa toisen valmisteen pitoisuuksia seerumissa. Kun potilaille annettiin kerta-annos midatsolaamia (herkkä CYP3A:n substraatti) heidän saatuaan 3 viikon ajan seritinibiä (750 mg vuorokaudessa tyhjään mahaan), midatsolaamin AUC_{inf} (90 % lv) suureni 5,4-kertaiseksi (4,6; 6,3) verrattuna pelkän midatsolaamin antoon. Mikäli mahdollista, on vältettävä seritinibin käyttöä yhdessä pääasiassa CYP3A:n välityksellä metaboloituvien substraattien kanssa ja CYP3A:n substraattien kanssa, joilla tiedetään olevan kapea terapeuttinen leveys (esim. alfutsosiini, amiodaroni, sisapridi, siklosporiini, dihydroergotamiini, ergotamiini, fentanyl, pimotsidi, ketiapiini, kinidiini, lovastatiini, simvastatiini, sildenafili, midatsolaami, triatsolaami, takrolimuusi, alfentaniili ja sirolimuusi), ja näiden valmisteiden sijasta on käytettävä muita lääkevalmisteita, jotka ovat eivät ole yhtä herkkiä CYP3A4-toiminnan estolle. Jos samanaikainen käyttö on välttämätöntä, on harkittava samanaikaisesti käytettävän, terapeuttiselta leveydeltään kapean CYP3A:n substraattivalmisteen annoksen pienentämistä.

Seritinibi on luokiteltu heikoksi CYP2C9:n estäjäksi *in vivo*. Kun potilaille annettiin kerta-annos varfariinia (CYP2C9:n substraatti) heidän saatuaan 3 viikon ajan seritinibiä (750 mg vuorokaudessa tyhjään mahaan), S-varfariinin AUC_{inf} (90 % lv) suureni 54 % (36 %; 75 %) verrattuna pelkän varfariinin antoon. On vältettävä seritinibin käyttöä yhdessä pääasiassa CYP2C9:n välityksellä metaboloituvien substraattien kanssa ja CYP2C9:n substraattien kanssa, joilla tiedetään olevan kapea terapeuttinen leveys (esim. fenytoiini ja varfariini). Jos samanaikainen käyttö on välttämätöntä, on harkittava samanaikaisesti käytettävän, terapeuttiselta leveydeltään kapean CYP2C9:n substraattivalmisteen annoksen pienentämistä. INR-arvon (International Normalised Ratio) seurannan tihentämistä voidaan harkita, jos varfariinin samanaikainen käyttö on välttämätöntä.

CYP2A6:n ja CYP2E1:n substraattit

In vitro -tietojen perusteella seritinibi on myös CYP2A6:n ja CYP2E1:n estäjä kliinisesti merkittävänä pitoisuuksina. Tästä syystä seritinibi saattaa suurentaa samanaikaisesti käytettävien, lähinnä näiden entsyymien välityksellä metaboloituvien lääkevalmisteiden pitoisuutta plasmassa. Varovaisuutta on noudatettava, jos CYP2A6:n ja CYP2E1:n substraatteja käytetään samanaikaisesti, ja haittavaikutuksia on seurattava tarkasti.

Riskiä muiden pregnaani-X-reseptorin säätelemien entsyymien kuin CYP3A4:n induktiolle ei voida täysin pois sulkea. Samanaikaisesti käytettyjen, suun kautta otettavien ehkäisyvalmisteiden teho saattaa heikentyä.

Lääkeaineet, jotka ovat kuljettajien substraatteja

In vitro -tietojen perusteella seritinibi ei estä apikaalista effluksikuljettajaa MRP2:ta, maksan sisäänkuljettajia (OATP1B1 tai OATP1B3), munuaisten orgaanisten anionien sisäänkuljettajia (OAT1 ja OAT3) eikä orgaanisten kationien sisäänkuljettajia (OCT1 tai OCT2) kliinisesti merkittävänä pitoisuuksina. Tästä syystä seritinibin aiheuttamasta kuljettajien substraattien estosta johtuvat kliiniset yhteisvaikutukset ovat epätodennäköisiä. *In vitro* -tietojen perusteella seritinibin ennustetaan kliinisesti merkittävänä pitoisuuksina estävän intestinaalista P-gp:tä ja BCRP:tä. Näin ollen seritinibi saattaa lisätä näiden proteiinien kuljettamien, samanaikaisesti annettujen lääkkeiden pitoisuuksia plasmassa. Varovaisuutta on noudatettava BCRP:n substraattien (esim. rosuvastatiini, topotekaani, sulfasalatsiini) ja P-gp:n substraattien (digoksiini, dabigatraani, kolkisiini, pravastatiini) samanaikaisessa käytössä, ja näissä tapauksissa potilasta on seurattava huolellisesti haittavaikutusten varalta.

Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset

Kliinisissä tutkimuksissa seritinibin käytön yhteydessä havaittiin QT-ajan pidentymistä. Tästä syystä seritinibiä on käytettävä varoen, jos potilaalla on pidentynyt QT-aika tai potilaan QT-aika saattaa pidentyä. Tämä koskee myös potilaita, jotka käyttävät luokan I (esim. kinidiini, prokaiiniamiidi, disopyramidi) tai luokan III (esim. amiodaroni, sotaloli, dofetilidi, ibutilidi) rytmihäiriölääkkeitä tai muita lääkevalmisteita, jotka saattavat pidentää QT-aikaa, kuten domperidonia, droperidolia, klorokiinia, halofantriinia, klaritromysiiniä, haloperidolia, metadonia, sisapridia ja moksifloksasiinia. QT-välin seuranta on aiheellista, jos seritinibiä käytetään yhdessä tällaisten lääkevalmisteiden kanssa (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Yhteisvaikutukset ruoan ja juoman kanssa

Seritinibi otetaan ruoan kanssa. Ruoka suurentaa seritinibin biologista hyötyosuutta.

Jos potilaalle ilmaantuu sairaus, jonka vuoksi hän ei voi ottaa seritinibiä ruoan kanssa, voidaan seritinibi ottaa tyhjiin mahaan. Tällöin noudatetaan vaihtoehtoista annosteluohjetta, jossa potilas ei saa syödä ruokaa vähintään kahteen tuntiin ennen annoksen ottamista, eikä tuntiin annoksen ottamisen jälkeen. Potilaiden ei pidä vaihdella paastotilassa annostelun ja ruoan kanssa annostelun välillä. Annos säädetään asianmukaisesti siten, että ruoan kanssa otetulla 450 mg annoksella hoidettujen potilaiden annos suurennetaan tyhjiin mahaan otettaessa annokseen 750 mg ja vastaavasti 300 mg annos suurennetaan annokseen 450 mg (ks. kohta 5.2). Ruoan kanssa otetulla 150 mg annoksella hoidettujen potilaiden hoito lopetetaan. Annosmuutoksia ja haittavaikutusten hoitoa koskevat suositukset esitetään taulukossa 1 (ks. kohta 4.2). Suurin sallittu annos paastotilassa otettuna on 750 mg. (ks. kohta 5.2).

Potilaita on neuvottava välttämään greippiä ja greippimehua, sillä ne saattavat estää CYP3A:ta suolen seinämässä ja suurentaa seritinibin biologista hyötyosuutta.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Hedelmällisessä iässä olevat naiset / Ehkäisy

Hedelmällisessä iässä olevien naisten on käytettävä erittäin tehokasta ehkäisyä seritinibihoidon aikana ja 3 kuukauden ajan hoidon päättymisen jälkeen (ks. kohta 4.5).

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja seritinibin käytöstä raskaana oleville naisille.

Ei ole tehty riittäviä eläinkokeita lisääntymistoksisuuden selvittämiseksi (ks. kohta 5.3).

Seritinibiä ei pidä käyttää raskauden aikana, ellei raskaana olevan potilaan kliininen tilanne edellytä hoitoa seritinibillä.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö/erittyvätkö seritinibi/metaboliitit ihmisen rintamaitoon. Vastasyntyneeseen/imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea.

On päätettävä, lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko seritinibihoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille (ks. kohta 5.3).

Hedelmällisyys

Ei tiedetä, aiheuttaako seritinibi hedelmättömyyttä mies- ja naispuolisilla potilailla (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Zykadia-valmisteella on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Varovaisuutta on noudatettava, jos hoidon aikana ajetaan tai käytetään koneita, sillä potilailla saattaa esiintyä väsymystä tai näköhäiriöitä.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Jäljempänä kuvatut haittavaikutukset perustuvat 750 mg seritinibialtistukseen kerran päivässä paastotilassa otettuna 925:llä ALK-positiivista pitkälle edennyttä ei-pienisoluisista keuhkosityöpää sairastavalla potilaalla yhteensä seitsemässä kliinisessä tutkimuksessa, joista kaksi oli satunnaistettuja, aktiivikontrolloituja vaiheen 3 tutkimuksia (tutkimukset A2301 ja A2303).

Paastotilassa otetun 750 mg seritinibialtistuksen keston mediaani oli 44,9 viikkoa (vaihteluväli: 0,1–200,1 viikkoa).

Paastotilassa otetulla 750 mg seritinibiannoksella hoidetuilla potilailla haittavaikutukset, joiden ilmaantuvuus oli ≥ 10 %, olivat ripuli, pahoinvointi, oksentelu, väsymys, maksan laboratoriotestien poikkeavuudet, vatsakipu, ruokahalun heikkeneminen, painonlasku, ummetus, veren kreatiniinipitoisuuden suureneminen, ihottuma, anemia ja ruokatorven häiriö.

Paastotilassa otetulla 750 mg seritinibiannoksella hoidetuilla potilailla asteen 3–4 haittavaikutukset, joiden ilmaantuvuus oli ≥ 5 %, olivat maksan laboratoriotestien poikkeavuudet, väsymys, oksentelu, hyperglykemia, pahoinvointi ja ripuli.

Annoksen optimointitutkimukseen A2112 (ASCEND-8) osallistui ALK-positiivista pitkälle edennyttä ei-pienisoluista keuhkosityöpää sairastavia potilaita, jotka olivat saaneet aikaisempaa hoitoa, ja potilaita, jotka eivät olleet saaneet aikaisempaa hoitoa. Suositellun ruoan kanssa otetun 450 mg seritinibiannoksen (N = 108) turvallisuusprofiili oli muilta osin yhdenmukainen paastotilassa otetun 750 mg seritinibiannoksen (N = 110) kanssa, mutta ruoansulatuselimistöön kohdistuvat haittavaikutukset vähenivät, vaikka saavutettiin keskenään vertailukelpoiset vakaan tilan altistukset (ks. kohta 5.1 ja alaosio ”Ruoansulatuselimistöön kohdistuvat haittavaikutukset” jäljempänä).

Haittavaikutusten yhteenvetoluettelo

Taulukosta 2 ilmenevät ilmoitettujen seritinibin haittavaikutusten yleisyysluokat potilailla, joita hoidettiin paastotilassa otetulla 750 mg annoksella (N = 925) seitsemässä kliinisessä tutkimuksessa. Valikoitujen ruoansulatuselimistöön kohdistuvien haittavaikutusten (ripuli, pahoinvointi ja oksentelu) esiintymistiheys perustuu kerran päivässä ruoan kanssa otetulla 450 mg annoksella hoidettuihin potilaisiin (N = 108).

Haittavaikutukset luetellaan MedDRA-elinjärjestelmäluokan mukaisesti. Haittavaikutukset on luokiteltu kussakin elinjärjestelmäluokassa yleisyyden mukaan yleisimmistä alkaen. Kunkin haittavaikutuksen kohdalla mainitaan myös yleisyysluokka, joka perustuu seuraavaan käytäntöön (CIOMS III): hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 2 Haittavaikutukset seritinibihoitoa saaneilla potilailla

Elinjärjestelmäluokka	Seritinibi N = 925 %	Yleisyysluokka
Veri ja imukudos		
Anemia	15,2	Hyvin yleinen
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		
Ruokahalun heikkeneminen	39,5	Hyvin yleinen
Hyperglykemia	9,4	Yleinen
Hypofosfatemia	5,3	Yleinen
Silmät		
Näköhäiriö ^a	7,0	Yleinen
Sydän		
Perikardiitti ^b	5,8	Yleinen
Bradykardia ^c	2,3	Yleinen
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		
Pneumoniitti ^d	2,1	Yleinen
Ruoansulatuselimistö		
Ripuli ^e	59,3	Hyvin yleinen
Pahoinvointi ^e	42,6	Hyvin yleinen
Oksentelu ^e	38,0	Hyvin yleinen
Vatsakipu ^f	46,1	Hyvin yleinen
Ummetus	24,0	Hyvin yleinen
Ruokatorven häiriö ^g	14,1	Hyvin yleinen
Haimatulehdus	0,5	Melko harvinainen
Maksa ja sappi		
Poikkeavat maksan toimintakoearvot ^h	2,2	Yleinen
Maksatoksisuus ⁱ	1,1	Yleinen
Iho ja ihonalainen kudos		
Ihottuma ^j	19,6	Hyvin yleinen

Munuaiset ja virtsatiet		
Munuaisten vajaatoiminta ^k	1,8	Yleinen
Munuaisvika ^l	1,0	Yleinen
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		
Väsymys ^m	48,4	Hyvin yleinen
Tutkimukset		
Maksan laboratoriokoearvojen poikkeavuudet ⁿ	60,5	Hyvin yleinen
Painonlasku	27,6	Hyvin yleinen
Veren kreatiniinipitoisuuden suureneminen	22,1	Hyvin yleinen
EKG:ssä todettu QT-ajan piteneminen	9,7	Yleinen
Lipaasiarvojen kohoaminen	4,8	Yleinen
Amylaasiarvojen kohoaminen	7,0	Yleinen
Termi sisältää ilmoitetut tapaukset:		
a	Näköhäiriö (näön heikkeneminen, näön hämärtyminen, fotopsia, lasiaissamentumat, näöntarkkuuden heikkeneminen, akkommodaatiohäiriö, presbyopia)	
b	Perikardiitti (perikardiumeffuusio, perikardiitti)	
c	Bradykardia (bradykardia, sinusbradykardia)	
d	Pneumoniitti (interstitiaalinen keuhkosairaus, pneumoniitti)	
e	Näiden valikoitujen ruoansulatuselimistöön kohdistuvien haittavaikutusten (ripuli, pahoinvointi ja oksentelu) esiintymistiheys perustuu suosittelulla kerran päivässä ruoan kanssa otetulla 450 mg seritinibiannoksella tutkimuksessa A2112 (ASCEND-8) hoidettujen potilaiden tietoihin (N = 108) (ks. alaosio ”Ruoansulatuselimistöön kohdistuvat haittavaikutukset” jäljempänä)	
f	Vatsakipu (vatsakipu, ylävatsakipu, epä mukava tunne vatsassa, epä mukava tunne ylävatsassa)	
g	Ruokatorven häiriö (dyspepsia, reflukstitauti, dysfagia)	
h	Poikkeavat maksan toimintakoearvot (poikkeava maksatoiminta, hyperbilirubinemia)	
i	Maksatoksisuus (lääkkeen aiheuttama maksavaurio, kolestaattinen hepatiitti, maksasoluvaurio, maksatoksisuus)	
j	Ihottuma (ihottuma, aknomainen dermatiitti, makulopapulaarinen ihottuma)	
k	Munuaisten vajaatoiminta (akuutti munuaisvaurio, munuaisten vajaatoiminta)	
l	Munuaisvika (atsotemia, munuaisvika)	
m	Väsymys (väsymys, voimattomuus)	
n	Maksan laboratoriokoearvojen poikkeavuudet (ALAT-arvon kohoaminen, ASAT-arvon kohoaminen, GGT-arvon kohoaminen, veren bilirubiinipitoisuuden kohoaminen, transaminaasiarvojen kohoaminen, maksaentsyymiarvojen kohoaminen, poikkeavat maksan toimintakoearvot, maksan toimintakoetulosten kohoaminen, veren AFOS-arvon kohoaminen)	

Iäkkäät potilaat (≥ 65-vuotiaat)

Seitsemässä kliinisessä tutkimuksessa 168 seritinibihoitoa saanutta potilasta 925:stä (18,2 %) oli 65-vuotiaita tai vanhempia. Turvallisuusprofiili 65-vuotiailla ja sitä vanhemmilla potilailla oli samankaltainen kuin alle 65-vuotiailla potilailla (ks. kohta 4.2). Yli 85-vuotiaita potilaita koskevat turvallisuustiedot puuttuvat.

Maksatoksisuus

Kliinisissä seritinibitutkimuksissa on todettu alle 1 %:lla potilaista ALAT- tai ASAT-arvojen nousua yli kolme kertaa normaaliarvojen ylärajan (> 3 x ULN) ja kokonaisbilirubiinin nousua yli kaksi kertaa normaaliarvojen ylärajan (> 2 x ULN) ilman alkalisien fosfaatin nousua. Asteen 3 tai 4 ALAT-arvojen nousuja todettiin 25 %:lla seritinibiä saaneista potilaista. Maksatoksisuuteen liittyvät tapahtumat saatiin hallintaan 40,6 %:lla potilaista keskeyttämällä lääkkeen anto tai pienentämällä annosta. 1 %:lla kliinisiin seritinibitutkimuksiin osallistuneista potilaista hoito oli keskeytettävä pysyvästi (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Maksa-arvot, kuten ALAT, ASAT ja kokonaisbilirubiini, on määritettävä ennen hoidon aloittamista, joka toinen viikko ensimmäisten kolmen hoitokuukauden aikana, ja sen jälkeen kuukausittain. Asteiden 2, 3 tai 4 kohoamisten yhteydessä seuranta on tiheämpää. Potilaita on seurattava maksa-arvojen poikkeavuuksien varalta ja mahdolliset poikkeavuudet on hoidettava kohdissa 4.2 ja 4.4 suositelluin toimin.

Ruoansulatuselimistöön kohdistuvat haittavaikutukset

Pahoinvointi, ripuli ja oksentelu kuuluivat yleisimmin raportoituihin ruoansulatuselimistön tapahtumiin. Annoksen optimointitutkimukseen A2112 (ASCEND-8) osallistui ALK-positiivista pitkälle edennyttä ei-pienisoluista keuhkosityöpää sairastavia potilaita, jotka olivat saaneet aikaisempaa hoitoa ja potilaita, jotka eivät olleet saaneet aikaisempaa hoitoa. Ruoan kanssa otetun suositellun 450 mg seritinibiannoksen (N = 108) yhteydessä ilmaantuneet ripuli, pahoinvointi ja oksentelu olivat pääasiassa asteen 1 haittatapahtumia (52,8 %) ja asteen 2 haittatapahtumia (22,2 %). Asteen 3 ripulia ja oksentelua raportoitiin erikseen kahdella eri potilaalla (1,9 %). Ruoansulatuselimistöön liittyvät tapahtumat hoidettiin pääosin muun samanaikaisen lääkityksen, kuten pahoinvointilääkkeiden / ripulilääkkeiden avulla. Yhdeksältä potilaalta (8,3 %) tutkimuslääke jouduttiin keskeyttämään ripulin, pahoinvoinnin tai oksentelun vuoksi. Yhden potilaan (0,9 %) annosta oli muutettava. 450 mg annosta ruoan kanssa käyttäneiden ryhmässä ja 750 mg annosta paastotilassa käyttäneiden ryhmässä yhdenkään potilaan tutkimuslääkettä ei jouduttu lopettamaan ripulin, pahoinvoinnin tai oksentelun vuoksi. Samassa tutkimuksessa ruoansulatuselimistöön kohdistuvien haittavaikutusten esiintymistiheys oli pienempi ja vaikeusaste alhaisempi potilailla, joita hoidettiin ruoan kanssa otetulla 450 mg seritinibiannoksella (ripuli 59,3 %, pahoinvointi 42,6 %, oksentelu 38,0 %; 1,9 % ilmoitti asteen 3 tapahtuman), verrattuna potilaisiin, joita hoidettiin paastotilassa otetulla 750 mg annoksella (ripuli 80,0 %, pahoinvointi 60,0 %, oksentelu 65,5 %; 17,3 % ilmoitti asteen 3 tapahtuman). Potilaiden tilaa on hoidettava kohdissa 4.2 ja 4.4 annettujen suositusten mukaisesti.

QT-välin piteneminen

Seritinibihoitoa saaneilla potilailla on havaittu QTc-välin pitenemistä. Kaikissa seitsemässä kliinisessä tutkimuksessa 9,7 %:lla seritinibiä saaneista potilaista ilmeni QT-ajan (mitä tahansa vaikeusastetta olevaa) pitenemistä, mukaan lukien asteen 3 tai 4 tapauksia 2,1 %:lla potilaista. Näistä tapauksista annoksen pienentäminen tai lääkkeen annon keskeyttäminen olivat tarpeen 2,1 %:lla potilaista ja tapaukset johtivat seritinibihoiton lopettamiseen kokonaan 0,2 %:lla potilaista.

Seritinibihoitoa ei suositella potilaille, joilla on synnynnäinen pitkä QT-oireyhtymä tai jotka käyttävät QTc-väliä tunnetusti pidentäviä lääkkeitä (ks. kohdat 4.4 ja 4.5). Erityiseen huolellisuuteen on syytä annettaessa seritinibiä potilaille, joilla on suurentunut kääntyvien kärkien takykardian riski QTc-aikaa pidentävän lääkkeen käytön yhteydessä.

Potilaita on seurattava QT-ajan pitenemisen varalta ja tilannetta hoidettava kohdissa 4.2 ja 4.4 annettujen suositusten mukaisesti.

Bradykardia

Kaikissa seitsemässä kliinisessä tutkimuksessa asteen 1 bradykardiaa ja/tai sinusbradykardiaa (sydämen syketiheys alle 60 lyöntiä minuutissa) raportoitiin 2,3 %:lla potilaista. Tapaukset vaativat annoksen pienentämistä tai seritinibihoiton keskeyttämistä 0,2 %:lla potilaista. Mikään tapauksista ei johtanut hoidon lopettamiseen kokonaan. Bradykardiaa mahdollisesti aiheuttavien lääkkeiden samanaikainen käyttö on arvioitava huolellisesti. Jos potilaalle kehittyy oireinen bradykardia, sitä on hoidettava kohdissa 4.2 ja 4.4 annettujen suositusten mukaisesti.

Interstitiaalinen keuhkosairaus/pneumoniitti

Vakavaa, henkeä uhkaavaa tai kuolemaan johtanutta interstitiaalista keuhkosairautta/pneumoniittia on havaittu seritinibihoitoa saaneilla potilailla. Kaikissa seitsemässä kliinisessä tutkimuksessa minkä tahansa vaikeusasteen interstitiaalista keuhkosairautta / pneumoniittia raportoitiin 2,1 %:lla seritinibihoitoa saaneista potilaista ja asteen 3 tai 4 tapauksia 1,2 %:lla potilaista. Edellä mainitut tapaukset vaativat annoksen pienentämistä tai lääkkeen annon keskeyttämistä 1,1 %:lla potilaista ja johtivat seritinibihoidon lopettamiseen kokonaan 0,9 %:lla potilaista. Potilaita, joilla ilmenee interstitiaaliseen keuhkosairauteen / pneumoniaan viittaavia oireita, on seurattava. Muut mahdolliset interstitiaalisen keuhkosairauden / pneumoniitin syyt on poissuljettava (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Hyperglykemia

Kaikissa seitsemässä kliinisessä tutkimuksessa hyperglykemiaa (kaikkia vaikeusasteita) raportoitiin 9,4 %:lla seritinibihoitoa saaneista potilaista. Asteen 3 tai 4 tapauksia raportoitiin 5,4 %:lla potilaista. Nämä tapahtumat vaativat annoksen pienentämistä tai lääkkeen annon keskeyttämistä 1,4 %:lla potilaista ja johtivat seritinibihoidon lopettamiseen kokonaan 0,1 %:lla potilaista. Hyperglykemian riski oli suurempi potilailla, joilla oli *diabetes mellitus* ja/tai jotka samanaikaisesti käyttivät steroideja. Paastoverensokerin seuranta on tarpeen ennen seritinibihoidon aloittamista sekä ajoittain hoidon aikana kliinisen tarpeen mukaan. Verensokeria laskevan lääkityksen käyttö on aloitettava tai käytössä olevaa annostusta optimoitava tilanteen mukaan (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksen ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Yliannostuksia ei ole ilmoitettu ihmisillä. Kaikissa yliannostustapauksissa on ryhdyttävä yleisluontoisiin tukitoimiin.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: antineoplastiset lääkkeaineet, anaplastisen lymfoomakinaasin (ALK) estäjät, ATC-koodi: L01ED02.

Vaikutusmekanismi

Seritinibi on suun kautta otettava erittäin selektiivinen ja voimakas ALK:n estäjä. Seritinibi estää ALK:n autofosforylaation, ALK:n jälkeisten signaalintiproteiinien ALK-välitteisen fosforylaation ja ALK-riippuvaisten syöpäsolujen proliferaation sekä *in vitro* että *in vivo*.

ALK:n translokaatio määrittää sen seurauksena syntyvän fuusioproteiinin ilmentymisen ja tästä aiheutuvan poikkeavan ALK-signaloinnin ei-pienisoluisessa keuhkosityövissä. Valtaosassa ei-pienisoluisista keuhkosityövästä ALK translokoituu EML4:n kanssa. Näin syntyy EML4-ALK-fuusioproteiini, joka sisältää ALK:n proteiinikinaasidomeenin, joka on fuusioitunut EML4:n N-terminaaliseen päähän. Seritinibin osoitettiin vähentävän EML4-ALK:n aktiivisuutta ei-pienisoluisen keuhkosityövän solulinjassa (H2228), mikä johti solujen proliferaation estymiseen *in vitro* ja kasvainten pienenemiseen H2228:n ksenografteissa hiirellä ja rotalla.

Kliininen teho ja turvallisuus

Aiemmin hoitamaton, ALK-positiivinen pitkälle edennyt ei-pienisolainen keuhkosyöpä – satunnaistettu vaiheen 3 tutkimus A2301 (ASCEND-4)

Seritinibin teho ja turvallisuus osoitettiin maailmanlaajuisessa, satunnaistetussa, avoimessa vaiheen 3 monikeskustutkimuksessa A2301, joka koski ALK-positiivisen pitkälle edenneen ei-pienisoluisen keuhkosyövän hoitoa potilailla, jotka eivät olleet saaneet aiempaa systeemistä syöpähoitoa (ALK:n estäjä mukaan lukien). Poikkeuksena oli neoadjuvantti- tai adjuvanttihoito.

Yhteensä 376 potilasta satunnaistettiin suhteessa 1:1 (stratifiointiperusteet: WHO:n toimintakykyluokka, aiempi adjuvantti-/neoadjuvanttihoito solunsalpaajalla ja aivometastaasien esiintyminen/puuttuminen seulonta-ajankohtana) saamaan joko seritinibiä (750 mg vuorokaudessa, tyhjään mahaan) tai solunsalpaajahoitoa (tutkijan valinnan perusteella – pemetreksedi [500 mg/m²] ja sisplatiini [75 mg/m²] tai karboplatiini [AUC 5–6], anto 21 päivän välein). Potilaat, jotka saivat solunsalpaajahoitoa 4 hoitajakson ajan (induktio) taudin etenemättä, saivat tämän jälkeen yhden lääkkeen ylläpitohoitona pemetreksediä (500 mg/m²) 21 päivän välein. Seritinibihoitoon satunnaistettiin 189 potilasta ja solunsalpaajahoitoon 187 potilasta.

Mediaani-ikä oli 54 vuotta (vaihteluväli: 22–81 v); 78,5 % potilaista oli alle 65-vuotiaita. Yhteensä 57,4 % potilaista oli naisia. Tutkimuspopulaatiosta 53,7 % oli valkoihoisia, 42,0 % aasialaisia ja 1,6 % mustia ja 2,6 %:lla oli muu etninen tausta. Valtaosalla potilaista oli adenokarsinooma (96,5 %), ja valtaosa ei ollut koskaan tupakoinut tai oli lopettanut tupakoinnin (92,0 %). Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) -toimintakykyluokka oli 37,0 %:lla potilaista 0, 56,4 %:lla 1 ja 6,4 %:lla 2. Lähtötilanteessa aivometastaaseja oli 32,2 %:lla, ja näistä potilaista 59,5 % ei ollut saanut aiemmin aivojen sädehoitoa. Tutkimuksesta suljettiin pois potilaat, joilla oli oireisia keskushermoston metastaaseja ja joiden neurologinen tila oli epävakaa tai jotka olivat tarvinneet keskushermosto-oireiden hoitoon suurenväisiä steroidiannoksia seulontaa edeltävien 2 viikon aikana.

Potilaat saivat jatkaa määrättyä tutkimushoitoa ensimmäisen etenemisen jälkeen, jos hoidosta oli tutkijan arvion perusteella edelleen kliinistä hyötyä. Solunsalpaajaryhmään satunnaistetut potilaat saivat vaihtaa seritinibihoitoon, jos heillä todettiin RECIST-määritelmän mukainen, sokkoutetun, riippumattoman arviointikomitean (BIRC) vahvistama taudin eteneminen. Solunsalpaajaryhmässä hoidon lopettaneista 145 potilaasta 105 potilasta (72,4 %) sai tämän jälkeen ALK:n estäjää ensimmäisenä syöpälääkkeenä. Näistä potilaista 81 sai seritinibiä.

Seurannan mediaanikesto oli 19,7 kk (satunnaistamisesta tiedonkeräyksen katkaisupäivään).

Tutkimuksessa saavutettiin ensisijainen tavoite eli BIRC:n arvioima etenemisvapaa elossaolo parani tilastollisesti merkitsevästi (ks. taulukko 3 ja kuva 1). Tutkijoiden arvion perusteella seritinibin tuottama etenemisvapaa elossaoloa koskeva hyöty oli johdonmukainen ja todettiin eri alaryhmissä, mukaan lukien ikä, sukupuoli, etninen tausta, tupakointiluokka, ECOG-toimintakykyluokka ja tautitaakka.

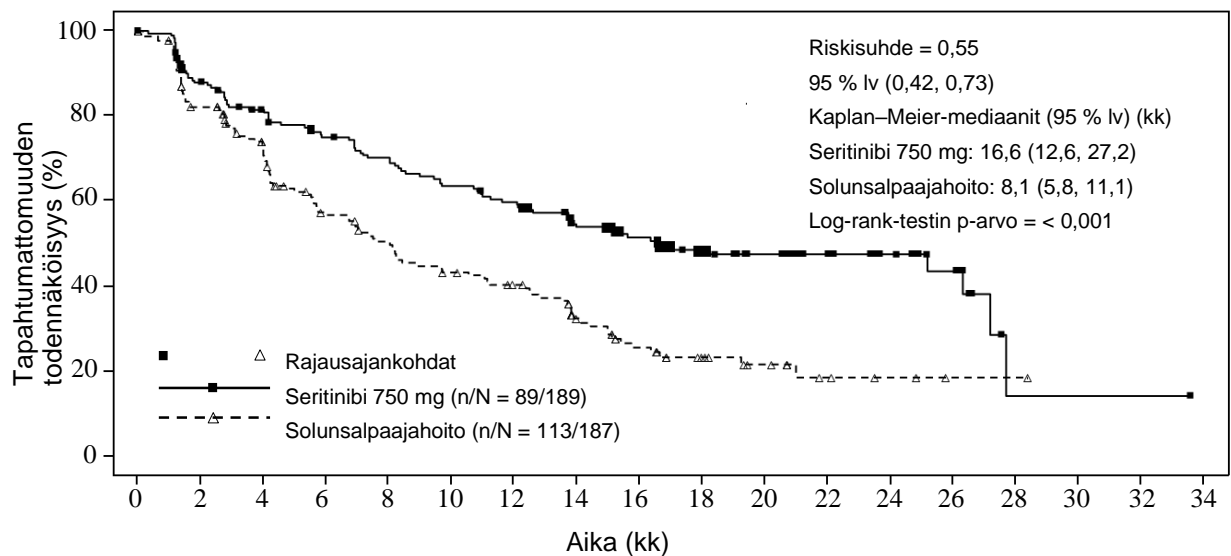
Kokonaiselossaoloa koskevat tiedot eivät olleet analysoitavissa; 107 kuolemantapausta oli noin 42,3 % lopulliseen kokonaiselossaoloanalyysiin vaadittavista tapahtumista.

Tutkimuksen A2301 tehoa kuvaavien tietojen yhteenveto on esitetty taulukossa 3, ja etenemisvapaa elossaolon Kaplan–Meier-käyrät on esitetty kuvassa 1 ja kokonaiselossaolon käyrät kuvassa 2.

Taulukko 3 ASCEND-4 (tutkimus A2301) – tehoa kuvaavat tulokset potilailta, joilla on aiemmin hoitamaton ALK-positiivinen pitkälle edennyt ei-pienisolainen keuhkosyöpä

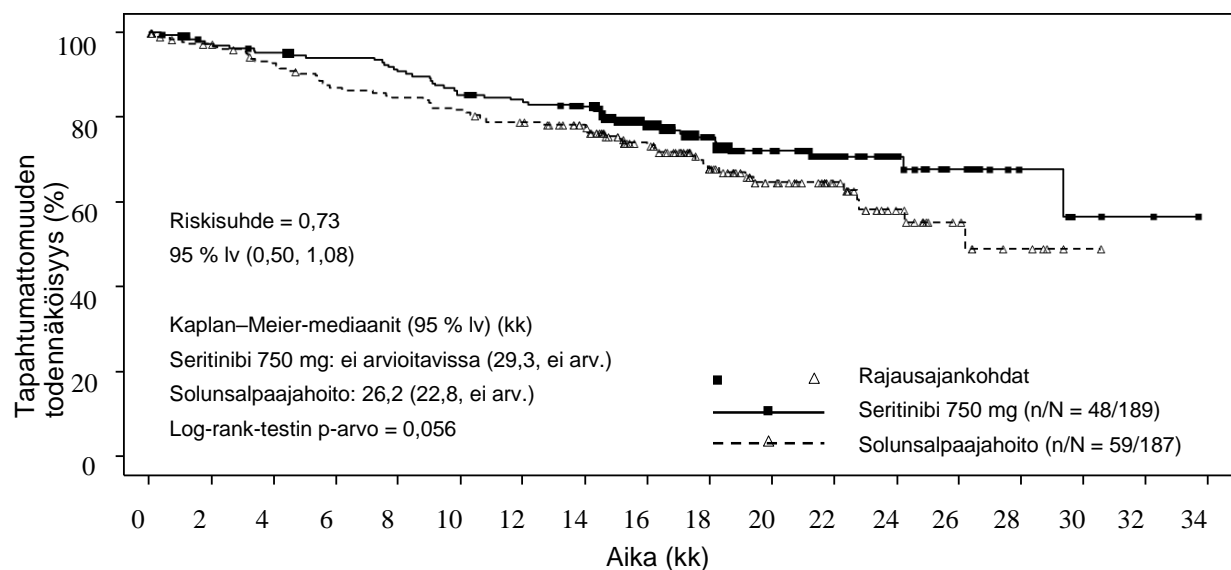
	Seritinibi (N = 189)	Solunsalpaajahoito (N = 187)
Etenemisvapaa elossaolo (BIRC:n arvioon perustuva)		
Tapahtumia, n (%)	89 (47,1)	113 (60,4)
Mediaani, kk ^d (95 % lv)	16,6 (12,6, 27,2)	8,1 (5,8, 11,1)
Riskisuhde (95 % lv) ^a	0,55 (0,42, 0,73)	
p-arvo ^b	< 0,001	
Kokonaiselossaolo ^c		
Tapahtumia, n (%)	48 (25,4)	59 (31,6)
Mediaani, kk ^d (95 % lv)	ei arv. (29,3, ei arv.)	26,2 (22,8, ei arv.)
Kokonaiselossaolo 24 kuukauden kohdalla ^d , % (95 % lv)	70,6 (62,2, 77,5)	58,2 (47,6, 67,5)
Riskisuhde (95 % lv) ^a	0,73 (0,50, 1,08)	
p-arvo ^b	0,056	
Kasvainvaste (BIRC:n arvioon perustuva)		
Kokonaisvasteprocentti (95 % lv)	72,5 % (65,5, 78,7)	26,7 % (20,5, 33,7)
Vasteen kesto (BIRC:n arvioon perustuva)		
Vasteen saaneiden lukumäärä	137	50
Mediaani, kk ^d (95 % lv)	23,9 (16,6, ei arv.)	11,1 (7,8, 16,4)
Tapahtumavapaa 18 kuukauden kohdalla ^d , % (95 % lv)	59,0 (49,3, 67,4)	30,4 (14,1, 48,6)
lv = luottamusväli; BIRC = sokkoutettu, riippumaton arviointikomitea; ei arv. = ei arvioitavissa		
^a Perustuu stratifioituun Coxin suhteellisen riskin analyysiin.		
^b Perustuu stratifioituun log-rank-testiin.		
^c Kokonaiselossaoloanalyysiä ei korjattu vaihdon vaikutusten suhteen.		
^d Arvioitiin Kaplan–Meier-menetelmällä.		

Kuva 1 ASCEND-4 (tutkimus A2301) – BIRC:n arvioon perustuvat etenemisvapaata elossaoloa koskevat Kaplan–Meier-käyrät



Riskille edelleen alttiiden potilaiden määrä	
Aika (kk)	0 2 4 6 8 10 12 14 16 18 20 22 24 26 28 30 32 34
Seritinibi 750 mg	189 155 139 125 116 105 98 76 59 43 32 23 16 11 1 1 1 0
Solunsalpaajahoito	187 136 114 82 71 60 53 35 24 16 11 5 3 1 1 0 0 0

Kuva 2 ASCEND-4 (tutkimus A2301) – kokonaiselossaoloa koskeva Kaplan–Meier-kaavio hoitoryhmittäin



Riskille edelleen alttiiden potilaiden määrä	
Aika (kk)	0 2 4 6 8 10 12 14 16 18 20 22 24 26 28 30 32 34
Seritinibi 750 mg	18 180 175 171 165 155 150 138 103 77 56 39 26 18 6 3 2 0
Solunsalpaajahoito	18 172 161 150 146 141 134 124 97 69 49 35 19 10 5 1 0 0

Vähintään 80 % seritinibi- ja solunsalpaajaryhmän potilaista täytti kaikki potilaiden raportoimia tuloksia koskevat kyselylomakkeet (Lung cancer symptom scale [LCSS], EORTC-QLQ-C30 [C30], EORTC QLQ-LC13 [LC13] ja EQ-5D-5L) useimpina ajankohtina tutkimuksen aikana.

Seritinibi pidensi merkittävästi ennalta määriteltyjen, arvioitavien keuhkosityöpöoireiden eli yskän, kivun ja hengenahdistuksen pahenemiseen kuluvaan aikaan (yhdistetty päätetapahtuma LCSS: riskisuhde 0,61, 95 % lv 0,41, 0,90, pahenemiseen kuluvan ajan mediaani seritinibiryhmässä ei arvioitavissa [95 % lv 20,9, ei arvioitavissa] ja solunsalpaajaryhmässä 18,4 kk [13,9, ei arvioitavissa]; LC13: riskisuhde 0,48, 95 % lv 0,34, 0,69, pahenemiseen kuluvan ajan mediaani seritinibiryhmässä 23,6 kk [95 % lv 20,7, ei arvioitavissa] ja solunsalpaajaryhmässä 12,6 kk [95 % lv 8,9, 14,9]).

Seritinibiä saavilla potilailla havaittiin merkittävä kohentumista solunsalpaajahoitoon verrattuna, kun mittarina käytettiin yleistä elämänlaatua ja yleistä terveydentilaa (LCSS [$p < 0,001$], QLQ-C30 [$p < 0,001$] ja EQ-5D-5L [$p < 0,001$]).

Tutkimuksessa A2301 BIRC:n neuroradiologi arvioi kallon sisäisen vasteen muokattujen RECIST 1.1 -kriteerien perusteella (enintään 5 leesiota aivoissa) 44 potilaalla, joilla oli lähtötilanteessa mitattavissa olevia aivometastaaseja ja joille tehtiin vähintään yksi radiologinen aivotutkimus lähtötilanteen jälkeen (seritinibiryhmässä 22 potilasta ja solunsalpaajaryhmässä 22 potilasta). Kallon sisäinen kokonaisvasteosuus oli suurempi seritinibiryhmässä (72,7 %, 95 % lv: 49,8, 89,3) kuin solunsalpaajaryhmässä (27,3 %, 95 % lv: 10,7, 50,2).

BIRC:n RECIST 1.1 -kriteerien perusteella arvioiman etenemisvapaan elossaolon mediaani oli seritinibiryhmässä pidempi kuin solunsalpaajaryhmässä. Tämä koski molempia alaryhmiä (potilaat, joilla oli/ei ollut aivometastaaseja). Etenemisvapaan elossaolon mediaani aivometastaasipotilailla oli seritinibiryhmässä 10,7 kk (95 % lv: 18,1, 16,4) ja solunsalpaajaryhmässä 6,7 kk (95 % lv: 4,1, 10,6). Riskisuhde oli 0,70 (95 % lv: 0,44, 1,12). Etenemisvapaan elossaolon mediaani potilailla, joilla ei ollut aivometastaaseja, oli seritinibiryhmässä 26,3 kk (95 % lv: 15,4, 27,7) ja solunsalpaajaryhmässä 8,3 kk (95 % lv: 6,0, 13,7). Riskisuhde oli 0,48 (95 % lv: 0,33, 0,69).

Aiemmin hoidettu ALK-positiivinen pitkälle edennyt ei-pienisoluisen keuhkosityöpä – satunnaistettu vaiheen 3 tutkimus A2303 (ASCEND-5)

Seritinibin teho ja turvallisuus osoitettiin maailmanlaajuisessa, satunnaistetussa, avoimessa vaiheen 3 monikeskustutkimuksessa A2303, joka koski ALK-positiivisen pitkälle edenneen ei-pienisoluisen keuhkosityöpän hoitoa potilailla, jotka olivat saaneet aiempaa kritsotinibihoitoa.

Analyysiin otettiin yhteensä 231 potilasta, joilla oli pitkälle edennyt ALK-positiivinen ei-pienisoluisen keuhkosityöpä ja jotka olivat saaneet aiemmin kritsotinibiä ja solunsalpaajahoitoa (yhtä tai kahta hoitoa, mukaan lukien platinapohjainen kahden lääkkeen yhdistelmähoito). 115 potilasta satunnaistettiin saamaan seritinibihoitoa ja 116 potilasta solunsalpaajahoitoa (joko pemetreksediä tai dosetakselia). Dosetakselia sai 73 potilasta ja pemetreksediä 40 potilasta. Seritinibiryhmässä hoitoa sai 115 potilasta annoksella 750 mg kerran päivässä paastotilassa otettuna. Mediaani-ikä oli 54,0 vuotta (vaihteluväli: 28–84 v); 77,1 % potilaista oli alle 65-vuotiaita. Yhteensä 55,8 % potilaista oli naisia. Tutkimuspopulaatiosta 64,5 % oli valkoihoisia, 29,4 %, aasialaisia ja 0,4 % mustia ja 2,6 %:lla oli muu etninen tausta. Valtaosalla potilaista oli adenokarsinooma (97,0 %), ja valtaosa ei ollut koskaan tupakoinut tai oli lopettanut tupakoinnin (96,1 %). ECOG-toimintakykyluokka oli 46,3 %:lla potilaista 0, 47,6 %:lla 1 ja 6,1 %:lla 2. Lähtötilanteessa aivometastaaseja oli 58,0 %:lla. Kaikkia potilaita oli hoidettu aiemmin kritsotinibillä. Yhtä potilasta lukuun ottamatta kaikki olivat saaneet aiemmin solunsalpaajahoitoa (mukaan lukien platinapohjainen kahden lääkkeen yhdistelmähoito) pitkälle edenneeseen tautiin. Seritinibiryhmässä 11,3 % potilaista ja solunsalpaajaryhmässä 12,1 % potilaista oli saanut aiemmin kahta solunsalpaajahoitoa pitkälle edenneeseen tautiin.

Potilaat saivat jatkaa määrättyä tutkimushoitoa ensimmäisen etenemisen jälkeen, jos hoidosta oli tutkijan arvion perusteella edelleen kliinistä hyötyä. Solunsalpaajaryhmään satunnaistetut potilaat saivat vaihtaa seritinibihoitoon, jos heillä todettiin RECIST-määritelmän mukainen, BIRC:n vahvistama taudin eteneminen.

Seurannan mediaanikesto oli 16,5 kk (satunnaistamisesta tiedonkeräyksen katkaisupäivään).

Tutkimuksessa saavutettiin ensisijainen tavoite eli BIRC:n arvioima etenemisvapaa elossaolo parani tilastollisesti merkitsevästi, ja seritinibiryhmässä riski pieneni arviolta 51 % solunsalpaajaryhmään verrattuna (ks. taulukko 4 ja kuva 3). Seritinibin tuottama etenemisvapaa elossaoloa koskeva hyöty oli johdonmukainen ja todettiin eri alaryhmissä, mukaan lukien ikä, sukupuoli, etninen tausta, tupakointiluokka, ECOG-toimintakykyluokka ja aivometastaasien esiintyminen tai aiempi vaste kritsotinibile. Etenemisvapaaseen elossaoloon kohdistuvaa hyötyä tukivat myös paikallinen tutkijan arvio ja kokonaisvasteprosentin ja taudin hallintaprosentin analyysi.

Kokonaiselossaolon tiedot eivät olleet vielä analysoitavissa. Seritinibiryhmässä tapahtumia oli 48 (41,7 %) ja solunsalpaajaryhmässä 50 (43,1 %). Määrä oli noin 50 % lopulliseen kokonaiselossaoloanalyysiin vaadittavista tapahtumista. Lisäksi solunsalpaajaryhmässä 81 potilasta (69,8 %) sai myöhemmin seritinibiä ensimmäisenä syöpälääkkeenä tutkimushoidon lopettamisen jälkeen.

Tutkimuksen A2303 tehoa kuvaavien tietojen yhteenveto on esitetty taulukossa 4, ja etenemisvapaan elossaolon Kaplan–Meier-käyrät on esitetty kuvassa 3 ja kokonaiselossaolon käyrät kuvassa 4.

Taulukko 4 ASCEND-5 (tutkimus A2303) – tehoa kuvaavat tulokset potilailta, joilla on aiemmin hoidettu ALK-positiivinen metastasoitunut / pitkälle edennyt ei-pienisoluinen keuhkosyöpä

	Seritinibi (N = 115)	Solunsalpaajahoito (N = 116)
Seurannan kesto		16,5
Mediaani (kk) (minimi–maksimi)		(2,8–30,9)
Etenemisvapaa elossaolo (BIRC:n arvioon perustuva)		
Tapahtumia, n (%)	83 (72,2 %)	89 (76,7 %)
Mediaani, kk (95 % lv)	5,4 (4,1, 6,9)	1,6 (1,4, 2,8)
Riskisuhde (95 % lv) ^a	0,49 (0,36, 0,67)	
p-arvo ^b	< 0,001	
Kokonaiselossaolo ^c		
Tapahtumia, n (%)	48 (41,7 %)	50 (43,1 %)
Mediaani, kk (95 % lv)	18,1 (13,4, 23,9)	20,1 (11,9, 25,1)
Riskisuhde (95 % lv) ^a	1,00 (0,67, 1,49)	
p-arvo ^b	0,496	
Kasvainvaste (BIRC:n arvioon perustuva)		
Objektiivinen vasteprosentti (95 % lv)	39,1 % (30,2, 48,7)	6,9 % (3,0, 13,1)
Vasteen kesto		
Vasteen saaneiden lukumäärä	45	8
Mediaani, kk ^d (95 % lv)	6,9 (5,4, 8,9)	8,3 (3,5, ei arv.)
Arvioitu tapahtumavapauden todennäköisyys 9 kuukauden kohdalla ^d (95 % lv)	31,5 % (16,7 %, 47,3 %)	45,7 % (6,9 %, 79,5 %)

lv = luottamusväli; BIRC = sokkoutettu, riippumaton arviointikomitea; ei arv. = ei arvioitavissa

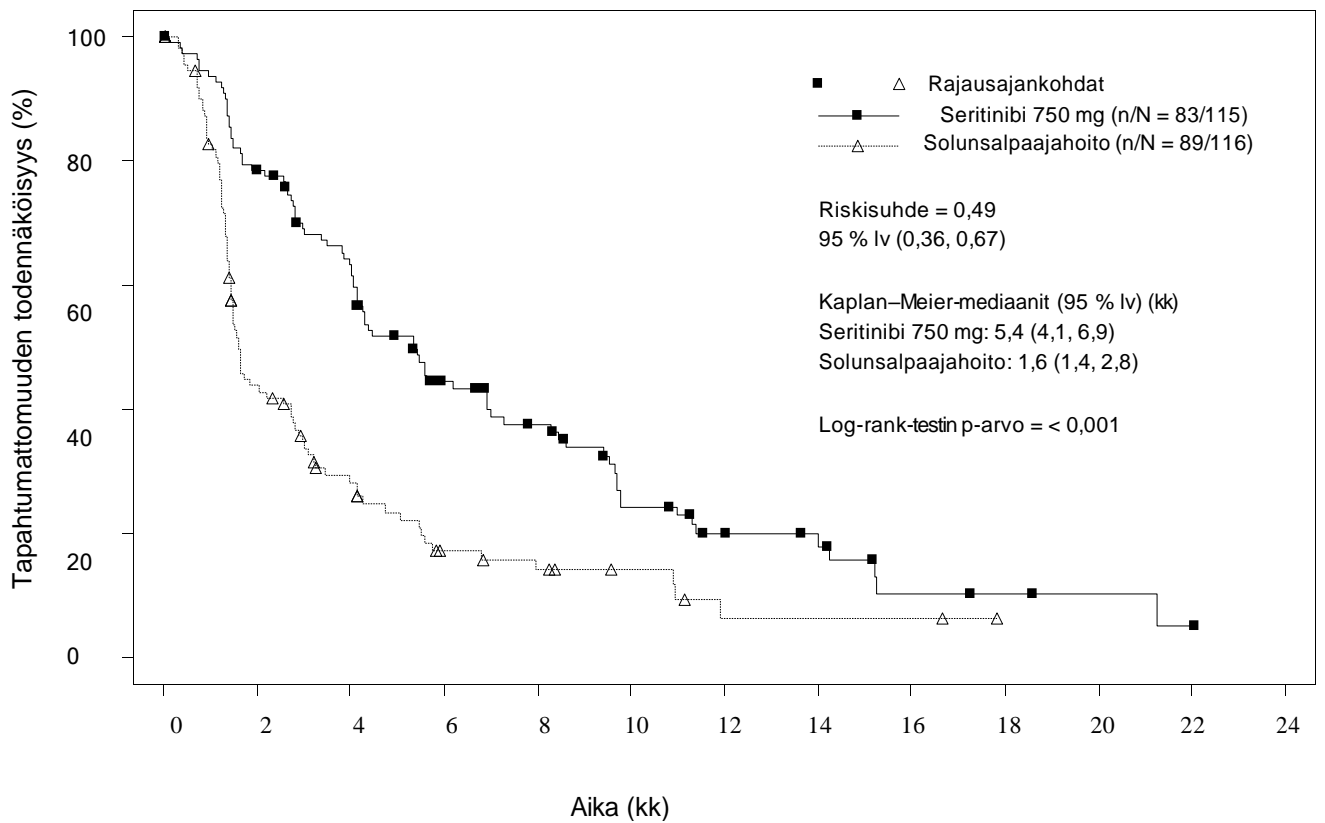
^a Perustuu stratifioituun Coxin suhteellisen riskin analyysiin.

^b Perustuu stratifioituun log-rank-testiin.

^c Kokonaiselossaoloanalyysiä ei korjattu mahdollisesti sekoittavien vaihdon vaikutusten suhteen.

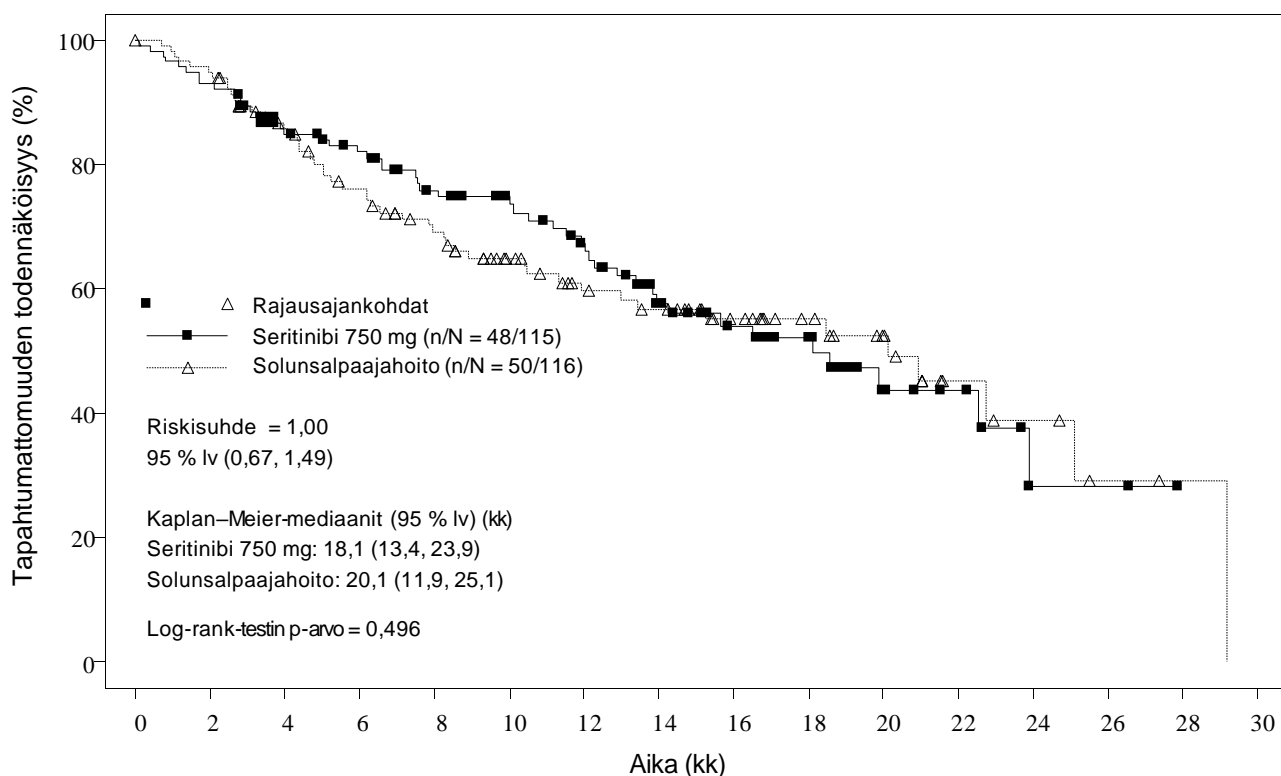
^d Arvioitiin Kaplan–Meier-menetelmällä.

Kuva 3 ASCEND-5 (tutkimus A2303) – BIRC:n arvioon perustuva etenemisvapaata elossaoloa koskeva Kaplan–Meier-kaavio



Aika (kk)	Riskille edelleen alttiiden potilaiden määrä												
	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24
Seritinibi 750 mg	115	87	68	40	31	18	12	9	4	3	2	1	0
Solunsalpaajahoito	116	45	26	12	9	6	2	2	2	0	0	0	0

Kuva 4 ASCEND-5 (tutkimus A2303) – kokonaiselossaoloa koskeva Kaplan–Meier-kaavio hoitoryhmittäin



Aika (kk)	Riskille edelleen alttiiden potilaiden määrä															
	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30
Seritinibi 750 mg	115	107	92	83	71	61	52	37	28	23	13	8	2	2	0	0
Solunsalpaaja-hoito	116	109	91	78	66	53	43	39	29	22	17	7	5	2	1	0

Potilaiden raportoimat tulokset kerättiin EORTC QLQ-C30-/LC13-, LCSS- ja EQ-5D-5L-kyselylomakkeilla. Vähintään 75 % seritinibi- ja solunsalpaajaryhmän potilaista täytti LCSS-kyselylomakkeen useimpina ajankohtina tutkimuksen aikana. Seritinibiryhmässä valtaosan keuhkosityöpäoireista ilmoitettiin lievittyneen merkitsevästi solunsalpaajahoitoon verrattuna (4 LCSS-oireipistettä 6:sta ja 10 QLQ-LC13-oireipistettä 12:sta). Seritinibi pidensi merkitsevästi arvioitavien keuhkosityöpäoireiden eli yskän, kivun ja hengenahdistuksen pahenemiseen kuluvaa aikaa (yhdistetty päätapahtuma LCSS: riskisuhde 0,40, 95 % lv 0,25, 0,65, pahenemiseen kuluvan ajan mediaani seritinibiryhmässä 18 kk [95 % lv 13,4, ei arvioitavissa] ja solunsalpaajaryhmässä 4,4 kk [95 % lv 1,6, 8,6]; LC13: riskisuhde 0,34, 95 % lv 0,22, 0,52, pahenemiseen kuluvan ajan mediaani seritinibiryhmässä 11,1 kk [95 % lv 7,1, 14,2] ja solunsalpaajaryhmässä 2,1 kk [95 % lv 1,0, 5,6]). EQ-5D-kyselylomakkeella arvioituna kokonaisterveydentila kohentui seritinibiryhmässä merkitsevästi solunsalpaajaryhmään verrattuna.

Tutkimuksessa A2303 BIRC:n neuroradiologi arvioi kallon sisäisen vasteen muokattujen RECIST 1.1 -kriteerien perusteella (enintään 5 leesiota aivoissa) 133 potilaalla, joilla oli lähtötilanteessa aivometastaaseja (seritinibiryhmässä 66 potilasta ja solunsalpaajaryhmässä 67 potilasta). Potilailla, joilla oli lähtötilanteessa mitattavissa oleva aivosairaus ja joille oli tehty vähintään yksi tutkimus lähtötilanteen jälkeen, kallon sisäinen kokonaisvaste prosentti oli seritinibiryhmässä suurempi (35,3 %, 95 % lv: 14,2, 61,7) kuin solunsalpaajaryhmässä (5,0 %, 95 % lv: 0,1, 24,9). BIRC:n RECIST 1.1 -kriteerien perusteella arvioiman etenemisvapaan elossaolon mediaani oli seritinibiryhmässä pidempi kuin solunsalpaajahoitoryhmässä. Tämä koski molempia alaryhmiä (potilaat, joilla oli/ei ollut aivometastaaseja). Etenemisvapaan elossaolon mediaani aivometastaasipotilailla oli seritinibiryhmässä 4,4 kk (95 % lv: 3,4, 6,2) ja solunsalpaajaryhmässä 1,5 kk (95 % lv: 1,3, 1,8). Riskisuhde oli 0,54 (95 % lv: 0,36, 0,80). Etenemisvapaan elossaolon mediaani potilailla, joilla ei ollut aivometastaaseja, oli seritinibiryhmässä 8,3 kk (95 % lv: 4,1, 14,0) ja solunsalpaajaryhmässä 2,8 kk (95 % lv: 1,4, 4,1). Riskisuhde oli 0,41 (95 % lv: 0,24, 0,69).

Annoksen optimointitutkimus A2112 (ASCEND-8)

Ruoan kanssa otetun 450 mg seritinibiannoksen tehoa arvioitiin monikeskuksisessa, avoimessa annoksen optimointitutkimuksessa A2112 (ASCEND-8). Yhteensä 147 potilasta, joilla oli ALK-positiivinen paikallisesti edennyt tai metastasoitunut ei-pienisoluinen keuhkosityöpä, ja jotka eivät olleet saaneet aikaisempaa hoitoa, satunnaistettiin saamaan joko seritinibiannosta 450 mg kerran päivässä ruoan kanssa (N = 73) tai seritinibiannosta 750 mg kerran päivässä paastotilassa (N = 74). Keskeinen tehoa kuvaava toissijainen päätetapahtuma oli BIRC:n RECIST 1.1 -kriteerien perusteella arvioima kokonaisvaste prosentti.

Kummassakin hoitoryhmässä (450 mg ruoan kanssa [N = 73] ja 750 mg paastotilassa [N = 74]) populaatioiden ominaisuudet potilailla, joilla oli ALK-positiivinen paikallisesti edennyt tai metastasoitunut ei-pienisoluinen keuhkosityöpä ja jotka eivät olleet saaneet aikaisempaa hoitoa, olivat: ikä keskimäärin 54,3 ja 51,3 vuotta, ikä alle 65 vuotta (78,1 % ja 83,8 %), nainen (56,2 % ja 47,3 %), kaukasialaista syntyperää oleva (49,3 % ja 54,1 %), aasialainen (39,7 % ja 35,1 %), ei koskaan tupakoinut tai aikaisemmin tupakoinut (90,4 % ja 95,9 %), WHO:n toimintakyky luokka 0 tai 1 (91,7 % ja 91,9 %), histologiset tulokset osoittaneet adenokarsinooman (98,6 % ja 93,2 %), ja metastaaseja aivoissa (32,9 % ja 28,4 %).

Taulukossa 5 jäljempänä esitetään yhteenveto ASCEND-8 –tutkimuksen tehoa kuvaavista tuloksista.

Taulukko 5 ASCEND-8 (tutkimus A2112) – BIRC:n arvioon perustuvat tehoa kuvaavat tulokset ALK-positiivista paikallisesti edennyttä tai metastasoitunutta ei-pienisoluista keuhkosityöpää sairastavilla potilailla, jotka eivät ole saaneet aikaisempaa hoitoa

Tehoa kuvaava parametri	Seritinibi 450 mg ruoan kanssa (N = 73)	Seritinibi 750 mg paastotilassa (N = 74)
Kokonaisvaste prosentti (ORR: CR+PR), n (%) (95 % lv) ^a	57 (78,1) (66,9; 86,9)	56 (75,7) (64,3; 84,9)

lv: luottamusväli

Täydellinen vaste (CR), osittainen vaste (PR) vahvistettu toistetulla arvioinnilla, joka tehtiin, kun oli kulunut vähintään 4 viikkoa siitä, kun vasteen kriteerit täyttyivät ensimmäisen kerran

Kokonaisvaste prosentti perustui BIRC:n RECIST 1.1 –kriteerien perusteella tekemään arvioon

^aTarkka binominen 95 % luottamusväli

Yksiryhmäiset tutkimukset X2101 ja A2201

Seritinibihoitoa tutkittiin ALK-positiivista ei-pienisoluista keuhkosyöpää sairastavilla potilailla, jotka aiemmin olivat saaneet ALK:n estäjähoitoa, kahdessa maailmanlaajuisessa, avoimessa, yksiryhmäisessä vaiheen 1/2 monikeskustutkimuksessa (X2101-tutkimus ja A2201-tutkimus).

X2101-tutkimuksessa yhteensä 246 potilasta, joilla oli ALK-positiivinen ei-pienisoluinen keuhkosyöpä, sai 750 mg seritinibiannoksia paastotilassa kerran päivässä: 163 oli saanut aiemmin ALK:n estäjää ja 83 ei. Niiden 163 ALK-positiivisen, ei-pienisoluista keuhkosyöpää sairastavien potilaiden mediaani-ikä, jotka olivat aiemmin saaneet ALK:n estäjähoitoa, oli 52 vuotta (vaihteluväli: 24 - 80 vuotta). 86,5 % oli alle 65-vuotiaita ja 54 % oli naisia. Pääosa potilaista olivat kaukaasialaista (66,3 %) tai aasialaista (28,8 %) alkuperää. 93,3 %:lla oli adenokarsinoma ja 96,9 % ei ollut koskaan tupakoinut tai oli lopettanut tupakointinsa jo aiemmin. Kaikki potilaat olivat saaneet ainakin yhden hoidon ennen tuloaan tähän tutkimukseen, ja 84,0 % oli saanut kahden tai useamman hoidon ennen tutkimukseen mukaan tuloa.

A2201-tutkimukseen osallistui 140 potilasta, jotka olivat saaneet aiemmin 1–3 linjaa solunsalpaajahoitoa ja sen jälkeen kritsotiniibiä ja joilla tauti oli edennyt kritsotiniibihoidon aikana. Potilaiden mediaani-ikä oli 51 vuotta (vaihteluväli: 29 - 80 vuotta), 87,1 % potilaista oli alle 65-vuotiaita ja 50,0 % oli naisia. Pääosa potilaista olivat kaukaasialaista (60,0 %) tai aasialaista (37,9 %) alkuperää. 92,1 % potilaista sairasti adenokarsinoomaa.

Taulukossa 6 on yhteenveto molempien tutkimusten tärkeimmistä tehotiedoista. Tutkimuksesta A2201 esitetään lopulliset kokonaiseloonjäämistiedot (OS). Tutkimuksen X2101 kokonaiseloonjäämistiedot eivät olleet vielä selvillä analyysin suorittamisen aikaan.

Taulukko 6 ALK-positiivinen, pitkälle edennyt ei-pienisoluinen keuhkosyöpä - yleiskuva X2101- ja A2201-tutkimusten tehotuloksista

	X2101-tutkimus seritinibi 750 mg n = 163	A2201-tutkimus seritinibi 750 mg n = 140
Seurannan kesto	10,2	14,1
Mediaani (kk) (minimi–maksimi)	(0,1–24,1)	(0,1–35,5)
Kokonaisvasteen saavuttaneet		
Tutkija (95 % lv)	56,4% (48,5, 64,2)	40,7 % (32,5, 49,3)
BIRC (95 % lv)	46,0 % (38,2, 54,0)	35,7 % (27,8, 44,2)
Vasteen kesto*		
Tutkija (kk, 95 % lv)	8,3 (6,8, 9,7)	10,6 (7,4, 14,7)
BIRC (kk, 95 % lv)	8,8 (6,0, 13,1)	12,9 (9,3, 18,4)
Etenemisvapaa elossaolo		
Tutkija (kk, 95 % lv)	6,9 (5,6, 8,7)	5,8 (5,4, 7,6)
BIRC (kk, 95 % lv)	7,0 (5,7, 8,7)	7,4 (5,6, 10,9)
Kokonaiselossaolo (kk, 95 % lv)	16,7 (14,8, ei arvioitavissa)	15,6 (13,6, 24,2)
X2101-tutkimus: Vasteet arvioitiin RECIST 1.0 -kriteerien perusteella		
A2201-tutkimus: Vasteet arvioitiin RECIST 1.1 -kriteerien perusteella		
*Koskee vain potilaita, joilla vahvistettiin täydellinen tai osittainen vaste		

Aivometastaaseja havaittiin X2101-tutkimuksessa 60,1 %:lla potilaista ja A2201-tutkimuksessa 71,4 %:lla. Yhteenvedot (BIRC:in suorittamasta arvioinnista) aivometastaaseja lähtötilanteessa omaavien potilaiden kokonaisvasteista, vasteiden kestosta ja etenemisvapaasta elossaolosta olivat linjassa näiden tutkimusten kokonaispopulaatioissa raportoitujen tulosten kanssa.

Muu histologia kuin adenokarsinooma

Tietoa on rajallisesti potilaista, joiden ALK-positiivisen ei-pienisoluisen keuhkosityövän histologia on muu kuin adenokarsinooma.

Läkkäät henkilöt

Läkkäiden potilaiden osalta on olemassa vain rajalliset tehoa koskevat tiedot. Yli 85-vuotiaiden potilaiden hoidon tehoa koskevia tietoja ei ole lainkaan.

Pediatriiset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset seritinibin käytöstä keuhkosityövän (pienisoluisen ja ei-pienisoluisen keuhkosityöpä) hoidossa kaikissa pediatriisissa potilasryhmissä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Suun kautta otetun seritinibikerta-annoksen jälkeiset huippupitoisuudet plasmassa (C_{max}) saavutetaan potilailla noin 4–6 tunnin kuluttua. Suun kautta otetusta lääkkeestä imeytyi arviolta $\geq 25\%$. Arvio perustuu metaboliittien prosentiosuuksiin ulosteessa. Seritinibin absoluuttista biologista hyötyosuutta ei ole määritetty.

Seritinibin systeeminen altistus suureni, kun lääke annettiin ruokailun yhteydessä. Seritinibin AUC_{inf} -arvo terveillä tutkittavilla 750 mg seritinibikerta-annoksen (tabletti) jälkeen oli noin 39 % suurempi vähärasvaisen aterian (sisälsi noin 330 kilokaloria ja 9 grammaa rasvaa) yhteydessä annettuna ja 64 % suurempi runsasrasvaisen aterian (sisälsi noin 1000 kilokaloria ja 58 grammaa rasvaa) yhteydessä annettuna (C_{max} vastaavasti noin 42 % ja 58 % suurempi), verrattuna paastotilaan.

Annoksen optimointitutkimuksessa A2112 (ASCEND-8) verrattiin potilaiden päivittäistä ruoan (noin 100–500 kilokaloria ja 1,5–15 grammaa rasvaa) kanssa otettua seritinibin 450 mg tai 600 mg annosta ja päivittäistä paastotilassa otettua 750 mg annosta (alkuperäinen hyväksyty annos ja tilanne ruokailuun nähden). Systeemisessä vakaan tilan altistuksessa ruoan kanssa otetun 450 mg seritinibiannoksen ryhmässä ($N = 36$) ei ollut kliinisesti merkitsevää eroa verrattuna paastotilassa otetun 750 mg annoksen ryhmään ($N = 31$). Vakaan tilan AUC -arvo ja C_{max} -arvo nousivat vain vähän, AUC -arvo nousi 4 % (90 % lv: -13 %–24 %) ja C_{max} -arvo nousi 3 % (90 % lv: -14 %–22 %). Ruoan kanssa otetun 600 mg seritinibiannoksen ryhmässä ($N = 30$) taas vakaan tilan AUC -arvo nousi 24 % (90 % lv: 3 %–49 %) ja C_{max} -arvo 25 % (90 % lv: 4 %–49 %) verrattuna paastotilassa otetun 750 mg annoksen ryhmään. Suurin suositeltu seritinibiannos on 450 mg suun kautta kerran päivässä ruoan kanssa otettuna (ks. kohta 4.2).

Kun potilaille annettiin kerta-annos seritinibiä suun kautta, C_{max} - ja AUC_{last} -arvoina esitetty seritinibialtistus plasmassa suureni suhteessa annokseen 50–750 mg annosalueella paastotilassa. Päinvastoin kuin kerta-annostelun yhteydessä toistuvan päivittäisen annostelun jälkeen pitoisuus ennen annosta (C_{min}) näytti suurenevan annosvasteisuutta enemmän.

Jakautuminen

Seritinibi sitoutuu ihmisellä plasman proteiineihin *in vitro* noin 97-prosenttisesti pitoisuuksista riippumattomasti (50–10 000 ng/ml). Seritinibi jakautuu lievästi enemmän punasoluihin kuin plasmaan. Veren ja plasman suhde on 1,35 *in vitro*. *In vitro* -tutkimukset viittaavat siihen, että seritinibi on P-glykoproteiinin (P-gp) substraatti, mutta ei rintasyöpäresistenssiproteiinin (BCRP) eikä moniresistenssiproteiini 2:n (MRP2). Seritinibin näennäinen passiivinen läpäisevyys *in vitro* oli vähäistä.

Rotilla seritinibi läpäisee ehjän veri-aivoesteen, ja aivojen ja veren altistuksen (AUC_{inf}) suhde on noin 15 %. Aivojen ja veren altistuksen suhteesta ihmisellä ei ole tietoja.

Biotransformaatio

In vitro -tutkimukset osoittivat, että CYP3A on tärkein seritinibin metaboliseen puhdistumaan osallistuva entsyymi.

Kun suun kautta paastotilassa annettiin 750 mg radioaktiivinen seritinibikerta-annos, seritinibi oli tärkein verenkierrassa havaittava komponentti ihmisen plasmassa. Plasmassa havaittiin yhteensä 11 metaboliittia pieninä pitoisuuksina. Kunkin metaboliitin osuus radioaktiivisesta AUC:stä oli keskimäärin $\leq 2,3$ %. Terveillä tutkittavilla tunnistetut tärkeimmät biotransformaatioreitit olivat mono-oksigenaatio, O-dealkylaatio ja N-formylaatio. Ensimmäisiin biotransformaatiotuotteisiin liittyviä toissijaisia biotransformaatioreittejä olivat glukuronidaatio ja dehydrogenaatio. Myös tioliryhmän lisäys O-dealkyloituneeseen seritinibiin havaittiin.

Eliminaatio

Suun kautta paastotilassa annettujen seritinibikerta-annosten jälkeen seritinibin näennäisen terminaalisen puoliintumisajan geometrinen keskiarvo ($T_{1/2}$) plasmassa oli 31–41 tuntia potilailla, joilla annosalue oli 400–750 mg. Kun seritinibiä annetaan päivittäin suun kautta, vakaa tila saavutetaan noin 15 päivän kuluessa ja se pysyy vakaana tämän jälkeen. Kumuloitumissuhteen geometrinen keskiarvo on 6,2 kolmen viikon päivittäisen annon jälkeen. Seritinibin näennäisen puhdistuman geometrinen keskiarvo oli pienempi vakaassa tilassa (33,2 litraa/tunti), kun valmistetta annettiin suun kautta 750 mg vuorokaudessa, verrattuna suun kautta annettuun 750 mg kerta-annokseen (88,5 litraa/tunti). Tämä viittaa siihen, että seritinibin farmakokinetiikka ei ole lineaarinen ajan suhteen.

Seritinibi ja sen metaboliitit erittyvät pääasiallisesti ulosteeseen. Muuttumattoman seritinibin osuus ulosteeseen erittyneestä määrästä on keskimäärin 68 % suun kautta annetusta annoksesta. Vain 1,3 % suun kautta annetusta annoksesta erittyy virtsaan.

Erityisryhmät

Maksan vajaatoiminta

Maksan vajaatoiminnan vaikutusta seritinibikerta-annoksen (750 mg paastotilassa) farmakokinetiikkaan arvioitiin tutkittavilla, joilla oli lievä (Child-Pugh A-luokka; N = 8), keskivaikea (Child-Pugh B-luokka; N = 7) tai vaikea (Child-Pugh C-luokka; N = 7) maksan vajaatoiminta ja 8 terveellä tutkittavalla, joiden maksan toiminta oli normaalia. Seritinibin AUC_{inf} -arvon geometrinen keskiarvo ja sitoutumaton AUC_{inf} -arvo nousivat lievää maksan vajaatoimintaa sairastavilla tutkittavilla 18 % ja 35 %, ja keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla tutkittavilla 2 % ja 22 % verrattuna tutkittaviin, joiden maksan toiminta oli normaalia.

Seritinibin AUC_{inf} -arvon geometrinen keskiarvo ja sitoutumaton AUC_{inf} -arvo nousivat vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla tutkittavilla 66 % ja 108 % verrattuna tutkittaviin, joiden maksan toiminta oli normaalia (ks. kohta 4.2). Nimenomaan vakaan tilan farmakokinetiikan selvittämiseen tarkoitettua tutkimusta ei ole suoritettu maksan vajaatoimintapotilailla.

Munuaisten vajaatoiminta

Nimenomaan farmakokinetiikan selvittämiseen tarkoitettua tutkimusta ei ole suoritettu munuaisten vajaatoimintapotilailla. Saatavilla olevien tietojen perusteella munuaisten kautta tapahtuva seritinibin eliminaatio on mitättömän vähäistä (1,3 % suun kautta annetusta kerta-annoksesta).

Seritinibialtistukset olivat samaa luokkaa lievää ja keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ja potilailla, joiden munuaistoiminta oli normaali. Tulokset perustuvat populaatiofarmakokinetiikan analyysiin, joka tehtiin 345:llä lievää munuaisten vajaatoimintaa sairastavalla potilaalla (kreatiniinipuhdistuma 60–< 90 ml/min), 82:lla keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavalla potilaalla (kreatiniinipuhdistuma 30–< 60 ml/min) ja 546 potilaalla, joiden munuaistoiminta oli normaali (\geq 90 ml/min). Tämä viittaa siihen, että annosta ei tarvitse muuttaa, jos potilaalla on lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta. Kliinisiin seritinibitutkimuksiin ei otettu mukaan potilaita, joilla oli vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min) (ks. kohta 4.2).

Iän, sukupuolen ja etnisen taustan vaikutus

Populaatiofarmakokinetiikan analyysit osoittivat, että iällä, sukupuolella ja etnisellä taustalla ei ollut kliinisesti merkityksellistä vaikutusta seritinibialtistukseen.

Sydämen elektrofysiologia

Seritinibin mahdollista vaikutusta QT-ajan pitenemiseen arvioitiin seitsemässä kliinisessä seritinibitutkimuksessa. Toistuvat EKG-tutkimukset tehtiin kerta-annoksen jälkeen ja vakaassa tilassa, minkä avulla arvioitiin seritinibin vaikutusta QT-aikaan 925 potilaalla, jotka saivat seritinibihoitoa 750 mg kerran päivässä paastotilassa otettuna. EKG-tietojen kategorisessa poikkeavien havaintojen analyysissä 12 potilaalla (1,3 %) todettiin uusi > 500 msek QTc-arvo. QTc-aika piteni lähtötilanteesta > 60 msek 58 potilaalla (6,3 %). A2301-tutkimuksen keskimääräisten vakaan tilan pitoisuuksien QTc-tietojen keskitetty tendenssianalyysi osoitti, että kaksipuolisen 90 % luottamusvälin yläraja QTc-ajan pitenemiselle lähtötasosta oli 15,3 ms paastotilassa otetuilla 750 mg:n seritinibiannoksilla. Farmakokinetiikan analyysi viittasi siihen, että seritinibi pidentää QTc-aikaa pitoisuusriippuvaisesti (ks. kohta 4.4).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta koskevat tutkimukset osoittivat, että seritinibi ei todennäköisesti häiritse hengityselinten ja keskushermoston vitaalitoimintoja. *In vitro* -tiedot osoittavat, että IC50 seritinibin hERG-kaliumkanavaa estävälle vaikutukselle oli 0,4 mikromoolia. *In vivo* -telemetriatutkimuksessa apinoilla QT-aika piteni hieman 1 eläimellä 4:stä suurimman seritinibiannoksen jälkeen. QT-aika ei pidentynyt eikä EKG-poikkeamia havaittu EKG-tutkimuksissa apinoilla seritinibin 4 tai 13 viikon annon jälkeen.

TK6-solujen mikrotumatesti oli positiivinen. Muissa seritinibin *in vitro*- ja *in vivo* -geenitoksisuustutkimuksissa ei havaittu merkkejä mutageenisuudesta eikä klastogeenisuudesta. Näin ollen geenitoksisuuden riski ei ole ihmisillä todennäköinen.

Seritinibin karsinogeenisuutta ei ole tutkittu.

Lisääntymistoksisuustutkimukset (alkion- ja sikiönkehitystä koskevat tutkimukset) tiineillä rotilla ja kaneilla eivät osoittaneet sikiötoksisuutta eivätkä teratogeenisuutta, kun seritinibiä annettiin organogeneesin aikana. Altistus emon plasmassa oli kuitenkin pienempi kuin ihmisille tarkoitettujen suositusannosten aiheuttama altistus. Seritinibin mahdollisia vaikutuksia hedelmällisyyteen ei ole tutkittu muodollisissa ei-kliinisissä tutkimuksissa.

Rotilla ja apinoilla seritinibiin liittyvä tärkein toksisuus oli maksanulkoisten sappitiehyiden tulehdus, johon liittyi ääreisveren neutrofiilarvojen suurenemista. Maksanulkoisten tiehyiden sekasoluinen/neutrofiilinen tulehdus ulottui haimaan ja/tai pohjukaissuoleen suurempia annoksia käytettäessä. Molemmilla lajeilla havaittiin maha-suolikanavan toksisuutta, jonka tyyppioireita olivat painonlasku, ruoankulutuksen väheneminen, oksentelu (apina), ripuli ja suuria annoksia käytettäessä histopatologiset leesiot, mm. eroosio, limakalvotulehdus ja vaahtosolut pohjukaissuolen kryptoissa ja limakalvonalaiskerroksessa. Maksavaikutuksia esiintyi myös molemmilla lajeilla. Niitä ilmeni altistuksilla, jotka suunnilleen vastasivat ihmisille tarkoitetuilla suositusannoksilla saavutettavissa olevaa kliinistä altistustasoa. Näitä olivat mm. maksan transaminaasiarvojen lievä kohoaminen muutamalla eläimellä ja maksansisäisten sappitiehyiden epiteelin vakuolisaatio. Alveolien vaahtosoluja (vahvistettu fosfolipidoosi) havaittiin keuhkoissa rotilla mutta ei apinoilla, ja rottien ja apinoiden imusolmukkeissa havaittiin makrofagikertymiä. Kohde-elinvaikutukset korjautuivat osittain tai täysin.

Kilpirauhasvaikutuksia havaittiin sekä rotilla (tyreotropiinipitoisuuksien ja trijodotyroniinin/tyroksiini T3/T4 -pitoisuuksien lievät nousut ilman vastaavia mikroskooppisia muutoksia) että apinoilla (kolloidin ehtyminen urosapinoilla 4 viikkoa kestäneessä tutkimuksessa ja yhdellä suurta annosta saaneella apinalla diffuusi follikulaarisolujen hyperplasia sekä tyreotropiinipitoisuuden nousu 13 viikkoa kestäneessä tutkimuksessa). Koska nämä ei-kliiniset muutokset olivat lieviä, vaihtelevia ja epäjohtonmukaisia, yhteys eläimillä havaittujen kilpirauhasmuutosten ja seritinibin käytön välillä on epäselvä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

Selluloosa, mikrokiteinen
Hydroksiipropyyliselluloosa, matalasubstituutioasteinen
Povidoni
Kroskarmelloosinatrium
Magnesiumstearaatti
Piidioksidi, kolloidinen, vedetön

Kalvopäällyste

Hypromelloosi
Titaanidioksidi (E171)
Makrogoli
Talkki
Indigokarmiinin alumiinilakka (E132)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

PVC/PCTFE (polyvinyylidikloridi/polyklooritrifluorieteeni) /alumiiniläpipainopakkaus, joka sisältää 21 kalvopäällysteistä tablettia.

Pakkaus sisältää 84 kalvopäällysteistä tablettia (4 läpipainopakkausta per pakkaus).

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

EU/1/15/999/004

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 6. toukokuuta 2015
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 16. helmikuuta 2022

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA
KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT

Erän vapauttamisesta vastaavien valmistajien nimet ja osoitteet

150 mg kovat kapselit

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Saksa

150 mg kalvopäällysteiset tabletit

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovškova ulica 57
1000 Ljubljana
Slovenia

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Saksa

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

- **Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan modulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

YKSIKÖPAKKAUKSEN ULKOPAKKAUS, SISÄLTÄÄ 40 TAI 90 KOVAA KAPSELIA

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Zykadia 150 mg kova kapseli
seritinibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kova kapseli sisältää 150 mg seritinibiä.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kova kapseli

40 kova kapselia

90 kova kapselia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/15/999/002	40 kovaa kapselia
EU/1/15/999/003	90 kovaa kapselia

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

Zykadia 150 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

**PAKKAUKSEN ULKOPAKKAUS (MUKAAN LUKIEN BLUE BOX -MERKINNÄT),
SISÄLTÄÄ 150 (KOLME 50 KAPSELIN PAKKAUSTA) KOVAA KAPSELIA**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Zykadia 150 mg kova kapseli
seritinibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kova kapseli sisältää 150 mg seritinibiä.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kova kapseli

150 (kolme 50 kapselin pakkausta) kovaa kapselia.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/15/999/001

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

Zykadia 150 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

PAKKAUKSEN VÄLIPAKKAUS (EI BLUE BOX -MERKINTÖJÄ), SISÄLTÄÄ 50 KOVAA KAPSELIA

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Zykadia 150 mg kova kapseli
seritinibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kova kapseli sisältää 150 mg seritinibiä.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kova kapseli

50 kovaa kapselia. Ei voida myydä erikseen.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTELUVAN NUMERO(T)

EU/1/15/999/001

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

Zykadia 150 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Zykadia 150 mg kova kapseli
seritinibi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Novartis Europharm Limited

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Zykadia 150 mg kalvopäällysteinen tabletti
seritinibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 150 mg seritinibiä.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kalvopäällysteinen tabletti

84 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/15/999/004

84 kalvopäällysteistä tablettia

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

Zykadia 150 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Zykadia 150 mg tabletti
seritinibi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Novartis Europharm Limited

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Zykadia 150 mg kova kapseli seritinibi

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Zykadia on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Zykadia-valmistetta
3. Miten Zykadia-valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Zykadia-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Zykadia on ja mihin sitä käytetään

Mitä Zykadia on

Zykadia on syöpälääke, jonka vaikuttava aine on seritinibi. Sitä käytetään tietyn keuhkosityövän, ns. ei-pienisoluisen keuhkosityövän (NSCLC), edenneiden vaiheiden hoitoon aikuispotilailla. Zykadiaa annetaan vain potilaille, joiden tauti johtuu ALK:ksi (anaplastinen lymfoomakinaasi) kutsutun geenin virheestä.

Miten Zykadia vaikuttaa

Potilaiden, joiden ALK-geenissä on virhe, elimistössä syntyy tavallisesta poikkeavaa proteiinia, joka edistää syöpäsolujen kasvua. Zykadia estää tämän normaalista poikkeavan proteiinin toimintaa ja hidastaa siten NSCLC:n kasvua sekä leviämistä.

Jos sinulla on kysyttävää Zykadian vaikutuksesta tai siitä, miksi sinulle on määrätty tätä lääkettä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Zykadia-valmistetta

Älä ota Zykadia-valmistetta

- jos olet allerginen seritinibile tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat Zykadiaa:

- jos sinulla on maksavaivoja.
- jos sinulla on keuhkovaivoja tai hengitysvaikeuksia.
- jos sinulla on sydänvaivoja, kuten hidas sydämen syke, tai jos sydänsähkökäyräsi (EKG) tulokset ovat osoittaneet, että sydämesi sähköisessä toiminnassa on poikkeavuus, jota kutsutaan pidentyneeksi QT-ajaksi.
- jos sinulla on diabetes (korkea verensokeri).
- jos sinulla on haimavaivoja.
- jos käytät parhaillaan steroideja.

Kerro heti lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos sinulle ilmaantuu jokin seuraavista merkeistä tai oireista Zykadia-hoidon aikana:

- väsymys, ihon kutina, ihon tai silmänvalkuaisten keltaisuus, pahoinvointi (huonovointisuus) tai oksentelu, ruokahalun heikkeneminen, kipu vatsan (mahan) oikealla puolella, virtsan tummuus tai ruskeus, verenvuoto- tai mustelma-alttius. Nämä voivat olla maksavaivojen merkkejä tai oireita.
- yskän ilmaantuminen tai paheneminen, johon voi liittyä limaneritystä, kuume, rintakipu, hengitysvaikeus tai hengenahdistus. Nämä voivat olla keuhkovaivojen oireita.
- rintakipu tai epä mukava tunne rinnassa, sydämen sykkeen muutokset (nopeus tai hitaus), pyörrytys, pyörtyminen, huimaus, huulten sinerrys, hengenahdistus, alaraajojen tai ihon turvotus. Nämä voivat olla sydänvaivojen merkkejä tai oireita.
- vaikea ripuli, pahoinvointi tai oksentelu. Nämä ovat ruoansulatusvaivojen oireita.
- voimakas jano tai tiheä virtsaamistarve. Nämä voivat olla korkean verensokerin oireita.

Lääkärin on ehkä muutettava Zykadia-annostasi tai keskeytettävä hoito väliaikaisesti tai kokonaan.

Verikokeet Zykadia-hoidon aikana

Lääkärin on tehtävä verikokeita ennen hoidon aloittamista, joka toinen viikko ensimmäisten kolmen hoitokuukauden ajan ja sen jälkeen kuukausittain. Kokeilla tutkitaan maksan toimintaa. Lääkärin on myös tehtävä verikokeita haimasi toiminnan ja verensokeriarvosu tarkistamiseksi ennen Zykadia-hoidon aloittamista ja säännöllisesti Zykadia-hoidon aikana.

Lapset ja nuoret

Zykadian käyttöä lasten ja alle 18-vuotiaiden nuorten hoidossa ei suositella.

Muut lääkevalmisteet ja Zykadia

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä. Tämä koskee myös lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt, kuten vitamiineja ja rohdosvalmisteita, sillä niillä saattaa olla yhteisvaikutuksia Zykadian kanssa. On erityisen tärkeää mainita seuraavien lääkkeiden käytöstä.

Lääkkeet, jotka voivat suurentaa Zykadian haittavaikutusten riskiä:

- AIDS/HIV-lääkkeet (esim. ritonaviiri, sakinaviiri).
- infektio lääkkeet. Tällaisia ovat mm. sieni-infektioiden hoitoon käytettävät lääkkeet (esim. ketokonatsoli, itrakonatsoli, vorikonatsoli, posakonatsoli) ja tiettytyyppisten bakteeri-infektioiden hoitoon käytettävät lääkkeet (antibiootit kuten telitromysiini).

Seuraavat lääkkeet saattavat heikentää Zykadian tehoa:

- mäkikuisma, eli kasvirohdosvalmiste, jota käytetään masennuksen hoitoon.
- epilepsialääkkeet (esim. fenytoiini, karbamatsepiini tai fenobarbitaali).
- tuberkuloosilääkkeet (esim. rifampisiini, rifabutiini).

Zykadia saattaa lisätä seuraaviin lääkkeisiin liittyviä haittavaikutuksia:

- rytmihäiriölääkkeet tai muihin sydänvaivoihin käytettävät lääkkeet (esim. amiodaroni, disopyramidi, prokaiiniamiidi, kinidiini, sotaloli, dofetilidi, ibutilidi ja digoksiini).
- mahavaivojen hoitoon käytettävät lääkkeet (esim. sisapridi).
- mielenterveysongelmien hoitoon käytettävät lääkkeet (esim. haloperidoli, droperidoli, pimotsidi).
- masennuslääkkeet (esim. nefatsodoni).
- midatsolaami (lääke, jota käytetään akuuttien kouristuskohtausten hoitoon tai rauhoitteena ennen leikkausta tai lääketieteellistä toimenpidettä tai niiden aikana).
- varfariini ja dabigatraani (veritulppien ehkäisyyn).
- diklofenaakki (nivelkivun ja -tulehduksen hoitoon).
- alfentaniili ja fentanyl (vaikean kivun hoitoon).
- siklosporiini, sirolimuusi ja takrolimuusi (käytetään elinsiirroissa elinsiirteiden hyljinnän estoon).
- dihydroergotamiini ja ergotamiini (migreenilääkkeitä).
- domperidoni (pahoinvoinnin ja oksentelun hoitoon).
- moksifloksasiini ja klaritromysiini (bakteeri-infektioiden hoitoon).
- metadoni (kivun ja opioidiriippuvuuden hoitoon).
- klorokiini ja halofantriini (malarialääkkeitä).
- topotekaani (tiettyjen syöpätyyppien hoitoon).
- kolkisiini (kihtilääke).
- pravastatiini ja rosuvastatiini (kolesterolipitoisuuden alentamiseen).
- sulfasalatsiini (tulehduksellisen suolistosairauden tai nivelreuman hoitoon).

Kysy lääkäriltä tai apteekkihenkilökunnalta, jos et ole varma, onko lääkkeesi jokin edellä luetelluista.

Näitä lääkkeitä on käytettävä varoen tai niitä on ehkä vältettävä Zykadia-hoidon aikana. Jos käytät jotakin näistä lääkkeistä, lääkäri saattaa määrätä sinulle jotakin toista lääkettä.

Sinun on kerrottava lääkärille myös, jos käytät Zykadiaa ja sinulle määrätään uutta lääkettä, jota et ole vielä käyttänyt samanaikaisesti Zykadian kanssa.

Ehkäisytabletit

Jos otat Zykadiaa ehkäisytablettien käytön aikana, ehkäisytablettien teho saattaa heikentyä.

Zykadia ruuan ja juoman kanssa

Älä syö greippiä äläkä juo greippimehua hoidon aikana. Ne saattavat suurentaa Zykadian määrän veressä haitallisen suureksi.

Raskaus ja imetys

Sinun on käytettävä erittäin tehokasta ehkäisymenetelmää Zykadia-hoidon aikana ja 3 kuukauden ajan hoidon päättymisen jälkeen. Keskustele lääkärin kanssa sinulle sopivista ehkäisymenetelmistä.

Zykadiaa ei suositella raskauden aikana, ellei mahdollinen hyöty ole suurempi kuin vauvaan mahdollisesti kohdistuva riski. Jos olet raskaana, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä. Lääkäri keskustelee kanssasi Zykadia-hoidon mahdollisista riskeistä raskauden aikana.

Zykadiaa ei saa käyttää imetyksen aikana. Sinä ja lääkäri päätätte yhdessä, imetätkö vai otatko Zykadiaa. Molempia ei saa tehdä.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Ole erityisen varovainen, jos ajat tai käytät koneita Zykadia-hoidon aikana, sillä näköhäiriöitä tai väsymystä saattaa esiintyä.

Zykadia sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per kapseli eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

3. Miten Zykadia-valmistetta otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä, jos olet epävarma.

Annostus

Suosittelun annos on 450 mg (kolme kapselia) kerran vuorokaudessa ruoan kanssa otettuna. Tarpeen mukaan lääkäri voi muuttaa tätä suositusta. Lääkäri kertoo sinulle tarkasti, montako kapselia sinun on otettava. Älä muuta annosta keskustelematta asiasta ensin lääkärin kanssa.

- Ota Zykadia kerran vuorokaudessa suunnilleen samaan aikaan joka päivä ruoan kanssa (esimerkiksi välipalan tai kokonaisen aterian kanssa). Keskustele lääkärin kanssa, jos et pysty syömään ruokaa Zykadia-hoidon aikana.
- Nielaise kapselit kokonaisina veden kera. Kapseleita ei saa pureskella eikä murskata.
- Jos oksennat sen jälkeen kun olet nielaissut Zykadia-kapselit, älä ota uusia kapseleita ennen kuin on seuraavan normaaliaikataulusi mukaisen annoksen aika.

Zykadia-hoidon kesto

- Jatka Zykadian käyttöä niin pitkään kuin lääkäri on määrännyt.
- Kyseessä on pitkäaikaishoito, joka saattaa kestää useita kuukausia. Lääkäri seuraa tilaasi varmistaakseen, että hoito vaikuttaa halutulla tavalla.

Jos sinulla on kysyttävää Zykadia-hoidon kestosta, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

Jos otat enemmän Zykadia-valmistetta kuin sinun pitäisi

Jos olet vahingossa ottanut liian monta kapselia tai jos joku muu ottaa lääkettä vahingossa, kysy välittömästi neuvoa lääkäriltä tai sairaalasta. Lääketieteellinen hoito voi olla tarpeen.

Jos unohdat ottaa Zykadia-valmistetta

Jos unohdat ottaa annoksen, ohjeet riippuvat siitä, miten pitkä aika on seuraavaan annokseesi:

- Jos seuraavaan annokseesi on vähintään 12 tuntia, ota unohtuneet kapselit heti kun muistat asian. Ota sitten seuraavat kapselisi tavanomaiseen aikaan.
- Jos seuraavaan annokseesi on vähemmän kuin 12 tuntia, jätä unohtuneet kapselit ottamatta. Ota seuraavat kapselisi tavanomaiseen aikaan.

Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen.

Jos lopetat Zykadia-valmisteen oton

Älä lopeta tämän lääkkeen käyttöä keskustelematta asiasta ensin lääkärin kanssa.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

LOPETA Zykadian otto ja hakeudu heti lääkärinhoitoon, jos sinulle ilmaantuu jokin seuraavista, jotka voivat olla allergisen reaktion merkkejä:

- Hengitys- tai nielemisvaikeus
- Kasvojen, huulten, kielen tai nielun turvotus
- Ihon voimakas kutina, johon liittyy punoittava ihottuma tai koholla olevia paukamia

Jotkin haittavaikutukset saattavat olla vakavia

Ota heti yhteys lääkäriin tai apteekkihenkilökuntaan, jos sinulle ilmaantuu jokin seuraavista haittavaikutuksista:

- Rintakipu tai epämukava tunne rinnassa, sydämen sykkeen muutokset (nopeus tai hitaus), pyörrytys, pyörtyminen, huimaus, huulten sinerrys, hengenahdistus, alaraajojen tai ihon turvotus (mahdollisia sydänvaivojen merkkejä tai oireita)
- Yskän ilmaantuminen tai paheneminen, johon saattaa liittyä limaneritystä, kuume, rintakipu, hengitysvaikeus tai hengenahdistus (mahdollisia keuhkovaivojen merkkejä)
- Väsymys, ihon kutina, ihon tai silmänvalkuaisten keltaisuus, pahoinvointi (huonovointisuus) tai oksentelu, ruokahalun heikkeneminen, kipu vatsan (mahan) oikealla puolella, virtsan tummuus tai ruskeus, verenvuoto- tai mustelma-alttius (mahdollisia maksavaivojen merkkejä tai oireita)
- Vaikea ripuli, pahoinvointi tai oksentelu
- Voimakas jano, virtsaamistarpeen tihentyminen (korkean verensokerin oireita)
- Voimakas kipu ylävatsassa (merkki tulehduksesta haimassa, jota kutsutaan myös haimatulehdukseksi)

Muut mahdolliset haittavaikutukset

Muut haittavaikutukset on lueteltu alla. Jos haittavaikutukset muuttuvat vaikeiksi, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle.

Hyvin yleiset (yli 1 käyttäjällä 10:stä)

- Väsymys (uupumus ja voimattomuus)
- Maksan toimintaa koskevien verikokeiden poikkeavat tulokset (alaniiniaminotransferaasi-entsyymin ja/tai aspartaattiaminotransferaasi-entsyymin ja/tai gammaglutamyylitransferaasi-entsyymin ja/tai veren alkalinen fosfataasi-entsyymin suuri pitoisuus, suuri bilirubiinipitoisuus)
- Vatsakipu
- Ruokahalun heikkeneminen
- Painonlasku
- Ummetus
- Ihottuma
- Munuaisten toimintaa koskevien verikokeiden poikkeavat tulokset (suuri kreatiinipitoisuus)
- Närästys (mahdollinen merkki ruoansulatuskanavan häiriöstä)
- Veren punasolumäärän pieneneminen (anemia)

Yleiset (enintään 1 käyttäjällä 10:stä)

- Näköhäiriöt
- Veren fosfaattipitoisuuden pieneneminen (havaitaan verikokeessa)
- Veren lipaasi- ja/tai amylaasientsyymipitoisuuksien suureneminen (havaitaan verikokeessa)
- Virtsanerityksen merkittävä väheneminen (mahdollinen munuaisvaivan merkki)

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Zykadia-valmisteen säilyttäminen

- Ei lasten ulottuville eikä näkyville.
- Älä käytä tätä lääkettä kotelossa ja läpipainopakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.
- Tämä lääke ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.
- Älä käytä tätä lääkettä, jos pakkaus on vahingoittunut tai näyttää avatulta.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Zykadia sisältää

- Zykadian vaikuttava aine on seritinibi. Yksi kova kapseli sisältää 150 mg seritinibiä.
- Muut aineet ovat:
 - Kapselin sisältö: piidioksidi, kolloidinen, vedetön; hydroksipropyyliselluloosa, matalasubstituutioasteinen; natriumtärkkelysglykolaatti (tyyppi A) (ks. kohta 2 ”Zykadia sisältää natriumia”); magnesiumstearaatti; selluloosa, mikrokiteinen.
 - Kapselin kuori: liivate, indigotiini (E132) ja titaanidioksidi (E171).
 - Painomuste: shellakkakiille (valkaistu, vahaton) 45 %, musta rautaoksidi (E172), propyleeniglykoli ja ammoniumhydroksidi 28 %.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Kovissa Zykadia-kapseleissa on valkoinen, läpinäkymätön alaosa ja sininen, läpinäkymätön yläosa ja ne ovat noin 23,3 mm:n pituisia. Yläosassa on painomerkintä ”LDK 150MG” ja alaosassa ”NVR”. Kapselit sisältävät valkoista tai luonnonvalkoista jauhetta.

Kapselit on pakattu läpipainopakkauksiin, ja niitä on saatavilla 40, 90 tai 150 (kolme 50 kapselin pakkausta) kapselin pakkauksissa. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä kaikissa maissa.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Saksa

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

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

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

United Kingdom (Northern Ireland)

Novartis Ireland Limited
Tel: +44 1276 698370

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla

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

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Zykadia 150 mg kalvopäällysteinen tabletti seritinibi

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Zykadia on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Zykadia-valmistetta
3. Miten Zykadia-valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Zykadia-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Zykadia on ja mihin sitä käytetään

Mitä Zykadia on

Zykadia on syöpälääke, jonka vaikuttava aine on seritinibi. Sitä käytetään tietyn keuhkosityövän, ns. ei-pienisoluisen keuhkosityövän (NSCLC), edenneiden vaiheiden hoitoon aikuispotilailla. Zykadiaa annetaan vain potilaille, joiden tauti johtuu ALK:ksi (anaplastinen lymfoomakinaasi) kutsutun geenin virheestä.

Miten Zykadia vaikuttaa

Potilaiden, joiden ALK-geenissä on virhe, elimistössä syntyy tavallisesta poikkeavaa proteiinia, joka edistää syöpäsolujen kasvua. Zykadia estää tämän normaalista poikkeavan proteiinin toimintaa ja hidastaa siten NSCLC:n kasvua sekä leviämistä.

Jos sinulla on kysyttävää Zykadian vaikutuksesta tai siitä, miksi sinulle on määrätty tätä lääkettä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Zykadia-valmistetta

Älä ota Zykadia-valmistetta

- jos olet allerginen seritinibile tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat Zykadiaa:

- jos sinulla on maksavaivoja.
- jos sinulla on keuhkovaivoja tai hengitysvaikeuksia.
- jos sinulla on sydänvaivoja, kuten hidas sydämen syke, tai jos sydänsähkökäyräsi (EKG) tulokset ovat osoittaneet, että sydämesi sähköisessä toiminnassa on poikkeavuus, jota kutsutaan pidentyneeksi QT-ajaksi.
- jos sinulla on diabetes (korkea verensokeri).
- jos sinulla on haimavaivoja.
- jos käytät parhaillaan steroideja.

Kerro heti lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos sinulle ilmaantuu jokin seuraavista merkeistä tai oireista Zykadia-hoidon aikana:

- väsymys, ihon kutina, ihon tai silmänvalkuaisten keltaisuus, pahoinvointi (huonovointisuus) tai oksentelu, ruokahalun heikkeneminen, kipu vatsan (mahan) oikealla puolella, virtsan tummuus tai ruskeus, verenvuoto- tai mustelma-alttius. Nämä voivat olla maksavaivojen merkkejä tai oireita.
- yskän ilmaantuminen tai paheneminen, johon voi liittyä limaneritystä, kuume, rintakipu, hengitysvaikeus tai hengenahdistus. Nämä voivat olla keuhkovaivojen oireita.
- rintakipu tai epä mukava tunne rinnassa, sydämen sykkeen muutokset (nopeus tai hitaus), pyörrytys, pyörtyminen, huimaus, huulten sinerrys, hengenahdistus, alaraajojen tai ihon turvotus. Nämä voivat olla sydänvaivojen merkkejä tai oireita.
- vaikea ripuli, pahoinvointi tai oksentelu. Nämä ovat ruoansulatusvaivojen oireita.
- voimakas jano tai tiheä virtsaamistarve. Nämä voivat olla korkean verensokerin oireita.

Lääkärin on ehkä muutettava Zykadia-annostasi tai keskeytettävä hoito väliaikaisesti tai kokonaan.

Verikokeet Zykadia-hoidon aikana

Lääkärin on tehtävä verikokeita ennen hoidon aloittamista, joka toinen viikko ensimmäisten kolmen hoitokuukauden ajan ja sen jälkeen kuukausittain. Kokeilla tutkitaan maksan toimintaa. Lääkärin on myös tehtävä verikokeita haimasi toiminnan ja verensokeriarvosi tarkistamiseksi ennen Zykadia-hoidon aloittamista ja säännöllisesti Zykadia-hoidon aikana.

Lapset ja nuoret

Zykadian käyttöä lasten ja alle 18-vuotiaiden nuorten hoidossa ei suositella.

Muut lääkevalmisteet ja Zykadia

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä. Tämä koskee myös lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt, kuten vitamiineja ja rohdosvalmisteita, sillä niillä saattaa olla yhteisvaikutuksia Zykadian kanssa. On erityisen tärkeää mainita seuraavien lääkkeiden käytöstä.

Lääkkeet, jotka voivat suurentaa Zykadian haittavaikutusten riskiä:

- AIDS/HIV-lääkkeet (esim. ritonaviiri, sakinaviiri).
- infektio lääkkeet. Tällaisia ovat mm. sieni-infektioiden hoitoon käytettävät lääkkeet (esim. ketokonatsoli, itrakonatsoli, vorikonatsoli, posakonatsoli) ja tiettytyyppisten bakteeri-infektioiden hoitoon käytettävät lääkkeet (antibiootit kuten telitromysiini).

Seuraavat lääkkeet saattavat heikentää Zykadian tehoa:

- mäkikuisma, eli kasvirohdosvalmiste, jota käytetään masennuksen hoitoon.
- epilepsialääkkeet (esim. fenytoiini, karbamatsepiini tai fenobarbitaali).
- tuberkuloosilääkkeet (esim. rifampisiini, rifabutiini).

Zykadia saattaa lisätä seuraaviin lääkkeisiin liittyviä haittavaikutuksia:

- rytmihäiriölääkkeet tai muihin sydänvaivoihin käytettävät lääkkeet (esim. amiodaroni, disopyramidi, prokaiiniamidi, kinidiini, sotaloli, dofetilidi, ibutilidi ja digoksiini).
- mahavaivojen hoitoon käytettävät lääkkeet (esim. sisapridi).
- mielenterveysongelmien hoitoon käytettävät lääkkeet (esim. haloperidoli, droperidoli, pimotsidi).
- masennuslääkkeet (esim. nefatsodoni).
- midatsolaami (lääke, jota käytetään akuuttien kouristuskohtausten hoitoon tai rauhoitteena ennen leikkausta tai lääketieteellistä toimenpidettä tai niiden aikana).
- varfariini ja dabigatraani (veritulppien ehkäisyyn).
- diklofenaakki (nivelkivun ja -tulehduksen hoitoon).
- alfentaniili ja fentanyl (vaikean kivun hoitoon).
- siklosporiini, sirolimuusi ja takrolimuusi (käytetään elinsiirroissa elinsiirteiden hyljinnän estoon).
- dihydroergotamiini ja ergotamiini (migreenilääkkeitä).
- domperidoni (pahoinvoinnin ja oksentelun hoitoon).
- moksifloksasiini ja klaritromysiini (bakteeri-infektioiden hoitoon).
- metadoni (kivun ja opioidiriippuvuuden hoitoon).
- klorokiini ja halofantriini (malarialääkkeitä).
- topotekaani (tiettyjen syöpätyyppien hoitoon).
- kolkisiini (kihtilääke).
- pravastatiini ja rosuvastatiini (kolesterolipitoisuuden alentamiseen).
- sulfasalatsiini (tulehduksellisen suolistosairauden tai nivelreuman hoitoon).

Kysy lääkäriltä tai apteekkihenkilökunnalta, jos et ole varma, onko lääkkeesi jokin edellä luetelluista.

Näitä lääkkeitä on käytettävä varoen tai niitä on ehkä vältettävä Zykadia-hoidon aikana. Jos käytät jotakin näistä lääkkeistä, lääkäri saattaa määrätä sinulle jotakin toista lääkettä.

Sinun on kerrottava lääkärille myös, jos käytät Zykadiaa ja sinulle määrätään uutta lääkettä, jota et ole vielä käyttänyt samanaikaisesti Zykadian kanssa.

Ehkäisytabletit

Jos otat Zykadiaa ehkäisytablettien käytön aikana, ehkäisytablettien teho saattaa heikentyä.

Zykadia ruuan ja juoman kanssa

Älä syö greippiä äläkä juo greippimehua hoidon aikana. Ne saattavat suurentaa Zykadian määrän veressä haitallisen suureksi.

Raskaus ja imetys

Sinun on käytettävä erittäin tehokasta ehkäisymenetelmää Zykadia-hoidon aikana ja 3 kuukauden ajan hoidon päättymisen jälkeen. Keskustele lääkärin kanssa sinulle sopivista ehkäisymenetelmistä.

Zykadiaa ei suositella raskauden aikana, ellei mahdollinen hyöty ole suurempi kuin vauvaan mahdollisesti kohdistuva riski. Jos olet raskaana, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä. Lääkäri keskustelee kanssasi Zykadia-hoidon mahdollisista riskeistä raskauden aikana.

Zykadiaa ei saa käyttää imetyksen aikana. Sinä ja lääkäri päätätte yhdessä, imetätkö vai otatko Zykadiaa. Molempia ei saa tehdä.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Ole erityisen varovainen, jos ajat tai käytät koneita Zykadia-hoidon aikana, sillä näköhäiriöitä tai väsymystä saattaa esiintyä.

Zykadia sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

3. Miten Zykadia-valmistetta otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä, jos olet epävarma.

Annostus

Suosittelun annos on 450 mg (kolme tablettia) kerran vuorokaudessa ruoan kanssa otettuna. Tarpeen mukaan lääkäri voi muuttaa tätä suositusta. Lääkäri kertoo sinulle tarkasti, montako tablettia sinun on otettava. Älä muuta annosta keskustelematta asiasta ensin lääkärin kanssa.

- Ota Zykadia kerran vuorokaudessa suunnilleen samaan aikaan joka päivä ruoan kanssa (esimerkiksi välipalan tai kokonaisen aterian kanssa). Keskustele lääkärin kanssa, jos et pysty syömään ruokaa Zykadia-hoidon aikana.
- Nielaise tabletit kokonaisina veden kera. Tabletteja ei saa pureskella eikä murskata.
- Jos oksennat sen jälkeen kun olet nielaissut Zykadia-tabletit, älä ota uusia tabletteja ennen kuin on seuraavan normaaliaikataulusi mukaisen annoksen aika.

Zykadia-hoidon kesto

- Jatka Zykadian käyttöä niin pitkään kuin lääkäri on määrännyt.
- Kyseessä on pitkäaikaishoito, joka saattaa kestää useita kuukausia. Lääkäri seuraa tilaasi varmistaakseen, että hoito vaikuttaa halutulla tavalla.

Jos sinulla on kysyttävää Zykadia-hoidon kestosta, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

Jos otat enemmän Zykadia-valmistetta kuin sinun pitäisi

Jos olet vahingossa ottanut liian monta tablettia tai jos joku muu ottaa lääkettä vahingossa, kysy välittömästi neuvoa lääkäriltä tai sairaalasta. Lääketieteellinen hoito voi olla tarpeen.

Jos unohdat ottaa Zykadia-valmistetta

Jos unohdat ottaa annoksen, ohjeet riippuvat siitä, miten pitkä aika on seuraavaan annokseesi:

- Jos seuraavaan annokseesi on vähintään 12 tuntia, ota unohtuneet tabletit heti kun muistat asian. Ota sitten seuraavat tablettisi tavanomaiseen aikaan.
- Jos seuraavaan annokseesi on vähemmän kuin 12 tuntia, jätä unohtuneet tabletit ottamatta. Ota seuraavat tablettisi tavanomaiseen aikaan.

Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen.

Jos lopetat Zykadia-valmisteen oton

Älä lopeta tämän lääkkeen käyttöä keskustelematta asiasta ensin lääkärin kanssa.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

LOPETA Zykadian otto ja hakeudu heti lääkärinhoitoon, jos sinulle ilmaantuu jokin seuraavista, jotka voivat olla allergisen reaktion merkkejä:

- Hengitys- tai nielemisvaikeus
- Kasvojen, huulten, kielen tai nielun turvotus
- Ihon voimakas kutina, johon liittyy punoittava ihottuma tai koholla olevia paukamia

Jotkin haittavaikutukset saattavat olla vakavia

Ota heti yhteys lääkäriin tai apteekkihenkilökuntaan, jos sinulle ilmaantuu jokin seuraavista haittavaikutuksista:

- Rintakipu tai epämukava tunne rinnassa, sydämen sykkeen muutokset (nopeus tai hitaus), pyörrytys, pyörtyminen, huimaus, huulten sinerrys, hengenahdistus, alaraajojen tai ihon turvotus (mahdollisia sydänvaivojen merkkejä tai oireita)
- Yskän ilmaantuminen tai paheneminen, johon saattaa liittyä limaneritystä, kuume, rintakipu, hengitysvaikeus tai hengenahdistus (mahdollisia keuhkovaivojen merkkejä)
- Väsymys, ihon kutina, ihon tai silmänvalkuaisten keltaisuus, pahoinvointi (huonovointisuus) tai oksentelu, ruokahalun heikkeneminen, kipu vatsan (mahan) oikealla puolella, virtsan tummuus tai ruskeus, verenvuoto- tai mustelma-alttius (mahdollisia maksavaivojen merkkejä tai oireita)
- Vaikea ripuli, pahoinvointi tai oksentelu
- Voimakas jano, virtsaamistarpeen tihentyminen (korkean verensokerin oireita)
- Voimakas kipu ylävatsassa (merkki tulehduksesta haimassa, jota kutsutaan myös haimatulehdukseksi)

Muut mahdolliset haittavaikutukset

Muut haittavaikutukset on lueteltu alla. Jos haittavaikutukset muuttuvat vaikeiksi, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle.

Hyvin yleiset (yli 1 käyttäjällä 10:stä)

- Väsymys (uupumus ja voimattomuus)
- Maksan toimintaa koskevien verikokeiden poikkeavat tulokset (alaniiniaminotransferaasi-entsyymin ja/tai aspartaattiaminotransferaasi-entsyymin ja/tai gammaglutamyylitransferaasi-entsyymin ja/tai veren alkalinen fosfataasi-entsyymin suuri pitoisuus, suuri bilirubiinipitoisuus)
- Vatsakipu
- Ruokahalun heikkeneminen
- Painonlasku
- Ummetus
- Ihottuma
- Munuaisten toimintaa koskevien verikokeiden poikkeavat tulokset (suuri kreatiinipitoisuus)
- Närästys (mahdollinen merkki ruoansulatuskanavan häiriöstä)
- Veren punasolumäärän pieneneminen (anemia)

Yleiset (enintään 1 käyttäjällä 10:stä)

- Näköhäiriöt
- Veren fosfaattipitoisuuden pieneneminen (havaitaan verikokeessa)
- Veren lipaasi- ja/tai amylaasientsyymipitoisuuksien suureneminen (havaitaan verikokeessa)
- Virtsanerityksen merkittävä väheneminen (mahdollinen munuaisvaivan merkki)

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Zykadia-valmisteen säilyttäminen

- Ei lasten ulottuville eikä näkyville.
- Älä käytä tätä lääkettä kotelossa ja läpipainopakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.
- Tämä lääke ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.
- Älä käytä tätä lääkettä, jos pakkaus on vahingoittunut tai näyttää avatulta.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Zykadia sisältää

- Zykadian vaikuttava aine on seritinibi. Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 150 mg seritinibiä.
- Muut aineet ovat:
 - Tabletin ydin: selluloosa, mikrokiteinen; hydroksiopropyyliselluloosa, matalasubstituutioasteinen; povidoni; kroskarmelloosinatrium (ks. kohta 2 ”Zykadia sisältää natriumia”); magnesiumstearaatti; piidioksidi, kolloidinen, vedetön.
 - Kalvopäällyste: hypromelloosi; titaanidioksidi (E171); makrogoli; talkki; indigokarmiinin alumiinilakka (E132).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Zykadia kalvopäällysteiset tabletit (tabletti) ovat vaaleansinisiä, pyöreitä (läpimitta noin 9,1 mm), kaksoiskuperia, viistoreunaisia ja jakourteettomia, ja niiden toisella puolella on kaiverrus ”NVR” ja toisella puolella kaiverrus ”ZY1”.

Tabletit on pakattu läpipainopakkauksiin, ja niiden pakkauksessa on 84 tablettia (4 kpl 21 tabletin läpipainopakkauksia).

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovškova ulica 57
1000 Ljubljana
Slovenia

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Saksa

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

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

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

United Kingdom (Northern Ireland)

Novartis Ireland Limited
Tel: +44 1276 698370

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla

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