

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Zykadia 150 mg tvrde kapsule

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tvrda kapsula sadrži 150 mg ceritiniba.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tvrda kapsula

Kapsula s bijelim neprozirnim tijelom i plavom neprozirnom kapicom, veličina 00 (duljina približno: 23,3 mm), s oznakom „LDK 150MG“ otisnutom na kapici i „NVR“ na tijelu, koja sadrži bijeli do gotovo bijeli prašak.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Zykadia je kao monoterapija indicirana za prvu liniju liječenja odraslih bolesnika s uznapredovalim rakom pluća nemalih stanica (engl. *non-small cell lung cancer*, NSCLC) pozitivnim na kinazu anaplastičnog limfoma (engl. *anaplastic lymphoma kinase*, ALK).

Zykadia je kao monoterapija indicirana za liječenje odraslih bolesnika s uznapredovalim rakom pluća nemalih stanica (engl. *non-small cell lung cancer*, NSCLC) pozitivnim na kinazu anaplastičnog limfoma (engl. *anaplastic lymphoma kinase*, ALK) koji su prethodno liječeni krizotinibom.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje ceritinibom mora započeti i nadzirati liječnik s iskustvom u primjeni lijekova za liječenje raka.

Testiranje na ALK

Za odabir bolesnika s ALK-pozitivnim NSCLC-om nužno je provesti točan i validiran test za ALK (vidjeti dio 5.1).

Status ALK-pozitivnog NSCLC-a potrebno je utvrditi prije uvođenja terapije ceritinibom. Testiranje za ALK-pozitivan NSCLC mora se provoditi u laboratorijima s dokazanim stručnim znanjem o specifičnoj tehnologiji koja se za to koristi.

Doziranje

Preporučena doza ceritiniba je 450 mg koja se uzima peroralno jedanput na dan uz hranu, svakoga dana u isto vrijeme.

Maksimalna preporučena doza uz hranu je 450 mg koja se uzima peroralno jedanput dnevno. Liječenje je potrebno nastaviti dokle god se uočava klinička korist.

Ako propusti dozu, bolesnik treba nadoknaditi tu dozu, osim ako sljedeću dozu mora uzeti unutar 12 sati.

Ako dođe do povraćanja tijekom liječenja, bolesnik ne smije uzeti dodatnu dozu, već nastaviti sa sljedećom dozom po rasporedu.

Liječenje ceritinibom mora se prekinuti u bolesnika koji ne podnose 150 mg dnevno uzeto uz hranu.

Prilagođavanje doze zbog nuspojava

Ovisno o sigurnosti i podnošljivosti lijeka za pojedinog bolesnika, može biti potrebno privremeno prekinuti primjenu i/ili smanjiti dozu ceritiniba. Ako je potrebno smanjenje doze zbog nuspojave na lijek koja nije navedena u Tablici 1, to se treba napraviti smanjenjima doze od 150 mg dnevno. Valja razmotriti rano prepoznavanje i zbrinjavanje nuspojava uz standardne mjere suportivne skrbi.

U bolesnika liječenih ceritinibom u dozi od 450 mg uz hranu, 24,1% bolesnika imalo je štetni događaj koji je zahtijevao najmanje jedno smanjenje doze i 55,6% bolesnika imalo je štetni događaj koji je zahtijevao barem jedan prekid doziranja. Medijan vremena do prvog smanjenja doze zbog bilo kojeg razloga bio je 9,7 tjedana.

Tablica 1 sadrži sažetak preporuka za privremeni prekid, smanjenje doze ili trajni prekid primjene ceritiniba u zbrinjavanju odabranih nuspojava.

Tablica 1 Preporuke za prilagođavanje doze ceritiniba i zbrinjavanje nuspojava

Kriteriji	Doza ceritiniba
Teška ili nepodnošljiva mučnina, povraćanje ili proljev usprkos optimalnoj terapiji antiemeticima ili antidijaroicima	Privremeno prekinuti primjenu ceritiniba do poboljšanja, zatim ponovno započeti primjenu ceritiniba dozom smanjenom za 150 mg.
Povišenje alanin aminotransferaze (ALT) ili aspartat aminotransferaze (AST) >5 puta iznad gornje granice normale (GGN) uz istodobni ukupni bilirubin ≤2 puta GGN	Privremeno prekinuti primjenu ceritiniba do oporavka razina ALT-a/AST-a na početnu vrijednost ili na ≤3 puta GGN, zatim ponovno započeti primjenu dozom smanjenom za 150 mg.
Povišenje ALT-a ili AST-a >3 puta GGN uz istodobno povišenje ukupnog bilirubina >2 puta GGN (u odsutnosti kolestaze ili hemolize)	Trajno prekinuti primjenu ceritiniba.
Intersticijska bolest pluća (IBP)/pneumonitis bilo kojeg stupnja povezani s liječenjem	Trajno prekinuti primjenu ceritiniba.
QT korigiran za srčanu frekvenciju (QTc) >500 msec na najmanje 2 zasebna elektrokardiograma (EKG-a)	Privremeno prekinuti primjenu ceritiniba do oporavka na početnu vrijednost ili do QTc-a ≤480 msec, provjeriti te po potrebi korigirati elektrolite, zatim ponovno započeti primjenu dozom smanjenom za 150 mg.
QTc >500 msec ili promjena >60 msec u odnosu na početnu vrijednost i <i>torsade de pointes</i> ili polimorfna ventrikularna tahikardija ili znakovi/simptomi ozbiljne aritmije	Trajno prekinuti primjenu ceritiniba.

Bradikardija ^a (simptomatska, može biti teška i medicinski značajna, indicirana medicinska intervencija)	Privremeno prekinuti primjenu ceritiniba do oporavka do asimptomatske (stupanj ≤ 1) bradikardije ili do srčane frekvencije od 60 otkucaja u minuti ili više. Ocijeniti istodobno primijenjene lijekove za koje je poznato da uzrokuju bradikardiju, kao i antihipertenzive. Ako se identificira istodobno primijenjeni lijek koji doprinosi tom stanju i prekine njegova primjena ili se njegova doza prilagodi, ponovno započeti primjenu ceritiniba u prethodnoj dozi nakon oporavka do asimptomatske bradikardije ili do srčane frekvencije od 60 otkucaja u minuti ili više. Ako se ne identificira istodobno primijenjeni lijek koji doprinosi bradikardiji ili ako se ne prekine primjena tog lijeka ili modificira njegova doza, ponovno započeti primjenu ceritiniba dozom smanjenom za 150 mg nakon oporavka do asimptomatske bradikardije ili do srčane frekvencije od 60 otkucaja u minuti ili više.
Bradikardija ^a (posljedice opasne po život, indicirana hitna intervencija)	Trajno prekinuti primjenu ceritiniba ako se ne identificira nijedan istodobno primijenjeni lijek koji doprinosi bradikardiji. Ako se identificira istodobno primijenjeni lijek koji doprinosi bradikardiji i prekine njegova primjena ili prilagodi njegova doza, ponovo započeti primjenu ceritiniba dozom smanjenom za 150 mg nakon oporavka do asimptomatske bradikardije ili do srčane frekvencije od 60 otkucaja u minuti ili više, uz učestalo praćenje ^b .
Perzistentna hiperglikemija veća od 250 mg/dl usprkos optimalnoj antidijabetičkoj terapiji	Privremeno prekinuti primjenu ceritiniba dok hiperglikemija ne bude primjereno kontrolirana, zatim ponovno započeti primjenu ceritiniba dozom smanjenom za 150 mg. Ako se ne može postići odgovarajuća kontrola glukoze uz optimalno medicinsko zbrinjavanje, trajno prekinuti primjenu ceritiniba.
Povišenje lipaze ili amilaze stupnja ≥ 3	Privremeno prekinuti primjenu ceritiniba do povratka lipaze ili amilaze na stupanj ≤ 1 , zatim ponovno započeti primjenu ceritiniba dozom smanjenom za 150 mg.
^a Srčana frekvencija niža od 60 otkucaja u minuti ^b Trajno prekinuti primjenu u slučaju ponovne pojave.	

Snažni CYP3A inhibitori

Potrebno je izbjegavati istodobnu primjenu snažnih CYP3A inhibitora (vidjeti dio 4.5). Ako je istodobna primjena snažnog CYP3A inhibitora neizbježna, dozu ceritiniba treba smanjiti za otprilike jednu trećinu (doza koja nije klinički provjerena), zaokruženo na najbliži višekratnik jačine doze od 150 mg. Bolesnike je potrebno pažljivo motriti zbog sigurnosti.

Ako je dugoročno istodobno liječenje snažnim CYP3A inhibitorom nužno, a bolesnik dobro podnosi smanjenu dozu, doza se može ponovo povećati uz pažljivo motrenje radi sigurnosti, kako bi se izbjeglo potencijalno nedostatan davanje terapije.

Nakon prekida primjene snažnog CYP3A inhibitora nastavlja se s dozom koja se primjenjivala prije uvođenja snažnog CYP3A inhibitora.

CYP3A supstrati

Kada se ceritinib primjenjuje istodobno s drugim lijekovima, potrebno je pogledati Sažetak opisa svojstava lijeka (SmPC) tih drugih lijekova vezano uz preporuke kod istodobne primjene s CYP3A4 inhibitorima.

Istodobnu primjenu ceritiniba sa supstratima koji se primarno metaboliziraju putem CYP3A ili s CYP3A supstratima za koje je poznato da imaju uski terapijski indeks (npr. alfuzosin, amiodaron, cisaprid, ciklosporin, dihidroergotamin, ergotamin, fentanil, pimoziđ, kvetiapin, kinidin, lovastatin, simvastatin, sildenafil, midazolam, triazolam, takrolimus, alfentanil i sirolimus) treba izbjegavati i ako je moguće, treba primjenjivati druge lijekove koji su manje osjetljivi na CYP3A4 inhibiciju. Ako nije moguće, potrebno je razmotriti smanjenje doze istodobno primjenjenih lijekova koji su CYP3A supstrati s uskim terapijskim indeksom.

Posebne populacije

Oštećenje bubrega

Posebno farmakokinetičko ispitivanje u bolesnika s oštećenjem bubrega nije provedeno. Međutim, na temelju dostupnih podataka, eliminacija ceritiniba putem bubrega je zanemariva. Stoga nije potrebno prilagođavanje doze u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem bubrega. Potreban je oprez u bolesnika s teškim oštećenjem bubrega, budući da nema iskustva s ceritinibom u ovoj populaciji (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje jetre

Na temelju dostupnih podataka, ceritinib se primarno eliminira putem jetre. Potreban je poseban oprez kod liječenja bolesnika s teškim oštećenjem jetre te je dozu potrebno smanjiti za otprilike jednu trećinu, zaokruženo na najbliži višekratnik doze jačine 150 mg (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2). Nije potrebno prilagođavanje doze u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem jetre.

Starije osobe (≥65 godina)

Ograničeni podaci o sigurnosti i djelotvornosti ceritiniba u bolesnika u dobi od 65 godina i starijih ne ukazuju na potrebu za prilagođavanjem doze u starijih bolesnika (vidjeti dio 5.2). Nema dostupnih podataka o bolesnicima starijima od 85 godina.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost ceritiniba u djece i adolescenata u dobi do 18 godina nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Ceritinib je namijenjen za peroralnu primjenu. Kapsule se trebaju uzimati peroralno jedanput na dan uz hranu, svakoga dana u isto vrijeme. Bitno je da se ceritinib uzme uz hranu radi postizanja prikladne izloženosti. Hrana može varirati od laganog do potpunog obroka (vidjeti dio 5.2). Kapsule se trebaju progutati cijele s vodom i ne smiju se žvakati ili drobiti.

Za bolesnike koji razviju istodobno medicinsko stanje te nisu u mogućnosti uzeti ceritinib uz hranu, pogledajte dio 4.5.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Hepatotoksičnost

Slučajevi hepatotoksičnosti javili su se u 1,1% bolesnika koji su primali ceritinib u kliničkim ispitivanjima. Povećanja do stupnja 3 ili 4 povišenja ALT-a bila su uočena u 25% bolesnika. Većina slučajeva mogla se kontrolirati privremenim prekidom primjene i/ili smanjenjem doze. Mali je broj događaja zahtijevao trajni prekid liječenja.

Bolesnike treba pratiti laboratorijskim pretragama jetre (uključujući ALT, AST i ukupni bilirubin) prije početka liječenja, svaka 2 tjedna tijekom prva tri mjeseca liječenja te svaki mjesec nakon toga. U bolesnika u kojih dođe do povišenja transaminaza potrebno je provoditi učestalije praćenje jetrenih transaminaza i ukupnog bilirubina prema kliničkim indikacijama (vidjeti dijelove 4.2 i 4.8). Potreban je poseban oprez kod liječenja bolesnika s teškim oštećenjem jetre te prilagodba doze (vidjeti dio 4.2). Ograničeno iskustvo u ovih bolesnika pokazalo je pogoršanje podležećeg stanja (hepatičke encefalopatije) u 2 od 10 bolesnika izloženih jednokratnim dozama od 750 mg ceritiniba natašte (vidjeti dijelove 4.2, 4.8 i 5.2). Osim ispitivanog liječenja, na uočene slučajeve hepatičke encefalopatije mogli su utjecati i drugi čimbenici, međutim, veza između ispitivanog liječenja i događaja ne može se u potpunosti isključiti. Nije potrebno prilagođavanje doze u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem jetre (vidjeti dio 4.2).

Intersticijska bolest pluća/pneumonitis

Teški, po život opasni ili smrtonosni IBP/pneumonitis uočeni su u bolesnika liječenih ceritinibom u kliničkim ispitivanjima. Većina se tih teških/po život opasnih slučajeva poboljšala ili riješila uz privremeni prekid liječenja.

U bolesnika treba pratiti plućne simptome koji ukazuju na IBP/pneumonitis. U bolesnika kojima je dijagnosticiran IBP/pneumonitis bilo kojeg stupnja povezan s liječenjem potrebno je isključiti druge potencijalne uzroke IBP-a/pneumonitisa te je potrebno trajno prekinuti primjenu ceritiniba (vidjeti dijelove 4.2 i 4.8).

Produljenje QT intervala

Produljenje QTc intervala uočeno je u kliničkim ispitivanjima u bolesnika liječenih ceritinibom (vidjeti dijelove 4.8 i 5.2), što može dovesti do povećanog rizika od ventrikularnih tahiaritmija (npr. *torsade de pointes*) ili iznenadne smrti.

Primjenu ceritiniba u bolesnika s kongenitalnim sindromom produljenog QT intervala treba izbjegavati. Potrebno je razmotriti koristi i potencijalne rizike ceritiniba prije početka terapije u bolesnika koji imaju od ranije prisutnu bradikardiju (srčanu frekvenciju nižu od 60 otkucaja u minuti), bolesnika koji imaju predispoziciju za produljenje QT intervala ili produljeni QT interval u anamnezi, bolesnika koji uzimaju antiaritmike ili druge lijekove za koje je poznato da produljuju QT interval i bolesnika koji imaju od ranije prisutnu relevantnu srčanu bolest i/ili poremećaje elektrolita. Preporučuje se periodičko praćenje EKG-om i periodičko praćenje elektrolita (npr. kalija) u tih bolesnika. U slučaju povraćanja, proljeva, dehidracije ili oštećene bubrežne funkcije potrebno je korigirati elektrolite prema kliničkim indikacijama. Primjena ceritiniba mora se trajno prekinuti u bolesnika u kojih dođe do QTc-a >500 msek ili do promjene >60 msek u odnosu na početnu vrijednosti te *torsade de pointes* ili polimorfne ventrikularne tahikardije ili znakova/simptoma ozbiljne aritmije. Primjena ceritiniba mora se privremeno prekinuti u bolesnika u kojih se razvije QTc >500 msek na najmanje dva zasebna EKG-a, do oporavka na početnu vrijednost ili na QTc ≤480 msek, a zatim ponovno započeti primjenu dozom smanjenom za 150 mg (vidjeti dijelove 4.2, 4.8 i 5.2).

Bradikardija

Asimptomatski slučajevi bradikardije (srčane frekvencije niže od 60 otkucaja u minuti) uočeni su u 21 od 925 (2,3%) bolesnika liječenih ceritinibom u kliničkim ispitivanjima.

Primjena ceritiniba u kombinaciji s drugim tvarima za koje je poznato da uzrokuju bradikardiju (npr. beta blokatori, nedihidropiridinski blokatori kalcijevih kanala, klonidin i digoksin) treba se izbjegavati koliko god je moguće. Redovito treba pratiti srčanu frekvenciju i krvni tlak. U slučajevima simptomatske bradikardije koja nije opasna po život, potrebno je privremeno prekinuti primjenu ceritiniba do oporavka do asimptomatske bradikardije ili do srčane frekvencije od 60 otkucaja u minuti ili više, ocijeniti primjenu istodobno primijenjenih lijekova te prilagoditi dozu ceritiniba ako je potrebno. U slučaju bradikardije opasne po život, potrebno je trajno prekinuti primjenu ceritiniba ako se ne identificira nijedan istodobno primijenjeni lijek koji doprinosi bradikardiji: međutim, ako je povezana s istodobno primijenjenim lijekom za koji je poznato da uzrokuje bradikardiju ili hipotenziju, primjenu ceritiniba treba privremeno prekinuti do oporavka do asimptomatske bradikardije ili do srčane frekvencije od 60 otkucaja u minuti ili više. Ako se primjena istodobno primijenjenog lijeka može prilagoditi ili prekinuti, treba ponovo započeti primjenu ceritiniba dozom smanjenom za 150 mg nakon oporavka do asimptomatske bradikardije ili do srčane frekvencije od 60 otkucaja u minuti ili više, uz učestalo praćenje (vidjeti dijelove 4.2 i 4.8).

Gastrointestinalne nuspojave

Proljev, mučnina ili povraćanje javili su se u 76,9% od 108 bolesnika liječenih ceritinibom pri preporučenoj dozi od 450 mg uzetoj uz hranu u ispitivanju optimizacije doze i bili su većinom događaji stupnja 1 (52,8%) i stupnja 2 (22,2%). Dva bolesnika (1,9%) doživjela su po jedan događaj stupnja 3 (jedan proljev, a drugi povraćanje). Devet bolesnika (8,3%) zahtijevalo je prekid primjene ispitivanog lijeka zbog proljeva, mučnine ili povraćanja. Jedan bolesnik (0,9%) zahtijevao je prilagodbu doze zbog povraćanja. U istom ispitivanju, incidencija i težina gastrointestinalnih nuspojava bila je viša u bolesnika liječenih ceritinibom u dozi od 750 mg natašte (proljev 80,0%, mučnina 60,0%, povraćanje 65,5%; 17,3% prijavljenih događaja stupnja 3) u usporedbi s 450 mg uz hranu (proljev 59,3%, mučnina 42,6%, povraćanje 38,0%; 1,9% prijavljenih događaja stupnja 3).

U skupinama koje su primale 450 mg uz hranu i 750 mg natašte u sklopu tog ispitivanja optimizacije doze, nijedan bolesnik nije zahtijevao trajni prekid primjene ceritiniba zbog proljeva, mučnine ili povraćanja (vidjeti dio 4.8).

Bolesnike treba pratiti i zbrinjavati standardnom skrbi koja uključuje antidijarike, antiemetike ili nadomjestak tekućine, prema kliničkim indikacijama. Prekid doziranja i smanjivanje doze treba primjenjivati prema potrebi (vidjeti dijelove 4.2 i 4.8). Ako dođe do povraćanja tijekom liječenja, bolesnik ne smije uzeti dodatnu dozu već nastaviti sa sljedećom dozom po rasporedu.

Hiperglikemija

Slučajevi hiperglikemije (svih stupnjeva) prijavljeni su u manje od 10% bolesnika liječenih ceritinibom u kliničkim ispitivanjima; hiperglikemija stupnja 3-4 prijavljena je u 5,4% bolesnika. Rizik od hiperglikemije bio je viši u bolesnika sa šećernom bolešću i/ili istodobnom uporabom steroida.

U bolesnika je potrebno pratiti glukozu u plazmi natašte prije početka liječenja ceritinibom te periodički nakon toga prema kliničkim indikacijama. Antidiijabetike treba uvesti ili optimizirati prema indikacijama (vidjeti dijelove 4.2 i 4.8).

Povišenja lipaze i/ili amilaze

U bolesnika liječenih ceritinibom u kliničkim ispitivanjima javila su se povišenja lipaze i/ili amilaze. Bolesnike treba pratiti radi povišenja lipaze i/ili amilaze prije početka liječenja ceritinibom te periodički nakon toga prema kliničkim indikacijama (vidjeti dijelove 4.2 i 4.8). U bolesnika liječenih ceritinibom prijavljeni su slučajevi pankreatitisa (vidjeti dio 4.8).

Sadržaj natrija

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po kapsuli, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Tvari koje mogu povećati koncentracije ceritiniba u plazmi

Snažni CYP3A inhibitori

U zdravih ispitanika, istodobna primjena jednokratne doze ceritiniba u dozi od 450 mg natašte s ketokonazolom (200 mg dvaput na dan tijekom 14 dana), snažnim CYP3A/P-gp inhibitorom, rezultirala je povećanjem od 2,9 puta u AUC_{inf} te od 1,2 puta u C_{max} ceritiniba, u usporedbi s primjenom samog ceritiniba. Simulacijama je predviđeno da će AUC ceritiniba u stanju dinamičke ravnoteže pri smanjenim dozama nakon istodobne primjene ketokonazola od 200 mg dvaput na dan tijekom 14 dana biti sličan AUC -u samog ceritiniba u stanju dinamičke ravnoteže. Potrebno je izbjegavati istodobnu primjenu snažnih CYP3A inhibitora tijekom liječenja ceritinibom. Ako nije moguće izbjeći istodobnu primjenu sa snažnim CYP3A inhibitorima (uključujući, između ostaloga, ritonavir, sakvinavir, telitromicin, ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol, posakonazol i nefazodon), potrebno je smanjiti dozu ceritiniba za otprilike jednu trećinu, zaokruženo na najbliži višekratnik jačine doze od 150 mg. Nakon prekida primjene snažnog CYP3A inhibitora, ceritinib treba nastaviti primjenjivati u dozi koja se primjenjivala prije uvođenja snažnog CYP3A inhibitora.

P-gp inhibitori

Na temelju *in vitro* podataka, ceritinib je supstrat efluksnog transportera P-glikoproteina (P-gp). Ako se ceritinib primjenjuje s lijekovima koji inhibiraju P-gp, vjerojatno je povećanje koncentracije ceritiniba. Potreban je oprez kod istodobne primjene P-gp inhibitora te pažljivo praćenje nuspojava.

Tvari koje mogu smanjiti koncentracije ceritiniba u plazmi

Snažni CYP3A i P-gp induktori

U zdravih ispitanika, istodobna primjena jednokratne doze ceritiniba u dozi od 750 mg natašte s rifampicinom (600 mg dnevno tijekom 14 dana), snažnim CYP3A/P-gp induktorom, rezultiralo je 70%-tnim smanjenjem AUC_{inf} ceritiniba i 44%-tnim smanjenjem C_{max} , u usporedbi s primjenom samog ceritiniba. Istodobna primjena ceritiniba sa snažnim CYP3A/P-gp induktorima smanjuje koncentracije ceritiniba u plazmi. Istodobnu primjenu snažnih CYP3A induktora treba izbjegavati; to uključuje, između ostalih, karbamazepin, fenobarbital, fenitoin, rifabutin, rifampicin i gospinu travu (*Hypericum perforatum*). Potreban je oprez kod istodobne primjene P-gp induktora.

Tvari koje utječu na želučani pH

Ceritinib ima topivost ovisnu o pH i postaje slabo topiv kada se pH povećava *in vitro*. Tvari koje smanjuju kiselost (npr. inhibitori protonске pumpe, antagonisti H₂-receptora, antacidi) mogu promijeniti topivost ceritiniba i smanjiti njegovu bioraspoloživost. Istodobna primjena jednokratne doze ceritiniba u dozi od 750 mg natašte s inhibitorom protonске pumpe (esomeprazolom) u dozi od 40 mg dnevno natašte tijekom 6 dana u zdravih ispitanika smanjila je AUC ceritiniba za 76% i C_{max} za 79%. Ispitivanje interakcije među lijekovima bilo je dizajnirano da uoči učinak inhibitora protonске pumpe u najlošijem scenariju, ali izgleda da je u kliničkoj primjeni učinak inhibitora protonске pumpe na izloženost ceritinibu slabije izražen. Posebno ispitivanje za ocjenjivanje učinka tvari koje smanjuju lučenje želučane kiseline na bioraspoloživost ceritiniba u stanju dinamičke ravnoteže nije provedeno. Savjetuje se oprez kod istodobne primjene inhibitora protonске pumpe, jer se izloženost ceritinibu može smanjiti. Ne postoje podaci o istodobnoj primjeni antagonista H₂-receptora ili antacida. Međutim, rizik od klinički značajnog smanjenja bioraspoloživosti ceritiniba je vjerojatno niži kod istodobne primjene antagonista H₂-receptora ako se primijene 10 sati prije ili 2 sata nakon doze ceritiniba, te kod antacida ako se primijene 2 sata prije ili 2 sata nakon doze ceritiniba.

Tvari čiju koncentraciju u plazmi ceritinib može promijeniti

CYP3A i CYP2C9 supstrati

Na temelju *in vitro* podataka, ceritinib kompetitivno inhibira metabolizam CYP3A supstrata, midazolama, te CYP2C9 supstrata, diklofenaka. Bila je uočena i inhibicija CYP3A ovisna o vremenu.

Ceritinib je *in vivo* klasificiran kao snažan CYP3A4 inhibitor te ima potencijal ući u interakciju s lijekovima koji se metaboliziraju putem CYP3A, što može dovesti do povećane koncentracije drugog lijeka u serumu. Istodobna primjena jednokratne doze midazolama (osjetljivog CYP3A supstrata) nakon 3 tjedna primjene ceritiniba u bolesnika (750 mg dnevno natašte) povećala je AUC_{inf} (90% CI) midazolama za 5,4-puta (4,6; 6,3) u usporedbi sa samim midazolamom. Istodobnu primjenu ceritiniba sa supstratima koji se primarno metaboliziraju putem CYP3A ili CYP3A supstratima za koje je poznato da imaju uski terapijski indeks (npr. alfuzosin, amiodaron, cisaprid, ciklosporin, dihidroergotamin, ergotamin, fentanil, pimizid, kветiаpin, kinidin, lovastatin, simvastatin, sildenafil, midazolam, triazolam, takrolimus, alfentanil i sirolimus) treba izbjegavati i ako je moguće, treba primjenjivati druge lijekove koji su manje osjetljivi na CYP3A4 inhibiciju. Ako nije moguće, potrebno je razmotriti smanjenje doze istodobno primijenjenih lijekova koji su CYP3A supstrati s uskim terapijskim indeksom.

Ceritinib je *in vivo* klasificiran kao slab CYP2C9 inhibitor. Istodobna primjena jednokratne doze varfarina (CYP2C9 supstrata) nakon 3 tjedna primjene ceritiniba u bolesnika (750 mg dnevno natašte) povećala je AUC_{inf} (90% CI) S-varfarina za 54% (36%, 75%) u usporedbi sa samim varfarinom. Potrebno je izbjegavati istodobnu primjenu ceritiniba sa supstratima koji se primarno metaboliziraju putem CYP2C9 ili CYP2C9 supstratima za koje se zna da imaju uski terapijski indeks (npr. fenitoin i varfarin). Ako nije moguće, potrebno je razmotriti smanjenje doze istodobno primijenjenih lijekova koji su CYP2C9 supstrati s uskim terapijskim indeksom. Ako je istodobna primjena s varfarinom neizbježna, može se razmotriti povećanje učestalosti praćenja međunarodnog normaliziranog omjera (INR).

CYP2A6 i CYP2E1 supstrati

Na temelju *in vitro* podataka, ceritinib također inhibira CYP2A6 i CYP2E1 pri klinički relevantnim koncentracijama. Stoga bi ceritinib mogao imati potencijal povećavanja koncentracija u plazmi istodobno primijenjenih lijekova koji se pretežno metaboliziraju putem tih enzima. Potrebno je oprez kod istodobne primjene CYP2A6 i CYP2E1 supstrata te pažljivo praćenje nuspojava.

Rizik od indukcije drugih PXR-om reguliranih enzima osim CYP3A4 ne može se u potpunosti isključiti. Učinkovitost istodobne primjene oralnih kontraceptiva mogla bi biti smanjena.

Tvari koje su supstrati transportera

Na temelju *in vitro* podataka, ceritinib ne inhibira apikalni efluksni transporter MRP2, transportere unosa u jetru OATP1B1 ili OATP1B3, bubrežne transportere za unos organskih aniona OAT1 i OAT3, ili transportere za unos organskih kationa OCT1 ili OCT2 pri klinički relevantnim koncentracijama. Stoga je malo vjerojatno da će doći do kliničkih interakcija među lijekovima kao rezultat inhibicije supstrata za te transportere posredovane ceritinibom. Na temelju *in vitro* podataka, za ceritinib se predviđa da inhibira crijevni P-gp i BCRP pri klinički značajnim koncentracijama. Stoga ceritinib može potencijalno povećati koncentracije u plazmi lijekova koji se istodobno primjenjuju, a transportiraju se putem tih proteina. Potreban je oprez pri istodobnoj primjeni s BCRP supstratima (npr. rosuvastatin, topotekan, sulfasalazin) i P-gp supstratima (digoksin, dabigatran, kolhicin, pravastatin) te se nuspojave na lijek moraju oprezno pratiti.

Farmakodinamičke interakcije

U kliničkim ispitivanjima uočeno je produljenje QT intervala uz ceritinib. Stoga je ceritinib potrebno primjenjivati s oprezom u bolesnika koji imaju ili u kojih može doći do produljenja QT intervala, uključujući one bolesnike koji uzimaju antiaritmike kao što su antiaritmici klase I (npr. kinidin, prokainamid, dizopiramid) ili klase III (npr. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid) ili druge lijekove koji mogu dovesti do produljenja QT intervala kao što su domperidon, droperidol, klorokin, halofantrin, klaritromicin, haloperidol, metadon, cisaprid i moksifloksacin. Praćenje QT intervala je indicirano u slučaju kombinacije takvih lijekova (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Interakcije s hranom/pićem

Ceritinib se mora uzimati uz hranu. Bioraspoloživost ceritiniba povećava se u prisutnosti hrane.

Za bolesnike koji razviju istodobno medicinsko stanje te nisu u mogućnosti uzeti ceritinib uz hranu, ceritinib se može uzimati na prazan želudac kao alternativni kontinuirani režim liječenja po kojem se nikakva hrana ne smije uzimati barem dva sata prije i jedan sat nakon uzimanja doze. Bolesnici ne smiju izmjenjivati režim doziranja uz hranu ili bez nje. Doza se mora prikladno prilagoditi, npr. za bolesnike koji se liječe dozom od 450 mg, odnosno 300 mg uz hranu, doza se mora povisiti na 750 mg, odnosno 450 mg na prazan želudac (vidjeti dio 5.2), a za bolesnike liječene dozom od 150 mg uz hranu liječenje se mora prekinuti. Za naredno prilagođavanje doza i preporuke za zbrinjavanje nuspojava, molimo slijediti upute u Tablici 1 (vidjeti dio 4.2). Najviša dopuštena doza natašte iznosi 750 mg (vidjeti dio 5.2).

Bolesnike treba uputiti da izbjegavaju grejp i sok od grejpa, budući da oni mogu inhibirati CYP3A u stijenci crijeva te mogu povećati bioraspoloživost ceritiniba.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi/kontracepcija

Žene reproduktivne dobi treba uputiti da koriste visoko učinkovitu metodu kontracepcije dok uzimaju ceritinib te do 3 mjeseca nakon prekida liječenja (vidjeti dio 4.5).

Trudnoća

Nema podataka ili su podaci o primjeni ceritiniba u trudnica ograničeni.

Ispitivanja na životinjama su nedostatna za konačan zaključak o reproduktivnoj toksičnosti (vidjeti dio 5.3).

Ceritinib se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće osim ako kliničko stanje žene zahtijeva liječenje ceritinibom.

Dojenje

Nije poznato izlučuju li se ceritinib/metaboliti u majčino mlijeko. Ne može se isključiti rizik za novorođenče/dojenče.

Mora se donijeti odluka da li prekinuti dojenje ili prekinuti liječenje/suzdržati se od liječenja ceritinibom uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za ženu (vidjeti dio 5.3).

Plodnost

Potencijal ceritiniba da uzrokuje neplodnost u muških ili ženskih bolesnika nije poznat (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Zykadia malo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Potreban je oprez kod upravljanja vozilima ili rada sa strojevima tijekom liječenja budući da bolesnici mogu osjetiti umor ili poremećaje vida.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Nuspojave opisane u nastavku odražavaju izloženost ceritinibu u dozi od 750 mg uzetoj jedanput dnevno natašte u 925 bolesnika s ALK-pozitivnim uznapredovalim NSCLC-om u skupu od sedam kliničkih ispitivanja koja uključuju i dva randomizirana, ispitivanja faze 3 s aktivnom kontrolom (ispitivanja A2301 i A2303).

Medijan trajanja izloženosti ceritinibu u dozi od 750 mg natašte bio je 44,9 tjedana (raspon: 0,1 do 200,1 tjedana).

Nuspojave s incidencijom $\geq 10\%$ u bolesnika liječenih ceritinibom u dozi od 750 mg natašte bile su proljev, mučnina, povraćanje, umor, abnormalnosti na laboratorijskim pretragama jetre, bol u abdomenu, smanjeni apetit, smanjena tjelesna težina, konstipacija, povišeni kreatinin u krvi, osip, anemija i poremećaj funkcije jednjaka.

Nuspojave stupnja 3-4 s incidencijom $\geq 5\%$ u bolesnika liječenih ceritinibom u dozi od 750 mg natašte bile su abnormalnosti na laboratorijskim pretragama jetre, umor, povraćanje, hiperglikemija, mučnina i proljev.

U ispitivanju optimizacije doze A2112 (ASCEND-8) u prethodno liječenih i neliječenih bolesnika s ALK-pozitivnim uznapredovalim NSCLC-om, ukupni sigurnosni profil ceritiniba pri preporučenoj dozi od 450 mg uz hranu (N=108) bio je u skladu sa ceritinibom u dozi od 750 mg natašte (N=110), osim za smanjenje u gastrointestinalnim nuspojavama, za vrijeme postizanja usporedive izloženosti u stanju dinamičke ravnoteže (vidjeti dio 5.1 i odlomak „Gastrointestinalne nuspojave“ ispod).

Tablični popis nuspojava

Tablica 2 prikazuje kategoriju učestalosti nuspojava prijavljenih uz ceritinib u bolesnika liječenih dozom od 750 mg natašte (N=925) u sedam kliničkih ispitivanja. Učestalost odabranih gastrointestinalnih nuspojava (proljev, mučnina i povraćanje) je temeljena na bolesnicima liječenima dozom od 450 mg jedanput dnevno uz hranu (N=108).

Nuspojave su navedene prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava. Unutar svakog organskog sustava nuspojave su razvrstane po učestalosti, pri čemu su najučestalije navedene prve. Uz to, odgovarajuća kategorija učestalosti prema sljedećem prikazu (CIOMS III) također je navedena za svaku nuspojavu: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$); i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake grupe učestalosti, nuspojave su prikazane prema redoslijedu smanjenja ozbiljnosti.

Tablica 2 Nuspojave u bolesnika liječenih ceritinibom

Klasifikacija organskih sustava Preporučeni izraz	Ceritinib N=925 %	Kategorija učestalosti
Poremećaji krvi i limfnog sustava		
Anemija	15,2	Vrlo često
Poremećaji metabolizma i prehrane		
Smanjeni apetit	39,5	Vrlo često
Hiperglikemija	9,4	Često
Hipofosfatemija	5,3	Često
Poremećaji oka		
Poremećaj vida ^a	7,0	Često
Srčani poremećaji		
Perikarditis ^b	5,8	Često
Bradikardija ^c	2,3	Često
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja		
Pneumonitis ^d	2,1	Često
Poremećaji probavnog sustava		
Proljev ^e	59,3	Vrlo često
Mučnina ^e	42,6	Vrlo često
Povraćanje ^e	38,0	Vrlo često
Bol u abdomenu ^f	46,1	Vrlo često
Konstipacija	24,0	Vrlo često
Poremećaj jednjaka ^g	14,1	Vrlo često
Pankreatitis	0,5	Manje često
Poremećaji jetre i žuči		
Poremećeni testovi jetrene funkcije ^h	2,2	Često
Hepatotoksičnost ⁱ	1,1	Često
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		
Osip ^j	19,6	Vrlo često
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava		
Zatajenje bubrega ^k	1,8	Često
Oštećenje bubrega ^l	1,0	Često
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		
Umor ^m	48,4	Vrlo često

Pretrage		
Poremećaji na laboratorijskim pretragama jetre ⁿ	60,5	Vrlo često
Smanjena tjelesna težina	27,6	Vrlo često
Povišeni kreatinin u krvi	22,1	Vrlo često
Produljeni QT na elektrokardiogramu	9,7	Često
Povišena lipaza	4,8	Često
Povišena amilaza	7,0	Često
Uključuje slučajeve prijavljene unutar objedinjenih izraza:		
a	Poremećaj vida (oštećenje vida, zamagljeni vid, fotopsija, opaciteti u staklovini, smanjena vidna oštrina, poremećaj akomodacije, prezbiopija)	
b	Perikarditis (perikardijalni izljev, perikarditis)	
c	Bradikardija (bradikardija, sinusna bradikardija)	
d	Pneumonitis (intersticijska bolest pluća, pneumonitis)	
e	Učestalost odabranih gastrointestinalnih nuspojava (proljev, mučnina i povraćanje) je temeljena na bolesnicima liječenima preporučenom dozom ceritiniba u dozi od 450 mg uz hranu (N=108) u ispitivanju A2112 (ASCEND-8) (vidjeti odlomak „Gastrointestinalne nuspojave“ ispod)	
f	Bol u abdomenu (bol u abdomenu, bol u gornjem dijelu abdomena, nelagoda u abdomenu, nelagoda u epigastriju)	
g	Poremećaj jednjaka (dispepsija, gastroezofagealna refluksna bolest, disfagija)	
h	Poremećeni test jetrene funkcije (abnormalna jetrena funkcija, hiperbilirubinemija)	
i	Hepatotoksičnost (ozljeda jetre izazvana lijekom, kolestatski hepatitis, hepatocelularna ozljeda, hepatotoksičnost)	
j	Osip (osip, akneiformni dermatitis, makulopapularni osip)	
k	Zatajenje bubrega (akutna ozljeda bubrega, zatajenje bubrega)	
l	Oštećenje bubrega (azotemija, oštećenje bubrega)	
m	Umor (umor, astenija)	
n	Poremećaji na laboratorijskim pretragama jetre (povišena alanin aminotransferaza, povišena aspartat aminotransferaza, povišena gama-glutamilttransferaza, povišeni bilirubin u krvi, povišene transaminaze, povišeni jetreni enzimi, poremećeni test jetrene funkcije, povišene vrijednosti na testu jetrene funkcije, povišena alkalna fosfataza u krvi)	

Starije osobe (≥65 godina)

U sedam kliničkih ispitivanja, 168 od 925 bolesnika (18,2%) liječenih ceritinibom bilo je u dobi od 65 godina ili starije. Sigurnosni profil u bolesnika u dobi od 65 godina ili starijih bio je sličan profilu u bolesnika mlađih od 65 godina (vidjeti dio 4.2). Nema podataka o sigurnosti u bolesnika starijih od 85 godina.

Hepatotoksičnost

Istodobna povišenja ALT-a ili AST-a veća od 3x GGN i ukupnog bilirubina veća od 2x GGN bez povišene alkalne fosfataze uočeni su u manje od 1% bolesnika u kliničkim ispitivanjima s ceritinibom. Povišenja ALT-a stupnja 3 ili 4 su uočena u 25% bolesnika koji primaju ceritinib. Hepatotoksični događaji su se zbrinjavali prekidima doziranja ili smanjenjima doze u 40,6% bolesnika. 1% bolesnika zahtijevalo je trajni prekid liječenja u kliničkim ispitivanjima s ceritinibom (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Laboratorijske pretrage jetre koje uključuju ALT, AST i ukupni bilirubin trebaju se obaviti prije početka liječenja, svaka 2 tjedna tijekom prva tri mjeseca liječenja te svaki mjesec nakon toga, uz učestalije pretrage za povišenja stupnja 2, 3 ili 4. U bolesnika je potrebno pratiti eventualne abnormalnosti na laboratorijskim pretragama jetre i zbrinjavati ih prema uputama u dijelovima 4.2 i 4.4.

Gastrointestinalne nuspojave

Mučnina, proljev i povraćanje bili su među najčešće prijavljenim gastrointestinalnim događajima. U ispitivanju optimizacije doze A2112 (ASCEND-8) u prethodno liječenih i neličenih bolesnika s ALK-pozitivnim uznapredovalim NSCLC-om pri preporučenoj dozi ceritiniba od 450 mg uzetoj uz hranu (N=108), štetni događaji proljeva, mučnine i povraćanja bili su većinom stupnja 1 (52,8%) i stupnja 2 (22,2%). Događaji proljeva i povraćanja stupnja 3 bili su prijavljeni u dva različita bolesnika (1,9%). Gastrointestinalni događaji su se zbrinjavali u prvom redu istodobnom primjenom drugih lijekova uključujući antiemetike/antidijarike. Devet bolesnika (8,3%) zahtijevalo je privremeni prekid primjene ispitivanog lijeka zbog proljeva, mučnine ili povraćanja. Jedan bolesnik (0,9%) zahtijevao je prilagodbu doze. U skupinama koje su primale 450 mg uz hranu i 750 mg natašte, nijedan bolesnik nije imao proljev, mučninu ili povraćanje koji su zahtijevali prekid primjene ispitivanog lijeka. U istom ispitivanju, incidencija i težina gastrointestinalnih nuspojava bila je smanjena u bolesnika liječenih ceritinibom u dozi od 450 mg uz hranu (proljev 59,3%, mučnina 42,6%, povraćanje 38,0%; 1,9% prijavljenih događaja stupnja 3) u usporedbi s 750 mg natašte (proljev 80,0%, mučnina 60,0%, povraćanje 65,5%; 17,3% prijavljenih događaja stupnja 3). Bolesnike je potrebno zbrinjavati kako je preporučeno u dijelovima 4.2 i 4.4.

Produljenje QT intervala

Produljenje QTc-a uočeno je u bolesnika liječenih ceritinibom. U sedam kliničkih ispitivanja, 9,7% bolesnika liječenih ceritinibom imalo je događaje produljenja QT-a (bilo kojeg stupnja), uključujući događaje stupnja 3 ili 4 u 2,1% bolesnika. Ti su događaji zahtijevali smanjenje doze ili prekid doziranja u 2,1% bolesnika te doveli do prekida liječenja u 0,2% bolesnika.

Liječenje ceritinibom ne preporučuje se u bolesnika koji imaju kongenitalni sindrom produljenog QT-a ili koji uzimaju lijekove za koje se zna da produljuju QTc interval (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5). Potreban je poseban oprez kod primjene ceritiniba u bolesnika s povećanim rizikom od *torsade de pointes* tijekom liječenja lijekom koji produljuje QTc.

Bolesnike je potrebno pratiti zbog eventualnog produljenja QT-a te zbrinjavati prema preporukama iz dijelova 4.2 i 4.4.

Bradikardija

U sedam kliničkih ispitivanja, događaji (svi stupnja 1) bradikardije i/ili sinusne bradikardije (srčane frekvencije niže od 60 otkucaja u minuti) bili su prijavljeni u 2,3% bolesnika. Ti su događaji zahtijevali smanjenje doze ili prekid doziranja u 0,2% bolesnika. Nijedan od tih događaja nije doveo do prekida liječenja ceritinibom. Potrebno je pažljivo ocijeniti istodobnu primjenu drugih lijekova povezanih s bradikardijom. Bolesnike u kojih se razvije simptomatska bradikardija potrebno je zbrinjavati prema preporukama iz dijelova 4.2 i 4.4.

Intersticijska bolest pluća/Pneumonitis

Teška, po život opasna ili smrtonosna intersticijska bolest pluća (IBP)/pneumonitis uočeni su u bolesnika liječenih ceritinibom. U sedam kliničkih ispitivanja, IBP/pneumonitis bilo kojeg stupnja bio je prijavljen u 2,1% bolesnika liječenih ceritinibom, a događaji stupnja 3 ili 4 bili su prijavljeni u 1,2% bolesnika. Ti su događaji zahtijevali smanjenje doze ili prekid doziranja u 1,1% bolesnika te doveli do prekida liječenja u 0,9% bolesnika. Bolesnike s plućnim simptomima koji ukazuju na IBP/pneumonitis potrebno je pratiti. Potrebno je isključiti druge potencijalne uzroke IBP-a/pneumonitisa (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Hiperglikemija

Hiperglikemija (svih stupnjeva) bila je prijavljena u 9,4% bolesnika liječenih ceritinibom u sedam kliničkih ispitivanja; događaji stupnja 3 ili 4 bili su prijavljeni u 5,4% bolesnika. Ti su događaji zahtijevali smanjenje doze ili prekid doziranja u 1,4% bolesnika te doveli do prekida liječenja u 0,1% bolesnika. Rizik od hiperglikemije bio je viši u bolesnika sa šećernom bolešću i/ili istodobnom primjenom steroida. Potrebno je praćenje glukoze u serumu natašte prije početka liječenja ceritinibom te periodički nakon toga prema kliničkim indikacijama. Primjenu antidijabetika treba započeti ili optimizirati prema indikacijama (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Nema zabilježenih iskustava s predoziranjem u ljudi. U svim slučajevima predoziranja potrebno je započeti opće suportivne mjere.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antineoplastici, inhibitori kinaze anaplastičnog limfoma (ALK), ATK oznaka: L01ED02.

Mehanizam djelovanja

Ceritinib je peroralni visoko selektivan i potentan inhibitor ALK-a. Ceritinib inhibira autofosforilaciju ALK-a, ALK-om posredovanu fosforilaciju silaznih signalnih proteina i proliferaciju stanica raka ovisnih o ALK-u *in vitro* i *in vivo*.

Translokacija ALK-a određuje ekspresiju rezultirajućeg fuzijskog proteina i posljedičnu poremećenu signalizaciju ALK-a kod NSCLC-a. U većini slučajeva NSCLC-a, EML4 je translokacijski partner za ALK; to stvara fuzijski protein EML4-ALK koji sadrži domenu protein kinaze u ALK-u fuzioniranu s N-terminalnim dijelom EML4. Ceritinib se pokazao djelotvornim protiv aktivnosti EML4-ALK-a u staničnoj liniji NSCLC-a (H2228), što rezultira inhibicijom proliferacije stanica *in vitro* i regresijom tumora u ksenograftima izvedenima iz H2228 u miševa i štakora.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Prethodno neliječeni ALK-pozitivni uznapredovali NSCLC – randomizirano ispitivanje A2301 faze 3 (ASCEND-4)

Djelotvornost i sigurnost ceritiniba za liječenje bolesnika s uznapredovalim ALK-pozitivnim NSCLC-om koji nisu prethodno primali sistemsku terapiju protiv raka (uključujući ALK inhibitor) uz iznimku neoadjuvantne ili adjuvantne terapije, dokazane su u globalnom multicentričnom, randomiziranom, otvorenom ispitivanju faze 3, A2301.

Ukupno je 376 bolesnika bilo randomizirano u omjeru 1:1 (stratificirano prema funkcionalnom statusu po SZO-u, prethodnoj adjuvantnoj/neoadjuvantnoj kemoterapiji i prisutnosti/odsutnosti metastaza na mozgu kod probira) na primanje ili ceritiniba (750 mg na dan, natašte) ili kemoterapije (na temelju ispitivačevog izbora - pemetreksed [500 mg/m²] plus cisplatin [75 mg/m²] ili karboplatin [AUC 5-6], primijenjeni svakih 21 dan). Bolesnici koji su dovršili 4 ciklusa kemoterapije (indukcija) bez progresivne bolesti naknadno su primali pemetreksed (500 mg/m²) kao monoterapiju održavanja svakih 21 dan. Sto osamdeset i devet (189) bolesnika bilo je randomizirano na ceritinib, a sto osamdeset i sedam (187) bilo je randomizirano na kemoterapiju.

Medijan dobi bio je 54 godine (raspon: 22 do 81 godina); 78,5% bolesnika bilo je mlađe od 65 godina. Ukupno je 57,4% bolesnika bilo ženskog spola. 53,7% ispitivane populacije bili su bijelci, 42,0% Azijati, 1,6%, crnci, a 2,6% ostalih rasa. Većina bolesnika imala je adenokarcinom (96,5%) te ili nikada nisu pušili ili su bili bivši pušači (92,0%). Funkcionalno stanje po Istočnoj kooperativnoj onkološkoj skupini (engl. *Eastern Cooperative Oncology Group*, ECOG) bilo je 0/1/2 u, redom, 37,0%/56,4%/6,4% bolesnika, a 32,2% imalo je metastaze na mozgu na početku. 59,5% bolesnika s metastazama na mozgu na početku nije prethodno primalo radioterapiju za mozak. Bolesnici sa simptomatskim metastazama u SŽS-u (središnjem živčanom sustavu) koji su bili neurološki nestabilni ili su im bile potrebne sve veće doze steroida unutar 2 tjedna prije probira radi kontroliranja simptoma SŽS-a bili su isključeni iz ispitivanja.

Bolesnici su smjeli nastaviti dodijeljeno ispitivano liječenje nakon početne progresije u slučaju kontinuirane kliničke koristi prema mišljenju ispitivača. Bolesnici randomizirani u skupinu koja prima kemoterapiju mogli su prijeći na ceritinib nakon što je odbor za slijepo neovisno ocjenjivanje (BIRC) potvrdio progresiju bolesti prema definiciji RECIST-a. Sto pet (105) bolesnika od 145 bolesnika (72,4%) koji su prekinuli liječenje u kemoterapijskoj skupini primalo je naknadno ALK inhibitor kao prvu antineoplastičnu terapiju. Od tih bolesnika, 81 je primao ceritinib.

Medijan trajanja praćenja bio je 19,7 mjeseci (od randomizacije do isključnog datuma) u primarnoj analizi.

Ispitivanje je ostvarilo svoj primarni cilj dokazavši statistički značajno poboljšanje u preživljenju bez progresije (PFS) prema ocjeni BIRC-a (vidjeti Tablicu 3 i Sliku 1). Korist ceritiniba u pogledu PFS-a bila je u skladu s ocjenom ispitivača te prisutna u različitim podskupinama, uključujući podskupine prema dobi, spolu, rasi, pušačkom statusu, funkcionalnom stanju po ECOG-u i opterećenosti bolešću.

U vrijeme primarne analize, podaci o ukupnom preživljenju (OS) nisu bili zreli, jer je 107 smrti predstavljalo približno 42,3% potrebnih događaja za konačnu analizu OS-a.

Podaci o djelotvornosti iz ispitivanja A2301 sažeti su u Tablici 3, a Kaplan-Meierove krivulje za PFS i OS prikazane su na Slici 1, odnosno Slici 2.

Tablica 3 ASCEND-4 (ispitivanje A2301) – Rezultati za djelotvornost u bolesnika s prethodno neliječenim ALK-pozitivnim uznapredovalim NSCLC-om (primarna analiza)

	Ceritinib (N=189)	Kemoterapija (N=187)
Preživljenje bez progresije (prema BIRC-u)		
Broj događaja, n (%)	89 (47,1)	113 (60,4)
Medijan, mjeseci ^d (95% CI)	16,6 (12,6; 27,2)	8,1 (5,8; 11,1)
HR (95% CI) ^a	0,55 (0,42; 0,73)	
p-vrijednost ^b	<0,001	
Ukupno preživljenje ^c		
Broj događaja, n (%)	48 (25,4)	59 (31,6)
Medijan, mjeseci ^d (95% CI)	NP (29,3; NP)	26,2 (22,8; NP)
Stopa OS-a nakon 24 mjeseca ^d , % (95% CI)	70,6 (62,2; 77,5)	58,2 (47,6; 67,5)
HR (95% CI) ^a	0,73 (0,50; 1,08)	
p-vrijednost ^b	0,056	
Tumorski odgovor (prema BIRC-u)		
Stopa ukupnog odgovora (95% CI)	72,5% (65,5; 78,7)	26,7% (20,5; 33,7)
Trajanje odgovora (prema BIRC-u)		
Broj bolesnika s odgovorom	137	50
Medijan, mjeseci ^d (95% CI)	23,9 (16,6; NP)	11,1 (7,8; 16,4)
Stopa bez događaja nakon 18 mjeseci ^d , % (95% CI)	59,0 (49,3; 67,4)	30,4 (14,1; 48,6)

HR=omjer hazarda; CI=interval pouzdanosti; BIRC=odbor za slijepo neovisno ocjenjivanje; NP=ne može se procijeniti

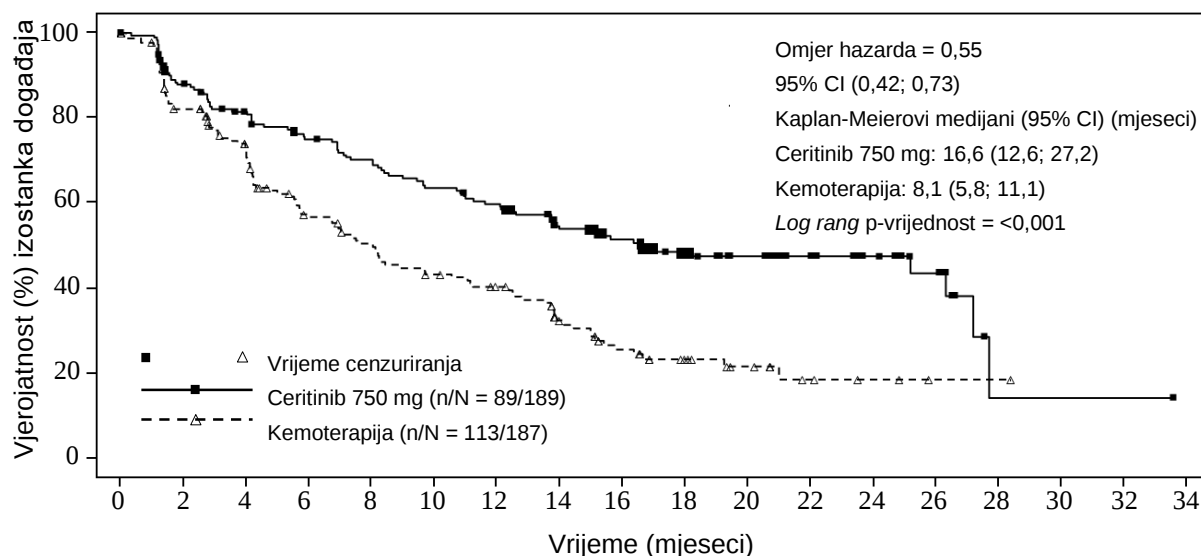
^a Na temelju stratificirane Coxove analize proporcionalnih hazarda.

^b Na temelju stratificiranog *log rang* testa.

^c Analiza OS-a nije bila prilagođena za učinke prijelaza na drugu terapiju.

^d Procijenjeno pomoću Kaplan-Meierove metode.

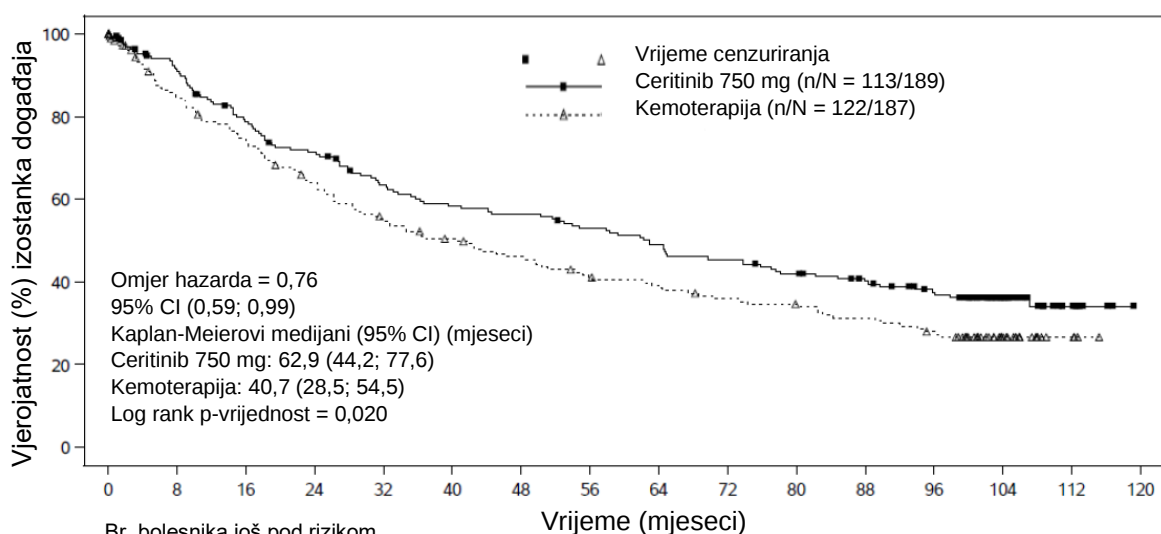
Slika 1 ASCEND-4 (Ispitivanje A2301) - Kaplan-Meierove krivulje preživljenja bez progresije prema ocjeni BIRC-a (primarna analiza)



	Br. bolesnika još pod rizikom																	
Vrijeme (mjeseci)	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34
Ceritinib 750 mg	189	155	139	125	116	105	98	76	59	43	32	23	16	11	1	1	1	0
Kemoterapija	187	136	114	82	71	60	53	35	24	16	11	5	3	1	1	0	0	0

U konačnoj analizi OS-a, 113 (59,8%) bolesnika umrlo je u ceritinib skupini, a 122 (65,2%) bolesnika u kemoterapijskoj skupini. Medijan OS-a bio je 62,9 mjeseci (95% CI: 44,2; 77,6) za ceritinib skupinu i 40,7 mjeseci (95% CI: 28,5; 54,5) za kemoterapijsku skupinu. Zabilježeno je statistički značajno 24%-tno smanjenje rizika od smrti u ceritinib skupini u usporedbi s kemoterapijskom skupinom (HR 0,76; 95% CI: 0,59; 0,99; $p=0,020$). Zabilježen je visok postotak prelaska pri čemu je 61,5% bolesnika iz kemoterapijske skupine prešlo na ceritinib. Osim toga, bolesnici su u obje skupine primali antineoplastične terapije kasnije linije, uključujući druge ALK inhibitore, što je utjecalo na ishod OS-a.

Slika 2 ASCEND-4 (Ispitivanje A2301) - Kaplan-Meierov dijagram ukupnog preživljenja prema terapijskoj skupini (konačna analiza OS-a)



	Br. bolesnika još pod rizikom																Vrijeme (mjeseci)															
Vrijeme (mjeseci)	0	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	52	56	60	64	68	72	76	80	84	88	92	96	100	104	108	112	116	120	
Ceritinib 750 mg	189	176	166	151	141	129	127	117	110	104	101	100	98	95	91	88	84	79	78	74	71	68	64	60	55	51	30	17	9	3	0	
Kemoterapija	187	161	146	135	128	115	108	99	91	87	82	76	74	69	65	63	61	58	55	53	52	48	47	44	41	32	19	7	4	0	0	

U ispitivanju A2301, u 44 bolesnika s mjerljivim metastazama na mozgu na početku i najmanje jednom radiološkom pretragom mozga nakon početka ispitivanja (22 bolesnika u ceritinib skupini i 22 bolesnika u kemoterapijskoj skupini) BIRC-ov neuroradiolog ocijenio je intrakranijalni odgovor prema modificiranim kriterijima RECIST 1.1 (tj. do 5 lezija na mozgu). Stopa ukupnog intrakranijalnog odgovora (engl. *overall intracranial response rate*, OIRR) bila je viša uz ceritinib (72,7%, 95% CI: 49,8; 89,3) nego u kemoterapijskoj skupini (27,3%, 95% CI: 10,7; 50,2).

Medijan PFS-a prema BIRC-u uz korištenje kriterija RECIST 1.1 bio je dulji u ceritinib skupini nego u kemoterapijskoj skupini u obje podskupine bolesnika s metastazama na mozgu i bez njih. Medijan PFS-a u bolesnika s metastazama na mozgu bio je 10,7 mjeseci (95% CI: 8,1; 16,4) u ceritinib skupini u odnosu na 6,7 mjeseci (95% CI: 4,1; 10,6) u kemoterapijskoj skupini, uz HR 0,70 (95% CI: 0,44; 1,12). Medijan PFS-a u bolesnika bez metastaza na mozgu bio je 26,3 mjeseca (95% CI: 15,4; 27,7) u ceritinib skupini u odnosu na 8,3 mjeseca (95% CI: 6,0; 13,7) u kemoterapijskoj skupini, uz HR 0,48 (95% CI: 0,33; 0,69).

Prethodno liječeni ALK-pozitivan uznapredovali NSCLC – randomizirano ispitivanje A2303 faze 3 (ASCEND-5)

Djelotvornost i sigurnost ceritiniba za liječenje bolesnika s ALK-pozitivnim uznapredovalim NSCLC-om koji su se prethodno liječili krizotinibom, dokazane su u globalnom, multicentričnom randomiziranom, otvorenom ispitivanju faze 3 pod nazivom A2303.

Ukupno je 231 bolesnik s uznapredovalim ALK pozitivnim NSCLC-om koji su primali prethodnu terapiju krizotinibom i kemoterapijom (jedan ili dva režima uključujući dvojnu terapiju na temelju platine) bio uključen u analizu. Sto petnaest (115) bolesnika bilo je randomizirano na ceritinib, a sto šesnaest (116) je bilo randomizirano na kemoterapiju (ili pemetreksed ili docetaksel). Sedamdeset tri (73) bolesnika primalo je docetaksel, a 40 je primalo pemetreksed. U ceritinib skupini bilo je liječeno 115 bolesnika s 750 mg jedanput dnevno natašte. Medijan dobi bio je 54,0 godine (raspon: 28 do 84 godine); 77,1% bolesnika bilo je mlađe od 65 godina. Ukupno je 55,8% bolesnika bilo ženskog spola. 64,5% ispitivane populacije bili su bijelci, 29,4%, Azijati, 0,4% crnci, a 2,6% ostalih rasa. Velika većina bolesnika imala je adenokarcinom (97,0%) te ili nikada nisu pušili ili su bili bivši pušači (96,1%). Funkcionalno stanje prema ECOG-u bilo je 0/1/2 redom u 46,3%/47,6%/6,1% bolesnika, a 58,0% imalo je metastaze na mozgu na početku ispitivanja. Svi su se bolesnici prethodno liječili krizotinibom. Svi osim jednog bolesnika primali su prethodno kemoterapiju (uključujući dvojnu terapiju na temelju platine) za uznapredovalu bolest; 11,3% bolesnika u ceritinib skupini i 12,1% bolesnika u kemoterapijskoj skupini liječilo se s dva prethodna kemoterapijska režima za uznapredovalu bolest.

Bolesnici su smjeli nastaviti dodijeljeno ispitivano liječenje nakon početne progresije u slučaju kontinuirane kliničke koristi prema mišljenju ispitivača. Bolesnici randomizirani u skupinu koja prima kemoterapiju mogli su prijeći na ceritinib nakon što je BIRC potvrdio progresiju bolesti prema definiciji RECIST-a.

Medijan trajanja praćenja bio je 16,5 mjeseci (od randomizacije do isključnog datuma) u primarnoj analizi.

Ispitivanje je ispunilo svoj primarni cilj dokazavši statistički značajno poboljšanje u PFS-u prema BIRC-u s procijenjenim smanjenjem rizika za 51% u ceritinib skupini u usporedbi s kemoterapijskom skupinom (vidjeti Tablicu 4 i Sliku 3). Korist ceritiniba za PFS bila je dosljedna u različitim podskupinama uključujući podskupine prema dobi, spolu, rasi, pušačkim navikama, funkcionalnom stanju po ECOG-u, prisutnosti metastaza na mozgu ili prethodnom odgovoru na krizotinib. Tu su korist za PFS dodatno poduprli ocjena lokalnog ispitivača te analiza stope ukupnog odgovora (engl. *overall response rate*, ORR) i stope kontrole bolesti (engl. *disease control rate*, DCR).

U primarnoj analizi podaci o OS-u nisu bili zreli s 48 (41,7%) događaja u ceritinib skupini i 50 (43,1%) događaja u kemoterapijskoj skupini, što iznosi otprilike 50% potrebnih događaja za konačnu analizu OS-a. Uz to, 81 bolesnik (69,8%) u kemoterapijskoj skupini primao je naknadno ceritinib kao prvu antineoplastičnu terapiju nakon prekida ispitivanog liječenja.

Podaci o djelotvornosti iz Ispitivanja A2303 sažeti su u Tablici 4, a Kaplan-Meierove krivulje za PFS i OS prikazane su na Slici 3, odnosno 4.

Tablica 4 ASCEND-5 (Ispitivanje A2303) – Rezultati za djelotvornost u bolesnika s prethodno liječenim ALK-pozitivnim metastatskim/uznapredovalim NSCLC-om (primarna analiza)

	Ceritinib (N=115)	Kemoterapija (N=116)
Trajanje praćenja		16,5
Medijan (mjeseci) (min. – maks.)		(2,8 – 30,9)
Preživljenje bez progresije (prema BIRC-u)		
Broj događaja, n (%)	83 (72,2%)	89 (76,7%)
Medijan, mjeseci (95% CI)	5,4 (4,1; 6,9)	1,6 (1,4; 2,8)
HR (95% CI) ^a	0,49 (0,36; 0,67)	
p-vrijednost ^b		<0,001
Ukupno preživljenje ^c		
Broj događaja, n (%)	48 (41,7%)	50 (43,1%)
Medijan, mjeseci (95% CI)	18,1 (13,4; 23,9)	20,1 (11,9; 25,1)
HR (95% CI) ^a	1,00 (0,67; 1,49)	
p-vrijednost ^b		0,496
Tumorski odgovori (prema BIRC-u)		
Stopa objektivnog odgovora (95% CI)	39,1% (30,2; 48,7)	6,9% (3,0; 13,1)
Trajanje odgovora		
Broj bolesnika s odgovorom	45	8
Medijan, mjeseci ^d (95% CI)	6,9 (5,4; 8,9)	8,3 (3,5; NP)
Procjena vjerojatnosti izostanka događaja nakon 9 mjeseci ^d (95% CI)	31,5% (16,7%, 47,3%)	45,7% (6,9%, 79,5%)

HR=omjer hazarda; CI=interval pouzdanosti; BIRC=odbor za slijepo neovisno ocjenjivanje; NP=ne može se procijeniti

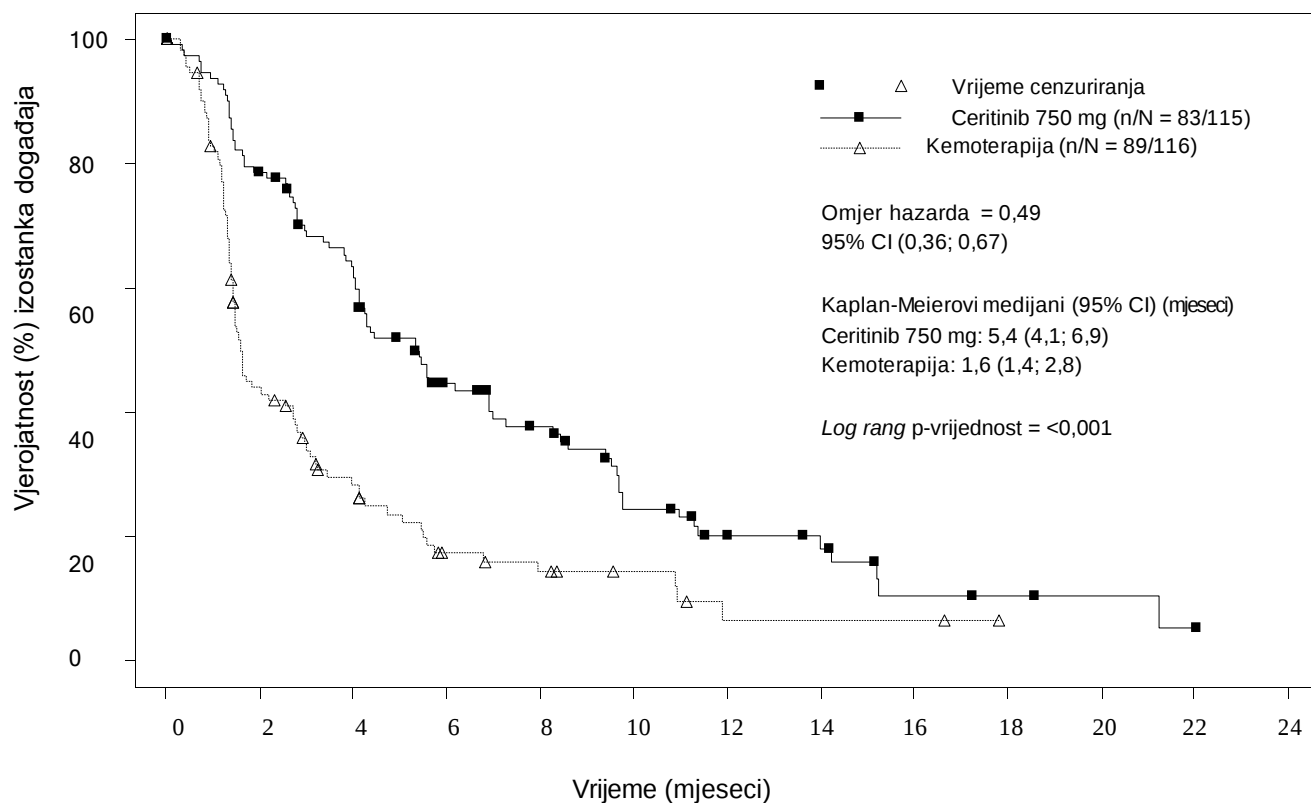
^a Na temelju stratificirane Coxove analize proporcionalnih hazarda.

^b Na temelju stratificiranog *log rang* testa.

^c Analiza OS-a nije bila prilagođena za potencijalno zbunjujuće učinke prijelaza na drugu terapiju.

^d Procijenjeno pomoću Kaplan-Meierove metode.

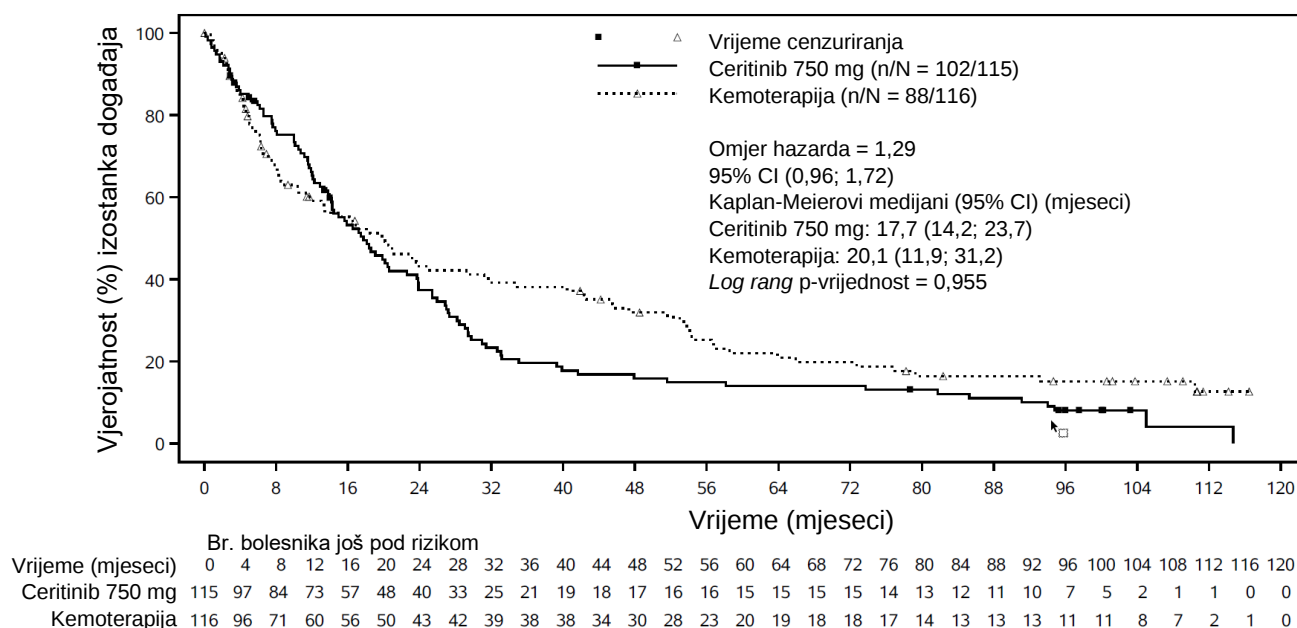
Slika 3 ASCEND-5 (Ispitivanje A2303) – Kaplan-Meierov dijagram preživljenja bez progresije prema ocjeni BIRC-a (primarna analiza)



	Br. bolesnika još pod rizikom												
Vrijeme (mjeseci)	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24
Ceritinib 750 mg	115	87	68	40	31	18	12	9	4	3	2	1	0
Kemoterapija	116	45	26	12	9	6	2	2	2	0	0	0	0

U konačnoj analizi OS-a, s medijanom trajanja praćenja od 110 mjeseci, 102 (88,7%) bolesnika umrlo je u ceritinib skupini, a 88 (75,9%) bolesnika u kemoterapijskoj skupini. Medijan OS-a bio je 17,7 mjeseci (95% CI: 14,2; 23,7) za ceritinib skupinu i 20,1 mjesec (95% CI: 11,9; 31,2) za kemoterapijsku skupinu. Nije bilo statistički značajne razlike u OS-u između dvije terapijske skupine (HR 1,29; 95% CI: 0,96; 1,72; $p=0,955$). Zabilježen je visok postotak ranog prelaska pri čemu je 88 (76%) bolesnika iz kemoterapijske skupine prešlo na ceritinib. Osim toga, bolesnici su u obje skupine primali antineoplastične terapije kasnije linije, uključujući druge ALK inhibitore. Sveukupno, prelazak na drugo liječenje i terapije kasnijih linija bili su glavni ometajući čimbenici koji su mogli umanjiti bilo kakvu potencijalnu razliku u OS-u između terapijskih skupina.

Slika 4 ASCEND-5 (Ispitivanje A2303) – Kaplan-Meierov dijagram preživljenja prema terapijskoj skupini (konačna OS analiza)



U Ispitivanju A2303, u 133 bolesnika s metastazama na mozgu na početku ispitivanja (66 bolesnika u ceritinib skupini i 67 bolesnika u kemoterapijskoj skupini) BIRC-ov neuroradiolog ocijenio je intrakranijalni odgovor prema modificiranim kriterijima RECIST 1.1 (tj. do 5 lezija na mozgu). OIRR u bolesnika s mjerljivom bolešću u mozgu na početku ispitivanja i najmanje jednom ocjenom nakon početka bio je viši u ceritinib skupini (35,3%, 95% CI: 14,2; 61,7) u usporedbi s kemoterapijskom skupinom (5,0%, 95% CI: 0,1; 24,9). Medijan PFS-a prema BIRC-u na temelju kriterija RECIST 1.1 bio je dulji u ceritinib skupini u usporedbi s kemoterapijskom skupinom kako u podskupini bolesnika s metastazama na mozgu tako i u podskupini bolesnika bez metastaza na mozgu. Medijan PFS-a u bolesnika s metastazama na mozgu bio je 4,4 mjeseca (95% CI: 3,4; 6,2) u ceritinib skupini u odnosu na 1,5 mjeseci (95% CI: 1,3; 1,8) u kemoterapijskoj skupini, uz HR 0,54 (95% CI: 0,36; 0,80). Medijan PFS-a u bolesnika bez metastaza na mozgu bio je 8,3 mjeseci (95% CI: 4,1; 14,0) u ceritinib skupini u odnosu na 2,8 mjeseci (95% CI: 1,4; 4,1) u kemoterapijskoj skupini, uz HR 0,41 (95% CI: 0,24; 0,69).

Ispitivanje optimizacije doze A2112 (ASCEND-8)

Djelotvornost ceritiniba u dozi od 450 mg uz hranu bila je procijenjena u multicentričnom, otvorenom ispitivanju optimizacije doze A2112 (ASCEND-8). Ukupno 147 prethodno neliječeni bolesnik s ALK-pozitivnim lokalno uznapredovalim ili metastatskim NSCLC-om bio je randomiziran u skupinu koja je primala ceritinib u dozi od 450 mg jedanput dnevno uz hranu (N=73) ili ceritinib u dozi od 750 mg jedanput dnevno natašte (N=74). Ključna mjera djelotvornosti sekundarnog ishoda bio je ORR prema RECIST-u 1.1, prema procjeni BIRC-a.

Karakteristike populacije prethodno neliječenih bolesnika s ALK-pozitivnim lokalno uznapredovalim ili metastatskim NSCLC-om u obje skupine, 450 mg uz hranu (N=73) i 750 mg natašte (N=74), bile su: srednja vrijednost dobi 54,3, odnosno 51,3 godine, dob manja od 65 (78,1%, odnosno 83,8%), žene (56,2%, odnosno 47,3%), bijelci (49,3%, odnosno 54,1%), Azijati (39,7%, odnosno 35,1%), nepušači ili bivši pušači (90,4%, odnosno 95,9%), WHO PS 0 ili 1 (91,7%, odnosno 91,9%), histologija adenokarcinoma (98,6%, odnosno 93,2%), i metastaze na mozgu (32,9%, odnosno 28,4%).

Rezultati djelotvornosti iz ASCEND-8 sažeti su ispod u Tablici 5.

Tablica 5 ASCEND-8 (ispitivanje A2112) – Rezultati djelotvornosti u bolesnika s prethodno neliječenim ALK-pozitivnim lokalno uznapredovalim ili metastatskim NSCLC-om prema BIRC-u

Parametar djelotvornosti	Ceritinib 450 mg uz hranu (N=73)	Ceritinib 750 mg natašte (N=74)
Stopa ukupnog odgovora (ORR: CR+PR), n (%) (95% CI) ^a	57 (78,1) (66,9; 86,9)	56 (75,7) (64,3; 84,9)

CI: interval pouzdanosti
 Potpuni odgovor (engl. *Complete Response*, CR), djelomični odgovor (engl. *Partial Response*, PR) potvrđeno ponovljenom procjenom napravljenom najranije 4 tjedna nakon što su dosegnuti kriteriji odgovora
 Stopa ukupnog odgovora određena prema procjeni BIRC-a po RECIST-u 1.1
^a Točni binomni 95%-tni interval pouzdanosti

Ispitivanja X2101 i A2201 s po jednom skupinom

Primjena ceritiniba u liječenju bolesnika s ALK-pozitivnim NSCLC-om koji su prethodno bili liječeni ALK inhibitorom ispitivana je u dva globalna, multicentrična, otvorena ispitivanja faze 1/2 s jednom skupinom (Ispitivanje X2101 i Ispitivanje A2201).

U ispitivanju X2101 ukupno je 246 bolesnika s ALK-pozitivnim NSCLC-om liječeno ceritinibom u dozi od 750 mg jedanput dnevno natašte: 163 koji su prethodno primali terapiju ALK inhibitorom te 83 koji ranije nisu primali ALK inhibitor. Kod 163 bolesnika s ALK-pozitivnim NSCLC-om koji su se prethodno liječili ALK inhibitorom, medijan dobi bio je 52 godine (raspon: 24-80 godina); 86,5% bilo je mlađe od 65 godina, a 54% bolesnika bilo je ženskog spola. Većina bolesnika bili su bijelci (66,3%) ili Azijati (28,8%). 93,3% imalo je adenokarcinom, a 96,9% nikada nije pušilo ili su bili bivši pušači. Svi su bolesnici bili liječeni barem jednim režimom prije uključivanja u ispitivanje, a 84,0% s dva ili više režima.

Ispitivanje A2201 uključivalo je 140 bolesnika koji su prethodno bili liječeni s 1-3 linije citotoksične kemoterapije, a nakon toga krizotinibom, i koji su zatim imali progresiju na krizotinibu. Medijan dobi bio je 51 godina (raspon: 29-80 godina); 87,1% bolesnika bilo je mlađe od 65 godina, a 50,0% bolesnika bilo je ženskog spola. Većina bolesnika bili su bijelci (60,0%) ili Azijati (37,9%). 92,1% bolesnika imalo je adenokarcinom.

Glavni podaci o djelotvornosti za oba ispitivanja sažeti su u Tablici 6. Završni podaci o ukupnom preživljenju (OS) su prikazani za Ispitivanje A2201. Za Ispitivanje X2101, OS podaci još nisu bili zreli u vrijeme analize.

Tablica 6 ALK-pozitivan uznapredovali NSCLC – pregled rezultata djelotvornosti iz Ispitivanja X2101 i A2201

	Ispitivanje X2101 ceritinib 750 mg N=163	Ispitivanje A2201 ceritinib 750 mg N=140
Trajanje praćenja	10,2	14,1
Medijan (mjeseci) (min – maks)	(0,1 – 24,1)	(0,1 – 35,5)
Stopa ukupnog odgovora		
Ispitivač (95% CI)	56,4% (48,5; 64,2)	40,7% (32,5; 49,3)
BIRC (95% CI)	46,0% (38,2; 54,0)	35,7% (27,8; 44,2)
Trajanje odgovora*		
Ispitivač (mjeseci, 95% CI)	8,3 (6,8; 9,7)	10,6 (7,4; 14,7)
BIRC (mjeseci, 95% CI)	8,8 (6,0; 13,1)	12,9 (9,3; 18,4)
Preživljenje bez progresije		
Ispitivač (mjeseci, 95% CI)	6,9 (5,6; 8,7)	5,8 (5,4; 7,6)
BIRC (mjeseci, 95% CI)	7,0 (5,7; 8,7)	7,4 (5,6; 10,9)
Ukupno preživljenje (mjeseci, 95% CI)	16,7 (14,8; NP)	15,6 (13,6; 24,2)
NP = ne može se procijeniti		
Ispitivanje X2101: Odgovori ocijenjeni koristeći RECIST 1.0		
Ispitivanje A2201: Odgovori ocijenjeni koristeći RECIST 1.1		
*Uključuje samo bolesnike s potvrđenim CR-om, PR-om		

U Ispitivanjima X2101 i A2201, metastaze na mozgu bile su uočene u 60,1% odnosno 71,4% bolesnika. ORR, DOR i PFS (prema ocjeni BIRC-a) za bolesnike s metastazama na mozgu na početku bili su u skladu s onima zabilježenima za cjelokupnu populaciju ovih ispitivanja.

Histologija ne-adenokarcinoma

Dostupne su ograničene informacije u bolesnika s ALK-pozitivnim NSCLC-om s histologijom ne-adenokarcinoma.

Starije osobe

Dostupni su ograničeni podaci o djelotvornosti u starijih bolesnika. Nema dostupnih podataka o djelotvornosti u bolesnika starijih od 85 godina.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja ceritiniba u svim podskupinama pedijatrijske populacije u raku pluća (raku malih stanica i raku nemalih stanica) (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Vršne razine ceritiniba u plazmi ($C_{\max}$) postižu se otprilike 4 do 6 sati nakon jednokratne peroralne primjene u bolesnika. Peroralna apsorpcija bila je procijenjena na $\geq 25\%$ na temelju postotaka metabolita u stolici. Apsolutna bioraspoloživost ceritiniba nije utvrđena.

Sistemska izloženost ceritinibu bila je povećana kada se on primjenjivao uz hranu. Vrijednosti $AUC_{\inf}$ ceritiniba bile su otprilike 58% odnosno 73% više ($C_{\max}$ otprilike 43% odnosno 41% viši) u zdravih ispitanika kada je jednokratna doza ceritiniba od 500 mg primijenjena uz obrok s malim udjelom masti (koji sadrži približno 330 kilokalorija i 9 grama masti), odnosno uz obrok s visokim udjelom masti (koji sadrži približno 1000 kilokalorija i 58 grama masti), u usporedbi s primjenom natašte.

U ispitivanju optimizacije doze A2112 (ASCEND-8) u bolesnika koje je uspoređivalo ceritinib u dozi od 450 mg ili 600 mg dnevno uz hranu (približno 100 do 500 kilokalorija i 1,5 do 15 grama masti) s 750 mg dnevno natašte (doza i uvjeti primjene s hranom prema inicijalnom odobrenju), nije bilo klinički značajne razlike u sistemskoj izloženosti ceritinibu u stanju dinamičke ravnoteže za skupinu koja je primala 450 mg uz hranu ($N=36$) u usporedbi sa skupinom koja je primala 750 mg natašte ($N=31$), sa samo malim porastima AUC-a u stanju dinamičke ravnoteže (90% CI) za 4% (-13%, 24%) i $C_{\max}$ -a (90% CI) za 3% (-14%, 22%). Nasuprot tome, AUC u stanju dinamičke ravnoteže (90% CI) za skupinu koja je primala 600 mg uz hranu ($N=30$) povećan je za 24% (3%, 49%), a $C_{\max}$ (90% CI) za 25% (4%, 49%), u usporedbi sa skupinom koja je primala 750 mg natašte. Maksimalna preporučena doza ceritiniba je 450 mg uzeta peroralno jedanput dnevno uz hranu (vidjeti dio 4.2).

Nakon jednokratne peroralne primjene ceritiniba u bolesnika, izloženost plazme ceritinibu, predstavljena vrijednostima $C_{\max}$ i AUC_{last} , povećala se proporcionalno dozi u rasponu doze od 50 do 750 mg natašte. Za razliku od podataka koji se odnose na jednokratnu dozu, izgleda da se koncentracija prije doze ($C_{\min}$) nakon ponavljalog svakodnevnog doziranja povećava više nego proporcionalno dozi.

Distribucija

Vezanje ceritiniba za proteine u ljudskoj plazmi *in vitro* otprilike iznosi 97% i to neovisno o koncentraciji, od 50 ng/ml do 10 000 ng/ml. Ceritinib se također neznatno više distribuira u crvene krvne stanice, u odnosu na plazmu, sa srednjim omjerom koncentracija u krvi i plazmi *in vitro* od 1,35. *In vitro* ispitivanja ukazuju na to da je ceritinib supstrat za P-glikoprotein (P-gp), ali ne za protein koji uzrokuje rezistenciju raka dojke na lijekove (engl. *breast cancer resistance protein*, BCRP) ili protein višestruke rezistencije na lijekove 2 (MRP2). Utvrđeno je da je *in vitro* prividna pasivna permeabilnost ceritiniba niska.

U štakora ceritinib prelazi neoštećenu krvno-moždanu barijeru s omjerom izloženosti mozga i krvi ($AUC_{\inf}$) od oko 15%. Nema podataka o omjeru izloženosti mozga i krvi u ljudi.

Biotransformacija

In vitro ispitivanja pokazala su da je CYP3A glavni enzim uključen u metabolički klirens ceritiniba.

Nakon jednokratne peroralne primjene doze radioaktivnog ceritiniba u dozi od 750 mg natašte, ceritinib je bio glavna cirkulirajuća komponenta u ljudskoj plazmi. Ukupno je pronađeno 11 metabolita koji su cirkulirali u plazmi u niskim razinama sa srednjim doprinosom AUC-u radioaktivnosti $\leq 2,3\%$ za svaki metabolit. Glavni putevi biotransformacije identificirani u zdravih ispitanika uključivali su monooksigenaciju, O-dealkilaciju i N-formilaciju. Putevi sekundarne biotransformacije koji uključuju produkte primarne biotransformacije uključivali su glukuronidaciju i dehidrogenaciju. Dodavanje tiolne skupine O-dealkiliranom ceritinibu također je bilo uočeno.

Eliminacija

Nakon jednokratnih peroralnih doza ceritiniba natašte, geometrijska srednja vrijednost prividnog terminalnog poluvijeka ceritiniba u plazmi ($T_{1/2}$) bila je u rasponu od 31 do 41 sata u bolesnika koji su primali doze u rasponu od 400 do 750 mg. Svakodnevna peroralna doza ceritiniba rezultira postizanjem stanja dinamičke ravnoteže nakon približno 15 dana i ostaje stabilna nakon toga, uz geometrijsku srednju vrijednost omjera akumulacije od 6,2 nakon 3 tjedna svakodnevnog doziranja. Geometrijska srednja vrijednost prividnog klirensa (CL/F) ceritiniba bila je niža u stanju dinamičke ravnoteže (33,2 litre/sat) nakon peroralne doze od 750 mg dnevno nego nakon jednokratne peroralne doze od 750 mg (88,5 litara/sat), što ukazuje na to da ceritinib pokazuje nelinearnu farmakokinetiku tijekom vremena.

Primarni put izlučivanja ceritiniba i njegovih metabolita je stolicom. Količina nepromijenjenog ceritiniba izlučenog u stolici iznosi srednju vrijednost od 68% peroralne doze. Samo 1,3% primijenjene peroralne doze izlučuje se mokraćom.

Posebne populacije

Oštećenje jetre

Učinak oštećenja jetre na farmakokinetiku jednokratne doze ceritiniba (750 mg natašte) bio je procijenjen u ispitanika s blagim (Child-Pugh klasa A; N = 8), umjerenim (Child-Pugh klasa B; N = 7) ili teškim (Child-Pugh klasa C; N = 7) oštećenjem jetre i u 8 zdravih ispitanika s normalnom jetrenom funkcijom. Geometrijska srednja vrijednost AUC_{inf} (nevezani AUC_{inf}) ceritiniba bila je povećana za 18% (35%) u ispitanika s blagim, odnosno 2% (22%) u ispitanika s umjerenim oštećenjem jetre, u usporedbi s ispitanicima s normalnom jetrenom funkcijom.

Geometrijska srednja vrijednost AUC_{inf} (nevezani AUC_{inf}) ceritiniba bila je povećana za 66% (108%) u ispitanika s teškim oštećenjem jetre u usporedbi s ispitanicima s normalnom jetrenom funkcijom (vidjeti dio 4.2). Posebno farmakokinetičko ispitivanje u stanju dinamičke ravnoteže u bolesnika s oštećenjem jetre nije provedeno.

Oštećenje bubrega

Posebno farmakokinetičko ispitivanje u bolesnika s oštećenjem bubrega nije provedeno. Na temelju dostupnih podataka, eliminacija ceritiniba putem bubrega je zanemariva (1,3% jednokratne peroralno primijenjene doze).

Na temelju populacijske farmakokinetičke analize 345 bolesnika s blagim oštećenjem bubrega (CL_{cr} 60 do <90 ml/min), 82 bolesnika s umjerenim oštećenjem bubrega (CL_{cr} 30 do <60 ml/min) te 546 bolesnika s normalnom bubrežnom funkcijom (≥ 90 ml/min), izloženosti ceritinibu bile su slične u bolesnika s blagim i umjerenim oštećenjem bubrega i normalnom bubrežnom funkcijom, što ukazuje na to da nije potrebno prilagođavanje doze u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem bubrega. Bolesnici s teškim oštećenjem bubrega ($CL_{cr} < 30$ ml/min) nisu bili uključeni u klinička ispitivanja ceritiniba (vidjeti dio 4.2).

Učinci dobi, spola i rase

Populacijske farmakokinetičke analize pokazale su da dob, spol i rasa nemaju klinički značajan utjecaj na izloženost ceritinibu.

Elektrofiziologija srca

Potencijal ceritiniba da produlji QT interval bio je ocijenjen u sedam kliničkih ispitivanja sa ceritinibom. Serijski EKG-ovi bili su prikupljeni nakon jednokratne doze te u stanju dinamičke ravnoteže da bi se ocijenio učinak ceritiniba na QT interval u 925 bolesnika liječenih ceritinibom u dozi od 750 mg jedanput dnevno natašte. Kategorička analiza ekstremnih vrijednosti podataka s EKG-a pokazala je novi QTc >500 msek u 12 bolesnika (1,3%). Bilo je 58 bolesnika (6,3%) s povećanjem QTc-a >60 msek u odnosu na početnu vrijednost. Središnja analiza tendencije QTc podataka pri prosječnoj koncentraciji u stanju dinamičke ravnoteže iz Ispitivanja A2301 pokazala je da je gornja granica dvostranog 90%-tnog CI-a za povećanje QTc-a od početne vrijednosti bila 15,3 msek uz ceritinib u dozi od 750 mg natašte. Farmakokinetička analiza ukazala je na to da ceritinib uzrokuje povećanja QTc intervala ovisna o koncentraciji (vidjeti dio 4.4).

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Sigurnosna farmakološka ispitivanja upućuju na to da je mala vjerojatnost da će ceritinib ometati vitalne funkcije dišnog i središnjeg živčanog sustava. *In vitro* podaci pokazuju da je IC₅₀ za inhibitorski učinak ceritiniba na kalijev kanal hERG bio 0,4 μmol/L. *In vivo* telemetrijsko ispitivanje u majmuna pokazalo je skromno produljenje QT intervala u 1 od 4 životinje nakon primanja najviše doze ceritiniba. EKG ispitivanja u majmuna nakon 4-tjednog ili 13-tjednog doziranja ceritinibom nisu pokazala produljenje QT intervala ili poremećene EKG-ove.

Mikronukleus test u TK6 stanicama bio je pozitivan. Nisu uočeni nikakvi znakovi mutagenosti ili klastogenosti u drugim *in vitro* i *in vivo* ispitivanjima genotoksičnosti s ceritinibom. Stoga se u ljudi ne očekuje genotoksični rizik.

Ispitivanja karcinogenosti nisu bila provođena s ceritinibom.

Ispitivanja reproduktivne toksikologije (tj. ispitivanja embrio-fetalnog razvoja) u skotnih štakora i kunića nisu ukazala ni na kakvu fetotoksičnost ili teratogenost nakon doziranja s ceritinibom tijekom organogeneze; međutim, izloženost majčinske plazme bila je manja od izloženosti uočene pri preporučenoj dozi u ljudi. Formalna neklinička ispitivanja potencijalnih učinaka ceritiniba na plodnost nisu provedena.

Glavna toksičnost povezana s primjenom ceritiniba u štakora i majmuna bila je upala ekstrahepatičkih žučnih vodova popraćena povećanim brojem neutrofila u perifernoj krvi. Miješana/neutrofilna upala ekstrahepatičkih žučnih vodova proširila se na gušteraču i/ili dvanaesnik pri višim dozama. Gastrointestinalna toksičnost bila je uočena u obje vrste i karakterizirana gubitkom tjelesne težine, smanjenim unosom hrane, emezom (majmuni), proljevom te, pri višim dozama, histopatološkim lezijama koje su uključivale eroziju, upalu sluznice i pjenaste makrofage u duodenalnim kriptama i submukozi. U obje je vrste bilo i učinaka na jetri, pri izloženostima koje otprilike odgovaraju kliničkim izloženostima pri preporučenoj dozi u ljudi, a učinci su uključivali minimalna povišenja razina jetrenih transaminaza u nekoliko životinja te vakuolizaciju epitela intrahepatičkog žučnog voda. Alveolarni pjenasti makrofagi (potvrđena fosfolipidoza) uočeni su u plućima štakora, ali ne u majmuna, a limfni čvorovi štakora i majmuna imali su nakupine makrofaga. Učinci na ciljni organ pokazali su djelomičan do potpuni oporavak.

Učinci na štitnjaču bili su uočeni i u štakora (blaga povišenja koncentracija tireotropnog hormona i trijodtironina/tiroksina T3/T4 bez mikroskopskog korelata) i u majmuna (deplecija koloida u mužjaka u 4-tjednom ispitivanju, te jedan majmun pri visokoj dozi s difuznom hiperplazijom folikularnih stanica i povišenim tireotropnim hormonom u 13-tjednom ispitivanju). Budući da su ti neklinički učinci bili blagi, promjenjivi i nedosljedni, odnos između ceritiniba i promjena štitne žlijezde u životinja nije jasan.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Sadržaj kapsule

celuloza, mikrokristalična
hidroksipropilceluloza, nisko supstituirana
natrijev škroboglikolat (vrsta A)
magnezijev stearat
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni

Ovojnica kapsule

želatina
indigotin (E132)
titanijev dioksid (E171)

Tinta za označavanje

šelak (izbijeljen, bez voska) glazura 45%
željezov oksid, crni (E172)
propilenglikol
amonijev hidroksid 28%

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

PVC/PCTFE (polivinilklorid/poliklorotrifluoroetilen) – aluminijski blisteri koji sadrže 10 tvrdih kapsula.

Pakiranja sadrže 40, 90 ili 150 (3 pakiranja po 50) tvrdih kapsula.

PVC/PE/PVDC (polivinilklorid/polietilen/polivinilidenklorid) – aluminijski blisteri koji sadrže 10 tvrdih kapsula.

Pakiranja sadrže 90 ili 150 (3 pakiranja po 50) tvrdih kapsula.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 06. svibnja 2015.
Datum posljednje obnove odobrenja: 16. veljače 2022.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>.

1. NAZIV LIJEKA

Zykadia 150 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 150 mg ceritiniba.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta (tableta)

Svijetlo plava, okrugla, bikonveksna filmom obložena tableta sa zaobljenim rubovima, bez ureza, s utisnutom oznakom „NVR“ na jednoj strani i „ZY1“ na drugoj strani. Približni promjer: 9,1 mm.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Zykadia je kao monoterapija indicirana za prvu liniju liječenja odraslih bolesnika s uznapredovalim rakom pluća nemalih stanica (engl. *non-small cell lung cancer*, NSCLC) pozitivnim na kinazu anaplastičnog limfoma (engl. *anaplastic lymphoma kinase*, ALK).

Zykadia je kao monoterapija indicirana za liječenje odraslih bolesnika s uznapredovalim rakom pluća nemalih stanica (engl. *non-small cell lung cancer*, NSCLC) pozitivnim na kinazu anaplastičnog limfoma (engl. *anaplastic lymphoma kinase*, ALK) koji su prethodno liječeni krizotinibom.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje ceritinibom mora započeti i nadzirati liječnik s iskustvom u primjeni lijekova za liječenje raka.

Testiranje na ALK

Za odabir bolesnika s ALK-pozitivnim NSCLC-om nužno je provesti točan i validiran test za ALK (vidjeti dio 5.1).

Status ALK-pozitivnog NSCLC-a potrebno je utvrditi prije uvođenja terapije ceritinibom. Testiranje za ALK-pozitivan NSCLC mora se provoditi u laboratorijima s dokazanim stručnim znanjem o specifičnoj tehnologiji koja se za to koristi.

Doziranje

Preporučena doza ceritiniba je 450 mg koja se uzima peroralno jedanput na dan uz hranu, svakoga dana u isto vrijeme.

Maksimalna preporučena doza uz hranu je 450 mg koja se uzima peroralno jedanput dnevno. Liječenje je potrebno nastaviti dokle god se uočava klinička korist.

Ako propusti dozu, bolesnik treba nadoknaditi tu dozu, osim ako sljedeću dozu mora uzeti unutar 12 sati.

Ako dođe do povraćanja tijekom liječenja, bolesnik ne smije uzeti dodatnu dozu, već nastaviti sa sljedećom dozom po rasporedu.

Liječenje ceritinibom mora se prekinuti u bolesnika koji ne podnose 150 mg dnevno uzeto uz hranu.

Prilagođavanje doze zbog nuspojava

Ovisno o sigurnosti i podnošljivosti lijeka za pojedinog bolesnika, može biti potrebno privremeno prekinuti primjenu i/ili smanjiti dozu ceritiniba. Ako je potrebno smanjenje doze zbog nuspojave na lijek koja nije navedena u Tablici 1, to se treba napraviti smanjenjima doze od 150 mg dnevno. Valja razmotriti rano prepoznavanje i zbrinjavanje nuspojava uz standardne mjere suportivne skrbi.

U bolesnika liječenih ceritinibom u dozi od 450 mg uz hranu, 24,1% bolesnika imalo je štetni događaj koji je zahtijevao najmanje jedno smanjenje doze i 55,6% bolesnika imalo je štetni događaj koji je zahtijevao barem jedan prekid doziranja. Medijan vremena do prvog smanjenja doze zbog bilo kojeg razloga bio je 9,7 tjedana.

Tablica 1 sadrži sažetak preporuka za privremeni prekid, smanjenje doze ili trajni prekid primjene ceritiniba u zbrinjavanju odabranih nuspojava.

Tablica 2 Preporuke za prilagođavanje doze ceritiniba i zbrinjavanje nuspojava

Kriteriji	Doza ceritiniba
Teška ili nepodnošljiva mučnina, povraćanje ili proljev usprkos optimalnoj terapiji antiemeticima ili antidijaroicima	Privremeno prekinuti primjenu ceritiniba do poboljšanja, zatim ponovno započeti primjenu ceritiniba dozom smanjenom za 150 mg.
Povišenje alanin aminotransferaze (ALT) ili aspartat aminotransferaze (AST) >5 puta iznad gornje granice normale (GGN) uz istodobni ukupni bilirubin ≤2 puta GGN	Privremeno prekinuti primjenu ceritiniba do oporavka razina ALT-a/AST-a na početnu vrijednost ili na ≤3 puta GGN, zatim ponovno započeti primjenu dozom smanjenom za 150 mg.
Povišenje ALT-a ili AST-a >3 puta GGN uz istodobno povišenje ukupnog bilirubina >2 puta GGN (u odsutnosti kolestaze ili hemolize)	Trajno prekinuti primjenu ceritiniba.
Intersticijska bolest pluća (IBP)/pneumonitis bilo kojeg stupnja povezani s liječenjem	Trajno prekinuti primjenu ceritiniba.
QT korigiran za srčanu frekvenciju (QTc) >500 msec na najmanje 2 zasebna elektrokardiograma (EKG-a)	Privremeno prekinuti primjenu ceritiniba do oporavka na početnu vrijednost ili do QTc-a ≤480 msec, provjeriti te po potrebi korigirati elektrolite, zatim ponovno započeti primjenu dozom smanjenom za 150 mg.
QTc >500 msec ili promjena >60 msec u odnosu na početnu vrijednost i <i>torsade de pointes</i> ili polimorfna ventrikularna tahikardija ili znakovi/simptomi ozbiljne aritmije	Trajno prekinuti primjenu ceritiniba.

Bradikardija ^a (simptomatska, može biti teška i medicinski značajna, indicirana medicinska intervencija)	Privremeno prekinuti primjenu ceritiniba do oporavka do asimptomatske (stupanj ≤ 1) bradikardije ili do srčane frekvencije od 60 otkucaja u minuti ili više. Ocijeniti istodobno primijenjene lijekove za koje je poznato da uzrokuju bradikardiju, kao i antihipertenzive. Ako se identificira istodobno primijenjeni lijek koji doprinosi tom stanju i prekine njegova primjena ili se njegova doza prilagodi, ponovno započeti primjenu ceritiniba u prethodnoj dozi nakon oporavka do asimptomatske bradikardije ili do srčane frekvencije od 60 otkucaja u minuti ili više. Ako se ne identificira istodobno primijenjeni lijek koji doprinosi bradikardiji ili ako se ne prekine primjena tog lijeka ili modificira njegova doza, ponovno započeti primjenu ceritiniba dozom smanjenom za 150 mg nakon oporavka do asimptomatske bradikardije ili do srčane frekvencije od 60 otkucaja u minuti ili više.
Bradikardija ^a (posljedice opasne po život, indicirana hitna intervencija)	Trajno prekinuti primjenu ceritiniba ako se ne identificira nijedan istodobno primijenjeni lijek koji doprinosi bradikardiji. Ako se identificira istodobno primijenjeni lijek koji doprinosi bradikardiji i prekine njegova primjena ili prilagodi njegova doza, ponovo započeti primjenu ceritiniba dozom smanjenom za 150 mg nakon oporavka do asimptomatske bradikardije ili do srčane frekvencije od 60 otkucaja u minuti ili više, uz učestalo praćenje ^b .
Perzistentna hiperglikemija veća od 250 mg/dl usprkos optimalnoj antidijabetičkoj terapiji	Privremeno prekinuti primjenu ceritiniba dok hiperglikemija ne bude primjereno kontrolirana, zatim ponovno započeti primjenu ceritiniba dozom smanjenom za 150 mg. Ako se ne može postići odgovarajuća kontrola glukoze uz optimalno medicinsko zbrinjavanje, trajno prekinuti primjenu ceritiniba.
Povišenje lipaze ili amilaze stupnja ≥ 3	Privremeno prekinuti primjenu ceritiniba do povratka lipaze ili amilaze na stupanj ≤ 1 , zatim ponovno započeti primjenu ceritiniba dozom smanjenom za 150 mg.
^a Srčana frekvencija niža od 60 otkucaja u minuti ^b Trajno prekinuti primjenu u slučaju ponovne pojave.	

Snažni CYP3A inhibitori

Potrebno je izbjegavati istodobnu primjenu snažnih CYP3A inhibitora (vidjeti dio 4.5). Ako je istodobna primjena snažnog CYP3A inhibitora neizbježna, dozu ceritiniba treba smanjiti za otprilike jednu trećinu (doza koja nije klinički provjerena), zaokruženo na najbliži višekratnik jačine doze od 150 mg. Bolesnike je potrebno pažljivo motriti zbog sigurnosti.

Ako je dugoročno istodobno liječenje snažnim CYP3A inhibitorom nužno, a bolesnik dobro podnosi smanjenu dozu, doza se može ponovo povećati uz pažljivo motrenje radi sigurnosti, kako bi se izbjeglo potencijalno nedostatan davanje terapije.

Nakon prekida primjene snažnog CYP3A inhibitora nastavlja se s dozom koja se primjenjivala prije uvođenja snažnog CYP3A inhibitora.

CYP3A supstrati

Kada se ceritinib primjenjuje istodobno s drugim lijekovima, potrebno je pogledati Sažetak opisa svojstava lijeka (SmPC) tih drugih lijekova vezano uz preporuke kod istodobne primjene s CYP3A4 inhibitorima.

Istodobnu primjenu ceritiniba sa supstratima koji se primarno metaboliziraju putem CYP3A ili s CYP3A supstratima za koje je poznato da imaju uski terapijski indeks (npr. alfuzosin, amiodaron, cisaprid, ciklosporin, dihidroergotamin, ergotamin, fentanil, pimozid, kvetiapin, kinidin, lovastatin, simvastatin, sildenafil, midazolam, triazolam, takrolimus, alfentanil i sirolimus) treba izbjegavati i ako je moguće, treba primjenjivati druge lijekove koji su manje osjetljivi na CYP3A4 inhibiciju. Ako nije moguće, potrebno je razmotriti smanjenje doze istodobno primjenjenih lijekova koji su CYP3A supstrati s uskim terapijskim indeksom.

Posebne populacije

Oštećenje bubrega

Posebno farmakokinetičko ispitivanje u bolesnika s oštećenjem bubrega nije provedeno. Međutim, na temelju dostupnih podataka, eliminacija ceritiniba putem bubrega je zanemariva. Stoga nije potrebno prilagođavanje doze u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem bubrega. Potreban je oprez u bolesnika s teškim oštećenjem bubrega, budući da nema iskustva s ceritinibom u ovoj populaciji (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje jetre

Na temelju dostupnih podataka, ceritinib se primarno eliminira putem jetre. Potreban je poseban oprez kod liječenja bolesnika s teškim oštećenjem jetre te je dozu potrebno smanjiti za otprilike jednu trećinu, zaokruženo na najbliži višekratnik doze jačine 150 mg (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2). Nije potrebno prilagođavanje doze u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem jetre.

Starije osobe (≥65 godina)

Ograničeni podaci o sigurnosti i djelotvornosti ceritiniba u bolesnika u dobi od 65 godina i starijih ne ukazuju na potrebu za prilagođavanjem doze u starijih bolesnika (vidjeti dio 5.2). Nema dostupnih podataka o bolesnicima starijima od 85 godina.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost ceritiniba u djece i adolescenata u dobi do 18 godina nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Ceritinib je namijenjen za peroralnu primjenu. Tablete se trebaju uzimati peroralno jedanput na dan uz hranu, svakoga dana u isto vrijeme. Bitno je da se ceritinib uzme uz hranu radi postizanja prikladne izloženosti. Hrana može varirati od laganog do potpunog obroka (vidjeti dio 5.2). Tablete se trebaju progutati cijele s vodom i ne smiju se žvakati ili drobiti.

Za bolesnike koji razviju istodobno medicinsko stanje te nisu u mogućnosti uzeti ceritinib uz hranu, pogledajte dio 4.5.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Hepatotoksičnost

Slučajevi hepatotoksičnosti javili su se u 1,1% bolesnika koji su primali ceritinib u kliničkim ispitivanjima. Povećanja do stupnja 3 ili 4 povišenja ALT-a bila su uočena u 25% bolesnika. Većina slučajeva mogla se kontrolirati privremenim prekidom primjene i/ili smanjenjem doze. Mali je broj događaja zahtijevao trajni prekid liječenja.

Bolesnike treba pratiti laboratorijskim pretragama jetre (uključujući ALT, AST i ukupni bilirubin) prije početka liječenja, svaka 2 tjedna tijekom prva tri mjeseca liječenja te svaki mjesec nakon toga. U bolesnika u kojih dođe do povišenja transaminaza potrebno je provoditi učestalije praćenje jetrenih transaminaza i ukupnog bilirubina prema kliničkim indikacijama (vidjeti dijelove 4.2 i 4.8). Potreban je poseban oprez kod liječenja bolesnika s teškim oštećenjem jetre te prilagodba doze (vidjeti dio 4.2). Ograničeno iskustvo u ovih bolesnika pokazalo je pogoršanje podležećeg stanja (hepatičke encefalopatije) u 2 od 10 bolesnika izloženih jednokratnim dozama od 750 mg ceritiniba natašte (vidjeti dijelove 4.2, 4.8 i 5.2). Osim ispitivanog liječenja, na uočene slučajeve hepatičke encefalopatije mogli su utjecati i drugi čimbenici, međutim, veza između ispitivanog liječenja i događaja ne može se u potpunosti isključiti. Nije potrebno prilagođavanje doze u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem jetre (vidjeti dio 4.2).

Intersticijska bolest pluća/pneumonitis

Teški, po život opasni ili smrtonosni IBP/pneumonitis uočeni su u bolesnika liječenih ceritinibom u kliničkim ispitivanjima. Većina se tih teških/po život opasnih slučajeva poboljšala ili riješila uz privremeni prekid liječenja.

U bolesnika treba pratiti plućne simptome koji ukazuju na IBP/pneumonitis. U bolesnika kojima je dijagnosticiran IBP/pneumonitis bilo kojeg stupnja povezan s liječenjem potrebno je isključiti druge potencijalne uzroke IBP-a/pneumonitisa te je potrebno trajno prekinuti primjenu ceritiniba (vidjeti dijelove 4.2 i 4.8).

Produljenje QT intervala

Produljenje QTc intervala uočeno je u kliničkim ispitivanjima u bolesnika liječenih ceritinibom (vidjeti dijelove 4.8 i 5.2), što može dovesti do povećanog rizika od ventrikularnih tahiaritmija (npr. *torsade de pointes*) ili iznenadne smrti.

Primjenu ceritiniba u bolesnika s kongenitalnim sindromom produljenog QT intervala treba izbjegavati. Potrebno je razmotriti koristi i potencijalne rizike ceritiniba prije početka terapije u bolesnika koji imaju od ranije prisutnu bradikardiju (srčanu frekvenciju nižu od 60 otkucaja u minuti), bolesnika koji imaju predispoziciju za produljenje QT intervala ili produljeni QT interval u anamnezi, bolesnika koji uzimaju antiaritmike ili druge lijekove za koje je poznato da produljuju QT interval i bolesnika koji imaju od ranije prisutnu relevantnu srčanu bolest i/ili poremećaje elektrolita. Preporučuje se periodičko praćenje EKG-om i periodičko praćenje elektrolita (npr. kalija) u tih bolesnika. U slučaju povraćanja, proljeva, dehidracije ili oštećene bubrežne funkcije potrebno je korigirati elektrolite prema kliničkim indikacijama. Primjena ceritiniba mora se trajno prekinuti u bolesnika u kojih dođe do QTc-a >500 msek ili do promjene >60 msek u odnosu na početnu vrijednosti te *torsade de pointes* ili polimorfne ventrikularne tahikardije ili znakova/simptoma ozbiljne aritmije. Primjena ceritiniba mora se privremeno prekinuti u bolesnika u kojih se razvije QTc >500 msek na najmanje dva zasebna EKG-a, do oporavka na početnu vrijednost ili na QTc ≤480 msek, a zatim ponovno započeti primjenu dozom smanjenom za 150 mg (vidjeti dijelove 4.2, 4.8 i 5.2).

Bradikardija

Asimptomatski slučajevi bradikardije (srčane frekvencije niže od 60 otkucaja u minuti) uočeni su u 21 od 925 (2,3%) bolesnika liječenih ceritinibom u kliničkim ispitivanjima.

Primjena ceritiniba u kombinaciji s drugim tvarima za koje je poznato da uzrokuju bradikardiju (npr. beta blokatori, nedihidropiridinski blokatori kalcijevih kanala, klonidin i digoksin) treba se izbjegavati koliko god je moguće. Redovito treba pratiti srčanu frekvenciju i krvni tlak. U slučajevima simptomatske bradikardije koja nije opasna po život, potrebno je privremeno prekinuti primjenu ceritiniba do oporavka do asimptomatske bradikardije ili do srčane frekvencije od 60 otkucaja u minuti ili više, ocijeniti primjenu istodobno primijenjenih lijekova te prilagoditi dozu ceritiniba ako je potrebno. U slučaju bradikardije opasne po život, potrebno je trajno prekinuti primjenu ceritiniba ako se ne identificira nijedan istodobno primijenjeni lijek koji doprinosi bradikardiji: međutim, ako je povezana s istodobno primijenjenim lijekom za koji je poznato da uzrokuje bradikardiju ili hipotenziju, primjenu ceritiniba treba privremeno prekinuti do oporavka do asimptomatske bradikardije ili do srčane frekvencije od 60 otkucaja u minuti ili više. Ako se primjena istodobno primijenjenog lijeka može prilagoditi ili prekinuti, treba ponovo započeti primjenu ceritiniba dozom smanjenom za 150 mg nakon oporavka do asimptomatske bradikardije ili do srčane frekvencije od 60 otkucaja u minuti ili više, uz učestalo praćenje (vidjeti dijelove 4.2 i 4.8).

Gastrointestinalne nuspojave

Proljev, mučnina ili povraćanje javili su se u 76,9% od 108 bolesnika liječenih ceritinibom pri preporučenoj dozi od 450 mg uzetoj uz hranu u ispitivanju optimizacije doze i bili su većinom događaji stupnja 1 (52,8%) i stupnja 2 (22,2%). Dva bolesnika (1,9%) doživjela su po jedan događaj stupnja 3 (jedan proljev, a drugi povraćanje). Devet bolesnika (8,3%) zahtijevalo je prekid primjene ispitivanog lijeka zbog proljeva, mučnine ili povraćanja. Jedan bolesnik (0,9%) zahtijevao je prilagodbu doze zbog povraćanja. U istom ispitivanju, incidencija i težina gastrointestinalnih nuspojava bila je viša u bolesnika liječenih ceritinibom u dozi od 750 mg natašte (proljev 80,0%, mučnina 60,0%, povraćanje 65,5%; 17,3% prijavljenih događaja stupnja 3) u usporedbi s 450 mg uz hranu (proljev 59,3%, mučnina 42,6%, povraćanje 38,0%; 1,9% prijavljenih događaja stupnja 3).

U skupinama koje su primale 450 mg uz hranu i 750 mg natašte u sklopu tog ispitivanja optimizacije doze, nijedan bolesnik nije zahtijevao trajni prekid primjene ceritiniba zbog proljeva, mučnine ili povraćanja (vidjeti dio 4.8).

Bolesnike treba pratiti i zbrinjavati standardnom skrbi koja uključuje antidijarike, antiemetike ili nadomjestak tekućine, prema kliničkim indikacijama. Prekid doziranja i smanjivanje doze treba primjenjivati prema potrebi (vidjeti dijelove 4.2 i 4.8). Ako dođe do povraćanja tijekom liječenja, bolesnik ne smije uzeti dodatnu dozu već nastaviti sa sljedećom dozom po rasporedu.

Hiperglikemija

Slučajevi hiperglikemije (svih stupnjeva) prijavljeni su u manje od 10% bolesnika liječenih ceritinibom u kliničkim ispitivanjima; hiperglikemija stupnja 3-4 prijavljena je u 5,4% bolesnika. Rizik od hiperglikemije bio je viši u bolesnika sa šećernom bolešću i/ili istodobnom uporabom steroida.

U bolesnika je potrebno pratiti glukozu u plazmi natašte prije početka liječenja ceritinibom te periodički nakon toga prema kliničkim indikacijama. Antidiijabetike treba uvesti ili optimizirati prema indikacijama (vidjeti dijelove 4.2 i 4.8).

Povišenja lipaze i/ili amilaze

U bolesnika liječenih ceritinibom u kliničkim ispitivanjima javila su se povišenja lipaze i/ili amilaze. Bolesnike treba pratiti radi povišenja lipaze i/ili amilaze prije početka liječenja ceritinibom te periodički nakon toga prema kliničkim indikacijama (vidjeti dijelove 4.2 i 4.8). U bolesnika liječenih ceritinibom prijavljeni su slučajevi pankreatitisa (vidjeti dio 4.8).

Sadržaj natrija

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po filmom obloženoj tableti, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Tvari koje mogu povećati koncentracije ceritiniba u plazmi

Snažni CYP3A inhibitori

U zdravih ispitanika, istodobna primjena jednokratne doze ceritiniba u dozi od 450 mg natašte s ketokonazolom (200 mg dvaput na dan tijekom 14 dana), snažnim CYP3A/P-gp inhibitorom, rezultirala je povećanjem od 2,9 puta u AUC_{inf} te od 1,2 puta u C_{max} ceritiniba, u usporedbi s primjenom samog ceritiniba. Simulacijama je predviđeno da će AUC ceritiniba u stanju dinamičke ravnoteže pri smanjenim dozama nakon istodobne primjene ketokonazola od 200 mg dvaput na dan tijekom 14 dana biti sličan AUC-u samog ceritiniba u stanju dinamičke ravnoteže. Potrebno je izbjegavati istodobnu primjenu snažnih CYP3A inhibitora tijekom liječenja ceritinibom. Ako nije moguće izbjeći istodobnu primjenu sa snažnim CYP3A inhibitorima (uključujući, između ostaloga, ritonavir, sakvinavir, telitromicin, ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol, posakonazol i nefazodon), potrebno je smanjiti dozu ceritiniba za otprilike jednu trećinu, zaokruženo na najbliži višekratnik jačine doze od 150 mg. Nakon prekida primjene snažnog CYP3A inhibitora, ceritinib treba nastaviti primjenjivati u dozi koja se primjenjivala prije uvođenja snažnog CYP3A inhibitora.

P-gp inhibitori

Na temelju *in vitro* podataka, ceritinib je supstrat efluksnog transportera P-glikoproteina (P-gp). Ako se ceritinib primjenjuje s lijekovima koji inhibiraju P-gp, vjerojatno je povećanje koncentracije ceritiniba. Potreban je oprez kod istodobne primjene P-gp inhibitora te pažljivo praćenje nuspojava.

Tvari koje mogu smanjiti koncentracije ceritiniba u plazmi

Snažni CYP3A i P-gp induktori

U zdravih ispitanika, istodobna primjena jednokratne doze ceritiniba u dozi od 750 mg natašte s rifampicinom (600 mg dnevno tijekom 14 dana), snažnim CYP3A/P-gp induktorom, rezultiralo je 70%-tnim smanjenjem AUC_{inf} ceritiniba i 44%-tnim smanjenjem C_{max}, u usporedbi s primjenom samog ceritiniba. Istodobna primjena ceritiniba sa snažnim CYP3A/P-gp induktorima smanjuje koncentracije ceritiniba u plazmi. Istodobnu primjenu snažnih CYP3A induktora treba izbjegavati; to uključuje, između ostalih, karbamazepin, fenobarbital, fenitoin, rifabutin, rifampicin i gospinu travu (*Hypericum perforatum*). Potreban je oprez kod istodobne primjene P-gp induktora.

Tvari koje utječu na želučani pH

Ceritinib ima topivost ovisnu o pH i postaje slabo topiv kada se pH povećava *in vitro*. Tvari koje smanjuju kiselost (npr. inhibitori protonске pumpe, antagonisti H₂-receptora, antacidi) mogu promijeniti topivost ceritiniba i smanjiti njegovu bioraspoloživost. Istodobna primjena jednokratne doze ceritiniba u dozi od 750 mg natašte s inhibitorom protonске pumpe (esomeprazolom) u dozi od 40 mg dnevno natašte tijekom 6 dana u zdravih ispitanika smanjila je AUC ceritiniba za 76% i C_{max} za 79%. Ispitivanje interakcije među lijekovima bilo je dizajnirano da uoči učinak inhibitora protonске pumpe u najlošijem scenariju, ali izgleda da je u kliničkoj primjeni učinak inhibitora protonске pumpe na izloženost ceritinibu slabije izražen. Posebno ispitivanje za ocjenjivanje učinka tvari koje smanjuju lučenje želučane kiseline na bioraspoloživost ceritiniba u stanju dinamičke ravnoteže nije provedeno. Savjetuje se oprez kod istodobne primjene inhibitora protonске pumpe, jer se izloženost ceritinibu može smanjiti. Ne postoje podaci o istodobnoj primjeni antagonista H₂-receptora ili antacida. Međutim, rizik od klinički značajnog smanjenja bioraspoloživosti ceritiniba je vjerojatno niži kod istodobne primjene antagonista H₂-receptora ako se primijene 10 sati prije ili 2 sata nakon doze ceritiniba, te kod antacida ako se primijene 2 sata prije ili 2 sata nakon doze ceritiniba.

Tvari čiju koncentraciju u plazmi ceritinib može promijeniti

CYP3A i CYP2C9 supstrati

Na temelju *in vitro* podataka, ceritinib kompetitivno inhibira metabolizam CYP3A supstrata, midazolama, te CYP2C9 supstrata, diklofenaka. Bila je uočena i inhibicija CYP3A ovisna o vremenu.

Ceritinib je *in vivo* klasificiran kao snažan CYP3A4 inhibitor te ima potencijal ući u interakciju s lijekovima koji se metaboliziraju putem CYP3A, što može dovesti do povećane koncentracije drugog lijeka u serumu. Istodobna primjena jednokratne doze midazolama (osjetljivog CYP3A supstrata) nakon 3 tjedna primjene ceritiniba u bolesnika (750 mg dnevno natašte) povećala je AUC_{inf} (90% CI) midazolama za 5,4-puta (4,6; 6,3) u usporedbi sa samim midazolamom. Istodobnu primjenu ceritiniba sa supstratima koji se primarno metaboliziraju putem CYP3A ili CYP3A supstratima za koje je poznato da imaju uski terapijski indeks (npr. alfuzosin, amiodaron, cisaprid, ciklosporin, dihidroergotamin, ergotamin, fentanil, pimizid, kvetiapin, kinidin, lovastatin, simvastatin, sildenafil, midazolam, triazolam, takrolimus, alfentanil i sirolimus) treba izbjegavati i ako je moguće, treba primjenjivati druge lijekove koji su manje osjetljivi na CYP3A4 inhibiciju. Ako nije moguće, potrebno je razmotriti smanjenje doze istodobno primjenjenih lijekova koji su CYP3A supstrati s uskim terapijskim indeksom.

Ceritinib je *in vivo* klasificiran kao slab CYP2C9 inhibitor. Istodobna primjena jednokratne doze varfarina (CYP2C9 supstrata) nakon 3 tjedna primjene ceritiniba u bolesnika (750 mg dnevno natašte) povećala je AUC_{inf} (90% CI) S-varfarina za 54% (36%, 75%) u usporedbi sa samim varfarinom. Potrebno je izbjegavati istodobnu primjenu ceritiniba sa supstratima koji se primarno metaboliziraju putem CYP2C9 ili CYP2C9 supstratima za koje se zna da imaju uski terapijski indeks (npr. fenitoin i varfarin). Ako nije moguće, potrebno je razmotriti smanjenje doze istodobno primjenjenih lijekova koji su CYP2C9 supstrati s uskim terapijskim indeksom. Ako je istodobna primjena s varfarinom neizbježna, može se razmotriti povećanje učestalosti praćenja međunarodnog normaliziranog omjera (INR).

CYP2A6 i CYP2E1 supstrati

Na temelju *in vitro* podataka, ceritinib također inhibira CYP2A6 i CYP2E1 pri klinički relevantnim koncentracijama. Stoga bi ceritinib mogao imati potencijal povećavanja koncentracija u plazmi istodobno primjenjenih lijekova koji se pretežno metaboliziraju putem tih enzima. Potrebno je oprez kod istodobne primjene CYP2A6 i CYP2E1 supstrata te pažljivo praćenje nuspojava.

Rizik od indukcije drugih PXR-om reguliranih enzima osim CYP3A4 ne može se u potpunosti isključiti. Učinkovitost istodobne primjene oralnih kontraceptiva mogla bi biti smanjena.

Tvari koje su supstrati transportera

Na temelju *in vitro* podataka, ceritinib ne inhibira apikalni efluksni transporter MRP2, transportere unosa u jetru OATP1B1 ili OATP1B3, bubrežne transportere za unos organskih aniona OAT1 i OAT3, ili transportere za unos organskih kationa OCT1 ili OCT2 pri klinički relevantnim koncentracijama. Stoga je malo vjerojatno da će doći do kliničkih interakcija među lijekovima kao rezultat inhibicije supstrata za te transportere posredovane ceritinibom. Na temelju *in vitro* podataka, za ceritinib se predviđa da inhibira crijevni P-gp i BCRP pri klinički značajnim koncentracijama. Stoga ceritinib može potencijalno povećati koncentracije u plazmi lijekova koji se istodobno primjenjuju, a transportiraju se putem tih proteina. Potreban je oprez pri istodobnoj primjeni s BCRP supstratima (npr. rosuvastatin, topotekan, sulfasalazin) i P-gp supstratima (digoksin, dabigatran, kolhicin, pravastatin) te se nuspojave na lijek moraju oprezno pratiti.

Farmakodinamičke interakcije

U kliničkim ispitivanjima uočeno je produljenje QT intervala uz ceritinib. Stoga je ceritinib potrebno primjenjivati s oprezom u bolesnika koji imaju ili u kojih može doći do produljenja QT intervala, uključujući one bolesnike koji uzimaju antiaritmike kao što su antiaritmici klase I (npr. kinidin, prokainamid, dizopiramid) ili klase III (npr. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid) ili druge lijekove koji mogu dovesti do produljenja QT intervala kao što su domperidon, droperidol, klorokin, halofantrin, klaritromicin, haloperidol, metadon, cisaprid i moksifloksacin. Praćenje QT intervala je indicirano u slučaju kombinacije takvih lijekova (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Interakcije s hranom/pićem

Ceritinib se mora uzimati uz hranu. Bioraspoloživost ceritiniba povećava se u prisutnosti hrane.

Za bolesnike koji razviju istodobno medicinsko stanje te nisu u mogućnosti uzeti ceritinib uz hranu, ceritinib se može uzimati na prazan želudac kao alternativni kontinuirani režim liječenja po kojem se nikakva hrana ne smije uzimati barem dva sata prije i jedan sat nakon uzimanja doze. Bolesnici ne smiju izmjenjivati režim doziranja uz hranu ili bez nje. Doza se mora prikladno prilagoditi, npr. za bolesnike koji se liječe dozom od 450 mg, odnosno 300 mg uz hranu, doza se mora povisiti na 750 mg, odnosno 450 mg na prazan želudac (vidjeti dio 5.2), a za bolesnike liječene dozom od 150 mg uz hranu liječenje se mora prekinuti. Za naredno prilagođavanje doza i preporuke za zbrinjavanje nuspojava, molimo slijediti upute u Tablici 1 (vidjeti dio 4.2). Najviša dopuštena doza natašte iznosi 750 mg (vidjeti dio 5.2).

Bolesnike treba uputiti da izbjegavaju grejp i sok od grejpa, budući da oni mogu inhibirati CYP3A u stijenci crijeva te mogu povećati bioraspoloživost ceritiniba.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi/kontracepcija

Žene reproduktivne dobi treba uputiti da koriste visoko učinkovitu metodu kontracepcije dok uzimaju ceritinib te do 3 mjeseca nakon prekida liječenja (vidjeti dio 4.5).

Trudnoća

Nema podataka ili su podaci o primjeni ceritiniba u trudnica ograničeni.

Ispitivanja na životinjama su nedostatna za konačan zaključak o reproduktivnoj toksičnosti (vidjeti dio 5.3).

Ceritinib se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće osim ako kliničko stanje žene zahtijeva liječenje ceritinibom.

Dojenje

Nije poznato izlučuju li se ceritinib/metaboliti u majčino mlijeko. Ne može se isključiti rizik za novorođenče/dojenče.

Mora se donijeti odluka da li prekinuti dojenje ili prekinuti liječenje/suzdržati se od liječenja ceritinibom uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za ženu (vidjeti dio 5.3).

Plodnost

Potencijal ceritiniba da uzrokuje neplodnost u muških ili ženskih bolesnika nije poznat (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Zykadia malo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Potreban je oprez kod upravljanja vozilima ili rada sa strojevima tijekom liječenja budući da bolesnici mogu osjetiti umor ili poremećaje vida.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Nuspojave opisane u nastavku odražavaju izloženost ceritinibu u dozi od 750 mg uzetoj jedanput dnevno natašte u 925 bolesnika s ALK-pozitivnim uznapredovalim NSCLC-om u skupu od sedam kliničkih ispitivanja koja uključuju i dva randomizirana, ispitivanja faze 3 s aktivnom kontrolom (ispitivanja A2301 i A2303).

Medijan trajanja izloženosti ceritinibu u dozi od 750 mg natašte bio je 44,9 tjedana (raspon: 0,1 do 200,1 tjedana).

Nuspojave s incidencijom $\geq 10\%$ u bolesnika liječenih ceritinibom u dozi od 750 mg natašte bile su proljev, mučnina, povraćanje, umor, abnormalnosti na laboratorijskim pretragama jetre, bol u abdomenu, smanjeni apetit, smanjena tjelesna težina, konstipacija, povišeni kreatinin u krvi, osip, anemija i poremećaj funkcije jednjaka.

Nuspojave stupnja 3-4 s incidencijom $\geq 5\%$ u bolesnika liječenih ceritinibom u dozi od 750 mg natašte bile su abnormalnosti na laboratorijskim pretragama jetre, umor, povraćanje, hiperglikemija, mučnina i proljev.

U ispitivanju optimizacije doze A2112 (ASCEND-8) u prethodno liječenih i neliječenih bolesnika s ALK-pozitivnim uznapredovalim NSCLC-om, ukupni sigurnosni profil ceritiniba pri preporučenoj dozi od 450 mg uz hranu (N=108) bio je u skladu sa ceritinibom u dozi od 750 mg natašte (N=110), osim za smanjenje u gastrointestinalnim nuspojavama, za vrijeme postizanja usporedive izloženosti u stanju dinamičke ravnoteže (vidjeti dio 5.1 i odlomak „Gastrointestinalne nuspojave“ ispod).

Tablični popis nuspojava

Tablica 2 prikazuje kategoriju učestalosti nuspojava prijavljenih uz ceritinib u bolesnika liječenih dozom od 750 mg natašte (N=925) u sedam kliničkih ispitivanja. Učestalost odabranih gastrointestinalnih nuspojava (proljev, mučnina i povraćanje) je temeljena na bolesnicima liječenima dozom od 450 mg jedanput dnevno uz hranu (N=108).

Nuspojave su navedene prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava. Unutar svakog organskog sustava nuspojave su razvrstane po učestalosti, pri čemu su najučestalije navedene prve. Uz to, odgovarajuća kategorija učestalosti prema sljedećem prikazu (CIOMS III) također je navedena za svaku nuspojavu: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$); i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake grupe učestalosti, nuspojave su prikazane prema redoslijedu smanjenja ozbiljnosti.

Tablica 2 Nuspojave u bolesnika liječenih ceritinibom

Klasifikacija organskih sustava Preporučeni izraz	Ceritinib N=925 %	Kategorija učestalosti
Poremećaji krvi i limfnog sustava		
Anemija	15,2	Vrlo često
Poremećaji metabolizma i prehrane		
Smanjeni apetit	39,5	Vrlo često
Hiperglikemija	9,4	Često
Hipofosfatemija	5,3	Često
Poremećaji oka		
Poremećaj vida ^a	7,0	Često
Srčani poremećaji		
Perikarditis ^b	5,8	Često
Bradikardija ^c	2,3	Često
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja		
Pneumonitis ^d	2,1	Često
Poremećaji probavnog sustava		
Proljev ^e	59,3	Vrlo često
Mučnina ^e	42,6	Vrlo često
Povraćanje ^e	38,0	Vrlo često
Bol u abdomenu ^f	46,1	Vrlo često
Konstipacija	24,0	Vrlo često
Poremećaj jednjaka ^g	14,1	Vrlo često
Pankreatitis	0,5	Manje često
Poremećaji jetre i žuči		
Poremećeni testovi jetrene funkcije ^h	2,2	Često
Hepatotoksičnost ⁱ	1,1	Često
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		
Osip ^j	19,6	Vrlo često
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava		
Zatajenje bubrega ^k	1,8	Često
Oštećenje bubrega ^l	1,0	Često
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		
Umor ^m	48,4	Vrlo često

Pretrage		
Poremećaji na laboratorijskim pretragama jetre ⁿ	60,5	Vrlo često
Smanjena tjelesna težina	27,6	Vrlo često
Povišeni kreatinin u krvi	22,1	Vrlo često
Produljeni QT na elektrokardiogramu	9,7	Često
Povišena lipaza	4,8	Često
Povišena amilaza	7,0	Često
Uključuje slučajeve prijavljene unutar objedinjenih izraza:		
a	Poremećaj vida (oštećenje vida, zamagljeni vid, fotopsija, opaciteti u staklovini, smanjena vidna oštrina, poremećaj akomodacije, prezbiopija)	
b	Perikarditis (perikardijalni izljev, perikarditis)	
c	Bradikardija (bradikardija, sinusna bradikardija)	
d	Pneumonitis (intersticijska bolest pluća, pneumonitis)	
e	Učestalost odabranih gastrointestinalnih nuspojava (proljev, mučnina i povraćanje) je temeljena na bolesnicima liječenima preporučenom dozom ceritiniba u dozi od 450 mg uz hranu (N=108) u ispitivanju A2112 (ASCEND-8) (vidjeti odlomak „Gastrointestinalne nuspojave“ ispod)	
f	Bol u abdomenu (bol u abdomenu, bol u gornjem dijelu abdomena, nelagoda u abdomenu, nelagoda u epigastriju)	
g	Poremećaj jednjaka (dispepsija, gastroezofagealna refluksna bolest, disfagija)	
h	Poremećeni test jetrene funkcije (abnormalna jetrena funkcija, hiperbilirubinemija)	
i	Hepatotoksičnost (ozljeda jetre izazvana lijekom, kolestatski hepatitis, hepatocelularna ozljeda, hepatotoksičnost)	
j	Osip (osip, akneiformni dermatitis, makulopapularni osip)	
k	Zatajenje bubrega (akutna ozljeda bubrega, zatajenje bubrega)	
l	Oštećenje bubrega (azotemija, oštećenje bubrega)	
m	Umor (umor, astenija)	
n	Poremećaji na laboratorijskim pretragama jetre (povišena alanin aminotransferaza, povišena aspartat aminotransferaza, povišena gama-glutamilttransferaza, povišeni bilirubin u krvi, povišene transaminaze, povišeni jetreni enzimi, poremećeni test jetrene funkcije, povišene vrijednosti na testu jetrene funkcije, povišena alkalna fosfataza u krvi)	

Starije osobe (≥65 godina)

U sedam kliničkih ispitivanja, 168 od 925 bolesnika (18,2%) liječenih ceritinibom bilo je u dobi od 65 godina ili starije. Sigurnosni profil u bolesnika u dobi od 65 godina ili starijih bio je sličan profilu u bolesnika mlađih od 65 godina (vidjeti dio 4.2). Nema podataka o sigurnosti u bolesnika starijih od 85 godina.

Hepatotoksičnost

Istodobna povišenja ALT-a ili AST-a veća od 3x GGN i ukupnog bilirubina veća od 2x GGN bez povišene alkalne fosfataze uočeni su u manje od 1% bolesnika u kliničkim ispitivanjima s ceritinibom. Povišenja ALT-a stupnja 3 ili 4 su uočena u 25% bolesnika koji primaju ceritinib. Hepatotoksični događaji su se zbrinjavali prekidima doziranja ili smanjenjima doze u 40,6% bolesnika. 1% bolesnika zahtijevalo je trajni prekid liječenja u kliničkim ispitivanjima s ceritinibom (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Laboratorijske pretrage jetre koje uključuju ALT, AST i ukupni bilirubin trebaju se obaviti prije početka liječenja, svaka 2 tjedna tijekom prva tri mjeseca liječenja te svaki mjesec nakon toga, uz učestalije pretrage za povišenja stupnja 2, 3 ili 4. U bolesnika je potrebno pratiti eventualne abnormalnosti na laboratorijskim pretragama jetre i zbrinjavati ih prema uputama u dijelovima 4.2 i 4.4.

Gastrointestinalne nuspojave

Mučnina, proljev i povraćanje bili su među najčešće prijavljenim gastrointestinalnim događajima. U ispitivanju optimizacije doze A2112 (ASCEND-8) u prethodno liječenih i neličenih bolesnika s ALK-pozitivnim uznapredovalim NSCLC-om pri preporučenoj dozi ceritiniba od 450 mg uzetoj uz hranu (N=108), štetni događaji proljeva, mučnine i povraćanja bili su većinom stupnja 1 (52,8%) i stupnja 2 (22,2%). Događaji proljeva i povraćanja stupnja 3 bili su prijavljeni u dva različita bolesnika (1,9%). Gastrointestinalni događaji su se zbrinjavali u prvom redu istodobnom primjenom drugih lijekova uključujući antiemetike/antidijaroike. Devet bolesnika (8,3%) zahtijevalo je privremeni prekid primjene ispitivanog lijeka zbog proljeva, mučnine ili povraćanja. Jedan bolesnik (0,9%) zahtijevao je prilagodbu doze. U skupinama koje su primale 450 mg uz hranu i 750 mg natašte, nijedan bolesnik nije imao proljev, mučninu ili povraćanje koji su zahtijevali prekid primjene ispitivanog lijeka. U istom ispitivanju, incidencija i težina gastrointestinalnih nuspojava bila je smanjena u bolesnika liječenih ceritinibom u dozi od 450 mg uz hranu (proljev 59,3%, mučnina 42,6%, povraćanje 38,0%; 1,9% prijavljenih događaja stupnja 3) u usporedbi s 750 mg natašte (proljev 80,0%, mučnina 60,0%, povraćanje 65,5%; 17,3% prijavljenih događaja stupnja 3). Bolesnike je potrebno zbrinjavati kako je preporučeno u dijelovima 4.2 i 4.4.

Produljenje QT intervala

Produljenje QTc-a uočeno je u bolesnika liječenih ceritinibom. U sedam kliničkih ispitivanja, 9,7% bolesnika liječenih ceritinibom imalo je događaje produljenja QT-a (bilo kojeg stupnja), uključujući događaje stupnja 3 ili 4 u 2,1% bolesnika. Ti su događaji zahtijevali smanjenje doze ili prekid doziranja u 2,1% bolesnika te doveli do prekida liječenja u 0,2% bolesnika.

Liječenje ceritinibom ne preporučuje se u bolesnika koji imaju kongenitalni sindrom produljenog QT-a ili koji uzimaju lijekove za koje se zna da produljuju QTc interval (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5). Potreban je poseban oprez kod primjene ceritiniba u bolesnika s povećanim rizikom od *torsade de pointes* tijekom liječenja lijekom koji produljuje QTc.

Bolesnike je potrebno pratiti zbog eventualnog produljenja QT-a te zbrinjavati prema preporukama iz dijelova 4.2 i 4.4.

Bradikardija

U sedam kliničkih ispitivanja, događaji (svi stupnja 1) bradikardije i/ili sinusne bradikardije (srčane frekvencije niže od 60 otkucaja u minuti) bili su prijavljeni u 2,3% bolesnika. Ti su događaji zahtijevali smanjenje doze ili prekid doziranja u 0,2% bolesnika. Nijedan od tih događaja nije doveo do prekida liječenja ceritinibom. Potrebno je pažljivo ocijeniti istodobnu primjenu drugih lijekova povezanih s bradikardijom. Bolesnike u kojih se razvije simptomatska bradikardija potrebno je zbrinjavati prema preporukama iz dijelova 4.2 i 4.4.

Intersticijska bolest pluća/Pneumonitis

Teška, po život opasna ili smrtonosna intersticijska bolest pluća (IBP)/pneumonitis uočeni su u bolesnika liječenih ceritinibom. U sedam kliničkih ispitivanja, IBP/pneumonitis bilo kojeg stupnja bio je prijavljen u 2,1% bolesnika liječenih ceritinibom, a događaji stupnja 3 ili 4 bili su prijavljeni u 1,2% bolesnika. Ti su događaji zahtijevali smanjenje doze ili prekid doziranja u 1,1% bolesnika te doveli do prekida liječenja u 0,9% bolesnika. Bolesnike s plućnim simptomima koji ukazuju na IBP/pneumonitis potrebno je pratiti. Potrebno je isključiti druge potencijalne uzroke IBP-a/pneumonitisa (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Hiperglikemija

Hiperglikemija (svih stupnjeva) bila je prijavljena u 9,4% bolesnika liječenih ceritinibom u sedam kliničkih ispitivanja; događaji stupnja 3 ili 4 bili su prijavljeni u 5,4% bolesnika. Ti su događaji zahtijevali smanjenje doze ili prekid doziranja u 1,4% bolesnika te doveli do prekida liječenja u 0,1% bolesnika. Rizik od hiperglikemije bio je viši u bolesnika sa šećernom bolešću i/ili istodobnom primjenom steroida. Potrebno je praćenje glukoze u serumu natašte prije početka liječenja ceritinibom te periodički nakon toga prema kliničkim indikacijama. Primjenu antidijabetika treba započeti ili optimizirati prema indikacijama (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Nema zabilježenih iskustava s predoziranjem u ljudi. U svim slučajevima predoziranja potrebno je započeti opće suportivne mjere.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antineoplastici, inhibitori kinaze anaplastičnog limfoma (ALK), ATK oznaka: L01ED02.

Mehanizam djelovanja

Ceritinib je peroralni visoko selektivan i potentan inhibitor ALK-a. Ceritinib inhibira autofosforilaciju ALK-a, ALK-om posredovanu fosforilaciju silaznih signalnih proteina i proliferaciju stanica raka ovisnih o ALK-u *in vitro* i *in vivo*.

Translokacija ALK-a određuje ekspresiju rezultirajućeg fuzijskog proteina i posljedičnu poremećenu signalizaciju ALK-a kod NSCLC-a. U većini slučajeva NSCLC-a, EML4 je translokacijski partner za ALK; to stvara fuzijski protein EML4-ALK koji sadrži domenu protein kinaze u ALK-u fuzioniranu s N-terminalnim dijelom EML4. Ceritinib se pokazao djelotvornim protiv aktivnosti EML4-ALK-a u staničnoj liniji NSCLC-a (H2228), što rezultira inhibicijom proliferacije stanica *in vitro* i regresijom tumora u ksenograftima izvedenima iz H2228 u miševa i štakora.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Prethodno neliječeni ALK-pozitivni uznapredovali NSCLC – randomizirano ispitivanje A2301 faze 3 (ASCEND-4)

Djelotvornost i sigurnost ceritiniba za liječenje bolesnika s uznapredovalim ALK-pozitivnim NSCLC-om koji nisu prethodno primali sistemsku terapiju protiv raka (uključujući ALK inhibitor) uz iznimku neoadjuvantne ili adjuvantne terapije, dokazane su u globalnom multicentričnom, randomiziranom, otvorenom ispitivanju faze 3, A2301.

Ukupno je 376 bolesnika bilo randomizirano u omjeru 1:1 (stratificirano prema funkcionalnom statusu po SZO-u, prethodnoj adjuvantnoj/neoadjuvantnoj kemoterapiji i prisutnosti/odsutnosti metastaza na mozgu kod probira) na primanje ili ceritiniba (750 mg na dan, natašte) ili kemoterapije (na temelju ispitivačevog izbora - pemetreksed [500 mg/m²] plus cisplatin [75 mg/m²] ili karboplatin [AUC 5-6], primijenjeni svakih 21 dan). Bolesnici koji su dovršili 4 ciklusa kemoterapije (indukcija) bez progresivne bolesti naknadno su primali pemetreksed (500 mg/m²) kao monoterapiju održavanja svakih 21 dan. Sto osamdeset i devet (189) bolesnika bilo je randomizirano na ceritinib, a sto osamdeset i sedam (187) bilo je randomizirano na kemoterapiju.

Medijan dobi bio je 54 godine (raspon: 22 do 81 godina); 78,5% bolesnika bilo je mlađe od 65 godina. Ukupno je 57,4% bolesnika bilo ženskog spola. 53,7% ispitivane populacije bili su bijelci, 42,0% Azijati, 1,6%, crnci, a 2,6% ostalih rasa. Većina bolesnika imala je adenokarcinom (96,5%) te ili nikada nisu pušili ili su bili bivši pušači (92,0%). Funkcionalno stanje po Istočnoj kooperativnoj onkološkoj skupini (engl. *Eastern Cooperative Oncology Group*, ECOG) bilo je 0/1/2 u, redom, 37,0%/56,4%/6,4% bolesnika, a 32,2% imalo je metastaze na mozgu na početku. 59,5% bolesnika s metastazama na mozgu na početku nije prethodno primalo radioterapiju za mozak. Bolesnici sa simptomatskim metastazama u SŽS-u (središnjem živčanom sustavu) koji su bili neurološki nestabilni ili su im bile potrebne sve veće doze steroida unutar 2 tjedna prije probira radi kontroliranja simptoma SŽS-a bili su isključeni iz ispitivanja.

Bolesnici su smjeli nastaviti dodijeljeno ispitivano liječenje nakon početne progresije u slučaju kontinuirane kliničke koristi prema mišljenju ispitivača. Bolesnici randomizirani u skupinu koja prima kemoterapiju mogli su prijeći na ceritinib nakon što je odbor za slijepo neovisno ocjenjivanje (BIRC) potvrdio progresiju bolesti prema definiciji RECIST-a. Sto pet (105) bolesnika od 145 bolesnika (72,4%) koji su prekinuli liječenje u kemoterapijskoj skupini primalo je naknadno ALK inhibitor kao prvu antineoplastičnu terapiju. Od tih bolesnika, 81 je primao ceritinib.

Medijan trajanja praćenja bio je 19,7 mjeseci (od randomizacije do isključnog datuma) u primarnoj analizi.

Ispitivanje je ostvarilo svoj primarni cilj dokazavši statistički značajno poboljšanje u preživljenju bez progresije (PFS) prema ocjeni BIRC-a (vidjeti Tablicu 3 i Sliku 1). Korist ceritiniba u pogledu PFS-a bila je u skladu s ocjenom ispitivača te prisutna u različitim podskupinama, uključujući podskupine prema dobi, spolu, rasi, pušačkom statusu, funkcionalnom stanju po ECOG-u i opterećenosti bolešću.

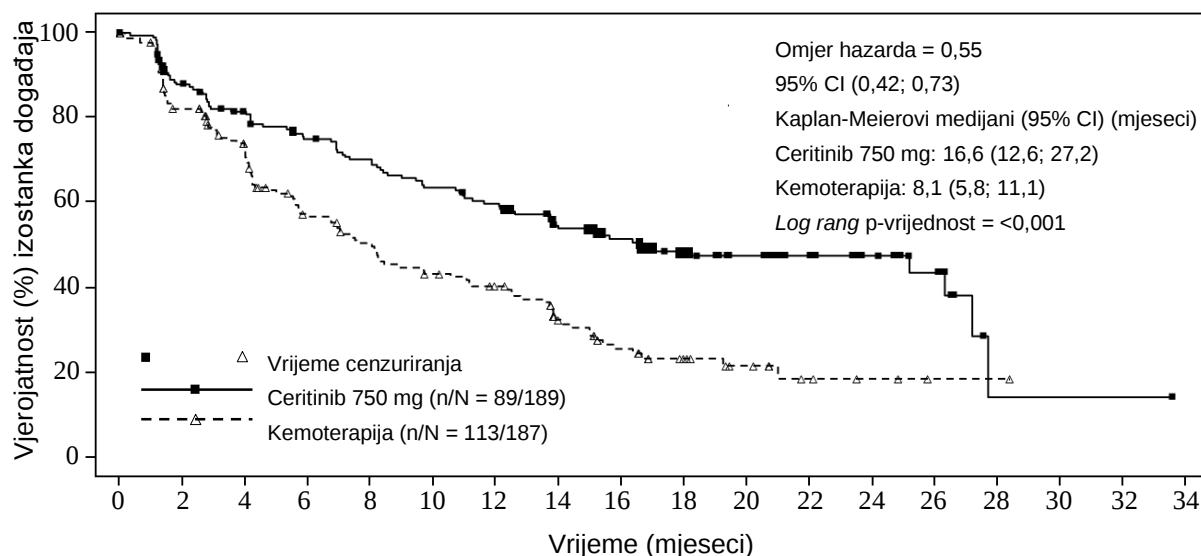
U vrijeme primarne analize, podaci o ukupnom preživljenju (OS) nisu bili zreli, jer je 107 smrti predstavljalo približno 42,3% potrebnih događaja za konačnu analizu OS-a.

Podaci o djelotvornosti iz ispitivanja A2301 sažeti su u Tablici 3, a Kaplan-Meierove krivulje za PFS i OS prikazane su na Slici 1, odnosno Slici 2.

Tablica 3 ASCEND-4 (ispitivanje A2301) – Rezultati za djelotvornost u bolesnika s prethodno neliječenim ALK-pozitivnim uznapredovalim NSCLC-om (primarna analiza)

	Ceritinib (N=189)	Kemoterapija (N=187)
Preživljenje bez progresije (prema BIRC-u)		
Broj događaja, n (%)	89 (47,1)	113 (60,4)
Medijan, mjeseci ^d (95% CI)	16,6 (12,6; 27,2)	8,1 (5,8; 11,1)
HR (95% CI) ^a	0,55 (0,42; 0,73)	
p-vrijednost ^b	<0,001	
Ukupno preživljenje ^c		
Broj događaja, n (%)	48 (25,4)	59 (31,6)
Medijan, mjeseci ^d (95% CI)	NP (29,3; NP)	26,2 (22,8; NP)
Stopa OS-a nakon 24 mjeseca ^d , % (95% CI)	70,6 (62,2; 77,5)	58,2 (47,6; 67,5)
HR (95% CI) ^a	0,73 (0,50; 1,08)	
p-vrijednost ^b	0,056	
Tumorski odgovor (prema BIRC-u)		
Stopa ukupnog odgovora (95% CI)	72,5% (65,5; 78,7)	26,7% (20,5; 33,7)
Trajanje odgovora (prema BIRC-u)		
Broj bolesnika s odgovorom	137	50
Medijan, mjeseci ^d (95% CI)	23,9 (16,6; NP)	11,1 (7,8; 16,4)
Stopa bez događaja nakon 18 mjeseci ^d , % (95% CI)	59,0 (49,3; 67,4)	30,4 (14,1; 48,6)
HR=omjer hazarda; CI=interval pouzdanosti; BIRC=odbor za slijepo neovisno ocjenjivanje; NP=ne može se procijeniti		
^a Na temelju stratificirane Coxove analize proporcionalnih hazarda.		
^b Na temelju stratificiranog <i>log rang</i> testa.		
^c Analiza OS-a nije bila prilagođena za učinke prijelaza na drugu terapiju.		
^d Procijenjeno pomoću Kaplan-Meierove metode.		

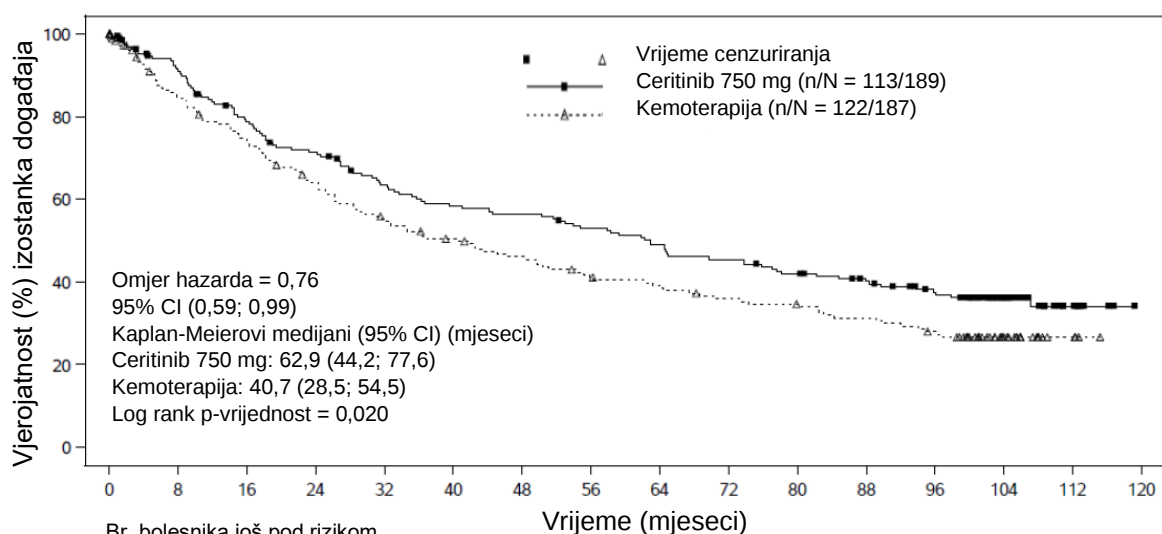
Slika 1 ASCEND-4 (Ispitivanje A2301) - Kaplan-Meierove krivulje preživljenja bez progresije prema ocjeni BIRC-a (primarna analiza)



	Br. bolesnika još pod rizikom																	
Vrijeme (mjeseci)	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34
Ceritinib 750 mg	189	155	139	125	116	105	98	76	59	43	32	23	16	11	1	1	1	0
Kemoterapija	187	136	114	82	71	60	53	35	24	16	11	5	3	1	1	0	0	0

U konačnoj analizi OS-a, 113 (59,8%) bolesnika umrlo je u ceritinib skupini, a 122 (65,2%) bolesnika u kemoterapijskoj skupini. Medijan OS-a bio je 62,9 mjeseci (95% CI: 44,2; 77,6) za ceritinib skupinu i 40,7 mjeseci (95% CI: 28,5; 54,5) za kemoterapijsku skupinu. Zabilježeno je statistički značajno 24%-tno smanjenje rizika od smrti u ceritinib skupini u usporedbi s kemoterapijskom skupinom (HR 0,76; 95% CI: 0,59; 0,99; $p=0,020$). Zabilježen je visok postotak prelaska pri čemu je 61,5% bolesnika iz kemoterapijske skupine prešlo na ceritinib. Osim toga, bolesnici su u obje skupine primali antineoplastične terapije kasnije linije, uključujući druge ALK inhibitore, što je utjecalo na ishod OS-a.

Slika 2 ASCEND-4 (Ispitivanje A2301) - Kaplan-Meierov dijagram ukupnog preživljenja prema terapijskoj skupini (konačna analiza OS-a)



	Br. bolesnika još pod rizikom																Vrijeme (mjeseci)															
Vrijeme (mjeseci)	0	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	52	56	60	64	68	72	76	80	84	88	92	96	100	104	108	112	116	120	
Ceritinib 750 mg	189	176	166	151	141	129	127	117	110	104	101	100	98	95	91	88	84	79	78	74	71	68	64	60	55	51	30	17	9	3	0	
Kemoterapija	187	161	146	135	128	115	108	99	91	87	82	76	74	69	65	63	61	58	55	53	52	48	47	44	41	32	19	7	4	0	0	

U ispitivanju A2301, u 44 bolesnika s mjerljivim metastazama na mozgu na početku i najmanje jednom radiološkom pretragom mozga nakon početka ispitivanja (22 bolesnika u ceritinib skupini i 22 bolesnika u kemoterapijskoj skupini) BIRC-ov neuroradiolog ocijenio je intrakranijalni odgovor prema modificiranim kriterijima RECIST 1.1 (tj. do 5 lezija na mozgu). Stopa ukupnog intrakranijalnog odgovora (engl. *overall intracranial response rate*, OIRR) bila je viša uz ceritinib (72,7%, 95% CI: 49,8; 89,3) nego u kemoterapijskoj skupini (27,3%, 95% CI: 10,7; 50,2).

Medijan PFS-a prema BIRC-u uz korištenje kriterija RECIST 1.1 bio je dulji u ceritinib skupini nego u kemoterapijskoj skupini u obje podskupine bolesnika s metastazama na mozgu i bez njih. Medijan PFS-a u bolesnika s metastazama na mozgu bio je 10,7 mjeseci (95% CI: 8,1; 16,4) u ceritinib skupini u odnosu na 6,7 mjeseci (95% CI: 4,1; 10,6) u kemoterapijskoj skupini, uz HR 0,70 (95% CI: 0,44; 1,12). Medijan PFS-a u bolesnika bez metastaza na mozgu bio je 26,3 mjeseca (95% CI: 15,4; 27,7) u ceritinib skupini u odnosu na 8,3 mjeseca (95% CI: 6,0; 13,7) u kemoterapijskoj skupini, uz HR 0,48 (95% CI: 0,33; 0,69).

Prethodno liječeni ALK-pozitivan uznapredovali NSCLC – randomizirano ispitivanje A2303 faze 3 (ASCEND-5)

Djelotvornost i sigurnost ceritiniba za liječenje bolesnika s ALK-pozitivnim uznapredovalim NSCLC-om koji su se prethodno liječili krizotinibom, dokazane su u globalnom, multicentričnom randomiziranom, otvorenom ispitivanju faze 3 pod nazivom A2303.

Ukupno je 231 bolesnik s uznapredovalim ALK pozitivnim NSCLC-om koji su primali prethodnu terapiju krizotinibom i kemoterapijom (jedan ili dva režima uključujući dvojnu terapiju na temelju platine) bio uključen u analizu. Sto petnaest (115) bolesnika bilo je randomizirano na ceritinib, a sto šesnaest (116) je bilo randomizirano na kemoterapiju (ili pemetreksed ili docetaksel). Sedamdeset tri (73) bolesnika primalo je docetaksel, a 40 je primalo pemetreksed. U ceritinib skupini bilo je liječeno 115 bolesnika s 750 mg jedanput dnevno natašte. Medijan dobi bio je 54,0 godine (raspon: 28 do 84 godine); 77,1% bolesnika bilo je mlađe od 65 godina. Ukupno je 55,8% bolesnika bilo ženskog spola. 64,5% ispitivane populacije bili su bijelci, 29,4%, Azijati, 0,4% crnci, a 2,6% ostalih rasa. Velika većina bolesnika imala je adenokarcinom (97,0%) te ili nikada nisu pušili ili su bili bivši pušači (96,1%). Funkcionalno stanje prema ECOG-u bilo je 0/1/2 redom u 46,3%/47,6%/6,1% bolesnika, a 58,0% imalo je metastaze na mozgu na početku ispitivanja. Svi su se bolesnici prethodno liječili krizotinibom. Svi osim jednog bolesnika primali su prethodno kemoterapiju (uključujući dvojnu terapiju na temelju platine) za uznapredovalu bolest; 11,3% bolesnika u ceritinib skupini i 12,1% bolesnika u kemoterapijskoj skupini liječilo se s dva prethodna kemoterapijska režima za uznapredovalu bolest.

Bolesnici su smjeli nastaviti dodijeljeno ispitivano liječenje nakon početne progresije u slučaju kontinuirane kliničke koristi prema mišljenju ispitivača. Bolesnici randomizirani u skupinu koja prima kemoterapiju mogli su prijeći na ceritinib nakon što je BIRC potvrdio progresiju bolesti prema definiciji RECIST-a.

Medijan trajanja praćenja bio je 16,5 mjeseci (od randomizacije do isključnog datuma) u primarnoj analizi.

Ispitivanje je ispunilo svoj primarni cilj dokazavši statistički značajno poboljšanje u PFS-u prema BIRC-u s procijenjenim smanjenjem rizika za 51% u ceritinib skupini u usporedbi s kemoterapijskom skupinom (vidjeti Tablicu 4 i Sliku 3). Korist ceritiniba za PFS bila je dosljedna u različitim podskupinama uključujući podskupine prema dobi, spolu, rasi, pušačkim navikama, funkcionalnom stanju po ECOG-u, prisutnosti metastaza na mozgu ili prethodnom odgovoru na krizotinib. Tu su korist za PFS dodatno poduprli ocjena lokalnog ispitivača te analiza stope ukupnog odgovora (engl. *overall response rate*, ORR) i stope kontrole bolesti (engl. *disease control rate*, DCR).

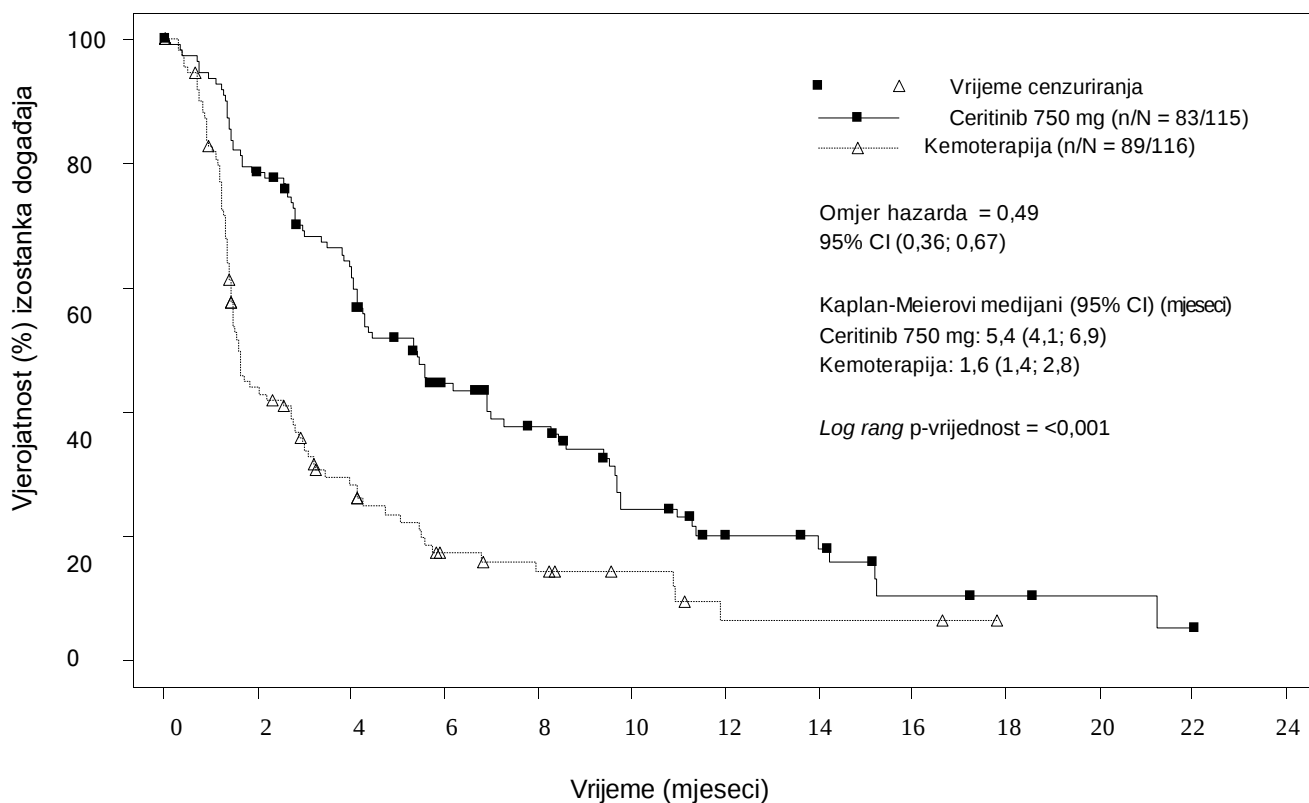
U primarnoj analizi podaci o OS-u nisu bili zreli s 48 (41,7%) događaja u ceritinib skupini i 50 (43,1%) događaja u kemoterapijskoj skupini, što iznosi otprilike 50% potrebnih događaja za konačnu analizu OS-a. Uz to, 81 bolesnik (69,8%) u kemoterapijskoj skupini primao je naknadno ceritinib kao prvu antineoplastičnu terapiju nakon prekida ispitivanog liječenja.

Podaci o djelotvornosti iz Ispitivanja A2303 sažeti su u Tablici 4, a Kaplan-Meierove krivulje za PFS i OS prikazane su na Slici 3, odnosno 4.

Tablica 4 ASCEND-5 (Ispitivanje A2303) – Rezultati za djelotvornost u bolesnika s prethodno liječenim ALK-pozitivnim metastatskim/uznapredovalim NSCLC-om (primarna analiza)

	Ceritinib (N=115)	Kemoterapija (N=116)
Trajanje praćenja		16,5
Medijan (mjeseci) (min. – maks.)		(2,8 – 30,9)
Preživljenje bez progresije (prema BIRC-u)		
Broj događaja, n (%)	83 (72,2%)	89 (76,7%)
Medijan, mjeseci (95% CI)	5,4 (4,1; 6,9)	1,6 (1,4; 2,8)
HR (95% CI) ^a		0,49 (0,36; 0,67)
p-vrijednost ^b		<0,001
Ukupno preživljenje ^c		
Broj događaja, n (%)	48 (41,7%)	50 (43,1%)
Medijan, mjeseci (95% CI)	18,1 (13,4; 23,9)	20,1 (11,9; 25,1)
HR (95% CI) ^a		1,00 (0,67; 1,49)
p-vrijednost ^b		0,496
Tumorski odgovori (prema BIRC-u)		
Stopa objektivnog odgovora (95% CI)	39,1% (30,2; 48,7)	6,9% (3,0; 13,1)
Trajanje odgovora		
Broj bolesnika s odgovorom	45	8
Medijan, mjeseci ^d (95% CI)	6,9 (5,4; 8,9)	8,3 (3,5; NP)
Procjena vjerojatnosti izostanka događaja nakon 9 mjeseci ^d (95% CI)	31,5% (16,7%, 47,3%)	45,7% (6,9%, 79,5%)
HR=omjer hazarda; CI=interval pouzdanosti; BIRC=odbor za slijepo neovisno ocjenjivanje; NP=ne može se procijeniti		
^a Na temelju stratificirane Coxove analize proporcionalnih hazarda.		
^b Na temelju stratificiranog <i>log rang</i> testa.		
^c Analiza OS-a nije bila prilagođena za potencijalno zbunjujuće učinke prijelaza na drugu terapiju.		
^d Procijenjeno pomoću Kaplan-Meierove metode.		

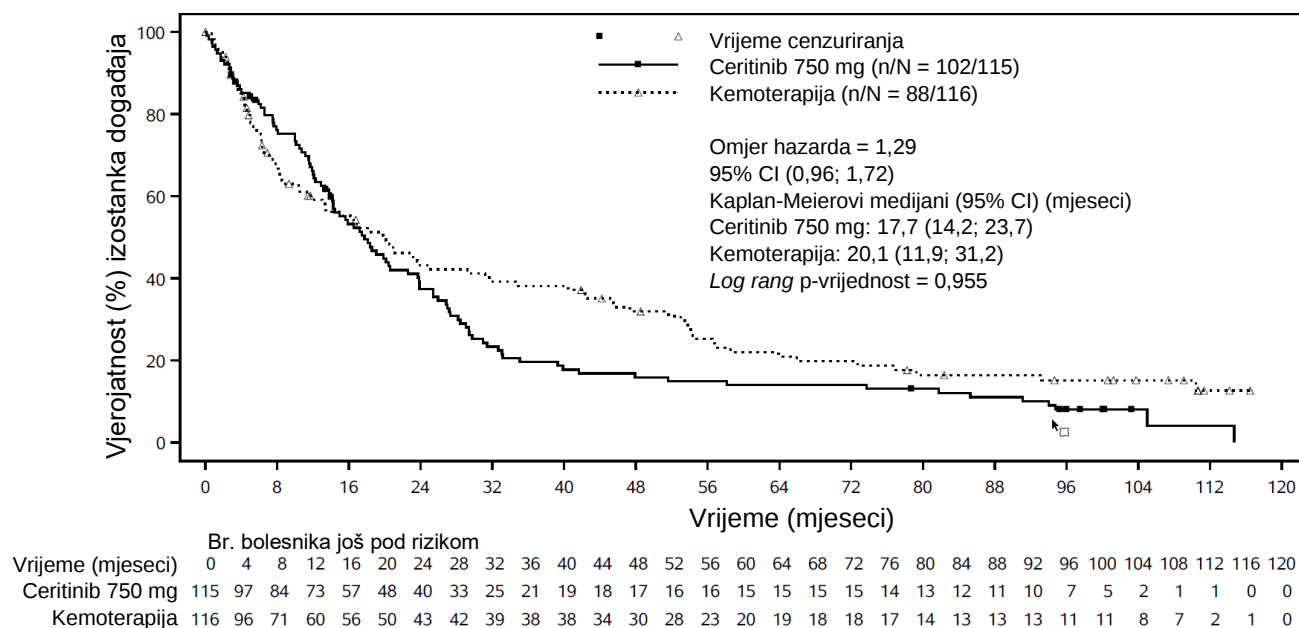
Slika 3 ASCEND-5 (Ispitivanje A2303) – Kaplan-Meierov dijagram preživljenja bez progresije prema ocjeni BIRC-a (primarna analiza)



Vrijeme (mjeseci)	Br. bolesnika još pod rizikom												
	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24
Ceritinib 750 mg	115	87	68	40	31	18	12	9	4	3	2	1	0
Kemoterapija	116	45	26	12	9	6	2	2	2	0	0	0	0

U konačnoj analizi OS-a, s medijanom trajanja praćenja od 110 mjeseci, 102 (88,7%) bolesnika umrlo je u ceritinib skupini, a 88 (75,9%) bolesnika u kemoterapijskoj skupini. Medijan OS-a bio je 17,7 mjeseci (95% CI: 14,2; 23,7) za ceritinib skupinu i 20,1 mjesec (95% CI: 11,9; 31,2) za kemoterapijsku skupinu. Nije bilo statistički značajne razlike u OS-u između dvije terapijske skupine (HR 1,29; 95% CI: 0,96; 1,72; $p=0,955$). Zabilježen je visok postotak ranog prelaska pri čemu je 88 (76%) bolesnika iz kemoterapijske skupine prešlo na ceritinib. Osim toga, bolesnici su u obje skupine primali antineoplastične terapije kasnije linije, uključujući druge ALK inhibitore. Sveukupno, prelazak na drugo liječenje i terapije kasnijih linija bili su glavni ometajući čimbenici koji su mogli umanjiti bilo kakvu potencijalnu razliku u OS-u između terapijskih skupina.

Slika 4 ASCEND-5 (Ispitivanje A2303) – Kaplan-Meierov dijagram preživljenja prema terapijskoj skupini (konačna OS analiza)



U Ispitivanju A2303, u 133 bolesnika s metastazama na mozgu na početku ispitivanja (66 bolesnika u ceritinib skupini i 67 bolesnika u kemoterapijskoj skupini) BIRC-ov neuroradiolog ocijenio je intrakranijalni odgovor prema modificiranim kriterijima RECIST 1.1 (tj. do 5 lezija na mozgu). OIRR u bolesnika s mjerljivom bolešću u mozgu na početku ispitivanja i najmanje jednom ocjenom nakon početka bio je viši u ceritinib skupini (35,3%, 95% CI: 14,2; 61,7) u usporedbi s kemoterapijskom skupinom (5,0%, 95% CI: 0,1; 24,9). Medijan PFS-a prema BIRC-u na temelju kriterija RECIST 1.1 bio je dulji u ceritinib skupini u usporedbi s kemoterapijskom skupinom kako u podskupini bolesnika s metastazama na mozgu tako i u podskupini bolesnika bez metastaza na mozgu. Medijan PFS-a u bolesnika s metastazama na mozgu bio je 4,4 mjeseca (95% CI: 3,4; 6,2) u ceritinib skupini u odnosu na 1,5 mjeseci (95% CI: 1,3; 1,8) u kemoterapijskoj skupini, uz HR 0,54 (95% CI: 0,36; 0,80). Medijan PFS-a u bolesnika bez metastaza na mozgu bio je 8,3 mjeseci (95% CI: 4,1; 14,0) u ceritinib skupini u odnosu na 2,8 mjeseci (95% CI: 1,4; 4,1) u kemoterapijskoj skupini, uz HR 0,41 (95% CI: 0,24; 0,69).

Ispitivanje optimizacije doze A2112 (ASCEND-8)

Djelotvornost ceritiniba u dozi od 450 mg uz hranu bila je procijenjena u multicentričnom, otvorenom ispitivanju optimizacije doze A2112 (ASCEND-8). Ukupno 147 prethodno neliječeni bolesnik s ALK-pozitivnim lokalno uznapredovalim ili metastatskim NSCLC-om bio je randomiziran u skupinu koja je primala ceritinib u dozi od 450 mg jedanput dnevno uz hranu (N=73) ili ceritinib u dozi od 750 mg jedanput dnevno natašte (N=74). Ključna mjera djelotvornosti sekundarnog ishoda bio je ORR prema RECIST-u 1.1, prema procjeni BIRC-a.

Karakteristike populacije prethodno neliječenih bolesnika s ALK-pozitivnim lokalno uznapredovalim ili metastatskim NSCLC-om u obje skupine, 450 mg uz hranu (N=73) i 750 mg natašte (N=74), bile su: srednja vrijednost dobi 54,3, odnosno 51,3 godine, dob manja od 65 (78,1%, odnosno 83,8%), žene (56,2%, odnosno 47,3%), bijelci (49,3%, odnosno 54,1%), Azijati (39,7%, odnosno 35,1%), nepušači ili bivši pušači (90,4%, odnosno 95,9%), WHO PS 0 ili 1 (91,7%, odnosno 91,9%), histologija adenokarcinoma (98,6%, odnosno 93,2%), i metastaze na mozgu (32,9%, odnosno 28,4%).

Rezultati djelotvornosti iz ASCEND-8 sažeti su ispod u Tablici 5.

Tablica 5 ASCEND-8 (ispitivanje A2112) – Rezultati djelotvornosti u bolesnika s prethodno neliječenim ALK-pozitivnim lokalno uznapredovalim ili metastatskim NSCLC-om prema BIRC-u

Parametar djelotvornosti	Ceritinib 450 mg uz hranu (N=73)	Ceritinib 750 mg natašte (N=74)
Stopa ukupnog odgovora (ORR: CR+PR), n (%) (95% CI) ^a	57 (78,1) (66,9; 86,9)	56 (75,7) (64,3; 84,9)

CI: interval pouzdanosti
 Potpuni odgovor (engl. *Complete Response*, CR), djelomični odgovor (engl. *Partial Response*, PR) potvrđeno ponovljenom procjenom napravljenom najranije 4 tjedna nakon što su dosegnuti kriteriji odgovora
 Stopa ukupnog odgovora određena prema procjeni BIRC-a po RECIST-u 1.1
^a Točni binomni 95%-tni interval pouzdanosti

Ispitivanja X2101 i A2201 s po jednom skupinom

Primjena ceritiniba u liječenju bolesnika s ALK-pozitivnim NSCLC-om koji su prethodno bili liječeni ALK inhibitorom ispitivana je u dva globalna, multicentrična, otvorena ispitivanja faze 1/2 s jednom skupinom (Ispitivanje X2101 i Ispitivanje A2201).

U ispitivanju X2101 ukupno je 246 bolesnika s ALK-pozitivnim NSCLC-om liječeno ceritinibom u dozi od 750 mg jedanput dnevno natašte: 163 koji su prethodno primali terapiju ALK inhibitorom te 83 koji ranije nisu primali ALK inhibitor. Kod 163 bolesnika s ALK-pozitivnim NSCLC-om koji su se prethodno liječili ALK inhibitorom, medijan dobi bio je 52 godine (raspon: 24-80 godina); 86,5% bilo je mlađe od 65 godina, a 54% bolesnika bilo je ženskog spola. Većina bolesnika bili su bijelci (66,3%) ili Azijati (28,8%). 93,3% imalo je adenokarcinom, a 96,9% nikada nije pušilo ili su bili bivši pušači. Svi su bolesnici bili liječeni barem jednim režimom prije uključivanja u ispitivanje, a 84,0% s dva ili više režima.

Ispitivanje A2201 uključivalo je 140 bolesnika koji su prethodno bili liječeni s 1-3 linije citotoksične kemoterapije, a nakon toga krizotinibom, i koji su zatim imali progresiju na krizotinibu. Medijan dobi bio je 51 godina (raspon: 29-80 godina); 87,1% bolesnika bilo je mlađe od 65 godina, a 50,0% bolesnika bilo je ženskog spola. Većina bolesnika bili su bijelci (60,0%) ili Azijati (37,9%). 92,1% bolesnika imalo je adenokarcinom.

Glavni podaci o djelotvornosti za oba ispitivanja sažeti su u Tablici 6. Završni podaci o ukupnom preživljenju (OS) su prikazani za Ispitivanje A2201. Za Ispitivanje X2101, OS podaci još nisu bili zreli u vrijeme analize.

Tablica 6 ALK-pozitivan uznapredovali NSCLC – pregled rezultata djelotvornosti iz Ispitivanja X2101 i A2201

	Ispitivanje X2101 ceritinib 750 mg N=163	Ispitivanje A2201 ceritinib 750 mg N=140
Trajanje praćenja	10,2	14,1
Medijan (mjeseci) (min – maks)	(0,1 – 24,1)	(0,1 – 35,5)
Stopa ukupnog odgovora		
Ispitivač (95% CI)	56,4% (48,5; 64,2)	40,7% (32,5; 49,3)
BIRC (95% CI)	46,0% (38,2; 54,0)	35,7% (27,8; 44,2)
Trajanje odgovora*		
Ispitivač (mjeseci, 95% CI)	8,3 (6,8; 9,7)	10,6 (7,4; 14,7)
BIRC (mjeseci, 95% CI)	8,8 (6,0; 13,1)	12,9 (9,3; 18,4)
Preživljenje bez progresije		
Ispitivač (mjeseci, 95% CI)	6,9 (5,6; 8,7)	5,8 (5,4; 7,6)
BIRC (mjeseci, 95% CI)	7,0 (5,7; 8,7)	7,4 (5,6; 10,9)
Ukupno preživljenje (mjeseci, 95% CI)	16,7 (14,8; NP)	15,6 (13,6; 24,2)
NP = ne može se procijeniti		
Ispitivanje X2101: Odgovori ocijenjeni koristeći RECIST 1.0		
Ispitivanje A2201: Odgovori ocijenjeni koristeći RECIST 1.1		
*Uključuje samo bolesnike s potvrđenim CR-om, PR-om		

U Ispitivanjima X2101 i A2201, metastaze na mozgu bile su uočene u 60,1% odnosno 71,4% bolesnika. ORR, DOR i PFS (prema ocjeni BIRC-a) za bolesnike s metastazama na mozgu na početku bili su u skladu s onima zabilježenima za cjelokupnu populaciju ovih ispitivanja.

Histologija ne-adenokarcinoma

Dostupne su ograničene informacije u bolesnika s ALK-pozitivnim NSCLC-om s histologijom ne-adenokarcinoma.

Starije osobe

Dostupni su ograničeni podaci o djelotvornosti u starijih bolesnika. Nema dostupnih podataka o djelotvornosti u bolesnika starijih od 85 godina.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja ceritiniba u svim podskupinama pedijatrijske populacije u raku pluća (raku malih stanica i raku nemalih stanica) (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Vršne razine ceritiniba u plazmi ($C_{\max}$) postižu se otprilike 4 do 6 sati nakon jednokratne peroralne primjene u bolesnika. Peroralna apsorpcija bila je procijenjena na $\geq 25\%$ na temelju postotaka metabolita u stolici. Apsolutna bioraspoloživost ceritiniba nije utvrđena.

Sistemska izloženost ceritinibu bila je povećana kada se on primjenjivao uz hranu. Vrijednosti AUC_{inf} ceritiniba bile su otprilike 39% odnosno 64% više ($C_{\max}$ otprilike 42% odnosno 58% viši) u zdravih ispitanika kada je jednokratna doza ceritiniba od 750 mg (tableta) primijenjena uz obrok s malim udjelom masti (koji sadrži približno 330 kilokalorija i 9 grama masti), odnosno uz obrok s visokim udjelom masti (koji sadrži približno 1000 kilokalorija i 58 grama masti), u usporedbi s primjenom natašte.

U ispitivanju optimizacije doze A2112 (ASCEND-8) u bolesnika koje je uspoređivalo ceritinib u dozi od 450 mg ili 600 mg dnevno uz hranu (približno 100 do 500 kilokalorija i 1,5 do 15 grama masti) s 750 mg dnevno natašte (doza i uvjeti primjene s hranom prema inicijalnom odobrenju), nije bilo klinički značajne razlike u sistemskoj izloženosti ceritinibu u stanju dinamičke ravnoteže za skupinu koja je primala 450 mg uz hranu ($N=36$) u usporedbi sa skupinom koja je primala 750 mg natašte ($N=31$), sa samo malim porastima AUC-a u stanju dinamičke ravnoteže (90% CI) za 4% (-13%, 24%) i $C_{\max}$ -a (90% CI) za 3% (-14%, 22%). Nasuprot tome, AUC u stanju dinamičke ravnoteže (90% CI) za skupinu koja je primala 600 mg uz hranu ($N=30$) povećan je za 24% (3%, 49%), a $C_{\max}$ (90% CI) za 25% (4%, 49%), u usporedbi sa skupinom koja je primala 750 mg natašte. Maksimalna preporučena doza ceritiniba je 450 mg uzeta peroralno jedanput dnevno uz hranu (vidjeti dio 4.2).

Nakon jednokratne peroralne primjene ceritiniba u bolesnika, izloženost plazme ceritinibu, predstavljena vrijednostima $C_{\max}$ i AUC_{last} , povećala se proporcionalno dozi u rasponu doze od 50 do 750 mg natašte. Za razliku od podataka koji se odnose na jednokratnu dozu, izgleda da se koncentracija prije doze ($C_{\min}$) nakon ponavljalog svakodnevnog doziranja povećava više nego proporcionalno dozi.

Distribucija

Vezanje ceritiniba za proteine u ljudskoj plazmi *in vitro* otprilike iznosi 97% i to neovisno o koncentraciji, od 50 ng/ml do 10 000 ng/ml. Ceritinib se također neznatno više distribuira u crvene krvne stanice, u odnosu na plazmu, sa srednjim omjerom koncentracija u krvi i plazmi *in vitro* od 1,35. *In vitro* ispitivanja ukazuju na to da je ceritinib supstrat za P-glikoprotein (P-gp), ali ne za protein koji uzrokuje rezistenciju raka dojke na lijekove (engl. *breast cancer resistance protein*, BCRP) ili protein višestruke rezistencije na lijekove 2 (MRP2). Utvrđeno je da je *in vitro* prividna pasivna permeabilnost ceritiniba niska.

U štakora ceritinib prelazi neoštećenu krvno-moždanu barijeru s omjerom izloženosti mozga i krvi (AUC_{inf}) od oko 15%. Nema podataka o omjeru izloženosti mozga i krvi u ljudi.

Biotransformacija

In vitro ispitivanja pokazala su da je CYP3A glavni enzim uključen u metabolički klirens ceritiniba.

Nakon jednokratne peroralne primjene doze radioaktivnog ceritiniba u dozi od 750 mg natašte, ceritinib je bio glavna cirkulirajuća komponenta u ljudskoj plazmi. Ukupno je pronađeno 11 metabolita koji su cirkulirali u plazmi u niskim razinama sa srednjim doprinosom AUC-u radioaktivnosti $\leq 2,3\%$ za svaki metabolit. Glavni putevi biotransformacije identificirani u zdravih ispitanika uključivali su monooksigenaciju, O-dealkilaciju i N-formilaciju. Putevi sekundarne biotransformacije koji uključuju produkte primarne biotransformacije uključivali su glukuronidaciju i dehidrogenaciju. Dodavanje tiolne skupine O-dealkiliranom ceritinibu također je bilo uočeno.

Eliminacija

Nakon jednokratnih peroralnih doza ceritiniba natašte, geometrijska srednja vrijednost prividnog terminalnog poluvijeka ceritiniba u plazmi ($T_{1/2}$) bila je u rasponu od 31 do 41 sata u bolesnika koji su primali doze u rasponu od 400 do 750 mg. Svakodnevna peroralna doza ceritiniba rezultira postizanjem stanja dinamičke ravnoteže nakon približno 15 dana i ostaje stabilna nakon toga, uz geometrijsku srednju vrijednost omjera akumulacije od 6,2 nakon 3 tjedna svakodnevnog doziranja. Geometrijska srednja vrijednost prividnog klirensa (CL/F) ceritiniba bila je niža u stanju dinamičke ravnoteže (33,2 litre/sat) nakon peroralne doze od 750 mg dnevno nego nakon jednokratne peroralne doze od 750 mg (88,5 litara/sat), što ukazuje na to da ceritinib pokazuje nelinearnu farmakokinetiku tijekom vremena.

Primarni put izlučivanja ceritiniba i njegovih metabolita je stolicom. Količina nepromijenjenog ceritiniba izlučenog u stolici iznosi srednju vrijednost od 68% peroralne doze. Samo 1,3% primijenjene peroralne doze izlučuje se mokraćom.

Posebne populacije

Oštećenje jetre

Učinak oštećenja jetre na farmakokinetiku jednokratne doze ceritiniba (750 mg natašte) bio je procijenjen u ispitanika s blagim (Child-Pugh klasa A; N = 8), umjerenim (Child-Pugh klasa B; N = 7) ili teškim (Child-Pugh klasa C; N = 7) oštećenjem jetre i u 8 zdravih ispitanika s normalnom jetrenom funkcijom. Geometrijska srednja vrijednost AUC_{inf} (nevezani AUC_{inf}) ceritiniba bila je povećana za 18% (35%) u ispitanika s blagim, odnosno 2% (22%) u ispitanika s umjerenim oštećenjem jetre, u usporedbi s ispitanicima s normalnom jetrenom funkcijom.

Geometrijska srednja vrijednost AUC_{inf} (nevezani AUC_{inf}) ceritiniba bila je povećana za 66% (108%) u ispitanika s teškim oštećenjem jetre u usporedbi s ispitanicima s normalnom jetrenom funkcijom (vidjeti dio 4.2). Posebno farmakokinetičko ispitivanje u stanju dinamičke ravnoteže u bolesnika s oštećenjem jetre nije provedeno.

Oštećenje bubrega

Posebno farmakokinetičko ispitivanje u bolesnika s oštećenjem bubrega nije provedeno. Na temelju dostupnih podataka, eliminacija ceritiniba putem bubrega je zanemariva (1,3% jednokratne peroralno primijenjene doze).

Na temelju populacijske farmakokinetičke analize 345 bolesnika s blagim oštećenjem bubrega (CL_{Cr} 60 do <90 ml/min), 82 bolesnika s umjerenim oštećenjem bubrega (CL_{Cr} 30 do <60 ml/min) te 546 bolesnika s normalnom bubrežnom funkcijom (≥ 90 ml/min), izloženosti ceritinibu bile su slične u bolesnika s blagim i umjerenim oštećenjem bubrega i normalnom bubrežnom funkcijom, što ukazuje na to da nije potrebno prilagođavanje doze u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem bubrega. Bolesnici s teškim oštećenjem bubrega (CL_{Cr} <30 ml/min) nisu bili uključeni u klinička ispitivanja ceritiniba (vidjeti dio 4.2).

Učinci dobi, spola i rase

Populacijske farmakokinetičke analize pokazale su da dob, spol i rasa nemaju klinički značajan utjecaj na izloženost ceritinibu.

Elektrofiziologija srca

Potencijal ceritiniba da produlji QT interval bio je ocijenjen u sedam kliničkih ispitivanja sa ceritinibom. Serijski EKG-ovi bili su prikupljeni nakon jednokratne doze te u stanju dinamičke ravnoteže da bi se ocijenio učinak ceritiniba na QT interval u 925 bolesnika liječenih ceritinibom u dozi od 750 mg jedanput dnevno natašte. Kategorička analiza ekstremnih vrijednosti podataka s EKG-a pokazala je novi QTc >500 msek u 12 bolesnika (1,3%). Bilo je 58 bolesnika (6,3%) s povećanjem QTc-a >60 msek u odnosu na početnu vrijednost. Središnja analiza tendencije QTc podataka pri prosječnoj koncentraciji u stanju dinamičke ravnoteže iz Ispitivanja A2301 pokazala je da je gornja granica dvostranog 90%-tnog CI-a za povećanje QTc-a od početne vrijednosti bila 15,3 msek uz ceritinib u dozi od 750 mg natašte. Farmakokinetička analiza ukazala je na to da ceritinib uzrokuje povećanja QTc intervala ovisna o koncentraciji (vidjeti dio 4.4).

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Sigurnosna farmakološka ispitivanja upućuju na to da je mala vjerojatnost da će ceritinib ometati vitalne funkcije dišnog i središnjeg živčanog sustava. *In vitro* podaci pokazuju da je IC₅₀ za inhibitorski učinak ceritiniba na kalijev kanal hERG bio 0,4 μmol/L. *In vivo* telemetrijsko ispitivanje u majmuna pokazalo je skromno produljenje QT intervala u 1 od 4 životinje nakon primanja najviše doze ceritiniba. EKG ispitivanja u majmuna nakon 4-tjednog ili 13-tjednog doziranja ceritinibom nisu pokazala produljenje QT intervala ili poremećene EKG-ove.

Mikronukleus test u TK6 stanicama bio je pozitivan. Nisu uočeni nikakvi znakovi mutagenosti ili klastogenosti u drugim *in vitro* i *in vivo* ispitivanjima genotoksičnosti s ceritinibom. Stoga se u ljudi ne očekuje genotoksični rizik.

Ispitivanja karcinogenosti nisu bila provođena s ceritinibom.

Ispitivanja reproduktivne toksikologije (tj. ispitivanja embrio-fetalnog razvoja) u skotnih štakora i kunića nisu ukazala ni na kakvu fetotoksičnost ili teratogenost nakon doziranja s ceritinibom tijekom organogeneze; međutim, izloženost majčinske plazme bila je manja od izloženosti uočene pri preporučenoj dozi u ljudi. Formalna neklinička ispitivanja potencijalnih učinaka ceritiniba na plodnost nisu provedena.

Glavna toksičnost povezana s primjenom ceritiniba u štakora i majmuna bila je upala ekstrahepatičkih žučnih vodova popraćena povećanim brojem neutrofila u perifernoj krvi. Miješana/neutrofilna upala ekstrahepatičkih žučnih vodova proširila se na gušteraču i/ili dvanaesnik pri višim dozama. Gastrointestinalna toksičnost bila je uočena u obje vrste i karakterizirana gubitkom tjelesne težine, smanjenim unosom hrane, emezom (majmuni), proljevom te, pri višim dozama, histopatološkim lezijama koje su uključivale eroziju, upalu sluznice i pjenaste makrofage u duodenalnim kriptama i submukozi. U obje je vrste bilo i učinaka na jetri, pri izloženostima koje otprilike odgovaraju kliničkim izloženostima pri preporučenoj dozi u ljudi, a učinci su uključivali minimalna povišenja razina jetrenih transaminaza u nekoliko životinja te vakuolizaciju epitela intrahepatičkog žučnog voda. Alveolarni pjenasti makrofagi (potvrđena fosfolipidoza) uočeni su u plućima štakora, ali ne u majmuna, a limfni čvorovi štakora i majmuna imali su nakupine makrofaga. Učinci na ciljni organ pokazali su djelomičan do potpuni oporavak.

Učinci na štitnjaču bili su uočeni i u štakora (blaga povišenja koncentracija tireotropnog hormona i trijodtironina/tiroksina T3/T4 bez mikroskopskog korelata) i u majmuna (deplecija koloida u mužjaka u 4-tjednom ispitivanju, te jedan majmun pri visokoj dozi s difuznom hiperplazijom folikularnih stanica i povišenim tireotropnim hormonom u 13-tjednom ispitivanju). Budući da su ti neklinički učinci bili blagi, promjenjivi i nedosljedni, odnos između ceritiniba i promjena štitne žlijezde u životinja nije jasan.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete

celuloza, mikrokristalična
hidroksipropilceluloza, nisko supstituirana
povidon
karmelozanatrij, umrežena
magnezijev stearat
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni

Film ovojnica

hipromeloza
titanijev dioksid (E171)
makrogol
talk
indigo carmine aluminium lake (E132)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

PVC/PCTFE (polivinilklorid/poliklorotrifluoroetilen) – aluminijski blister koji sadrži 21 filmom obloženu tabletu.

Pakiranje sadrži 84 filmom obloženih tableta (4 blistera po pakiranju).

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/15/999/004

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 06. svibnja 2015.

Datum posljednje obnove odobrenja: 16. veljače 2022.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČI ODGOVORNI ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČI ODGOVORNI ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornih za puštanje serije lijeka u promet

150 mg tvrde kapsule

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

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Njemačka

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

150 mg filmom obložene tablete

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovškova ulica 57
1000 Ljubljana
Slovenija

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Njemačka

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

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA JEDINIČNOG PAKIRANJA KOJA SADRŽI 40 ILI 90 TVRDIH KAPSULA

1. NAZIV LIJEKA

Zykadia 150 mg tvrde kapsule
ceritinib

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Svaka tvrda kapsula sadrži 150 mg ceritiniba.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Tvrda kapsula

40 tvrdih kapsula

90 tvrdih kapsula

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Zykadia 150 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

**VANJSKA KUTIJA PAKIRANJA (UKLJUČUJUĆI PLAVI OKVIR) KOJE SADRŽI 150
(3 PAKIRANJA OD 50) TVRDIH KAPSULA**

1. NAZIV LIJEKA

Zykadia 150 mg tvrde kapsule
ceritinib

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Svaka tvrda kapsula sadrži 150 mg ceritiniba.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Tvrda kapsula

150 (3 pakiranja od 50) tvrdih kapsula.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA
DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/15/999/001

150 (3 pakiranja od 50) tvrdih kapsula (PVC/PCTFE/alu)

EU/1/15/999/006

150 (3 pakiranja od 50) tvrdih kapsula (PVC/PE/PVDC/alu)

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Zykadia 150 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

SREDNJA KUTIJA PAKIRANJA (BEZ PLAVOG OKVIRA) KOJE SADRŽI 50 TVRDIH KAPSULA

1. NAZIV LIJEKA

Zykadia 150 mg tvrde kapsule
ceritinib

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Svaka tvrda kapsula sadrži 150 mg ceritiniba.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Tvrda kapsula

50 tvrdih kapsula. Nije za pojedinačnu prodaju.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/15/999/001

150 (3 pakiranja od 50) tvrdih kapsula (PVC/PCTFE/alu)

EU/1/15/999/006

150 (3 pakiranja od 50) tvrdih kapsula (PVC/PE/PVDC/alu)

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Zykadia 150 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTERI

1. NAZIV LIJEKA

Zykadia 150 mg tvrde kapsule
ceritinib

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Novartis Europharm Limited

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

Zykadia 150 mg filmom obložene tablete
ceritinib

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Svaka tableta sadrži 150 mg ceritiniba.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Filmom obložena tableta

84 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/15/999/004

84 filmom obloženih tableta

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Zykadia 150 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTERI

1. NAZIV LIJEKA

Zykadia 150 mg tablete
ceritinib

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Novartis Europharm Limited

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Zykadia 150 mg tvrde kapsule ceritinib

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Zykadia i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Zykadiu
3. Kako uzimati Zykadiu
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Zykadiu
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Zykadia i za što se koristi

Što je Zykadia

Zykadia je lijek protiv raka koji sadrži djelatnu tvar ceritinib. Koristi se za liječenje odraslih osoba s uznapredovalim stadijima određene vrste raka pluća koji se zove rak pluća nemalih stanica (engl. *non-small cell lung cancer*, NSCLC). Zykadia se daje samo bolesnicima čija je bolest uzrokovana oštećenjem na genu koji se zove ALK (kinaza anaplastičnog limfoma).

Kako Zykadia djeluje

U bolesnika s oštećenjima ALK-a proizvodi se abnormalni protein koji stimulira rast stanica raka. Zykadia blokira djelovanje tog abnormalnog proteina i tako usporava rast i širenje NSCLC-a.

Ako imate bilo kakvih pitanja o tome kako Zykadia djeluje ili zašto Vam je ovaj lijek propisan, upitajte svog liječnika ili ljekarnika.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Zykadiu

Nemojte uzimati Zykadiu

- ako ste alergični na ceritinib ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6).

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete Zykadiu:

- ako imate probleme s jetrom.
- ako imate probleme s plućima ili probleme s disanjem.
- ako imate probleme sa srcem, uključujući sniženu srčanu frekvenciju, ili ako su rezultati elektrokardiograma (EKG) pokazali da imate poremećaj električne aktivnosti srca koji se naziva „produljeni QT interval“.
- ako imate šećernu bolest (visoku razinu šećera u krvi).
- ako imate problema s gušteračom.
- ako trenutno uzimate steroide.

Odmah se obratite svom liječniku ili ljekarniku ako primijetite bilo koji od niže navedenih znakova ili simptoma tijekom liječenja Zykadiom:

- umor, svrbež kože, žutilo kože ili bjeloočnica, mučnina ili povraćanje, smanjeni apetit, bol na desnoj strani abdomena (trbuha), tamna ili smeđa mokraća, krvarenje ili stvaranje modrica lakše nego što je normalno. To mogu biti znakovi ili simptomi problema s jetrom.
- novi ili pogoršani kašalj sa sluzi ili bez nje, vrućica, bol u prsnom košu, poteškoće s disanjem ili nedostatak zraka. To mogu biti simptomi problema s plućima.
- bol ili nelagoda u prsnom košu, promjene u otkucajima srca (ubrzani ili usporeni), ošamućenost, nesvjestica, omaglica, plave usnice, nedostatak zraka, oticanje donjih udova ili kože. To mogu biti znakovi ili simptomi problema sa srcem.
- teški proljev, mučnina ili povraćanje. To mogu biti simptomi probavnih problema.
- prekomjerna žeđ ili povećana učestalost mokrenja. To mogu biti simptomi visoke razine šećera u krvi.

Liječnik će Vam možda morati prilagoditi liječenje ili privremeno ili trajno prekinuti primjenu Zykadie.

Krvne pretrage tijekom liječenja Zykadiom

Liječnik bi Vam trebao obaviti krvne pretrage prije nego što započnete liječenje, svaka 2 tjedna tijekom prva tri mjeseca liječenja te mjesečno nakon toga. Svrha tih pretraga je da se provjeri funkcija Vaše jetre. Liječnik bi Vam također trebao obaviti krvne pretrage kako bi Vam provjerio funkcioniranje gušterače i razinu šećera u krvi prije nego započnete liječenje Zykadiom te redovito tijekom liječenja.

Djeca i adolescenti

Ne preporučuje se primjena Zykadie u djece i adolescenata do 18 godina starosti.

Drugi lijekovi i Zykadia

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove, uključujući lijekove koji se izdaju bez recepta kao što su vitamini ili biljni dodaci, zato što oni mogu stupati u interakcije sa Zykadiom. Osobito je važno da spomenete sljedeće lijekove.

Lijekovi koji mogu povećati rizik od nuspojava sa Zykadiom:

- lijekovi koji se koriste za liječenje AIDS-a/HIV-a (npr. ritonavir, sakvinavir).
- lijekovi koji se koriste za liječenje infekcija. Oni uključuju lijekove koji liječe gljivične infekcije (antimikotike kao što su ketokonazol, itraconazol, vorikonazol, posakonazol) i lijekove koji liječe određene vrste bakterijskih infekcija (antibiotike kao što je telitromicin).

Sljedeći lijekovi mogu smanjiti učinkovitost Zykadie:

- gospina trava, biljni lijek koji se koristi za liječenje depresije.
- lijekovi koji se koriste za zaustavljanje konvulzija ili napadaja (antiepileptici poput fenitoina, karbamazepina ili fenobarbitala).
- lijekovi koji se koriste za liječenje tuberkuloze (npr. rifampicin, rifabutin).

Zykadia može povećati nuspojave povezane sa sljedećim lijekovima:

- lijekovi koji se koriste za liječenje nepravilnih otkucaja srca ili drugih srčanih problema (npr. amiodaron, dizopiramid, prokainamid, kinidin, sotalol, dofetilid, ibutilid i digoksin).
- lijekovi koji se koriste za liječenje problema sa želucom (npr. cisaprid).
- lijekovi koji se koriste za liječenje duševnih problema (npr. haloperidol, droperidol, pimizid).
- lijekovi koji se koriste za liječenje depresije (npr. nefazodon).
- midazolam, lijek koji se koristi za liječenje akutnih napadaja ili kao sedativ prije ili tijekom kirurškog zahvata ili medicinskih postupaka.
- varfarin i dabigatran, lijekovi koji se koriste za sprječavanje krvnih ugrušaka.
- diklofenak, lijek koji se koristi za liječenje boli i upale u zglobovima.
- alfentanil i fentanil, lijekovi koji se koriste za liječenje teške boli.
- ciklosporin, sirolimus i takrolimus, lijekovi koji se koriste kod presađivanja organa da bi se spriječilo odbacivanje presađenog organa.

- dihidroergotamin i ergotamin, lijekovi koji se koriste za liječenje migrene.
- domperidon, lijek koji se koristi za liječenje mučnine i povraćanja.
- moksifloksacin i klaritromicin, lijekovi koji se koriste za liječenje bakterijskih infekcija.
- metadon, lijek koji se koristi za liječenje boli i za liječenje ovisnosti o opijatima.
- klorokin i halofantrin, lijekovi koji se koriste za liječenje malarije.
- topotekan, lijek koji se koristi za liječenje određenih vrsta raka.
- kolhicin, lijek koji se koristi za liječenje gihta.
- pravastatin i rosuvastatin, lijekovi koji se koriste za snižavanje razina kolesterola.
- sulfasalazin, lijek koji se koristi za liječenje upalne bolesti crijeva ili reumatoidnog artritisa.

Upitajte svog liječnika ili ljekarnika ako niste sigurni je li Vaš lijek jedan od gore navedenih lijekova.

Te lijekove treba uzimati oprezno ili će ih možda trebati izbjegavati tijekom liječenja Zykadiom. Ako uzimate bilo koji od njih, liječnik će Vam možda morati propisati neki drugi lijek.

Također trebate obavijestiti svog liječnika ako već uzimate Zykadiu, a propisan Vam je novi lijek koji niste još uzimali istodobno sa Zykadiom.

Oralni kontraceptivi

Ako uzimate Zykadiu dok uzimate oralne kontraceptive, oralni kontraceptivi mogli bi postati neučinkoviti.

Zykadia s hranom i pićem

Ne smijete jesti grejp ili piti sok od grejpa tijekom liječenja. To bi moglo povećati količinu Zykadie u Vašoj krvi do štetne razine.

Trudnoća i dojenje

Morate koristiti vrlo učinkovitu metodu kontrole začeca tijekom liječenja Zykadiom te tri mjeseca nakon prestanka liječenja. Razgovarajte sa svojim liječnikom o metodama kontrole začeca koje bi Vam mogle odgovarati.

Zykadia se ne preporučuje tijekom trudnoće, osim ako potencijalna korist ne premašuje potencijalni rizik za dijete. Ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije uzimanja ovog lijeka. Liječnik će s Vama razgovarati o potencijalnim rizicima uzimanja Zykadie tijekom trudnoće.

Zykadia se ne smije uzimati tijekom dojenja. Vi i Vaš liječnik odlučit ćete zajedno trebate li dojiti ili uzimati Zykadiu. Ne smijete oboje.

Upravljanje vozilima i strojevima

Morate biti posebno oprezni kada upravljate vozilima i strojevima tijekom uzimanja Zykadie, budući da biste mogli osjetiti smetnje u vidu ili umor.

Zykadia sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po kapsuli, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako uzimati Zykadiu

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ako niste sigurni.

Koliko uzimati

Preporučena doza je 450 mg (3 kapsule) jedanput na dan uz hranu, no Vaš liječnik može prilagoditi tu preporuku prema potrebi. Liječnik će Vam reći koliko točno kapsula morate uzimati. Ne mijenjajte dozu ako niste prije o tome razgovarali sa svojim liječnikom.

- Uzimajte Zykadiu jedanput na dan u otprilike isto vrijeme svakoga dana uz hranu (na primjer uz užinu ili potpuni obrok). Ako ne možete jesti hranu dok uzimate Zykadiu, porazgovarajte sa svojim liječnikom.
- Progutajte kapsule cijele s vodom. Nemojte ih žvakati ili drobiti.
- Ako povratite nakon što progutate Zykadia kapsule, nemojte uzimati nove kapsule do sljedeće doze po rasporedu.

Koliko dugo uzimati Zykadiu

- Nastavite uzimati Zykadiu dokle god Vam liječnik kaže.
- Ovo je dugoročna terapija, koja može trajati mjesecima. Liječnik će pratiti Vaše stanje da bi vidio ima li liječenje željeni učinak.

Ako imate pitanja o tome koliko dugo uzimati Zykadiu, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

Ako uzmete više Zykadie nego što ste trebali

Ako slučajno uzmete previše kapsula, ili ako netko slučajno uzme Vaš lijek, odmah se obratite liječniku ili bolnici za savjet. Možda će biti nužno medicinsko liječenje.

Ako ste zaboravili uzeti Zykadiu

Što trebate učiniti ako ste zaboravili uzeti dozu ovisi o tome kada je predviđena Vaša sljedeća doza.

- Ako sljedeću dozu morate uzeti za 12 ili više sati, uzmite propuštene kapsule čim se sjetite. Zatim uzmite sljedeće kapsule u uobičajeno vrijeme.
- Ako sljedeću dozu morate uzeti za manje od 12 sati, preskočite propuštene kapsule. Zatim uzmite sljedeće kapsule u uobičajeno vrijeme.

Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

Ako prestanete uzimati Zykadiu

Nemojte prestati uzimati ovaj lijek prije nego razgovarate sa svojim liječnikom.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

PRESTANITE uzimati Zykadiu i odmah zatražite liječničku pomoć ako osjetite bilo što od niže navedenoga, što bi mogli biti znakovi alergijske reakcije:

- Poteškoće u disanju ili gutanju
- Oticanje lica, usana, jezika ili grla
- Jaki svrbež kože, s crvenim osipom ili izdignutim kvržicama

Neke nuspojave mogu biti ozbiljne

Ako primijetite bilo koju od sljedećih nuspojava, odmah se obratite svom liječniku ili ljekarniku:

- Bol ili nelagoda u prsnoj koži, promjene u otkucajima srca (ubrzani ili usporeni), ošamućenost, nesvjestica, omaglica, plave usnice, nedostatak zraka, oticanje donjih udova ili kože (potencijalni znakovi ili simptomi problema sa srcem)
- Novi ili pogoršani kašalj sa sluzi ili bez nje, vrućica, bol u prsnoj koži, poteškoće s disanjem ili nedostatak zraka (potencijalni znakovi problema s plućima)
- Umor, svrbež kože, žutilo kože ili bjeloočnica, mučnina ili povraćanje, smanjeni apetit, bol na desnoj strani abdomena (trbuha), tamna ili smeđa mokraća, krvarenje ili stvaranje modrica lakše nego što je normalno (potencijalni znakovi ili simptomi problema s jetrom)
- Teški proljev, mučnina ili povraćanje
- Prekomjerna žeđ, povećana učestalost mokrenja (simptomi visoke razine glukoze u krvi)
- Teška bol u gornjem dijelu trbuha (znak upale gušterače, također poznate kao pankreatitis)

Druge moguće nuspojave

Ostale nuspojave navedene su u nastavku. Ako te nuspojave postanu teške, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

Vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):

- Umor (opća slabost)
- Poremećeni rezultati krvnih pretraga za provjeru jetrene funkcije (visoke razine enzima koji se zovu alanin aminotransferaza i/ili aspartat aminotransferaza i/ili gama glutamiltransferaza i/ili alkalna fosfataza u krvi, visoke razine bilirubina)
- Bol u trbuhu
- Smanjeni apetit
- Smanjena tjelesna težina
- Zatvor
- Osip
- Poremećeni rezultati krvnih pretraga za provjeru bubrežne funkcije (visoka razina kreatinina)
- Žgaravica (potencijalni znak poremećaja probavnog sustava)
- Smanjenje broja crvenih krvnih stanica, poznato kao anemija

Često (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):

- Problemi s vidom
- Niska razina fosfata u krvi (to se otkriva tijekom krvnih pretraga)
- Visoka razina enzima u krvi koji se zovu lipaza i/ili amilaza (to se otkriva tijekom krvnih pretraga)
- Značajno smanjeno mokrenje (potencijalni znak problema s bubrežima)

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Zykadiu

- Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.
- Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i blisteru iza oznake EXP. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.
- Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.
- Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti ako primijetite da je pakiranje oštećeno ili postoje vidljivi znakovi neovlaštenog otvaranja.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Zykadia sadrži

- Djelatna tvar Zykadie je ceritinib. Jedna tvrda kapsula sadrži 150 mg ceritiniba.
- Drugi sastojci su:
 - Sadržaj kapsule: silicijev dioksid, koloidni, bezvodni; hidroksipropilceluloza, nisko supstituirana; natrijev škroboglikolat (vrsta A) (pogledajte „Zykadia sadrži natrij“ u dijelu 2); magnezijev stearat; celuloza, mikrokristalična.
 - Ovojnica kapsule: želatina, indigotin (E132) i titanijev dioksid (E171).
 - Tinta za označavanje: šelak (izbijeljen, bez voska) glazura 45%, crni željezov oksid (E172), propilenglikol i amonijev hidroksid 28%.

Kako Zykadia izgleda i sadržaj pakiranja

Zykadia tvrde kapsule imaju bijelo neprozirno tijelo i plavu neprozirnu kapicu, približne su duljine 23,3 mm, s oznakom „LDK 150MG“ otisnutom na kapici i „NVR“ na tijelu. Sadrže bijeli do gotovo bijeli prašak.

Kapsule se isporučuju u blisterima i dostupne su u pakiranjima koja sadrže 40, 90 ili 150 (3 pakiranja od 50) kapsula. Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

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

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

Novartis Pharma GmbH
RoonstraÙe 25
D-90429 Nürnberg
Njemačka

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

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

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Zykadia 150 mg filmom obložene tablete ceritinib

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Zykadia i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Zykadiu
3. Kako uzimati Zykadiu
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Zykadiu
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Zykadia i za što se koristi

Što je Zykadia

Zykadia je lijek protiv raka koji sadrži djelatnu tvar ceritinib. Koristi se za liječenje odraslih osoba s uznapredovalim stadijima određene vrste raka pluća koji se zove rak pluća nemalih stanica (engl. *non-small cell lung cancer*, NSCLC). Zykadia se daje samo bolesnicima čija je bolest uzrokovana oštećenjem na genu koji se zove ALK (kinaza anaplastičnog limfoma).

Kako Zykadia djeluje

U bolesnika s oštećenjima ALK-a proizvodi se abnormalni protein koji stimulira rast stanica raka. Zykadia blokira djelovanje tog abnormalnog proteina i tako usporava rast i širenje NSCLC-a.

Ako imate bilo kakvih pitanja o tome kako Zykadia djeluje ili zašto Vam je ovaj lijek propisan, upitajte svog liječnika ili ljekarnika.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Zykadiu

Nemojte uzimati Zykadiu

- ako ste alergični na ceritinib ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6).

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete Zykadiu:

- ako imate probleme s jetrom.
- ako imate probleme s plućima ili probleme s disanjem.
- ako imate probleme sa srcem, uključujući sniženu srčanu frekvenciju, ili ako su rezultati elektrokardiograma (EKG) pokazali da imate poremećaj električne aktivnosti srca koji se naziva „produljeni QT interval“.
- ako imate šećernu bolest (visoku razinu šećera u krvi).
- ako imate problema s gušteračom.
- ako trenutno uzimate steroide.

Odmah se obratite svom liječniku ili ljekarniku ako primijetite bilo koji od niže navedenih znakova ili simptoma tijekom liječenja Zykadiom:

- umor, svrbež kože, žutilo kože ili bjeloočnica, mučnina ili povraćanje, smanjeni apetit, bol na desnoj strani abdomena (trbuha), tamna ili smeđa mokraća, krvarenje ili stvaranje modrica lakše nego što je normalno. To mogu biti znakovi ili simptomi problema s jetrom.
- novi ili pogoršani kašalj sa sluzi ili bez nje, vrućica, bol u prsnoj koži, poteškoće s disanjem ili nedostatak zraka. To mogu biti simptomi problema s plućima.
- bol ili nelagoda u prsnoj koži, promjene u otkucajima srca (ubrzani ili usporeni), ošamućenost, nesvjestica, omaglica, plave usnice, nedostatak zraka, oticanje donjih udova ili kože. To mogu biti znakovi ili simptomi problema sa srcem.
- teški proljev, mučnina ili povraćanje. To mogu biti simptomi probavnih problema.
- prekomjerna žeđ ili povećana učestalost mokrenja. To mogu biti simptomi visoke razine šećera u krvi.

Liječnik će Vam možda morati prilagoditi liječenje ili privremeno ili trajno prekinuti primjenu Zykadie.

Krvne pretrage tijekom liječenja Zykadiom

Liječnik bi Vam trebao obaviti krvne pretrage prije nego što započnete liječenje, svaka 2 tjedna tijekom prva tri mjeseca liječenja te mjesečno nakon toga. Svrha tih pretraga je da se provjeri funkcija Vaše jetre. Liječnik bi Vam također trebao obaviti krvne pretrage kako bi Vam provjerio funkcioniranje gušterače i razinu šećera u krvi prije nego započnete liječenje Zykadiom te redovito tijekom liječenja.

Djeca i adolescenti

Ne preporučuje se primjena Zykadie u djece i adolescenata do 18 godina starosti.

Drugi lijekovi i Zykadia

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove, uključujući lijekove koji se izdaju bez recepta kao što su vitamini ili biljni dodaci, zato što oni mogu stupati u interakcije sa Zykadiom. Osobito je važno da spomenete sljedeće lijekove.

Lijekovi koji mogu povećati rizik od nuspojava sa Zykadiom:

- lijekovi koji se koriste za liječenje AIDS-a/HIV-a (npr. ritonavir, sakvinavir).
- lijekovi koji se koriste za liječenje infekcija. Oni uključuju lijekove koji liječe gljivične infekcije (antimikotike kao što su ketokonazol, itraconazol, vorikonazol, posakonazol) i lijekove koji liječe određene vrste bakterijskih infekcija (antibiotike kao što je telitromicin).

Sljedeći lijekovi mogu smanjiti učinkovitost Zykadie:

- gospina trava, biljni lijek koji se koristi za liječenje depresije.
- lijekovi koji se koriste za zaustavljanje konvulzija ili napadaja (antiepileptici poput fenitoina, karbamazepina ili fenobarbitala).
- lijekovi koji se koriste za liječenje tuberkuloze (npr. rifampicin, rifabutin).

Zykadia može povećati nuspojave povezane sa sljedećim lijekovima:

- lijekovi koji se koriste za liječenje nepravilnih otkucaja srca ili drugih srčanih problema (npr. amiodaron, dizopiramid, prokainamid, kinidin, sotalol, dofetilid, ibutilid i digoksin).
- lijekovi koji se koriste za liječenje problema sa želucem (npr. cisaprid).
- lijekovi koji se koriste za liječenje duševnih problema (npr. haloperidol, droperidol, pimizid).
- lijekovi koji se koriste za liječenje depresije (npr. nefazodon).
- midazolam, lijek koji se koristi za liječenje akutnih napadaja ili kao sedativ prije ili tijekom kirurškog zahvata ili medicinskih postupaka.
- varfarin i dabigatran, lijekovi koji se koriste za sprječavanje krvnih ugrušaka.
- diklofenak, lijek koji se koristi za liječenje boli i upale u zglobovima.
- alfentanil i fentanil, lijekovi koji se koriste za liječenje teške boli.
- ciklosporin, sirolimus i takrolimus, lijekovi koji se koriste kod presađivanja organa da bi se spriječilo odbacivanje presađenog organa.

- dihidroergotamin i ergotamin, lijekovi koji se koriste za liječenje migrene.
- domperidon, lijek koji se koristi za liječenje mučnine i povraćanja.
- moksifloksacin i klaritromicin, lijekovi koji se koriste za liječenje bakterijskih infekcija.
- metadon, lijek koji se koristi za liječenje boli i za liječenje ovisnosti o opijatima.
- klorokin i halofantrin, lijekovi koji se koriste za liječenje malarije.
- topotekan, lijek koji se koristi za liječenje određenih vrsta raka.
- kolhicin, lijek koji se koristi za liječenje gihta.
- pravastatin i rosuvastatin, lijekovi koji se koriste za snižavanje razina kolesterola.
- sulfasalazin, lijek koji se koristi za liječenje upalne bolesti crijeva ili reumatoidnog artritisa.

Upitajte svog liječnika ili ljekarnika ako niste sigurni je li Vaš lijek jedan od gore navedenih lijekova.

Te lijekove treba uzimati oprezno ili će ih možda trebati izbjegavati tijekom liječenja Zykadiom. Ako uzimate bilo koji od njih, liječnik će Vam možda morati propisati neki drugi lijek.

Također trebate obavijestiti svog liječnika ako već uzimate Zykadiu, a propisan Vam je novi lijek koji niste još uzimali istodobno sa Zykadiom.

Oralni kontraceptivi

Ako uzimate Zykadiu dok uzimate oralne kontraceptive, oralni kontraceptivi mogli bi postati neučinkoviti.

Zykadia s hranom i pićem

Ne smijete jesti grejp ili piti sok od grejpa tijekom liječenja. To bi moglo povećati količinu Zykadie u Vašoj krvi do štetne razine.

Trudnoća i dojenje

Morate koristiti vrlo učinkovitu metodu kontrole začeća tijekom liječenja Zykadiom te tri mjeseca nakon prestanka liječenja. Razgovarajte sa svojim liječnikom o metodama kontrole začeća koje bi Vam mogle odgovarati.

Zykadia se ne preporučuje tijekom trudnoće, osim ako potencijalna korist ne premašuje potencijalni rizik za dijete. Ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije uzimanja ovog lijeka. Liječnik će s Vama razgovarati o potencijalnim rizicima uzimanja Zykadie tijekom trudnoće.

Zykadia se ne smije uzimati tijekom dojenja. Vi i Vaš liječnik odlučit ćete zajedno trebate li dojiti ili uzimati Zykadiu. Ne smijete oboje.

Upravljanje vozilima i strojevima

Morate biti posebno oprezni kada upravljate vozilima i strojevima tijekom uzimanja Zykadie, budući da biste mogli osjetiti smetnje u vidu ili umor.

Zykadia sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako uzimati Zykadiu

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ako niste sigurni.

Koliko uzimati

Preporučena doza je 450 mg (3 tablete) jedanput na dan uz hranu, no Vaš liječnik može prilagoditi tu preporuku prema potrebi. Liječnik će Vam reći koliko točno tableta morate uzimati. Ne mijenjajte dozu ako niste prije o tome razgovarali sa svojim liječnikom.

- Uzimajte Zykadiu jedanput na dan u otprilike isto vrijeme svakoga dana uz hranu (na primjer uz užinu ili potpuni obrok). Ako ne možete jesti hranu dok uzimate Zykadiu, porazgovarajte sa svojim liječnikom.
- Progutajte tablete cijele s vodom. Nemojte ih žvakati ili drobiti.
- Ako povratite nakon što progutate Zykadia tablete, nemojte uzimati nove tablete do sljedeće doze po rasporedu.

Koliko dugo uzimati Zykadiu

- Nastavite uzimati Zykadiu dokle god Vam liječnik kaže.
- Ovo je dugoročna terapija, koja može trajati mjesecima. Liječnik će pratiti Vaše stanje da bi vidio ima li liječenje željeni učinak.

Ako imate pitanja o tome koliko dugo uzimati Zykadiu, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

Ako uzmete više Zykadie nego što ste trebali

Ako slučajno uzmete previše tableta, ili ako netko slučajno uzme Vaš lijek, odmah se obratite liječniku ili bolnici za savjet. Možda će biti nužno medicinsko liječenje.

Ako ste zaboravili uzeti Zykadiu

Što trebate učiniti ako ste zaboravili uzeti dozu ovisi o tome kada je predviđena Vaša sljedeća doza.

- Ako sljedeću dozu morate uzeti za 12 ili više sati, uzmite propuštene tablete čim se sjetite. Zatim uzmite sljedeće tablete u uobičajeno vrijeme.
- Ako sljedeću dozu morate uzeti za manje od 12 sati, preskočite propuštene tablete. Zatim uzmite sljedeće tablete u uobičajeno vrijeme.

Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

Ako prestanete uzimati Zykadiu

Nemojte prestati uzimati ovaj lijek prije nego razgovarate sa svojim liječnikom.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

PRESTANITE uzimati Zykadiu i odmah zatražite liječničku pomoć ako osjetite bilo što od niže navedenoga, što bi mogli biti znakovi alergijske reakcije:

- Poteškoće u disanju ili gutanju
- Oticanje lica, usana, jezika ili grla
- Jaki svrbež kože, s crvenim osipom ili izdignutim kvržicama

Neke nuspojave mogu biti ozbiljne

Ako primijetite bilo koju od sljedećih nuspojava, odmah se obratite svom liječniku ili ljekarniku:

- Bol ili nelagoda u prsnoj koži, promjene u otkucajima srca (ubrzani ili usporeni), ošamućenost, nesvjestica, omaglica, plave usnice, nedostatak zraka, oticanje donjih udova ili kože (potencijalni znakovi ili simptomi problema sa srcem)
- Novi ili pogoršani kašalj sa sluzi ili bez nje, vrućica, bol u prsnoj koži, poteškoće s disanjem ili nedostatak zraka (potencijalni znakovi problema s plućima)
- Umor, svrbež kože, žutilo kože ili bjeloočnica, mučnina ili povraćanje, smanjeni apetit, bol na desnoj strani abdomena (trbuha), tamna ili smeđa mokraća, krvarenje ili stvaranje modrica lakše nego što je normalno (potencijalni znakovi ili simptomi problema s jetrom)
- Teški proljev, mučnina ili povraćanje
- Prekomjerna žeđ, povećana učestalost mokrenja (simptomi visoke razine glukoze u krvi)
- Teška bol u gornjem dijelu trbuha (znak upale gušterače, također poznate kao pankreatitis)

Druge moguće nuspojave

Ostale nuspojave navedene su u nastavku. Ako te nuspojave postanu teške, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

Vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):

- Umor (opća slabost)
- Poremećeni rezultati krvnih pretraga za provjeru jetrene funkcije (visoke razine enzima koji se zovu alanin aminotransferaza i/ili aspartat aminotransferaza i/ili gama glutamiltransferaza i/ili alkalna fosfataza u krvi, visoke razine bilirubina)
- Bol u trbuhu
- Smanjeni apetit
- Smanjena tjelesna težina
- Zatvor
- Osip
- Poremećeni rezultati krvnih pretraga za provjeru bubrežne funkcije (visoka razina kreatinina)
- Žgaravica (potencijalni znak poremećaja probavnog sustava)
- Smanjenje broja crvenih krvnih stanica, poznato kao anemija

Često (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):

- Problemi s vidom
- Niska razina fosfata u krvi (to se otkriva tijekom krvnih pretraga)
- Visoka razina enzima u krvi koji se zovu lipaza i/ili amilaza (to se otkriva tijekom krvnih pretraga)
- Značajno smanjeno mokrenje (potencijalni znak problema s bubrežima)

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Zykadiu

- Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.
- Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i blisteru iza oznake EXP. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.
- Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.
- Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti ako primijetite da je pakiranje oštećeno ili postoje vidljivi znakovi neovlaštenog otvaranja.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Zykadia sadrži

- Djelatna tvar Zykadie je ceritinib. Jedna filmom obložena tableta sadrži 150 mg ceritiniba.
- Drugi sastojci su:
 - Jezgra tablete: celuloza, mikrokristalična; hidroksipropilceluloza, nisko supstituirana; povidon; karmelozanatrij, umrežena (pogledajte „Zykadia sadrži natrij“ u dijelu 2); magnezijev stearat; silicijev dioksid, koloidni, bezvodni.
 - Film ovojnica: hipromeloza; titanijev dioksid (E171); makrogol; talk; indigo carmine aluminium lake (E132).

Kako Zykadia izgleda i sadržaj pakiranja

Zykadia filmom obložene tablete (tablete) su svijetlo plave, okrugle (približni promjer: 9,1 mm), bikonveksne sa zaobljenim rubovima, bez ureza, s utisnutom oznakom „NVR“ na jednoj strani i „ZY1“ na drugoj strani.

Tablete se isporučuju u blisterima i dostupne su u pakiranju koje sadrži 84 tablete (4 blistera po 21 tableta).

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovškova ulica 57
1000 Ljubljana
Slovenija

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Njemačka

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

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

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.