

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Zykadia 150 mg kietosios kapsulės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 150 mg ceritinibo (*ceritinibum*).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Kietoji kapsulė.

Kapsulę, kurioje yra baltų arba beveik baltų miltelių, sudaro baltas nepermatomas korpusas ir mėlynas nepermatomas dangtelis, 00 dydžio (apytikslis ilgis: 23,3 mm), su „LDK 150MG“ įrašu ant dangtelio ir „NVR“ įrašu ant korpuso.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Zykadia monoterapija skirta pirmaeiliam suaugusiųjų, sergančių teigiamu anaplazinės limfomos kinazės (ALK) atžvilgiu išplitusiu nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu (NSLPV), gydymui.

Zykadia monoterapija skirta suaugusiųjų, sergančių teigiamu anaplazinės limfomos kinazės (ALK) atžvilgiu išplitusiu nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu (NSLPV), kai anksčiau jau buvo skirtas gydymas krizotinibu, gydymui.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą ceritinibu turi pradėti ir prižiūrėti gydytojas, turintis vaistinių preparatų nuo vėžio skyrimo patirties.

ALK tyrimas

Atrenkant ALK teigiamu NSLPV sergančius pacientus būtina atlikti tikslus ir patvirtintus ALK nustatymo mėginius (žr. 5.1 skyrių).

ALK teigiamo NSLPV diagnozę reikia nustatyti prieš pradedant skirti gydymą ceritinibu. ALK nustatymo mėginiai turi būti atlikti laboratorijose, turinčiose patirties naudoti specifinę technologiją.

Dozavimas

Rekomenduojama ceritinibo dozė yra 450 mg, ši dozė vartojama per burną valgio metu kartą per parą kasdien tuo pačiu metu.

Didžiausia rekomenduojama dozė valgio metu yra 450 mg, ši dozė vartojama per burną kartą per parą. Gydymą reikia tęsti tol, kol stebima klinikinė nauda.

Praleidus dozę, pacientas turi ją išgerti, nebent iki kitos dozės vartojimo liko mažiau kaip 12 valandų.

Jeigu gydymo kurso metu pacientui pasireiškia vėmimas, pacientas neturėtų vartoti papildomos dozės, o turi tęsti gydymą vartodamas kitą numatytą dozę.

Ceritinibo vartojimą reikia nutraukti tiems pacientams, kurie netoleruoja 150 mg paros dozės, vartojamos valgio metu.

Dozės koregavimas dėl pasireiškusių nepageidaujamų reakcijų

Atsižvelgiant į individualų saugumą ir toleravimą, gali tekti laikinai nutraukti vaistinio preparato vartojimą ir (arba) sumažinti ceritinibo dozę. Jeigu dozę reikia mažinti dėl pasireiškusių 1 lentelėje nenurodytos nepageidaujamos reakcijos į vaistinį preparatą (NRV), tai reikia daryti dozę mažinant po 150 mg per parą. Reikia apsvarstyti būtinybę anksti nustatyti NRV ir jas gydyti įprastomis palaikomosiomis priemonėmis.

Tarp pacientų, kuriems skirtas gydymas 450 mg ceritinibo doze valgio metu, 24,1 % pacientų pasireiškė nepageidaujamas reiškinys, dėl kurio bent kartą reikėjo mažinti vaistinio preparato dozę, o 55,6 % pacientų pasireiškė nepageidaujamas reiškinys, dėl kurio bent kartą reikėjo laikinai nutraukti vaistinio preparato vartojimą. Laikotarpio iki pirmojo dozės sumažinimo dėl bet kurios priežasties mediana buvo 9,7 savaitės.

1 lentelėje apibendrintos laikino vaistinio preparato vartojimo nutraukimo, dozės mažinimo ar gydymo ceritinibu nutraukimo visam laikui rekomendacijos pasireiškus tam tikroms NRV.

1 lentelė. Ceritinibo dozės koregavimas ir NRV valdymo rekomendacijos

Kriterijai	Ceritinibo dozavimas
Stiprūs ar netoleruojami pykinimas, vėmimas ar viduriavimas, pasireiškiantys nepaisant skiriamo optimalaus gydymo nuo pykinimo ar viduriavimo	Laikinais nutraukti ceritinibo vartojimą, kol būklė pagerės, tuomet atnaujinti vaistinio preparato vartojimą sumažinus dozę 150 mg.
Alanino aminotransferazės (ALT) ar aspartato aminotransferazės (AST) aktyvumo padidėjimas > 5 kartų virš viršutinės normos ribos (VNR) kartu su bendrojo bilirubino koncentracija ≤ 2 kartus virš VNR	Laikinais nutraukti ceritinibo vartojimą, kol ALT ar AST aktyvumas atsistatys iki pradinio lygmens arba iki ≤ 3 kartų virš VNR, tuomet atnaujinti vaistinio preparato vartojimą sumažinus dozę 150 mg.
ALT ar AST aktyvumo padidėjimas > 3 kartų virš VNR kartu su bendrojo bilirubino koncentracijos padidėjimu > 2 kartus virš VNR (nesant cholestazės ar hemolizės)	Visam laikui nutraukti ceritinibą.
Bet kurio sunkumo laipsnio su gydymu susiję intersticinė plaučių liga (IPL) ar pneumonitas	Visam laikui nutraukti ceritinibą.
Pagal širdies susitraukimų dažnį koreguotas QT intervalas (QTc) > 500 ms bent 2 skirtingose elektrokardiogramose (EKG)	Laikinais nutraukti ceritinibo vartojimą, kol atsistatys iki pradinių reikšmių ar kol QTc intervalas bus ≤ 480 ms, ištirti ir prireikus koreguoti elektrolitų kiekius, tuomet atnaujinti vaistinio preparato vartojimą sumažinus dozę 150 mg.
QTc intervalas > 500 ms ar > 60 ms pokytis nuo pradinių reikšmių ir pasireiškę <i>torsade de pointes</i> ar polimorfinė skilvelių tachikardija arba sunkios aritmijos požymiai ar simptomai	Visam laikui nutraukti ceritinibą.

Bradikardija ^a (simptominė, gali būti sunki ir mediciniškai reikšminga, gali reikėti medicininių intervencijų)	Laikinais nutraukti ceritinibo vartojimą, kol atsistatys iki asimptominės (≤ 1 laipsnio) bradikardijos arba iki širdies susitraukimų dažnio 60 kartų per minutę ar dažnesnio. Įvertinti kartu vartojamus vaistinius preparatus, kurie sukelia bradikardiją, taip pat vaistinius preparatus nuo hipertenzijos. Jeigu nustatomas įtakos turintis kartu vartojamas vaistinis preparatas ir jo vartojimas nutraukiamas ar koreguojama jo dozė, reikia atnaujinti ankstesnės ceritinibo dozės vartojimą, kai būklė pagerės iki asimptominės bradikardijos arba iki širdies susitraukimų dažnio 60 kartų per minutę ar dažnesnio. Jeigu nenustatoma kito įtakos turinčio kartu vartojamo vaistinio preparato arba jeigu jo vartojimas nenutraukiamas ar nekoreguojama jo dozė, reikia atnaujinti ceritinibo vartojimą sumažinus dozę 150 mg, kai būklė pagerės iki asimptominės bradikardijos arba iki širdies susitraukimų dažnio 60 kartų per minutę ar dažnesnio.
Bradikardija ^a (lemianti pavojų gyvybei kai gali reikėti skubių intervencijų)	Visam laikui nutraukti ceritinibo vartojimą, jeigu nenustatoma įtakos turinčio kartu vartojamo vaistinio preparato. Jeigu nustatomas įtakos turintis kartu vartojamas vaistinis preparatas ir jo vartojimas nutraukiamas ar koreguojama jo dozė, reikia atnaujinti ceritinibo vartojimą sumažinus dozę 150 mg, kai būklė pagerės iki asimptominės bradikardijos arba iki širdies susitraukimų dažnio 60 kartų per minutę ar dažnesnio, bei dažnai stebėti paciento būklę^b.
Pastovi hiperglikemija, didesnė nei 250 mg/dl, nepaisant skiriamo optimalaus gliukozės kiekį mažinančio gydymo	Laikinais nutraukti ceritinibo vartojimą, kol hiperglikemija bus tinkamai kontroliuojama, tuomet atnaujinti ceritinibo vartojimą sumažinus dozę 150 mg. Jeigu paskyrus optimalų gydymą tinkamos gliukozės koncentracijos kontrolės pasiekti negalima, reikia visam laikui nutraukti ceritinibo vartojimą.
Lipazės ir amilazės kiekis ≥ 3	Laikinais nutraukti ceritinibo vartojimą, kol lipazės ar amilazės kiekis taps ≤ 1 , tuomet vėl pradėti gydymą sumažinus dozę 150 mg.
^a	Širdies susitraukimų dažnis mažesnis kaip 60 kartų per minutę.
^b	Visam laikui nutraukti gydymą pasireiškus pakartotinai.

Stiprūs CYP3A inhibitoriai

Reikia vengti kartu skirti stiprių CYP3A inhibitorių (žr. 4.5 skyrių). Jeigu stipraus CYP3A inhibitoriaus vartojimo kartu išvengti negalima, ceritinibo dozė reikia sumažinti maždaug trečdaliu (dozė nebuvo kliniškai patvirtinta), suapvalinant iki artimiausios 150 mg stiprumo tabletėmis pasiekiamos dozės. Dėl galimų saugumo ypatumų pacientų būklę reikia atidžiai stebėti.

Jeigu stipraus CYP3A inhibitoriaus būtina kartu vartoti ilgai ir pacientas gerai toleruoja sumažintą dozę, siekiant išvengti galimo nepakankamo gydomojo poveikio šią dozę galima vėl didinti bei atidžiai stebėti paciento būklę dėl galimų saugumo ypatumų.

Nutraukus stipraus CYP3A inhibitoriaus vartojimą, reikia vėl paskirti ankstesnę Zykadia dozę, kuri buvo skirta prieš pradėdant vartoti stipraus CYP3A inhibitoriaus.

CYP3A substratai

Kai ceritinibo skiriama kartu su kitais vaistiniais preparatais, būtina atsižvelgti į pastarųjų vaistinių preparatų charakteristikų santraukose (PCS) pateikiamas rekomendacijas dėl vartojimo kartu su CYP3A4 inhibitoriais.

Reikia vengti ceritinibo skirti kartu su substratais, kuriuos daugiausia metabolizuoja CYP3A fermentas, arba su CYP3A substratais, kuriems būdingi riboti terapiniai indeksai (pvz., alfuzozinu, amjodaronu, cisapridu, ciklosporinu, dihidroergotaminu, ergotaminu, fentaniliu, pimozidu, kvetiapinu, chinidinu, lovastatinu, simvastatinu, sildenafiliu, midazolamu, triazolamu, takrolimuzu, alfentaniliu ir sirolimuzu), ir, jeigu įmanoma, turi būti vartojami alternatyvūs vaistiniai preparatai, kurie yra mažiau jautrūs CYP3A4 slopinimui. Jeigu minėtų substratų vartojimas yra neišvengiamas, turi būti apgalvotas kartu vartojamų vaistinių preparatų, kurie yra CYP3A substratai su ribotais terapiniais indeksais, dozės mažinimas.

Ypatingos populiacijos

Sutrikusi inkstų funkcija

Specialių farmakokinetikos tyrimų pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, neatlikta. Tačiau remiantis turimais duomenimis, ceritinibo eliminacija pro inkstus yra nereikšminga. Todėl pacientams, kuriems yra nesunkus ar vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, dozės koreguoti nereikia. Pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, reikia laikytis atsargumo priemonių, kadangi ceritinibo skyrimo patirties šiai populiacijai nėra (žr. 5.2 skyrių).

Sutrikusi kepenų funkcija

Remiantis turimais duomenimis, ceritinibas daugiausia šalinamas pro kepenis. Ypatingai atsargiai reikia skirti pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas ir dozę reikia mažinti maždaug trečdaliu, suapvalinant iki artimiausios 150 mg stiprumo tabletėmis pasiekiamos dozės (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius). Pacientams, kuriems yra nesunkus ar vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, vaistinio preparato dozės koreguoti nereikia.

Senyviems pacientams (≥ 65 metų)

Riboti duomenys apie ceritinibo saugumą ir veiksmingumą 65 metų ir vyresniems pacientams nerodo, kad senyviems pacientams reikėtų koreguoti dozę (žr. 5.2 skyrių). Neturima duomenų apie vaistinio preparato vartojimą vyresniems kaip 85 metų pacientams.

Vaikų populiacija

Ceritinibo saugumas ir veiksmingumas vaikams ir paaugliams iki 18 metų neištirti. Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

Ceritinibas skirtas vartoti per burną. Kapsules reikia vartoti kartą per parą valgio metu kasdien tuo pačiu metu. Siekiant tinkamos vaistinio preparato ekspozicijos svarbu, kad ceritinibas būtų vartojamas valgio metu. Tai gali būti lengvas užkandis ar pagrindinis valgymas (žr. 5.2 skyrių). Kapsules reikia nuryti nepažeistas užgeriant vandeniu, jų negalima kramtyti ar smulkinti.

Pacientams, kuriems pasireiškia kita gretutinė medicininė būklė ir kurie negali vartoti ceritinibo valgio metu, nurodymus žr. 4.5 skyriuje.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Hepatotoksinis poveikis

Hepatotoksinio poveikio atvejų pasireiškė 1,1 % pacientų, kuriems buvo skiriama ceritinibo klinikinių tyrimų metu. 3-iojo ar 4-ojo laipsnių ALT aktyvumo padidėjimo atvejų pastebėta 25 % pacientų. Dauguma šių atvejų buvo valdomi laikinai nutraukus vaistinio preparato vartojimą ir (arba) sumažinus vaistinio preparato dozę. Keliais atvejais reikėjo visam laikui nutraukti gydymą.

Pacientų būklę reikėtų stebėti atliekant laboratorinius kepenų funkcijos tyrimus (įskaitant ALT, AST ir bendrojo bilirubino koncentracijas) prieš pradedant skirti gydymą, kas 2 savaites pirmųjų trijų gydymo mėnesių metu ir vėliau kas mėnesį. Pacientams, kuriems padidėja transaminazių aktyvumas, reikia dažniau tirti kepenų transaminazių aktyvumą ir bendrojo bilirubino koncentraciją, kai kliniškai indukuotina (žr. 4.2 ir 4.8 skyrius). Reikia laikytis ypatingų atsargumo priemonių ir dozę koreguoti gydant pacientus, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (žr. 4.2 skyrių). Ribota šių pacientų gydymo patirtis parodė, kad 2 iš 10 tokių pacientų, kurie vartojo vienkartinės 750 mg ceritinibo dozes nevalgius, pablogėjo gretutinės būklės (hepatinė encefalopatija) (žr. 4.2, 4.8 ir 5.2 skyrius). Pasireiškusių hepatinės encefalopatijos atvejus galėjo pasunkinti ir kiti veiksniai, ne tik skiriamas tiriamasis vaistinis preparatas, tačiau priežastinio ryšio tarp vaistinio preparato vartojimo ir šių reiškinių pasireiškimo visiškai atmesti negalima. Pacientams, kuriems yra nesunkus ar vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, vaistinio preparato dozės koreguoti nereikia (žr. 4.2 ir 4.8 skyrius).

Intersticinė plaučių liga ar pneumonitas

Pacientams, kuriems buvo skiriama ceritinibo klinikinių tyrimų metu, pastebėta sunkių, gyvybei pavojų ar mirtį lemiančių IPL ar pneumonito atvejų. Nutraukus gydymą daugeliu iš šių sunkių ar gyvybei pavojingų atvejų būklė pagerėjo ar atsistatė.

Reikia stebėti pacientus, ar jiems nepasireiškia IPL ar pneumonitą rodančių plaučių funkcijos sutrikimo simptomų. Pacientams, kuriems diagnozuojami su gydymu susiję bet kurio sunkumo laipsnio IPL ar pneumonito atvejai, reikia atmesti kitas galimas šios ligos priežastis ir visam laikui nutraukti ceritinibo vartojimą (žr. 4.2 ir 4.8 skyrius).

QT intervalo pailgėjimas

Klinikinių tyrimų metu ceritinibo vartojusiems pacientams buvo stebėtas QTc intervalo pailgėjimas (žr. 4.8 ir 5.2 skyrius), dėl kurio gali padidėti skilvelių tachiaritmijų (pvz., *torsade de pointes*) ar staigios mirties rizika.

Reikėtų vengti ceritinibo skirti pacientams, kuriems yra įgimtas ilgo QT intervalo sindromas. Prieš pradedant gydymą reikia apsvarstyti galimą gydymo ceritinibu naudą bei riziką, kai pacientams prieš paskiriant vaistinio preparato jau yra bradikardija (mažesnis kaip 60 kartų per minutę širdies susitraukimų dažnis), kai pacientams buvo anksčiau nustatytas ar yra polinkis pasireikšti pailgėjusiam QTc intervalui, kai pacientai vartoja antiaritminių vaistinių preparatų ar kitokių QT intervalą galinčių pailginti vaistinių preparatų bei kai pacientams nustatyta tiesiogiai susijusių širdies ligų ir (arba) elektrolitų sutrikimų. Šiems pacientams rekomenduojama reguliariai registruoti EKG bei tirti elektrolitų (pvz., kalio) koncentraciją. Jeigu pasireiškia vėmimas, viduriavimas, dehidracija ar sutrikusi inkstų funkcija, reikia koreguoti elektrolitų kiekį, kai kliniškai indukuotina. Gydymą ceritinibu reikia visam laikui nutraukti tiems pacientams, kuriems nustatomas QTc intervalas > 500 ms ar > 60 ms pokytis nuo pradinių reikšmių ir pasireiškę *torsade de pointes* ar polimorfinę skilvelių tachikardija arba sunkios aritmijos požymiai ar simptomai. Ceritinibo vartojimą reikia laikinai nutraukti tiems pacientams, kuriems nustatomas QTc intervalas > 500 ms bent dvejose skirtingose EKG, kol atsistatys iki pradinių reikšmių ar kol QTc intervalas bus ≤ 480 ms, tuomet atnaujinti vaistinio preparato vartojimą sumažinus dozę 150 mg (žr. 4.2, 4.8 ir 5.2 skyrius).

Bradikardija

Simptomų nesukėlusios bradikardijos (mažesnio kaip 60 kartų per minutę širdies susitraukimų dažnio) atvejų pastebėta 21 iš 925 (2,3 %) pacientų, kurie vartojo ceritinibo klinikinių tyrimų metu.

Reikia kiek įmanoma vengti vartoti ceritinibo kartu su kitais bradikardiją sukeliančiais vaistiniais preparatais (pvz., beta adrenoblokatoriais, ne dihidropiridinių grupės kalcio kanalų blokatoriais, klonidinu ir digoksinu). Reikia reguliariai stebėti širdies susitraukimų dažnį ir kraujospūdį. Pasireiškus simptominei bradikardijai, kuri nekelia pavojaus gyvybei, ceritinibo vartojimą reikia laikinai nutraukti, kol atsistatys iki asimptominės bradikardijos arba iki širdies susitraukimų dažnio 60 kartų per minutę ar dažnesnio, taip pat reikia įvertinti kartu vartojamus vaistinius preparatus ir prireikus koreguoti ceritinibo dozę. Pasireiškus pavojų gyvybei lemiančiai bradikardijai, gydymą ceritinibu reikia visam laikui nutraukti, jeigu nenustatoma kito įtakos turinčio kartu vartojamo vaistinio preparato; tačiau jeigu bradikardija susijusi su kitu šį reiškinį ar hipotenziją sukeliančiu kartu vartojamu vaistiniu preparatu, ceritinibo vartojimą reikia laikinai nutraukti, kol atsistatys iki asimptominės bradikardijos arba iki širdies susitraukimų dažnio 60 kartų per minutę ar dažnesnio. Jeigu kartu vartojamo vaistinio preparato dozę galima koreguoti ar jo vartojimą nutraukti, reikia atnaujinti ceritinibo vartojimą sumažinus dozę 150 mg, kai būklė pagerės iki asimptominės bradikardijos arba iki širdies susitraukimų dažnio 60 kartų per minutę ar dažnesnio, bei dažnai stebėti paciento būklę (žr. 4.2 ir 4.8 skyrius).

Nepageidaujamas poveikis virškinimo traktui

Dozės optimizavimo tyrimo metu 76,9 % iš 108 pacientų, kurie vartojo rekomenduojamą 450 mg ceritinibo dozę valgio metu, pasireiškė viduriavimas, pykinimas ar vėmimas. Daugiausia tai buvo 1-ojo laipsnio (52,8 %) ir 2-ojo laipsnio (22,2 %) reiškiniai. Dviems pacientams (1,9 %) pasireiškė po vieną 3-iojo laipsnio reiškinį (atitinkamai viduriavimas ir vėmimas). Devyniems pacientams (8,3 %) dėl pasireiškusio viduriavimo, pykinimo ar vėmimo prireikė laikinai nutraukti tiriamojo vaistinio preparato vartojimą. Vienam pacientui (0,9 %) dėl pasireiškusio vėmimo reikėjo koreguoti vaistinio preparato dozę. To paties klinikinio tyrimo metu, nepageidaujamų virškinimo trakto sutrikimų pasireiškimo dažnis ir sunkumas buvo didesni tiems pacientams, kurie vartojo 750 mg ceritinibo dozę nevalgius (viduriavimas pasireiškė 80,0 % atvejų, pykinimas – 60,0 %, vėmimas – 65,5 %; 17,3 % pacientų pasireiškė 3-ojo laipsnio reiškinys), lyginant su tais, kuriems buvo skirta 450 mg vaistinio preparato dozė valgio metu (viduriavimas pasireiškė 59,3 % atvejų, pykinimas – 42,6 %, vėmimas – 38,0 %; 1,9 % pacientų pasireiškė 3-ojo laipsnio reiškinys).

Dozės optimizavimo tyrimo metu tiriamosiose grupėse skirint 450 mg vaistinio preparato dozę valgio metu ir 750 mg dozę nevalgius, nė vienas pacientas dėl pasireiškusio viduriavimo, pykinimo ar vėmimo neprireikė visam laikui nutraukti ceritinibo vartojimo (žr. 4.8 skyrių).

Pacientų būklę reikia stebėti ir juos gydyti naudojant įprastas medicinines priemones, įskaitant vaistinius preparatus nuo viduriavimo ar nuo pykinimo arba skysčių atstatymą, kai kliniškai indikuotina. Prireikus reikia svarstyti laikino vaistinio preparato vartojimo nutraukimo ir dozės mažinimo galimybę (žr. 4.2 ir 4.8 skyrius). Jeigu pavartojus vaistinio preparato pasireiškia vėmimas, pacientui nereikia gerti papildomos dozės, jis turi vartoti kitą dozę įprastu laiku.

Hiperglikemija

Hiperglikemijos (visų sunkumo laipsnių) atvejų nustatyta mažiau kaip 10 % pacientų, kuriems klinikinių tyrimų metu buvo skirta ceritinibo; 3-4-ojo laipsnių hiperglikemijos atvejų pastebėta 5,4 % pacientų. Hiperglikemijos pasireiškimo rizika buvo didesnė tiems pacientams, kurie sirgo cukriniu diabetu ir (arba) kartu vartojo steroidų.

Pacientams reikia nustatyti gliukozės koncentraciją plazmoje nevalgius prieš pradedant gydymą ceritinibu ir periodiškai vėliau, kai kliniškai indikuotina. Prireikus reikia paskirti gliukozės kiekį mažinančių vaistinių preparatų ar optimizuoti jų vartojimą (žr. 4.2 ir 4.8 skyrius).

Lipazės ir (ar) amilazės kiekio padidėjimas

Klinikinių tyrimų metu pacientams, gydomiems ceritinibu, pasireiškė lipazės ir (ar) amilazės kiekio padidėjimas. Pacientai turi būti stebimi dėl lipazės ir amilazės kiekio padidėjimo prieš pradėdant gydymą ceritinibu ir periodiškai gydymo metu, atsižvelgiant į klinikinius nurodymus (žr. 4.2 ir 4.8 skyrius). Gauta pranešimų apie pankreatito atvejus ceritinibu gydytiems pacientams (žr. 4.8 skyrių).

Sudėtyje yra natrio

Šio vaistinio preparato kiekvienoje kapsulėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Vaistiniai preparatai, kurie gali didinti ceritinibo koncentracijas plazmoje

Stiprūs CYP3A inhibitoriai

Sveikiems savanoriams asmenims nevalgius paskyrus vienkartinę 450 mg ceritinibo dozę kartu su stipriu CYP3A/P-gp inhibitoriumi ketokonazolu (po 200 mg du kartus per parą 14 dienų), ceritinibo AUC_{inf} ir C_{max} rodikliai padidėjo, atitinkamai, 2,9 karto ir 1,2 karto, lyginant su šiais rodikliais, kai buvo skiriama vien ceritinibo. Modeliuojant sąlygas numanomas ceritinibo AUC rodiklis, mažesnes vaistinio preparato dozes skiriant kartu su ketokonazolu (po 200 mg du kartus per parą 14 dienų) ir nusistovėjus pusiausvyrinei apykaitai, būtų panašus į pusiausvyrinės apykaitos AUC rodiklį skiriant vien ceritinibo. Gydymo ceritinibu metu reikia vengti kartu skirti stiprių CYP3A inhibitorių. Jeigu neįmanoma išvengti stiprių CYP3A inhibitorių (įskaitant, tačiau neapsiribojant, šiais vaistiniais preparatais: ritonaviro, sakvinaviro, telitromicino, ketokonazolo, itrakonazolo, vorikonazolo, posakonazolo ir nefazodono) skyrimo kartu, ceritinibo dozę reikia sumažinti maždaug trečdaliu, suapvalinant iki artimiausios 150 mg stiprumo tabletėmis pasiekiamos dozės. Nutraukus stipraus CYP3A inhibitoriaus vartojimą, reikia vėl paskirti ankstesnę ceritinibo dozę, kuri buvo skirta prieš pradėdant vartoti stipraus CYP3A4 inhibitoriaus.

P-gp inhibitoriai

Remiantis *in vitro* atliktų tyrimų duomenimis, ceritinibas yra vaistinių preparatų šalinimo pernašos baltymo P-glikoproteino (P-gp) substratas. Jeigu ceritinibo skiriama kartu su vaistiniais preparatais, kurie slopina P-gp, tikėtinas ceritinibo koncentracijos padidėjimas. Skiriant kartu su vidutinio stiprumo P-gp inhibitoriais, reikia laikytis atsargumo priemonių ir atidžiai stebėti dėl NRV pasireiškimo.

Vaistiniai preparatai, kurie gali mažinti ceritinibo koncentracijas plazmoje

Stiprūs CYP3A ir P-gp induktoriai

Sveikiems savanoriams asmenims nevalgius paskyrus vienkartinę 750 mg ceritinibo dozę kartu su stipriu CYP3A/P-gp induktoriumi rifampicinu (po 600 mg per parą 14 dienų), ceritinibo AUC_{inf} ir C_{max} rodikliai sumažėjo, atitinkamai, 70 % ir 44 %, lyginant su šiais rodikliais, kai buvo skiriama vien ceritinibo. Ceritinibo skiriant kartu su stipriais CYP3A/P-gp induktoriais, sumažėja ceritinibo koncentracija plazmoje. Reikia vengti kartu skirti stiprių CYP3A induktorių, įskaitant, tačiau neapsiribojant, šiais vaistiniais preparatais: karbamazepino, fenobarbitalio, fenitoino, rifabutino, rifampicino ir jonažolės (*Hypericum perforatum*) vaistinių preparatų. Skiriant kartu su P-gp induktoriais, reikia laikytis atsargumo priemonių.

Vaistiniai preparatai, kurie įtakoja skrandžio pH

In vitro tyrimų metu nustatyta, kad ceritinibo tirpumas priklauso nuo pH ir didėjant pH jis blogai tirpsta. Rūgštingumą mažinantys vaistiniai preparatai (pvz., protonų siurblio inhibitoriai, H₂ receptorių blokatoriai, antacidiniai vaistiniai preparatai) gali sutrikdyti ceritinibo tirpumą ir sumažinti jo biologinį prieinamumą. Sveikiems savanoriams asmenims nevalgius paskyrus vienkartinę 750 mg ceritinibo dozę kartu su 40 mg protonų siurblio inhibitoriumi (ezomeprazolu) kartą per parą 6 dienas, ceritinibo AUC ir C_{max} rodikliai nevalgius sumažėjo atitinkamai 76 % ir 79 %. Šis vaistinių preparatų sąveikos tyrimas buvo skirtas stebėti protonų siurblio inhibitoriaus įtaką esant blogiausiam scenarijui, tačiau klinikinėje praktikoje protonų siurblio inhibitoriaus poveikis ceritinibo ekspozicijai yra silpnesnis. Specialaus tyrimo, siekiant įvertinti skrandžio rūgštingumą mažinančių vaistinių preparatų poveikį ceritinibo biologiniam prieinamumui esant pusiausvyrinei apykaitai, neatlikta. Atsargiai vartoti kartu su protonų siurblio inhibitoriais, nes gali sumažėti ceritinibo poveikis. Nėra duomenų apie vartojimą kartu su H₂ blokatoriais ar antacidiniais vaistiniais preparatais. Vis dėl to kliniškai reikšmingas biologinis ceritinibo prieinamumas yra galimai mažesnis, nei skiriant kartu su H₂ blokatoriais, jei skiriama 10 valandų prieš arba 2 valandas po ceritinibo dozės vartojimo; o kartu vartojant su antacidiniais vaistiniais preparatais, jei skiriama 2 valandas prieš valgį arba 2 valandas po ceritinibo dozės vartojimo.

Vaistiniai preparatai, kurių koncentracijas plazmoje gali keisti ceritinibo vartojimas

CYP3A ir CYP2C9 substratai

Remiantis *in vitro* atliktų tyrimų duomenimis, ceritinibas konkurenciniu būdu slopina CYP3A substrato midazolamo bei CYP2C9 substrato diklofenako metabolizmą. Taip pat pastebėtas nuo laiko priklausomas CYP3A slopinimas.

In vivo atliktų tyrimų duomenimis nustatyta, kad ceritinibas yra stiprus CYP3A4 inhibitorius ir gali sąveikauti su vaistiniais preparatais, kuriuos metabolizuoja CYP3A fermentas; dėl to gali padidėti pastarųjų vaistinių preparatų koncentracijos serume. Paskyrus vienkartinę midazolamo (jautraus CYP3A substrato) dozę po to, kai pacientai 3 savaites vartojo ceritinibo (po 750 mg per parą nevalgius), midazolamo AUC_{inf} (90 % PI) rodmuo padidėjo 5,4 karto (4,6; 6,3), lyginant su šiuo rodmeniu, nustatytu skiriant vien midazolamo. Turi būti vengiama ceritinibo skirti kartu su substratais, kuriuos daugiausia metabolizuoja CYP3A fermentas, arba su CYP3A substratais, kuriems yra būdingi riboti terapiniai indeksai (pvz., alfuzozinu, amjodaronu, cisapridu, ciklosporinu, dihidroergotaminu, ergotaminu, fentaniliu, pimozidu, kvetiapinu, chinidinu, lovastatinu, simvastatinu, sildenafiliu, midazolamu, triazolamu, takrolimuzu, alfentaniliu ir sirolimuzu), ir, jeigu įmanoma, vartoti alternatyvius vaistinius preparatus, kurie yra mažiau jautrūs CYP3A4 slopinimui. Jeigu vartojimas kartu yra neišvengiamas, turi būti apgalvotas kartu vartojamų vaistinių preparatų, kurie yra CYP3A substratai su ribotais terapiniais indeksais, dozės mažinimas.

In vivo atliktų tyrimų duomenimis nustatyta, kad ceritinibas yra silpnas CYP2C9 inhibitorius. Paskyrus vienkartinę varfarino (CYP2C9 substrato) dozę po to, kai pacientai 3 savaites vartojo ceritinibo (po 750 mg per parą nevalgius), S-varfarino AUC_{inf} (90 % PI) rodmuo padidėjo 54 % (36 %, 75 %), lyginant su šiuo rodmeniu, nustatytu skiriant vien varfarino. Turi būti vengiama ceritinibo skirti kartu su substratais, kuriuos daugiausia metabolizuoja CYP2C9 fermentas, arba kartu su CYP2C9 substratais, kurių yra riboti terapiniai indeksai (pvz., fenitoinu ir varfarinu). Jeigu vartojimas yra neišvengiamas, turi būti apgalvotas kartu vartojamų preparatų, kurie yra CYP2C9 substratai su ribotais terapiniais indeksais, dozės mažinimas. Jeigu vartojimo kartu su varfarinu negalima išvengti, gali būti apgalvotas tarptautinio normalizuoto santykio (TNS) rodmens dažnesnis tyrimas.

CYP2A6 ir CYP2E1 substratai

Remiantis *in vitro* atliktų tyrimų duomenimis, susidarant kliniškai reikšmingoms koncentracijoms ceritinibas taip pat slopina CYP2A6 ir CYP2E1 fermentus. Todėl vartojant ceritinibo gali padidėti kartu vartojamų vaistinių preparatų, kurie daugiausia metabolizuojami šių fermentų, koncentracijos plazmoje. Skiriant kartu su CYP2A6 ir CYP2E1 substratais, reikia laikytis atsargumo priemonių ir atidžiai stebėti dėl NRV pasireiškimo.

Negalima visiškai atmesti rizikos, kad be CYP3A4 bus skatinami ir kiti PXR reguliuojami fermentai. Gali susilpnėti kartu vartojamų geriamųjų kontraceptikų veiksmingumas.

Vaistiniai preparatai, kurie yra pernašos baltymų substratai

Remiantis *in vitro* atliktų tyrimų duomenimis, susidarant kliniškai reikšmingoms koncentracijoms ceritinibas neslopina viršutinės membranos vaistinių preparatų šalinimo pernašos baltymo MRP2, kepenų ląstelių įsiurbimo pernašos baltymų OATP1B1 ar OATP1B3, inkstų organinių anijonų įsiurbimo pernašos baltymų OAT1 ir OAT3 arba organinių katijonų įsiurbimo pernašos baltymų OCT1 ar OCT2. Todėl nesitikima, kad gali pasireikšti klinikinė vaistinių preparatų sąveika dėl su ceritinibu susijusio šių pernašos baltymų substratų slopinimo. Remiantis *in vitro* atliktų tyrimų duomenimis manoma, kad susidarant kliniškai reikšmingoms koncentracijoms ceritinibas slopina žarnų P-gp ir BCRP. Todėl ceritinibas gali didinti kartu vartojamų vaistinių preparatų, kuriuos perneša šie baltymai, koncentracijas plazmoje. Ceritinibo reikia atsargiai skirti kartu su BCRP substratais (pvz., rozuvastatinu, topotekanu, sulfasalazinu) ir su P-gp substratais (digoksinu, dabigatranu, kolchicinu, pravastatinu) bei atidžiai stebėti dėl NRV pasireiškimo.

Farmakodinaminė sąveika

Klinikinių tyrimų metu ceritinibo vartojusiems pacientams pastebėta QT intervalo pailgėjimo atvejų. Todėl ceritinibo reikia atsargiai skirti pacientams, kuriems yra pailgėjęs arba gali pailgėti QT intervalas, įskaitant tuos pacientus, kurie vartoja antiaritminių vaistinių preparatų, pavyzdžiui, I klasės (pvz., chinidino, prokainamido, dizopiramido) ar III klasės (pvz., amjodarono, sotalolio, dofetilido, ibutilido) antiaritminių vaistinių preparatų arba kitų vaistinių preparatų, kurie gali sukelti QT intervalo pailgėjimą, tokių kaip domperidonas, droperidolis, chlorokvinas, halofantrinas, klaritromicinas, haloperidolis, metadonas, cisapridas ir moksifloksacinas. Šių vaistinių preparatų vartojant kartu tikslinga stebėti QT intervalą (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Sąveika su maistu ar gėrimais

Ceritinibo reikia vartoti valgio metu. Biologinis ceritinibo prieinamumas didėja jo vartojant su maistu.

Pacientams, kuriems pasireiškia kita gretutinė medicininė būklė ir kurie negali vartoti ceritinibo valgio metu, alternatyviam ilgalaikiam gydymui ceritinibu galima skirti nevalgius; pastaruoju atveju negalima valgyti mažiausiai dvi valandas iki ir vieną valandą po vaistinio preparato dozės vartojimo. Pacientai neturėtų keisti gydymo režimo tarp vaistinio preparato vartojimo nevalgius ir valgio metu. Dozę būtina tinkamai koreguoti, t. y., pacientams, kuriems skiriama 450 mg arba 300 mg dozė valgio metu, ją reikia didinti iki atitinkamai 750 mg arba 450 mg vartojant nevalgius (žr. 5.2 skyrių), o pacientams, kuriems skiriama 150 mg dozė valgio metu, gydymą reikia nutraukti. Tolesnis dozės koregavimas ir NRV valdymo rekomendacijos pateikiamos 1 lentelėje (žr. 4.2 skyrių). Didžiausia leistina dozė nevalgius yra 750 mg (žr. 5.2 skyrių).

Pacientams reikia nurodyti, kad vengtų vartoti greipfrutų ir greipfrutų sulčių, kadangi jie gali slopinti žarnų sienelėse esantį CYP3A fermentą ir gali didinti biologinį ceritinibo prieinamumą.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingo amžiaus moterys ir kontracepcija

Vaisingo amžiaus moterims reikia patarti naudoti labai veiksmingą kontracepcijos metodą ceritinibo vartojimo metu ir iki 3 mėnesių po vaistinio preparato vartojimo nutraukimo (žr. 4.5 skyrių).

Nėštumas

Duomenų apie ceritinibo vartojimą nėštumo metu nėra arba jų nepakanka.

Nepakanka tyrimų su gyvūnais, kad būtų galima nustatyti toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių).

Ceritinibo nėštumo metu vartoti negalima, nebent moters klinikinė būklė yra tokia, kad ją būtina gydyti ceritinibu.

Žindymas

Nežinoma, ar ceritinibas/metabolitai išsiskiria į motinos pieną. Rizikos naujagimiui ar kūdikiui atmesti negalima.

Atsižvelgiant į žindymo naudą kūdikiui ir gydymo naudą motinai, reikia nuspręsti, ar nutraukti žindymą ar nutraukti/susilaikyti nuo gydymo ceritinibu (žr. 5.3 skyrių).

Vaisingumas

Nežinoma, ar ceritinibas gali sukelti vyrų ir moterų nevaisingumą (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Zykadia gebėjimą vairuoti ar valdyti mechanizmus veikia silpnai. Gydymo metu vairuoti ar valdyti mechanizmus reikia atsargiai, kadangi pacientams gali pasireikšti nuovargis ar sutrikusi rega.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo savybių santrauka

Toliau pateiktos nepageidaujamos reakcijos į vaistinį preparatą (NRV) atspindi 750 mg ceritinibo dozės, vartojamos kartą per parą nevalgius, ekspoziciją 925 pacientams, kuriems buvo nustatytas ALK atžvilgiu teigiamas išplitęs NSLPV, apibendrintų septynių klinikinių tyrimų metu, įskaitant du atsitiktinių imčių, veikliuotu vaistiniu preparatu kontroliuotus, III fazės tyrimus (A2301 bei A2303 tyrimus).

750 mg ceritinibo dozės nevalgius ekspozicijos trukmės mediana buvo 44,9 savaitės (svyravo nuo 0,1 iki 200,1 savaitių).

NRV, kurių pasireiškimo dažnis 750 mg ceritinibo dozę nevalgius vartojusiems pacientams buvo $\geq 10\%$, buvo viduriavimas, pykinimas, vėmimas, nuovargis, pakitę kepenų funkcijos laboratoriniai rodikliai, pilvo skausmas, sumažėjęs apetitas, sumažėjęs kūno svoris, vidurių užkietėjimas, padidėjęs kreatinino kiekis kraujyje, išbėrimas, anemija ir stemplės sutrikimas.

3-4-ojo laipsnių NRV, kurių pasireiškimo dažnis 750 mg ceritinibo dozę nevalgius vartojusiems pacientams buvo $\geq 5\%$, buvo pakitę kepenų funkcijos laboratoriniai rodikliai, nuovargis, vėmimas, hiperglikemija, pykinimas ir viduriavimas.

Dozės optimizavimo tyrimo A2112 (ASCEND-8) duomenimis, pacientams, kuriems buvo nustatytas ALK atžvilgiu teigiamas išplitęs NSLPV ir kuriems anksčiau jau buvo skirtas gydymas arba toks gydymas nebuvo skirtas, bendrasis ceritinibo saugumo savybių pobūdis skiriant rekomenduojamą 450 mg dozę valgio metu (N = 108) buvo panašus kaip ir skiriant 750 mg ceritinibo dozę nevalgius (N = 110), išskyrus rečiau pasireiškiančias nepageidaujamas reakcijas virškinimo traktui; tuo tarpu pusiausvyrinės apykaitos ekspozicijos buvo panašios (žr. 5.1 skyrių ir toliau esantį poskyrį „Nepageidaujamas poveikis virškinimo traktui“).

NRV sąrašas lentelėje

2 lentelėje nurodyta NRV, apie kurias pranešta septynių klinikinių tyrimų metu pacientams skiriant 750 mg ceritinibo dozę nevalgius (N = 925), pasireiškimo dažnio kategorija. Atrinktų NRV virškinimo traktui (viduriavimo, pykinimo ir vėmimo) pasireiškimo dažnis pagrįstas pacientų, kuriems skirtos 450 mg vaistinio preparato dozės kartą per parą valgio metu (N = 108), duomenimis.

NRV išvardytos pagal MedDRA klasifikacijos organų sistemų klases. Kiekvienoje organų sistemų klasėje NRV išvardytos pagal dažnį, pirmiausia nurodant dažniausias reakcijas. Be to, kiekvienai NRV nurodyta atitinkama dažnio kategorija naudojant tokius apibūdinimus (pagal CIOMS III): labai dažnas ($\geq 1/10$); dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$); nedažnas (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$); retas (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$); labai retas ($< 1/10\,000$); dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka.

2 lentelė. Ceritinibo vartojusiems pacientams pasireiškusios NRV

Organų sistemų klasė	Ceritinibas N = 925 %	Dažnio kategorija
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai		
Anemija	15,2	Labai dažnas
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai		
Sumažėjęs apetitas	39,5	Labai dažnas
Hiperglikemija	9,4	Dažnas
Hipofosfatemija	5,3	Dažnas
Akių sutrikimai		
Sutrikusi rega ^a	7,0	Dažnas
Širdies sutrikimai		
Perikarditas ^b	5,8	Dažnas
Bradikardija ^c	2,3	Dažnas
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai		
Pneumonitas ^d	2,1	Dažnas
Virškinimo trakto sutrikimai		
Viduriavimas ^e	59,3	Labai dažnas
Pykinimas ^e	42,6	Labai dažnas
Vėmimas ^e	38,0	Labai dažnas
Pilvo skausmas ^f	46,1	Labai dažnas
Vidurių užkietėjimas	24,0	Labai dažnas
Stemplės sutrikimas ^g	14,1	Labai dažnas
Pankreatitas	0,5	Nedažnas
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai		
Pakitę kepenų funkcijos tyrimų rodikliai ^h	2,2	Dažnas
Hepatotoksinis poveikis ⁱ	1,1	Dažnas
Odos ir poodinio audinio sutrikimai		
Išbėrimas ^j	19,6	Labai dažnas

Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai		
Inkstų nepakankamumas ^k	1,8	Dažnas
Inkstų funkcijos sutrikimas ^l	1,0	Dažnas
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai		
Nuovargis ^m	48,4	Labai dažnas
Tyrimai		
Pakitę kepenų funkcijos laboratoriniai rodikliai ⁿ	60,5	Labai dažnas
Sumažėjęs kūno svoris	27,6	Labai dažnas
Padidėjęs kreatinino kiekis kraujyje	22,1	Labai dažnas
Pailgėjęs QT intervalas elektrokardiogramoje	9,7	Dažnas
Padidėjęs lipazės aktyvumas	4,8	Dažnas
Padidėjęs amilazės aktyvumas	7,0	Dažnas
Įskaitant atvejus, apie kuriuos pranešta naudojant apibendrintus terminus: ^a Sutrikusi rega (regos sutrikimas, neryškus matymas, fotopsija, „skraidančios muselės“ regėjimo lauke, sumažėjęs regos aštrumas, akomodacijos sutrikimas, presbiopija). ^b Perikarditas (skystis perikardo ertmėje, perikarditas). ^c Bradikardija (bradikardija, sinusinė bradikardija). ^d Pneumonitas (intersticinė plaučių liga, pneumonitas). ^e Šių atrinktų NRV virškinimo traktui (viduriavimo, pykinimo ir vėmimo) pasireiškimo dažnis pagrįstas pacientų, kuriems A2112 (ASCEND-8) tyrimo metu buvo skirtos rekomenduojamos 450 mg ceritinibo dozės valgio metu (N = 108), duomenimis (žr. toliau poskyrį „Nepageidaujamas poveikis virškinimo traktui“). ^f Pilvo skausmas (pilvo skausmas, viršutinės pilvo dalies skausmas, diskomforto pojūtis pilve, diskomforto pojūtis epigastriume). ^g Stemplės sutrikimas (dispepsija, gastroezofaginio reflukso liga, disfagija). ^h Pakitę kepenų funkcijos tyrimų rodikliai (pakitusi kepenų funkcija, hiperbilirubinemija). ⁱ Hepatotoksinis poveikis (vaistinių preparatų sukeltas kepenų pažeidimas, cholestazinis hepatitas, kepenų ląstelių pažeidimas, hepatotoksinis poveikis). ^j Išbėrimas (išbėrimas, akneforminis dermatitas, makulopapulinis išbėrimas). ^k Inkstų nepakankamumas (ūminė inkstų pažeida, inkstų nepakankamumas). ^l Inkstų funkcijos sutrikimas (azotemija, inkstų funkcijos sutrikimas). ^m Nuovargis (nuovargis, astenija). ⁿ Pakitę kepenų funkcijos laboratoriniai rodikliai (padidėjęs alanino aminotransferazės aktyvumas, padidėjęs aspartato aminotransferazės aktyvumas, padidėjęs gama-glutamilttransferazės aktyvumas, padidėjusi bilirubino koncentracija kraujyje, padidėjęs transaminazių aktyvumas, padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas, pakitę kepenų funkcijos tyrimų rodikliai, padidėję kepenų funkcijos tyrimų rodmenys, padidėjęs šarminės fosfatazės aktyvumas kraujyje).		

Senyviems pacientams (≥ 65 metų)

Visų septynių klinikinių tyrimų duomenimis, 168 iš 925 pacientų (18,2 %), kuriems buvo skiriama ceritinibo, buvo 65 metų ar vyresni. Šiems pacientams saugumo duomenų pobūdis buvo panašus į šių duomenų pobūdį jaunesniems kaip 65 metų pacientams (žr. 4.2 skyrių). Duomenų apie vaistinio preparato saugumo pobūdį vyresniems kaip 85 metų pacientams nėra.

Hepatotoksinis poveikis

Klinikinių tyrimų metu skiriant ceritinibo, ALT ar AST aktyvumo padidėjimas daugiau kaip 3× VNR kartu su bendrojo bilirubino koncentracijos padidėjimu daugiau kaip 2× VNR, bet be padidėjusio šarminės fosfatazės aktyvumo pasireiškė mažiau kaip 1 % pacientų. 3-iojo ar 4-ojo laipsnių ALT aktyvumo padidėjimo atvejų pastebėta 25 % pacientų, kuriems buvo skiriama ceritinibo. 40,6 % pacientų hepatotoksinio poveikio atvejai buvo valdomi laikinai nutraukus vaistinio preparato vartojimą arba sumažinus vaistinio preparato dozę. Klinikinių ceritinibo tyrimų metu 1 % pacientų reikėjo visam laikui nutraukti vaistinio preparato vartojimą (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Laboratorinius kepenų funkcijos tyrimus (įskaitant ALT, AST aktyvumo ir bendrojo bilirubino koncentracijos) reikia atlikti prieš pradedant skirti gydymą, kas 2 savaites pirmųjų trijų gydymo mėnesių metu ir vėliau kas mėnesį, o pacientams, kuriems nustatoma 2-ojo, 3-iojo ar 4-ojo laipsnių šių rodiklių padidėjimas, tyrimus reikia atlikti dažniau. Pacientų būklę reikia stebėti dėl laboratorinių kepenų funkcijos tyrimų rodmenų pakitimų bei atitinkamai gydyti, kaip rekomenduojama 4.2 ir 4.4 skyriuose.

Nepageidaujamas poveikis virškinimo traktui

Vieni iš dažniausiai pasireiškusių virškinimo trakto sutrikimų buvo pykinimas, viduriavimas ir vėmimas. Dozės optimizavimo tyrimo A2112 (ASCEND-8) duomenimis, pacientams, kuriems buvo nustatytas ALK atžvilgiu teigiamas išplitęs NSLPV ir kuriems anksčiau jau buvo skirtas gydymas arba toks gydymas nebuvo skirtas, vartojant rekomenduojamą 450 mg ceritinibo dozę valgio metu (N = 108) nepageidaujami viduriavimo, pykinimo ir vėmimo reiškiniai daugiausia buvo 1-ojo laipsnio (52,8 % atvejų) ir 2-ojo laipsnio (22,2 %). Po 3-iojo laipsnio viduriavimo ir vėmimo atvejį pasireiškė dviem skirtingiems pacientams (1,9 %). Virškinimo trakto sutrikimai pirmiausia buvo slopinami ar gydomi paskyrus kitų vaistinių preparatų, įskaitant vaistinius preparatus nuo pykinimo ar nuo viduriavimo. Devyniems pacientams (8,3 %) dėl pasireiškusio viduriavimo, pykinimo ar vėmimo prireikė laikinai nutraukti tiriamojo vaistinio preparato vartojimą. Vienam pacientui (0,9 %) reikėjo koreguoti vaistinio preparato dozę. Tiriamosiose grupėse skiriant 450 mg vaistinio preparato dozę valgio metu ir 750 mg dozę nevalgius, nė vienam pacientui nepasireiškė viduriavimas, pykinimas ar vėmimas, dėl kurių būtų reikėję visam laikui nutraukti vaistinio preparato vartojimą. To paties klinikinio tyrimo metu nepageidaujamų poveikių virškinimo traktui pasireiškimo dažnis ir sunkumas buvo mažesni pacientams skiriant 450 mg ceritinibo dozę valgio metu (viduriavimas pasireiškė 59,3 % pacientų, pykinimas – 42,6 %, vėmimas – 38,0 %; 1,9 % atvejų nustatytas 3-ojo laipsnio reiškinys), lyginant su šiais rodikliais skiriant 750 mg dozę nevalgius (viduriavimas pasireiškė 80,0 % pacientų, pykinimas – 60,0 %, vėmimas – 65,5 %; 17,3 % atvejų nustatytas 3-ojo laipsnio reiškinys). Pacientus reikia gydyti, kaip rekomenduojama 4.2 ir 4.4 skyriuose.

QT intervalo pailgėjimas

Ceritinibo vartojusiems pacientams buvo stebėtas QTc intervalo pailgėjimas. Septynių klinikinių tyrimų metu 9,7 % ceritinibo vartojusių pacientų nustatyta QT intervalo pailgėjimo atvejų (visų sunkumo laipsnių), įskaitant pasireiškusių 3-iojo ar 4-ojo laipsnių atvejus 2,1 % pacientų. Pasireiškus QT intervalo pailgėjimui, vaistinio preparato dozę sumažinti ar laikinai nutraukti jo vartojimą reikėjo 2,1 % pacientų, o visam laikui nutraukti jo vartojimą – 0,2 % pacientų.

Ceritinibo nerekomenduojama skirti pacientams, kuriems yra įgimtas ilgo QT intervalo sindromas arba kurie vartoja QTc intervalą galinčių pailginti vaistinių preparatų (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius). Ypatingai atsargiai ceritinibo reikia skirti tiems pacientams, kuriems QTc intervalą ilginančių vaistinių preparatų vartojimo metu yra padidėjusi polimorfinės skilvelių tachikardijos (*torsade de pointes*) pasireiškimo rizika.

Pacientų būklę reikia stebėti dėl QT intervalo pailgėjimo bei atitinkamai gydyti, kaip rekomenduojama 4.2 ir 4.4 skyriuose.

Bradikardija

Septynių klinikinių tyrimų metu bradikardijos ir (arba) sinusinės bradikardijos (mažesnio kaip 60 kartų per minutę širdies susitraukimų dažnio) atvejų (visi jie buvo 1-ojo laipsnio) nustatyta 2,3 % pacientų. Dėl šių atvejų pasireiškimo 0,2 % pacientų reikėjo mažinti ceritinibo dozę arba laikinai nutraukti jo vartojimą. Ceritinibo vartojimo nutraukti visam laikui neprireikė nė vienu iš šių atvejų. Reikia atidžiai įvertinti gretutinių vaistinių preparatų, susijusių su bradikardijos pasireiškimu, vartojimą. Pacientus, kuriems pasireiškia simptominė bradikardija, reikia gydyti, kaip rekomenduojama 4.2 ir 4.4 skyriuose.

Intersticinė plaučių liga ar pneumonitas

Ceritinibo vartojusiems pacientams pastebėta sunkių, gyvybei pavojų ar mirtį lemiančių intersticinės plaučių ligos (IPL) ar pneumonito atvejų. Septynių klinikinių tyrimų metu bet kurio sunkumo laipsnio IPL ar pneumonito atvejų nustatyta 2,1 % pacientų, kuriems buvo skiriama ceritinibo, o 3-iojo ar 4-ojo laipsnių atvejų nustatyta 1,2 % pacientų. Dėl šių reiškinių pasireiškimo vaistinio preparato dozę sumažinti ar laikinai nutraukti jo vartojimą reikėjo 1,1 % pacientų, o visam laikui nutraukti jo vartojimą – 0,9 % pacientų. Reikia stebėti pacientų, kuriems pasireiškia IPL ar pneumonitą rodančių plaučių funkcijos sutrikimo simptomų, būklę. Taip pat reikia atmesti kitas galimas IPL ar pneumonitą sukeliančias priežastis (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Hiperglikemija

Hiperglikemijos (visų sunkumo laipsnių) atvejų nustatyta 9,4 % pacientų, kuriems septynių klinikinių tyrimų metu buvo skirta ceritinibo; 3-iojo ar 4-ojo laipsnių hiperglikemijos atvejų pastebėta 5,4 % pacientų. Dėl šių reiškinių pasireiškimo vaistinio preparato dozę sumažinti ar laikinai nutraukti jo vartojimą reikėjo 1,4 % pacientų, o visam laikui nutraukti jo vartojimą – 0,1 % pacientų.

Hiperglikemijos pasireiškimo rizika buvo didesnė tiems pacientams, kurie sirgo cukriniu diabetu ir (arba) kartu vartojo steroidų. Pacientams reikia nustatyti gliukozės koncentraciją serume nevalgius prieš pradedant gydymą ceritinibu ir periodiškai vėliau, kai kliniškai indikuotina. Prireikus reikia paskirti gliukozės kiekį mažinančių vaistinių preparatų ar optimizuoti jų vartojimą (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Duomenų apie vaistinio preparato perdozavimo atvejus žmonėms neturima. Visais perdozavimo atvejais reikia skirti bendrąsias palaikomojo gydymo priemones.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – antineoplastiniai vaistiniai preparatai, anaplastinės limfomos kinazės (ALK) inhibitoriai, ATC kodas – L01ED02.

Veikimo mechanizmas

Ceritinibas yra per burną vartojamas labai selektyvus ir stiprus ALK inhibitorius. Ceritinibas tiek *in vitro*, tiek *in vivo* slopina ALK autofosforilinimą, ALK skatinamą signalus perduodančių baltymų fosforilinimą ir nuo ALK priklausomų vėžinių ląstelių proliferaciją.

ALK translokacija lemia susidarančių fuzijos baltymų ekspresiją ir dėl to pakitusį ALK signalų perdavimo mechanizmą sergantiesiems NSLPV. Daugeliu NSLPV atvejų EML4 yra ALK translokacijos partneris; dėl to gaminamas EML4-ALK fuzijos baltymas, kuriame ALK proteinų kinazės domenai yra susijungę su EML4N-terminaline dalimi. Nustatyta, kad ceritinibas veikia slopindamas EML4-ALK aktyvumą NSLPV ląstelių kultūroje (H2228), todėl slopinama ląstelių proliferacija *in vitro* bei sumažėja pelėms ir žiurkėms įsodinto iš H2228 linijos ksenotransplantato kilę augliai.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

ALK teigiamu išplitusiu NSLPV sergantys pacientai, kuriems anksčiau nebuvo skirtas gydymas – atsitiktinių imčių III fazės Tyrimas A2301 (ASCEND-4)

Ceritinibo veiksmingumas ir saugumas gydant išplitusiu ALK teigiamu NSLPV sergančius pacientus, kuriems anksčiau nebuvo skirtas sisteminio poveikio gydymas nuo vėžio (įskaitant ALK inhibitorius), išskyrus neoadjuvantinį arba adjuvantinį gydymą, buvo nustatytas atlikus tarptautinį, daugiacentrį, atsitiktinių imčių, atvirąjį, III fazės Tyrimą A2301.

Į tyrimą buvo įtraukti iš viso 376 pacientai, kuriems atsitiktine tvarka santykiu 1:1 (stratifikuojant pagal PSO funkcinės būklės įvertinimą, anksčiau skirtą adjuvantinę ar neoadjuvantinę chemoterapiją bei metastazių galvos smegenyse buvimą ar nebuvimą atrankos metu) buvo paskirta arba ceritinibo (po 750 mg per parą nevalgius), arba chemoterapija (remiantis tyrėjo pasirinkimu – pemetreksedu [500 mg/m²] kartu su cisplatina [75 mg/m²] arba karboplatina [AUC 5-6], skiriant kas 21 dieną). Pacientams, kuriems buvo baigti 4 chemoterapijos ciklai (indukcija) ir nenustatyta ligos progresavimo, vėliau buvo skiriamas palaikomasis gydymas vien pemetreksedu (500 mg/m²) kas 21 dieną. Šimtas aštuoniasdešimt devyni (189) pacientai atsitiktine tvarka buvo priskirti ceritinibo vartojusiųjų grupei, o šimtas aštuoniasdešimt septyni (187) pacientai buvo priskirti chemoterapijos grupei.

Pacientų amžiaus mediana buvo 54 metai (svyravo nuo 22 iki 81 metų); 78,5 % pacientų buvo jaunesni kaip 65 metų. 57,4 % iš visų pacientų buvo moteriškosios lyties. 53,7 % tiriamosios populiacijos buvo baltodžiai, 42,0 % azijiečiai, 1,6 % juodaodžiai ir 2,6 % kitų rasių. Daugeliui pacientų nustatyta adenokarcinoma (96,5 %), taip pat daugelis jų niekada nebuvo rūkę arba rūkė anksčiau (92,0 %). Funkcinė būklė pagal Rytų kooperacinę onkologijos grupę (angl. *Eastern Cooperative Oncology Group – ECOG*) buvo 0/1/2 atitinkamai 37,0 %/56,4 %/6,4 % pacientų, o 32,2 % pacientų tyrimo pradžioje buvo nustatyta metastazių galvos smegenyse. 59,5 % tų pacientų, kuriems tyrimo pradžioje buvo nustatyta metastazių galvos smegenyse, anksčiau nebuvo skirta radioterapija galvos smegenų srityje. Į tyrimą nebuvo įtraukiami pacientai, kuriems nustatyta simptomų sukėlusiu metastazių CNS (centrinėje nervų sistemoje) ir kurių neurologinė būklė buvo nestabili arba kuriems reikėjo didinti steroidų dozes per paskutiniąsias 2 savaites iki atrankos siekiant palengvinti CNS sutrikimo simptomus.

Tyrėjo sprendimu pacientams buvo leidžiama tęsti paskirtą tiriamąjį gydymą net ir nustačius pirminį ligos progresavimą, jeigu pacientui buvo toliau stebima klinikinė nauda. Chemoterapijos grupei atsitiktine tvarka priskirtiems pacientams buvo leidžiama keisti gydymą į ceritinibą, nustačius RECIST apibrėžtus ligos progresavimo kriterijus, kai progresavimą patvirtindavo Koduotas nepriklausomas peržiūros komitetas (KNPK). Šimtui penkiems (105) pacientams iš 145 pacientų (72,4 %), kuriems buvo tęsiamas gydymas chemoterapijos grupėje, vėliau buvo paskirta ALK inhibitoriaus kaip pirmojo priešvėžinio vaistinio preparato. 81 iš šių pacientų buvo paskirta ceritinibo.

Pirminės analizės metu pacientų būklės stebėjimo trukmės mediana buvo 19,7 mėnesio (nuo atsitiktinės atrankos iki duomenų analizės datos).

Tyrimo metu buvo pasiektas pagrindinis jo tikslas ir nustatytas statistiškai reikšmingai pagerėjęs KNPK įvertintas išgyvenimo ligai neprogresuojant (ILNP) rodiklis (žr. 3 lentelę ir 1 pav.). Geresnis ILNP rodiklis ceritinibo vartojusiems pacientams buvo nustatytas ir tyrėjų vertinimu bei įvairiuose pacientų pogrupiuose, įskaitant sudarytuosius pagal amžių, lytį, rasę, rūkymo pobūdį, ECOG funkcinę būklę ir ligos sukeltą naštą.

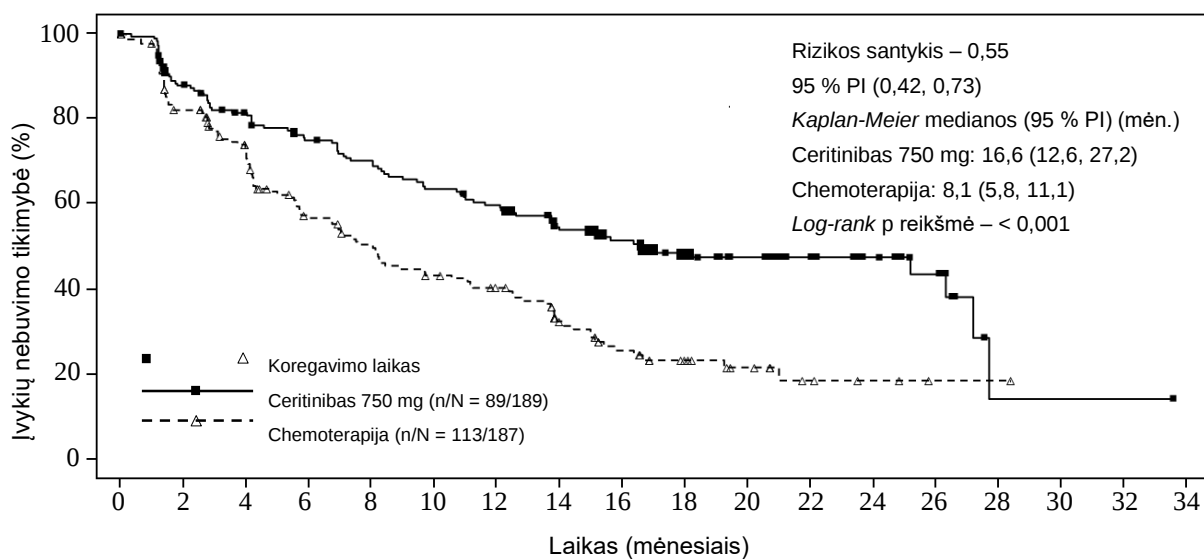
Pirminės analizės metu bendrojo išgyvenimo (BI) duomenys buvo nepakankami, kadangi nustatyti 107 mirties atvejai sudarė maždaug 42,3 % galutinei BI analizei reikiamų įvykių.

Tyrimo A2301 metu gauti veiksmingumo duomenys apibendrinti 3 lentelėje, o ILNP ir BI rodiklių *Kaplan-Meier* kreivės pavaizduotos atitinkamai 1 pav. ir 2 pav.

3 lentelė. ASCEND-4 (Tyrimas A2301) – veiksmingumo rezultatai pacientams, kurie sirgo ALK teigiamu išplitusiu NSLPV ir kuriems anksčiau nebuvo skirtas gydymas (pirminė analizė)

	Ceritinibas (N = 189)	Chemoterapija (N = 187)
Išgyvenimas ligai neprogresuojant (remiantis KNPK vertinimu)		
Atvejų skaičius, n (%)	89 (47,1)	113 (60,4)
Mediana, mėnesiai ^d (95 % PI)	16,6 (12,6, 27,2)	8,1 (5,8, 11,1)
RS (95 % PI) ^a	0,55 (0,42, 0,73)	
p reikšmė ^b	< 0,001	
Bendras išgyvenimas ^c		
Atvejų skaičius, n (%)	48 (25,4)	59 (31,6)
Mediana, mėnesiai ^d (95 % PI)	NĮ (29,3, NĮ)	26,2 (22,8, NĮ)
BI dažnis po 24 mėn. ^d , % (95 % PI)	70,6 (62,2, 77,5)	58,2 (47,6, 67,5)
RS (95 % PI) ^a	0,73 (0,50, 1,08)	
p reikšmė ^b	0,056	
Naviko atsakas (remiantis KNPK vertinimu)		
Bendras atsako dažnis (95 % PI)	72,5 % (65,5, 78,7)	26,7 % (20,5, 33,7)
Atsako trukmė (remiantis KNPK vertinimu)		
Pacientų, kuriems pasiektas atsakas, skaičius	137	50
Mediana, mėnesiai ^d (95 % PI)	23,9 (16,6, NĮ)	11,1 (7,8, 16,4)
Įvykių nebuvimo dažnis po 18 mėn. ^d , % (95 % PI)	59,0 (49,3, 67,4)	30,4 (14,1, 48,6)
RS – rizikos santykis; PI – pasikliautinis intervalas; KNPK – Koduotas nepriklausomas peržiūros komitetas; NĮ – neįvertinamas.		
^a Remiantis Cox proporcline stratifikuota rizikų analize.		
^b Remiantis stratifikuoto <i>log-rank</i> testo rezultatais.		
^c BI analizė nebuvo koreguota, atsižvelgiant į perėjimo iš vienos tiriamosios grupės į kitą sukeliamą poveikį.		
^d Apskaičiuota naudojant <i>Kaplan-Meier</i> metodą.		

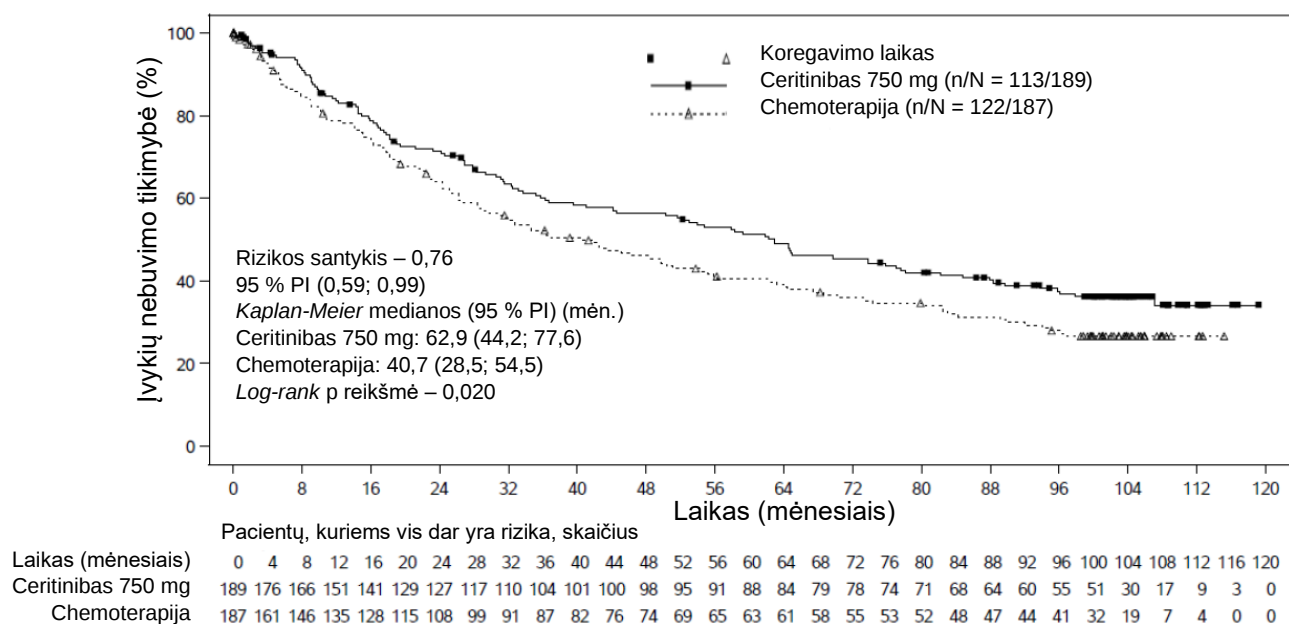
1 pav. ASCEND-4 (Tyrimas A2301) – KNPK įvertinto išgyvenimo ligai neprogresuojant rodiklio *Kaplan-Meier* kreivės (pirminė analizė)



	Pacientų, kuriems vis dar yra rizika, skaičius																	
Laikas (mėnesiai)	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34
Ceritinibas 750 mg	189	155	139	125	116	105	98	76	59	43	32	23	16	11	1	1	1	0
Chemoterapija	187	136	114	82	71	60	53	35	24	16	11	5	3	1	1	0	0	0

Atlikus galutinę BI analizę, nustatyti 113 (59,8 %) pacientų mirties atvejai ceritinibo grupėje ir 122 (65,2 %) pacientų mirties atvejai chemoterapijos grupėje. BI mediana buvo atitinkamai 62,9 mėnesio (95 % PI: 44,2; 77,6) ir 40,7 mėnesio (95 % PI: 28,5; 54,5) ceritinibo ir chemoterapijos grupėse. Statistiškai reikšmingai mažesnė mirties rizika 24 % (RS = 0,76; 95 % PI: 0,59; 0,99; $p = 0,020$) buvo ceritinibo grupėje, lyginant su chemoterapijos grupe. Ankstyvo gydymo keitimo dažnis buvo didelis, 61,5 % chemoterapijos grupės pacientams gydymas buvo pakeistas ceritinibu. Taip pat abiejų grupių pacientams buvo skirtas tolesnis antinavikinis gydymas, įskaitant kitus ALK inhibitorius, kurie turėjo įtakos BI rezultatams.

2 pav. ASCEND-4 (Tyrimas A2301) – bendrojo išgyvenimo rodiklio *Kaplan-Meier* kreivės pagal tiriamąsias grupes (galutinė BI analizė)



Tyrimo A2301 metu 44 pacientams, kuriems tyrimo pradžioje buvo nustatyta išmatuojamų metastazių galvos smegenyse ir kuriems buvo atliktas bent vienas vėlesnis radiologinis galvos smegenų įvertinimas (22 pacientams ceritinibo vartojusiųjų grupėje ir 22 pacientams chemoterapijos grupėje), KNPK neuroradiologas įvertino intrakraninį atsaką, remiantis modifikuotais RECIST 1.1 kriterijais (t. y. buvo vertinama iki 5 galvos smegenų pažeidimų). Bendrojo intrakraninio atsako dažnis (BIAD) buvo didesnis ceritinibo vartojusiųjų grupėje (72,7 %, 95 % PI: 49,8, 89,3), lyginant su chemoterapijos grupe (27,3 %, 95 % PI: 10,7, 50,2).

Remiantis RECIST 1.1 kriterijais KNPK įvertinto ILNP rodiklio mediana buvo ilgesnė ceritinibo vartojusiųjų grupėje, lyginant su chemoterapijos grupe, vertinant abiejuose pacientų pogrupiuose, t. y., ir tiems, kuriems nustatyta metastazių galvos smegenyse, ir tiems pacientams, kuriems metastazių galvos smegenyse nebuvo nustatyta. ILNP rodiklio mediana tiems pacientams, kuriems nustatyta metastazių galvos smegenyse, buvo 10,7 mėnesio (95 % PI: 8,1, 16,4), lyginant su 6,7 mėnesio (95 % PI: 4,1, 10,6), atitinkamai ceritinibo vartojusiųjų ir chemoterapijos grupėse, o RS = 0,70 (95 % PI: 0,44, 1,12). ILNP rodiklio mediana tiems pacientams, kuriems metastazių galvos smegenyse nebuvo nustatyta, buvo 26,3 mėnesio (95 % PI: 15,4, 27,7), lyginant su 8,3 mėnesio (95 % PI: 6,0, 13,7), atitinkamai ceritinibo vartojusiųjų ir chemoterapijos grupėse, o RS = 0,48 (95 % PI: 0,33, 0,69).

ALK teigiamu išplitusiu NSLPV sergantys pacientai, kuriems anksčiau jau buvo skirtas gydymas – atsitiktinių imčių III fazės Tyrimas A2303 (ASCEND-5)

Ceritinibo veiksmingumas ir saugumas gydant ALK teigiamu išplitusiu NSLPV sergančius pacientus, kuriems anksčiau buvo skirtas gydymas krizotinibu, buvo nustatytas atlikus tarptautinį, daugiacentrį, atsitiktinių imčių, atvirąjį, III fazės Tyrimą A2303.

Į analizę buvo įtraukti iš viso 231 paciento, kuris sirgo išplitusiu ALK teigiamu NSLPV ir kuriam anksčiau buvo skirtas gydymas krizotinibu ir chemoterapija (viena ar dvejomis chemoterapijos schemomis, įskaitant chemoterapiją dvejais vaistiniais preparatais, vienas iš kurių buvo platinos vaistinis preparatas), duomenys. Šimtui penkiolikai (115) pacientų atsitiktine tvarka buvo paskirtas ceritinibas, o šimtui šešiolikai (116) pacientų atsitiktine tvarka buvo paskirta chemoterapija (arba pemetreksedo, arba docetakselio). Septyniolika (73) pacientams buvo skiriama docetakselio, o 40 pacientų – pemetreksedo. Į ceritinibo vartojusiųjų grupę buvo įtraukta 115 pacientų, kuriems skirtos 750 mg dozės kartą per parą nevalgius. Pacientų amžiaus mediana buvo 54,0 metų (svyravo nuo 28 iki 84 metų); 77,1 % pacientų buvo jaunesni kaip 65 metų. 55,8 % iš visų pacientų buvo moteriškosios lyties. 64,5 % tiriamosios populiacijos buvo baltodžiai, 29,4 % azijiečiai, 0,4 % juodaodžiai ir 2,6 % kitų rasių. Daugeliui pacientų nustatyta adenokarcinoma (97,0 %), taip pat daugelis jų niekada nebuvo rūkę arba rūkė anksčiau (96,1 %). Funkcinė būklė pagal ECOG buvo 0/1/2 atitinkamai 46,3 %/47,6 %/6,1 % pacientų, o 58,0 % pacientų tyrimo pradžioje buvo nustatyta metastazių galvos smegenyse. Visiems pacientams anksčiau buvo skirtas gydymas krizotinibu. Visiems pacientams, išskyrus vieną, išplitusiai ligai gydyti anksčiau buvo skirta chemoterapija (įskaitant chemoterapiją dvejais vaistiniais preparatais, vienas iš kurių buvo platinos vaistinis preparatas); 11,3 % ceritinibo vartojusiųjų grupės pacientų ir 12,1 % chemoterapijos grupės pacientų dėl išplitusios ligos anksčiau buvo gydyti dvejomis chemoterapijos schemomis.

Tyrėjo sprendimu pacientams buvo leidžiama tęsti paskirtą tiriamąjį gydymą net ir nustačius pirminį ligos progresavimą, jeigu pacientui buvo toliau stebima klinikinė nauda. Chemoterapijos grupei atsitiktine tvarka priskirtiems pacientams vėliau buvo leidžiama keisti gydymą į ceritinibą, nustačius RECIST apibrėžtus ligos progresavimo kriterijus, kai progresavimą patvirtindavo KNPK.

Pacientų būklės stebėjimo trukmės mediana buvo 16,5 mėnesio (nuo atsitiktinės atrankos iki duomenų analizės datos) pirminės analizės metu.

Tyrimo metu buvo pasiektas pagrindinis jo tikslas ir nustatytas statistškai reikšmingai pagerėjęs KNPK įvertintas ILNP rodiklis, kai buvo apskaičiuota 51 % sumažėjusi rizika ceritinibo vartojusiųjų grupėje, lyginant su chemoterapijos grupe (žr. 4 lentelę ir 3 pav.). Geresnis ILNP rodiklis ceritinibo vartojusiems pacientams buvo nuosekliai nustatytas ir įvairiuose pacientų pogrupiuose, įskaitant sudarytuosius pagal amžių, lytį, rasę, rūkymo pobūdį, ECOG funkcinę būklę, metastazių galvos smegenyse buvimą ir ankstesnį atsaką vartojant krizotinibo. Geresnis ILNP rodiklis taip pat buvo patvirtintas ir vietinių tyrėjų vertinimu, bei analizuojant Bendrojo atsako dažnio (BAD) ir Kontroliuojamos ligos dažnio (KLD) rodiklius.

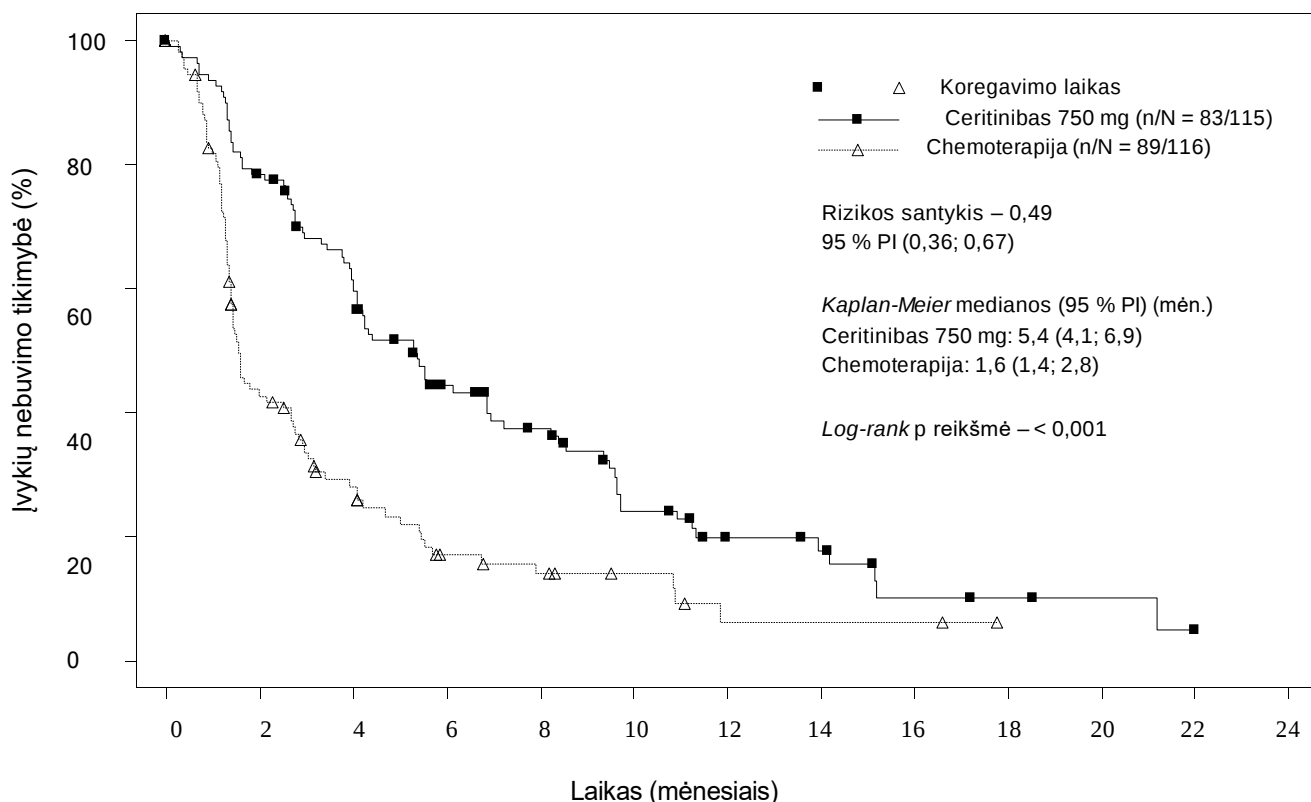
Pirminės analizės metu BI duomenys buvo nepakankami, kadangi nustatyta 48 (41,7 %) įvykiai ceritinibo vartojusiųjų grupėje bei 50 (43,1 %) įvykių chemoterapijos grupėje, kurie sudarė maždaug 50 % galutinei BI analizei reikiamų įvykių. Be to, nutraukus tiriamojo gydymo skyrimą 81 chemoterapijos grupės pacientui (69,8 %) vėliau buvo paskirta ceritinibo kaip pirmojo priešvėžinio vaistinio preparato.

Tyrimo A2303 metu gauti veiksmingumo duomenys apibendrinti 4 lentelėje, o ILNP ir BI rodiklių *Kaplan-Meier* kreivės pavaizduotos atitinkamai 3 pav. ir 4 pav.

4 lentelė. ASCEND-5 (Tyrimas A2303) – veiksmingumo rezultatai pacientams, kurie sirgo ALK teigiamu metastazavusiu ar išplitusiu NSLPV ir kuriems anksčiau jau buvo skirtas gydymas (pirminė analizė)

	Ceritinibas (N = 115)	Chemoterapija (N = 116)
Stebėjimo trukmė		16,5
Mediana (mėnesiai) (min – max)		(2,8 – 30,9)
Išgyvenimas ligai neprogresuojant (remiantis KNPK vertinimu)		
Atvejų skaičius, n (%)	83 (72,2 %)	89 (76,7 %)
Mediana, mėnesiai (95 % PI)	5,4 (4,1, 6,9)	1,6 (1,4, 2,8)
RS (95 % PI) ^a		0,49 (0,36, 0,67)
p reikšmė ^b		< 0,001
Bendras išgyvenimas ^c		
Atvejų skaičius, n (%)	48 (41,7 %)	50 (43,1 %)
Mediana, mėnesiai (95 % PI)	18,1 (13,4, 23,9)	20,1 (11,9, 25,1)
RS (95 % PI) ^a		1,00 (0,67, 1,49)
p reikšmė ^b		0,496
Naviko atsakas (remiantis KNPK vertinimu)		
Objektyvaus atsako dažnis (95 % PI)	39,1 % (30,2, 48,7)	6,9 % (3,0, 13,1)
Atsako trukmė		
Pacientų, kuriems pasiektas atsakas, skaičius	45	8
Mediana, mėnesiai ^d (95 % PI)	6,9 (5,4, 8,9)	8,3 (3,5, NĮ)
Apskaičiuotoji įvykių nebuvimo tikimybė po 9 mėnesių ^d (95 % PI)	31,5 % (16,7 %, 47,3 %)	45,7 % (6,9 %, 79,5 %)
RS – rizikos santykis; PI – pasikliautinis intervalas; KNPK – Koduotas nepriklausomas peržiūros komitetas; NĮ – neįvertinamas.		
^a Remiantis Cox proporcine stratifikuota rizikų analize.		
^b Remiantis stratifikuoto <i>log-rank</i> testo rezultatais.		
^c BI analizė nebuvo koreguota, atsižvelgiant į galimą klaidinantį perėjimo iš vienos tiriamosios grupės į kitą sukeliamą poveikį.		
^d Apskaičiuota naudojant <i>Kaplan-Meier</i> metodą.		

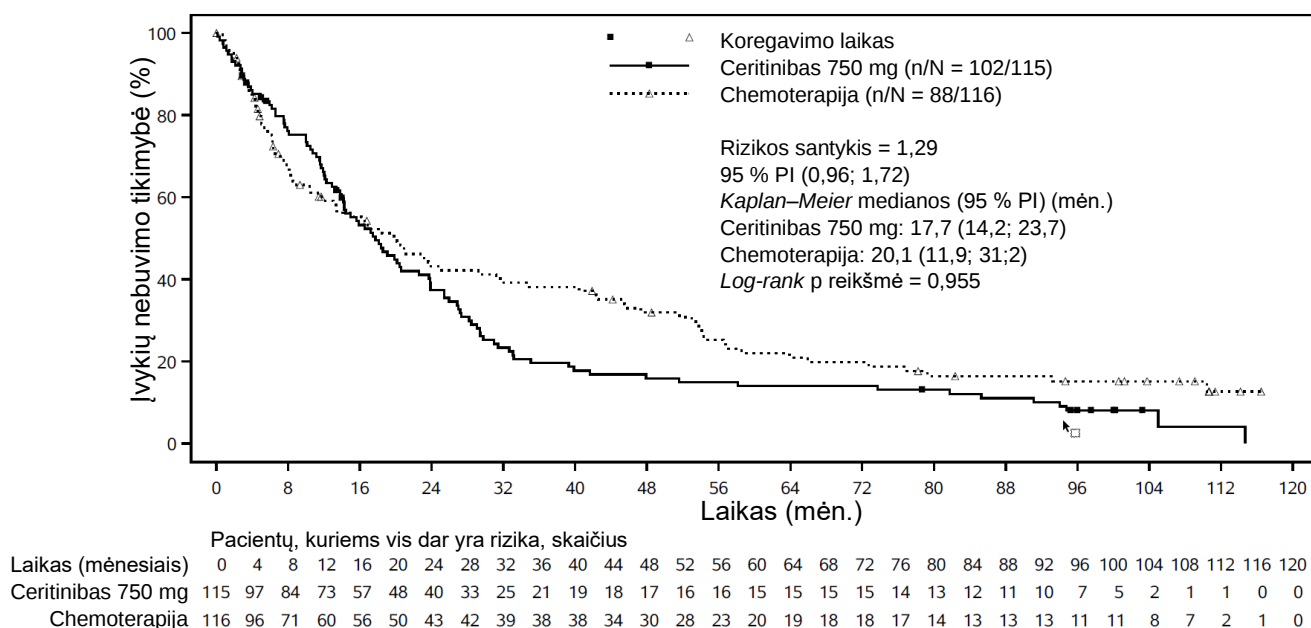
3 pav. ASCEND-5 (Tyrimas A2303) – KNPK įvertinto išgyvenimo ligai neprogresuojant rodiklio Kaplan-Meier kreivės (pirminė analizė)



Laikas (mėnesiais)	Pacientų, kuriems vis dar yra rizika, skaičius												
	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24
Ceritinibas 750 mg	115	87	68	40	31	18	12	9	4	3	2	1	0
Chemoterapija	116	45	26	12	9	6	2	2	2	0	0	0	0

Atlikus galutinę BI analizę, kai vidutinė stebėjimo mediana buvo 110 mėnesių, nustatyti 102 (88,7 %) pacientų mirties atvejai ceritinibo grupėje ir 88 (75,9 %) pacientų mirties atvejai chemoterapijos grupėje. BI mediana buvo atitinkamai 17,7 mėnesio (95 % PI: 14,2, 23,7) ir 20,1 mėnesio (95 % PI: 11,9, 31,2) ceritinibo ir chemoterapijos grupėse. Statistiškai reikšmingo BI skirtumo tarp dviejų gydymo grupių nepastebėta (RS = 1,29; 95 % PI: 0,96, 1,72; p = 0,955). Ankstyvo gydymo keitimo dažnis buvo didelis: 88 (76 %) chemoterapijos grupės pacientams gydymas buvo pakeistas ceritinibu. Taip pat abiejų grupių pacientams buvo skirtas tolesnis antinavikinis gydymas, įskaitant kitus ALK inhibitorius. Be to, pakeisti ir tolesni gydymai buvo pagrindinis klaidinantis veiksnys, kuris galėjo sumažinti bet kokią galimą BI skirtumą tarp gydymo grupių.

4 pav. ASCEND-5 (Tyrimas A2303) – bendrojo išgyvenimo rodiklio *Kaplan-Meier* kreivės pagal tiriamąsias grupes (galutinė BI analizė)



Tyrimo A2303 metu 133 pacientams, kuriems tyrimo pradžioje buvo nustatyta metastazių galvos smegenyse (66 pacientams ceritinibo vartojusiųjų grupėje ir 67 pacientams chemoterapijos grupėje), KNPK neuroradiologas įvertino intrakraninį atsaką, remiantis modifikuotais RECIST 1.1 kriterijais (t. y. buvo vertinama iki 5 galvos smegenų pažeidimų). BIAD pacientams, kuriems tyrimo pradžioje buvo nustatyta išmatuojamų pažeidimų galvos smegenyse ir kuriems buvo atliktas bent vienas vėlesnis radiologinis galvos smegenų įvertinimas, buvo didesnis ceritinibo vartojusiųjų grupėje (35,3 %, 95 % PI: 14,2, 61,7), lyginant su chemoterapijos grupe (5,0 %, 95 % PI: 0,1, 24,9). Remiantis RECIST 1.1 kriterijais KNPK įvertinto ILNP rodiklio mediana buvo ilgesnė ceritinibo vartojusiųjų grupėje, lyginant su chemoterapijos grupe, vertinant abiejuose pacientų pogrupiuose, t. y., ir tiems, kuriems nustatyta metastazių galvos smegenyse, ir tiems pacientams, kuriems metastazių galvos smegenyse nebuvo nustatyta. ILNP rodiklio mediana tiems pacientams, kuriems nustatyta metastazių galvos smegenyse, buvo 4,4 mėnesio (95 % PI: 3,4, 6,2), lyginant su 1,5 mėnesio (95 % PI: 1,3, 1,8), atitinkamai ceritinibo vartojusiųjų ir chemoterapijos grupėse, o RS = 0,54 (95 % PI: 0,36, 0,80). ILNP rodiklio mediana tiems pacientams, kuriems metastazių galvos smegenyse nebuvo nustatyta, buvo 8,3 mėnesio (95 % PI: 4,1, 14,0), lyginant su 2,8 mėnesio (95 % PI: 1,4, 4,1), atitinkamai ceritinibo vartojusiųjų ir chemoterapijos grupėse, o RS = 0,41 (95 % PI: 0,24, 0,69).

Dozės optimizavimo tyrimas A2112 (ASCEND-8)

450 mg ceritinibo dozės, vartojamos valgio metu, veiksmingumas buvo įvertintas atlikus daugiacentrį, atvirąjį dozės optimizavimo tyrimą A2112 (ASCEND-8). Į šį tyrimą atsitiktine tvarka buvo įtrauktas iš viso 147 pacientas; pacientams buvo nustatytas ALK atžvilgiu teigiamas vietiškai išplitęs arba metastazavęs NSLPV ir jiems anksčiau nebuvo skirtas joks gydymas. Pacientams atsitiktine tvarka buvo skiriamos 450 mg ceritinibo dozės kartą per parą valgio metu (N = 73) arba 750 mg ceritinibo dozės kartą per parą nevalgius (N = 74). Svarbiausioji antrinė veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo remiantis RECIST 1.1 kriterijais KNPK įvertintas BAD rodiklis.

Tiriamosios populiacijos ypatybės pacientams, kuriems nustatytas ALK atžvilgiu teigiamas vietiškai išplitęs arba metastazavęs NSLPV ir kuriems anksčiau nebuvo skirtas joks gydymas abiejose tiriamosiose grupėse, skiriant 450 mg valgio metu (N = 73) ir 750 mg nevalgius (N = 74) buvo atitinkamai tokios: vidutinis amžius – 54,3 ir 51,3 metai, jaunesni kaip 65 metų (78,1 % ir 83,8 %), moterys (56,2 % ir 47,3 %), baltaodžiai (49,3 % ir 54,1 %), azijiečiai (39,7 % ir 35,1 %), niekada nerūkę ar tik anksčiau rūkę asmenys (90,4 % ir 95,9 %), PSO funkcinės būklės įvertinimas 0 ar 1 balu (91,7 % ir 91,9 %), adenokarcinoma būdinga histologinė struktūra (98,6 % ir 93,2 %) ir metastazės galvos smegenyse (32,9 % ir 28,4 %).

ASCEND-8 tyrimo veiksmingumo rezultatai apibendrinti toliau pateiktoje 5 lentelėje.

5 lentelė. ASCEND-8 (A2112) tyrimas – KNPK įvertinti veiksmingumo rezultatai pacientams, kuriems nustatytas ALK atžvilgiu teigiamas vietiškai išplitęs arba metastazavęs NSLPV ir kuriems anksčiau nebuvo skirtas joks gydymas

Veiksmingumo rodiklis	Ceritinibo 450 mg valgio metu (N = 73)	Ceritinibo 750 mg nevalgius (N = 74)
Bendrasis atsako dažnis (BAD: VA + DA), n (%) (95 % PI) ^a	57 (78,1) (66,9, 86,9)	56 (75,7) (64,3, 84,9)

PI – pasikliautinis intervalas.
Visiškas atsakas (VA), dalinis atsakas (DA) buvo patvirtinti pakartotinai įvertinus praėjus ne mažiau kaip 4 savaitėms nuo tada, kai pirmą kartą buvo nustatyti atsako kriterijai.
Bendrasis atsako dažnis buvo nustatytas remiantis KNPK įvertinimu pagal RECIST 1.1 kriterijus.
^a Tikslusis dvinaris 95 % pasikliautinis intervalas.

Vienos šakos tyrimai X2101 ir A2201

Ceritinibo poveikis gydant ALK teigiamu NSLPV sergančius pacientus, kuriems anksčiau jau buvo skirtas gydymas ALK inhibitoriumi, buvo tirtas atlikus du tarptautinius, daugiacentrius, atvirus, vienos šakos, I/II fazės tyrimus (Tyrimą X2101 ir Tyrimą A2201).

Tyrimo X2101 metu iš viso 246 pacientams, kuriems nustatytas ALK teigiamas NSLPV, buvo skirtas gydymas 750 mg ceritinibo doze kartą per parą nevalgius: 163 pacientams iš jų anksčiau buvo skirtas gydymas ALK inhibitoriumi, o 83 pacientams pastarasis gydymas anksčiau skirtas nebuvo. Tarp 163 pacientų, kuriems nustatytas ALK teigiamas NSLPV ir kuriems anksčiau buvo skirtas gydymas ALK inhibitoriumi, jų amžiaus mediana buvo 52 metai (svyravo nuo 24 iki 80 metų); 86,5 % buvo jaunesni kaip 65 metų, o 54 % pacientų buvo moteriškosios lyties. Dauguma šių pacientų buvo baltodžiai (66,3 %) ar azijiečiai (28,8 %). 93,3 % pacientų nustatyta adenokarcinoma, o 96,9 % jų niekada nebuvo rūkę arba buvo rūkę anksčiau. Visi šie pacientai iki įtraukimo į tyrimą buvo gydyti bent viena gydymo schema, o 84,0 % pacientų buvo skirtos dvi ar daugiau gydymo schemų.

Į Tyrimą A2201 buvo įtraukta 140 pacientų, kuriems anksčiau buvo skirtas gydymas 1-3 eilių citotoksine chemoterapija, o vėliau gydymas krizotinibu, bei kuriems liga progresavo nepaisant skiriamo krizotinibo. Pacientų amžiaus mediana buvo 51 metai (svyravo nuo 29 iki 80 metų); 87,1 % pacientų buvo jaunesni kaip 65 metų, o 50,0 % pacientų buvo moteriškosios lyties. Dauguma pacientų buvo baltodžiai (60,0 %) ar azijiečiai (37,9 %). 92,1 % pacientų nustatyta adenokarcinoma.

Svarbiausi abiejų tyrimų veiksmingumo duomenys apibendrinti 6 lentelėje. Pateikti Tyrimo A2201 galutiniai bendrojo išgyvenimo (BI) duomenys. Tyrimo X2101 BI rezultatų analizės duomenų dar buvo nepakankamai.

6 lentelė. ALK teigiamas išplitęs NSLPV – Tyrimų X2101 ir A2201 veiksmingumo rezultatų apžvalga

	Tyrimas X2101 ceritinibas 750 mg N = 163	Tyrimas A2201 ceritinibas 750 mg N = 140
Stebėjimo trukmė	10,2	14,1
Mediana (mėn.) (min – max)	(0,1 – 24,1)	(0,1 – 35,5)
Bendrojo atsako dažnis		
Tyrėjo vertinimu (95 % PI)	56,4 % (48,5, 64,2)	40,7 % (32,5, 49,3)
KNPK vertinimu (95 % PI)	46,0 % (38,2, 54,0)	35,7 % (27,8, 44,2)
Atsako trukmė*		
Tyrėjo vertinimu (mėn., 95 % PI)	8,3 (6,8, 9,7)	10,6 (7,4, 14,7)
KNPK vertinimu (mėn., 95 % PI)	8,8 (6,0, 13,1)	12,9 (9,3, 18,4)
Išgyvenimas ligai neprogresuojant		
Tyrėjo vertinimu (mėn., 95 % PI)	6,9 (5,6, 8,7)	5,8 (5,4, 7,6)
KNPK vertinimu (mėn., 95 % PI)	7,0 (5,7, 8,7)	7,4 (5,6, 10,9)
Bendras išgyvenimas (mėn., 95 % PI)	16,7 (14,8, NĮ)	15,6 (13,6, 24,2)
NĮ – neįvertinamas.		
Tyrimas X2101: atsakai įvertinti naudojant RECIST 1.0 kriterijus.		
Tyrimas A2201: atsakai įvertinti naudojant RECIST 1.1 kriterijus.		
*Įskaitant tik pacientus, kuriems patvirtintas VA, DA.		

Tyrimų X2101 ir A2201 duomenimis, metastazių galvos smegenyse nustatyta, atitinkamai, 60,1 % ir 71,4 % pacientų. KNPK įvertinti BAD, AT ir ILNP rodikliai pacientams, kuriems prieš pradedant tyrimus nustatyta metastazių galvos smegenyse, atitiko bendrojoje šių tyrimų populiacijoje nustatytus minėtus rodiklius.

Ne adenokarcinomai būdingi histologiniai pokyčiai

Informacijos apie vaistinio preparato poveikį ALK teigiamu NSLPV sergantiems pacientams, kuriems nustatyti ne adenokarcinomai būdingi histologiniai pokyčiai, yra nedaug.

Senyviems pacientams

Senyviems pacientams veiksmingumo duomenys yra riboti. Neturima vaistinio preparato veiksmingumo duomenų vyresniems kaip 85 metų pacientams.

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti ceritinibo tyrimų su visais plaučių karcinoma (smulkialąsteline ir nesmulkialąsteline karcinoma) sergančių vaikų populiacijos pogrupiais duomenis (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Pacientams pavartojus vienkartinę vaistinio preparato dozę per burną, didžiausia ceritinibo koncentracija plazmoje ($C_{\max}$) susidaro maždaug po 4-6 valandų. Apskaičiuota, kad per burną suvartoto vaistinio preparato absorbcija yra $\geq 25\%$, remiantis metabolito procentine dalimi išmatose. Absoliutus biologinis ceritinibo prieinamumas nenustatytas.

Sisteminė ceritinibo ekspozicija padidėjo vartojant kartu su maistu. Ceritinibo AUC_{inf} reikšmės buvo maždaug 58 % ir 73 % didesnės ($C_{\max}$ reikšmės apytiksliai 43 % ir 41 % didesnės), kai sveikiems tiriamiesiems asmenims buvo skiriama vienkartinė 500 mg ceritinibo dozė, atitinkamai, su nedaug riebalų turinčiu maistu (turinčiu maždaug 330 kilokalorijų ir 9 gramus riebalų) ir daug riebalų turinčiu maistu (turinčiu maždaug 1 000 kilokalorijų ir 58 gramų riebalų), lyginant su šiais rodikliais, nustatytais vaistinio preparato vartojant nevalgius.

Dozės optimizavimo tyrimo A2112 (ASCEND-8) metu pacientams lyginant valgio metu (turinčio maždaug 100-500 kilokalorijų ir 1,5-15 gramų riebalų) vartojamos 450 mg ar 600 mg ceritinibo paros dozės ir nevalgius vartojamos 750 mg paros dozės (ši dozė ir vaistinio preparato skyrimo nevalgius sąlygos buvo anksčiau registruotos) poveikį, nusistovėjus pusiausvyrinei apykaitai nebuvo nustatyta kliniškai reikšmingo sisteminės ceritinibo ekspozicijos skirtumo tarp 450 mg valgio metu vartojamos dozės ($N = 36$) ir nevalgius vartojamos 750 mg dozės ($N = 31$), kai buvo tik nedaug padidėję pusiausvyrinės apykaitos rodikliai: AUC (90 % PI) rodiklis padidėjo 4 % (-13 %, 24 %), o $C_{\max}$ (90 % PI) rodiklis padidėjo 3 % (-14 %, 22 %). Priešingai, valgio metu skiriant 600 mg dozę ($N = 30$) pusiausvyrinės apykaitos AUC (90 % PI) ir $C_{\max}$ (90 % PI) rodikliai padidėjo, atitinkamai, 24 % (3 %, 49 %) ir 25 % (4 %, 49 %), lyginant su šiais rodikliais, nustatytais nevalgius vartojant 750 mg dozę. Didžiausia rekomenduojama ceritinibo dozė yra 450 mg, kuri turi būti vartojama per burną valgio metu kartą per parą (žr. 4.2 skyrių).

Pacientams paskyrus vienkartinę ceritinibo dozę per burną, ceritinibo ekspozicija plazmoje, vertinant $C_{\max}$ ir AUC_{last} reikšmes, didėjo proporcingai dozei nuo 50 mg iki 750 mg dozių ribose (vartojant nevalgius). Priešingai nei skiriant vienkartinę dozę, nustatyta, kad kasdien paskyrus kartotines dozes koncentracijos prieš dozės vartojimą ($C_{\min}$) reikšmės didėjo labiau nei būtų proporcinga dozei.

Pasiskirstymas

Ceritinibo jungimosi su žmogaus plazmos baltymais rodiklis *in vitro* yra maždaug 97 % ir tai nepriklauso nuo susidarančios koncentracijos nuo 50 ng/ml iki 10 000 ng/ml ribose. Ceritinibas taip pat šiek tiek labiau pasiskirsto raudonosiose kraujo ląstelėse nei plazmoje, o vidutinis *in vitro* pasiskirstymo kraujyje ir plazmoje santykis yra 1,35. *In vitro* tyrimų duomenys rodo, kad ceritinibas yra P-glikoproteino (P-gp) substratas, tačiau nėra krūties vėžio atsparumo baltymo (angl. *breast cancer resistance protein* – *BCRP*) ar daugialypio atsparumo baltymo 2 (angl. *multi-resistance protein 2* – *MRP2*) substratas. Nustatyta, kad *in vitro* menama pasyvi ceritinibo skvarba yra nedidelė.

Tyrimų su žiurkėmis metu nustatyta, kad ceritinibas praeina nepažeistą kraujo ir smegenų barjerą, o ekspozicijos smegenyse ir kraujyje (AUC_{inf}) santykis yra maždaug 15 %. Duomenų apie ekspozicijos smegenyse ir kraujyje santykį žmonių organizme nėra.

Biotransformacija

In vitro tyrimai rodo, kad CYP3A yra svarbiausias fermentas, dalyvaujantis ceritinibo metaboliniame klirensu.

Per burną nevalgius pavartojus vienkartinę 750 mg radioaktyviuoju izotopu žymėto ceritinibo dozę, ceritinibas buvo pagrindinis žmogaus plazmoje cirkuliuojantis komponentas. Plazmoje nustatyta iš viso 11 metabolitų, tačiau jų koncentracijos buvo nedidelės, o kiekvieno metabolito vidutinė įtaka radioaktyvumo AUC buvo $\leq 2,3$ %. Sveikiems savanoriams asmenims nustatyti svarbiausi biotransformacijos mechanizmai yra mono-oksigenacija, O-dealkilinimas ir N-formililimas. Antriniai biotransformacijos mechanizmai, kuriuose dalyvauja pirminės biotransformacijos produktai, yra gliukuronidizavimas ir dehidrogenizavimas. Taip pat pastebėtas tiolo grupės prijungimas prie O-dealkilinto ceritinibo.

Eliminacija

Per burną nevalgius pavartojus vienkartinę ceritinibo dozę, menamo galutinio ceritinibo pusinės eliminacijos periodo plazmoje ($T_{1/2}$) geometrinis vidurkis svyravo nuo 31 valandos iki 41 valandos pacientams, kuriems buvo skirta nuo 400 mg iki 750 mg dozė. Kasdien skiriant kartotines ceritinibo dozes per burną, pusiausvyrinė apykaita nusistovi apytiksliai po 15 dienų ir vėliau išlieka stabili, o po 3 savačių trukmės vaistinio preparato vartojimo kasdien akumuliacijos santykio geometrinis vidurkis buvo 6,2. Menamo ceritinibo klirensu (CL/F) geometrinis vidurkis buvo mažesnis nusistovėjus pusiausvyrinei apykaitai vartojant po 750 mg dozę kasdien (33,2 litrų per val.) nei pavartojus per burną vienkartinę 750 mg dozę (88,5 litrų per val.), o tai rodo, kad ceritinibui būdinga nelinijinė farmakokinetika laiko atžvilgiu.

Pagrindinis ceritinibo ir jo metabolitų ekskrecijos būdas yra su išmatomis. Išmatose aptinkamas nepakitęs ceritinibas vidutiniškai atitinka 68 % per burną suvartotos dozės. Tik 1,3 % per burną skirtos dozės aptinkama šlapime.

Ypatingos populiacijos

Sutrikusi kepenų funkcija

Kepenų funkcijos sutrikimo įtaka vienkartinės ceritinibo dozės (750 mg nevalgius) farmakokinetikai buvo tirta asmenims, kuriems buvo nesunkus (A klasės pagal *Child-Pugh*; N = 8), vidutinio sunkumo (B klasės pagal *Child-Pugh*; N = 7) arba sunkus (C klasės pagal *Child-Pugh*; N = 7) kepenų funkcijos sutrikimas, bei 8 sveikiems tiriamiesiems asmenims, kurių kepenų funkcija buvo normali. Geometrinis ceritinibo AUC_{inf} (neprisijungusio vaistinio preparato AUC_{inf}) rodiklių vidurkis pacientams, kuriems buvo nesunkus ar vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, buvo padidėjęs, atitinkamai, 18 % (35 %) ir 2 % (22 %), lyginant su šiais rodikliais asmenims, kurių kepenų funkcija buvo normali.

Geometrinis ceritinibo AUC_{inf} (neprisijungusio vaistinio preparato AUC_{inf}) rodiklių vidurkis pacientams, kuriems buvo sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, buvo padidėjęs 66 % (108 %), lyginant su šiais rodikliais asmenims, kurių kepenų funkcija buvo normali (žr. 4.2 skyrių). Specialių pusiausvyrinės apykaitos farmakokinetikos tyrimų pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi, neatlikta.

Sutrikusi inkstų funkcija

Specialių farmakokinetikos tyrimų pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, neatlikta. Remiantis turimais duomenimis, ceritinibo eliminacija pro inkstus yra nereikšminga (1,3 % vienkartinės per burną vartotos dozės).

Remiantis populiacijos farmakokinetikos duomenų analize ir įvertinus 345 pacientų, kuriems buvo nesunkus inkstų funkcijos sutrikimas (KrKl nuo 60 iki < 90 ml/min.), 82 pacientų, kuriems buvo vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas (KrKl nuo 30 iki < 60 ml/min.), bei 546 pacientų, kurių inkstų funkcija buvo normali (KrKl $\geq$ 90 ml/min.), duomenis nustatyta, kad ceritinibo ekspozicija buvo panaši tiek pacientams, kuriems buvo nesunkus ar vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, tiek tiems asmenims, kurių inkstų funkcija buvo normali, o tai rodo, kad pacientams, kuriems yra nesunkus ar vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, dozės koreguoti nereikia. Pacientai, kuriems buvo sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (KrKl < 30 ml/min.), nebuvo įtraukiami į ceritinibo klinikinius tyrimus (žr. 4.2 skyrių).

Amžiaus, lyties ir rasės įtaka

Populiacijos farmakokinetikos duomenų analizė rodo, kad amžius, lytis ir rasė neturi kliniškai reikšmingos įtakos ceritinibo ekspozicijai.

Širdies elektrofiziologija

Ceritinibo įtaka QT intervalo pailgėjimui buvo tirta septynių ceritinibo klinikinių tyrimų metu. Eilė EKG buvo registruota po vienkartinės dozės vartojimo bei nusistovėjus pusiausvyrinei apykaitai ir vertintas ceritinibo poveikis QT intervalui 925 pacientams, kurie vartojo 750 mg ceritinibo dozes kartą per parą nevalgius. Kategorinių užribinių EKG duomenų analizės metu 12 pacientų (1,3 %) naujai nustatytas QTc intervalo pailgėjimas > 500 ms. 58 pacientams (6,3 %) pastebėtas QTc intervalo pailgėjimas > 60 ms nuo pradinių reikšmių. Atlikus Tyrimo A2301 metu surinktų QTc intervalo duomenų, gautų nusistovėjus vidutinei pusiausvyrinei koncentracijai, centralizuotą tendencijų analizę buvo nustatyta, kad viršutinė dvikrypčio 90 % PI QTc intervalo pailgėjimo nuo pradinių reikšmių riba buvo 15,3 ms skiriant 750 mg ceritinibo dozę nevalgius. Farmakokinetikos analizė rodo, kad ceritinibas sukelia nuo koncentracijos priklausomą QTc intervalo pailgėjimą (žr. 4.4 skyrių).

5.3 Iiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Farmakologinio saugumo tyrimai rodo, kad nesitikima ceritinibo įtakos gyvybinėms kvėpavimo ir centrinės nervų sistemos funkcijoms. *In vitro* atliktų tyrimų duomenys rodo, kad ceritinibo slopinamojo poveikio hERG kalio kanalams IC₅₀ rodiklis yra 0,4 mikromolių. Su beždžionėmis atlikto *in vivo* telemetrijos tyrimo duomenys rodo, kad paskyrus didžiausią ceritinibo dozę 1 iš 4 gyvūnų vidutiniškai pailgėjo QT intervalas. EKG tyrimai beždžionėms rodo, kad ceritinibo skiriant 4 savaites ar 13 savaičių QT intervalo pailgėjimo ar EKG pakitimų nenustatyta.

Mikrobranduolių testas TK6 ląstelių linijoje buvo teigiamas. Kituose *in vitro* ir *in vivo* atliktuose genotoksiškumo tyrimuose nepastebėta jokių ceritinibo mutageninio ar klastogeninio poveikio požymių. Todėl genotoksinio poveikio rizikos žmonėms nesitikima.

Kancerogeninio ceritinibo poveikio tyrimų neatlikta.

Toksinio poveikio reprodukcijai tyrimų (t. y., poveikio embrionų ir vaisių vystymuisi tyrimai) vaikingoms žiurkių ir triušių patelėms duomenimis, ceritinibo skiriant organogenezės laikotarpiu fetotoksinio poveikio ar teratogeninio poveikio nenustatyta; tačiau ekspozicija patelių plazmoje buvo mažesnė nei stebėtoji ekspozicija skiriant rekomenduojamą dozę žmonėms. Formalių iiklinikinių galimo ceritinibo poveikio vaisingumui tyrimų neatlikta.

Pagrindinis su ceritinibo skyrimu žiurkėms ir beždžionėms susijęs toksinis poveikis buvo ekstrahepatinių tulžies latakų uždegimas ir su tuo susijęs padidėjęs neutrofilų skaičius periferiniame kraujyje. Skiriant didesnes dozes, mišrių ląstelių ar neutrofilų sukeltas ekstrahepatinių tulžies latakų uždegimas išplito į kasą ir (arba) dvylikapirštę žarną. Abiejų rūšių gyvūnams pastebėtas toksinis poveikis virškinimo traktui, kuriam buvo būdingas kūno svorio mažėjimas, sumažėjęs maisto ėdimas, vėmimas (beždžionėms), viduriavimas, ir, skiriant dideles dozes, histopatologiniai pokyčiai, įskaitant erozijas, gleivinių uždegimą bei putotus makrofagus dvylikapirštės žarnos liaukose ir pogleiviniame sluoksnyje. Abiejų rūšių gyvūnams taip pat buvo pažeistos kepenys, kai susidariusios ekspozicijos buvo maždaug lygios klinikinėms ekspozicijoms žmogui, susidarančioms skiriant rekomenduojamą dozę, ir pasireiškė kaip minimaliai padidėjęs kepenų transaminazių aktyvumas keliems gyvūnams bei intrahepatinių tulžies latakų epitelio vakuolizacija. Žiurkių plaučiuose nustatyta putotų makrofagų alveolėse (patvirtinta fosfolipidozė), tačiau šių pakitimų nenustatyta beždžionėms, o abiejų rūšių gyvūnams limfmazgiuose rasta makrofagų agregatų. Nustatyta, kad vaistinio preparato poveikis organams taikiniams yra iš dalies ar visiškai grįžtamas.

Nustatytas poveikis tiek žiurkių skydliaukei (nedaug padidėjo tirotropinio hormono aktyvumas ir trijodtironino bei tiroksino T3/T4 koncentracijos be mikroskopinių audinio pokyčių), tiek beždžionių skydliaukei (4 savaitių trukmės tyrimo metu nustatytas sumažėjęs koloidinių pūslelių kiekis patinams bei 13 savaitių trukmės tyrimo metu vienai didelei vaistinio preparato dozę vartojusiai beždžionei nustatyti difuzinė folikulinių ląstelių hiperplazija ir padidėjęs tirotropinio hormono aktyvumas). Kadangi šie ikiklinikinių tyrimų metu nustatyti poveikiai buvo neryškūs, kintami ir nepastovūs, ryšys tarp ceritinibo vartojimo bei gyvūnų skydliaukės pokyčių lieka neaiškus.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Kapsulės turinys

Mikrokristalinė celiuliozė

Mažai pakeista hidroksipropilceliuliozė

Karboksimetilkrakmolo A natrio druska

Magnio stearatas

Bevandenis koloidinis silicio dioksidas

Kapsulės dangalas

Želatina

Indigotinas (E132)

Titano dioksidas (E171)

Spausdinimo rašalas

Šelakas (balintas, be vaško) 45 %

Juodasis geležies oksidas (E172)

Propilenglikolis

Amonio hidroksidas 28 %

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtinai.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

PVC/PCTFE (polivinilchlorido/polichlorotrifluoroetileno) - aliuminio folijos lizdinės plokštelės, kuriose yra po 10 kietųjų kapsulių.

Pakuotės, kuriose yra 40, 90 arba 150 (3 pakuotės po 50) kietųjų kapsulių.

PVC/PE/PVDC (polivinilchlorido/polietileno/polivinilideno chloride) - aliuminio folijos lizdinės plokštelės, kuriose yra po 10 kietųjų kapsulių.

Pakuotės, kuriose yra 90 arba 150 (3 pakuotės po 50) kietųjų kapsulių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2015 m. gegužės 6 d.
Paskutinio perregistravimo data 2022 m. vasario 16 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu/>

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Zykadia 150 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 150 mg ceritinibo (*ceritinibum*).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė (tabletė)

Šviesiai mėlynos spalvos, apvali, abipus išgaubta plėvele dengta tabletė su nuožulniais kraštais ir be vagelės, kurios vienoje pusėje įspausta „NVR“, o kitoje pusėje įspausta „ZY1“. Tabletė yra maždaug 9,1 mm skersmens.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Zykadia monoterapija skirta pirmaeiliam suaugusiųjų, sergančių teigiamu anaplatinės limfomos kinazės (ALK) atžvilgiu išplitusiu nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu (NSLPV), gydymui.

Zykadia monoterapija skirta suaugusiųjų, sergančių teigiamu anaplatinės limfomos kinazės (ALK) atžvilgiu išplitusiu nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu (NSLPV), kai anksčiau jau buvo skirtas gydymas krizotinibu, gydymui.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą ceritinibu turi pradėti ir prižiūrėti gydytojas, turintis vaistinių preparatų nuo vėžio skyrimo patirties.

ALK tyrimas

Atrenkant ALK teigiamu NSLPV sergančius pacientus būtina atlikti tikslus ir patvirtintus ALK nustatymo mėginius (žr. 5.1 skyrių).

ALK teigiamo NSLPV diagnozę reikia nustatyti prieš pradedant skirti gydymą ceritinibu. ALK nustatymo mėginiai turi būti atlikti laboratorijose, turinčiose patirties naudoti specifinę technologiją.

Dozavimas

Rekomenduojama ceritinibo dozė yra 450 mg, ši dozė vartojama per burną valgio metu kartą per parą kasdien tuo pačiu metu.

Didžiausia rekomenduojama dozė valgio metu yra 450 mg, ši dozė vartojama per burną kartą per parą. Gydymą reikia tęsti tol, kol stebima klinikinė nauda.

Praleidus dozę, pacientas turi ją išgerti, nebent iki kitos dozės vartojimo liko mažiau kaip 12 valandų.

Jeigu gydymo kurso metu pacientui pasireiškia vėmimas, pacientas neturėtų vartoti papildomos dozės, o turi tęsti gydymą vartodamas kitą numatytą dozę.

Ceritinibo vartojimą reikia nutraukti tiems pacientams, kurie netoleruoja 150 mg paros dozės, vartojamos valgio metu.

Dozės koregavimas dėl pasireiškusių nepageidaujamų reakcijų

Atsižvelgiant į individualų saugumą ir toleravimą, gali tekti laikinai nutraukti vaistinio preparato vartojimą ir (arba) sumažinti ceritinibo dozę. Jeigu dozę reikia mažinti dėl pasireiškusių 1 lentelėje nenurodytos nepageidaujamos reakcijos į vaistinį preparatą (NRV), tai reikia daryti dozę mažinant po 150 mg per parą. Reikia apsvarstyti būtinybę anksti nustatyti NRV ir jas gydyti įprastomis palaikomosiomis priemonėmis.

Tarp pacientų, kuriems skirtas gydymas 450 mg ceritinibo doze valgio metu, 24,1 % pacientų pasireiškė nepageidaujamas reiškinys, dėl kurio bent kartą reikėjo mažinti vaistinio preparato dozę, o 55,6 % pacientų pasireiškė nepageidaujamas reiškinys, dėl kurio bent kartą reikėjo laikinai nutraukti vaistinio preparato vartojimą. Laikotarpio iki pirmojo dozės sumažinimo dėl bet kurios priežasties mediana buvo 9,7 savaitės.

1 lentelėje apibendrintos laikino vaistinio preparato vartojimo nutraukimo, dozės mažinimo ar gydymo ceritinibu nutraukimo visam laikui rekomendacijos pasireiškus tam tikroms NRV.

2 lentelė. Ceritinibo dozės koregavimas ir NRV valdymo rekomendacijos

Kriterijai	Ceritinibo dozavimas
Stiprūs ar netoleruojami pykinimas, vėmimas ar viduriavimas, pasireiškiantys nepaisant skiriamo optimalaus gydymo nuo pykinimo ar viduriavimo	Laikinais nutraukti ceritinibo vartojimą, kol būklė pagerės, tuomet atnaujinti vaistinio preparato vartojimą sumažinus dozę 150 mg.
Alanino aminotransferazės (ALT) ar aspartato aminotransferazės (AST) aktyvumo padidėjimas > 5 kartų virš viršutinės normos ribos (VNR) kartu su bendrojo bilirubino koncentracija ≤ 2 kartus virš VNR	Laikinais nutraukti ceritinibo vartojimą, kol ALT ar AST aktyvumas atsistatys iki pradinio lygmens arba iki ≤ 3 kartų virš VNR, tuomet atnaujinti vaistinio preparato vartojimą sumažinus dozę 150 mg.
ALT ar AST aktyvumo padidėjimas > 3 kartų virš VNR kartu su bendrojo bilirubino koncentracijos padidėjimu > 2 kartus virš VNR (nesant cholestazės ar hemolizės)	Visam laikui nutraukti ceritinibą.
Bet kurio sunkumo laipsnio su gydymu susiję intersticinė plaučių liga (IPL) ar pneumonitas	Visam laikui nutraukti ceritinibą.
Pagal širdies susitraukimų dažnį koreguotas QT intervalas (QTc) > 500 ms bent 2 skirtingose elektrokardiogramose (EKG)	Laikinais nutraukti ceritinibo vartojimą, kol atsistatys iki pradinių reikšmių ar kol QTc intervalas bus ≤ 480 ms, ištirti ir prireikus koreguoti elektrolitų kiekius, tuomet atnaujinti vaistinio preparato vartojimą sumažinus dozę 150 mg.
QTc intervalas > 500 ms ar > 60 ms pokytis nuo pradinių reikšmių ir pasireiškę <i>torsade de pointes</i> ar polimorfinė skilvelių tachikardija arba sunkios aritmijos požymiai ar simptomai	Visam laikui nutraukti ceritinibą.

Bradikardija ^a (simptominė, gali būti sunki ir mediciniškai reikšminga, gali reikėti medicininių intervencijų)	Laikina nutraukti ceritinibo vartojimą, kol atsistatys iki asimptominės (≤ 1 laipsnio) bradikardijos arba iki širdies susitraukimų dažnio 60 kartų per minutę ar dažnesnio. Įvertinti kartu vartojamus vaistinius preparatus, kurie sukelia bradikardiją, taip pat vaistinius preparatus nuo hipertenzijos. Jeigu nustatomas įtakos turintis kartu vartojamas vaistinis preparatas ir jo vartojimas nutraukiamas ar koreguojama jo dozė, reikia atnaujinti ankstesnės ceritinibo dozės vartojimą, kai būklė pagerės iki asimptominės bradikardijos arba iki širdies susitraukimų dažnio 60 kartų per minutę ar dažnesnio. Jeigu nenustatoma kito įtakos turinčio kartu vartojamo vaistinio preparato arba jeigu jo vartojimas nenutraukiamas ar nekoreguojama jo dozė, reikia atnaujinti ceritinibo vartojimą sumažinus dozę 150 mg, kai būklė pagerės iki asimptominės bradikardijos arba iki širdies susitraukimų dažnio 60 kartų per minutę ar dažnesnio.
Bradikardija ^a (lemianti pavojų gyvybei kai gali reikėti skubių intervencijų)	Visam laikui nutraukti ceritinibo vartojimą, jeigu nenustatoma įtakos turinčio kartu vartojamo vaistinio preparato. Jeigu nustatomas įtakos turintis kartu vartojamas vaistinis preparatas ir jo vartojimas nutraukiamas ar koreguojama jo dozė, reikia atnaujinti ceritinibo vartojimą sumažinus dozę 150 mg, kai būklė pagerės iki asimptominės bradikardijos arba iki širdies susitraukimų dažnio 60 kartų per minutę ar dažnesnio, bei dažnai stebėti paciento būklę^b.
Pastovi hiperglikemija, didesnė nei 250 mg/dl, nepaisant skiriamo optimalaus gliukozės kiekį mažinančio gydymo	Laikina nutraukti ceritinibo vartojimą, kol hiperglikemija bus tinkamai kontroliuojama, tuomet atnaujinti ceritinibo vartojimą sumažinus dozę 150 mg. Jeigu paskyrus optimalų gydymą tinkamos gliukozės koncentracijos kontrolės pasiekti negalima, reikia visam laikui nutraukti ceritinibo vartojimą.
Lipazės ir amilazės kiekis ≥ 3	Laikina nutraukti ceritinibo vartojimą, kol lipazės ir amilazės kiekis taps ≤ 1, tuomet vėl pradėti gydymą sumažinus dozę 150 mg.
^a	Širdies susitraukimų dažnis mažesnis kaip 60 kartų per minutę.
^b	Visam laikui nutraukti gydymą pasireiškus pakartotinai.

Stiprūs CYP3A inhibitoriai

Reikia vengti kartu skirti stiprių CYP3A inhibitorių (žr. 4.5 skyrių). Jeigu stipraus CYP3A inhibitoriaus vartojimo kartu išvengti negalima, ceritinibo dozė reikia sumažinti maždaug trečdaliu (dozė nebuvo kliniškai patvirtinta), suapvalinant iki artimiausios 150 mg stiprumo tabletėmis pasiekiamos dozės. Dėl galimų saugumo ypatumų pacientų būklę reikia atidžiai stebėti.

Jeigu stipraus CYP3A inhibitoriaus būtina kartu vartoti ilgai ir pacientas gerai toleruoja sumažintą dozę, siekiant išvengti galimo nepakankamo gydomojo poveikio šią dozę galima vėl didinti bei atidžiai stebėti paciento būklę dėl galimų saugumo ypatumų.

Nutraukus stipraus CYP3A inhibitoriaus vartojimą, reikia vėl paskirti ankstesnę Zykadia dozę, kuri buvo skirta prieš pradedant vartoti stipraus CYP3A inhibitoriaus.

CYP3A substratai

Kai ceritinibo skiriama kartu su kitais vaistiniais preparatais, būtina atsižvelgti į pastarųjų vaistinių preparatų charakteristikų santraukose (PCS) pateikiamas rekomendacijas dėl vartojimo kartu su CYP3A4 inhibitoriais.

Reikia vengti ceritinibo skirti kartu su substratais, kuriuos daugiausia metabolizuoja CYP3A fermentas, arba su CYP3A substratais, kuriems būdingi riboti terapiniai indeksai (pvz., alfuzozinu, amjodaronu, cisapridu, ciklosporinu, dihidroergotaminu, ergotaminu, fentaniliu, pimozidu, kvetiapinu, chinidinu, lovastatinu, simvastatinu, sildenafiliu, midazolamu, triazolamu, takrolimuzu, alfentaniliu ir sirolimuzu), ir, jeigu įmanoma, turi būti vartojami alternatyvūs vaistiniai preparatai, kurie yra mažiau jautrūs CYP3A4 slopinimui. Jeigu minėtų substratų vartojimas yra neišvengiamas, turi būti apgalvotas kartu vartojamų vaistinių preparatų, kurie yra CYP3A substratai su ribotais terapiniais indeksais, dozės mažinimas.

Ypatingos populiacijos

Sutrikusi inkstų funkcija

Specialių farmakokinetikos tyrimų pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, neatlikta. Tačiau remiantis turimais duomenimis, ceritinibo eliminacija pro inkstus yra nereikšminga. Todėl pacientams, kuriems yra nesunkus ar vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, dozės koreguoti nereikia. Pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, reikia laikytis atsargumo priemonių, kadangi ceritinibo skyrimo patirties šiai populiacijai nėra (žr. 5.2 skyrių).

Sutrikusi kepenų funkcija

Remiantis turimais duomenimis, ceritinibas daugiausia šalinamas pro kepenis. Ypatingai atsargiai reikia skirti pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas ir dozę reikia mažinti maždaug trečdaliu, suapvalinant iki artimiausios 150 mg stiprumo tabletėmis pasiekiamos dozės (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius). Pacientams, kuriems yra nesunkus ar vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, vaistinio preparato dozės koreguoti nereikia.

Senyviems pacientams (≥ 65 metų)

Riboti duomenys apie ceritinibo saugumą ir veiksmingumą 65 metų ir vyresniems pacientams nerodo, kad senyviems pacientams reikėtų koreguoti dozę (žr. 5.2 skyrių). Neturima duomenų apie vaistinio preparato vartojimą vyresniems kaip 85 metų pacientams.

Vaikų populiacija

Ceritinibo saugumas ir veiksmingumas vaikams ir paaugliams iki 18 metų neištirti. Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

Ceritinibas skirtas vartoti per burną. Tabletes reikia vartoti kartą per parą valgio metu kasdien tuo pačiu metu. Siekiant tinkamos vaistinio preparato ekspozicijos svarbu, kad ceritinibas būtų vartojamas valgio metu. Tai gali būti lengvas užkandis ar pagrindinis valgymas (žr. 5.2 skyrių). Tabletes reikia nuryti nepažeistas užgeriant vandeniu, jų negalima kramtyti ar smulkinti.

Pacientams, kuriems pasireiškia kita gretutinė medicininė būklė ir kurie negali vartoti ceritinibo valgio metu, nurodymus žr. 4.5 skyriuje.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Hepatotoksinis poveikis

Hepatotoksinio poveikio atvejų pasireiškė 1,1 % pacientų, kuriems buvo skiriama ceritinibo klinikinių tyrimų metu. 3-iojo ar 4-ojo laipsnių ALT aktyvumo padidėjimo atvejų pastebėta 25 % pacientų. Dauguma šių atvejų buvo valdomi laikinai nutraukus vaistinio preparato vartojimą ir (arba) sumažinus vaistinio preparato dozę. Keliais atvejais reikėjo visam laikui nutraukti gydymą.

Pacientų būklę reikėtų stebėti atliekant laboratorinius kepenų funkcijos tyrimus (įskaitant ALT, AST ir bendrojo bilirubino koncentracijas) prieš pradedant skirti gydymą, kas 2 savaites pirmųjų trijų gydymo mėnesių metu ir vėliau kas mėnesį. Pacientams, kuriems padidėja transaminazių aktyvumas, reikia dažniau tirti kepenų transaminazių aktyvumą ir bendrojo bilirubino koncentraciją, kai kliniškai indukuotina (žr. 4.2 ir 4.8 skyrius). Reikia laikytis ypatingų atsargumo priemonių ir dozę koreguoti gydant pacientus, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (žr. 4.2 skyrių). Ribota šių pacientų gydymo patirtis parodė, kad 2 iš 10 tokių pacientų, kurie vartojo vienkartinės 750 mg ceritinibo dozes nevalgius, pablogėjo gretutinės būklės (hepatinė encefalopatija) (žr. 4.2, 4.8 ir 5.2 skyrius). Pasireiškusių hepatinės encefalopatijos atvejus galėjo pasunkinti ir kiti veiksniai, ne tik skiriamas tiriamasis vaistinis preparatas, tačiau priežastinio ryšio tarp vaistinio preparato vartojimo ir šių reiškinių pasireiškimo visiškai atmesti negalima. Pacientams, kuriems yra nesunkus ar vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, vaistinio preparato dozės koreguoti nereikia (žr. 4.2 ir 4.8 skyrius).

Intersticinė plaučių liga ar pneumonitas

Pacientams, kuriems buvo skiriama ceritinibo klinikinių tyrimų metu, pastebėta sunkių, gyvybei pavojų ar mirtį lemiančių IPL ar pneumonito atvejų. Nutraukus gydymą daugeliu iš šių sunkių ar gyvybei pavojingų atvejų būklė pagerėjo ar atsistatė.

Reikia stebėti pacientus, ar jiems nepasireiškia IPL ar pneumonitą rodančių plaučių funkcijos sutrikimo simptomų. Pacientams, kuriems diagnozuojami su gydymu susiję bet kurio sunkumo laipsnio IPL ar pneumonito atvejai, reikia atmesti kitas galimas šios ligos priežastis ir visam laikui nutraukti ceritinibo vartojimą (žr. 4.2 ir 4.8 skyrius).

QT intervalo pailgėjimas

Klinikinių tyrimų metu ceritinibo vartojusiems pacientams buvo stebėtas QTc intervalo pailgėjimas (žr. 4.8 ir 5.2 skyrius), dėl kurio gali padidėti skilvelių tachiaritmijų (pvz., *torsade de pointes*) ar staigios mirties rizika.

Reikėtų vengti ceritinibo skirti pacientams, kuriems yra įgimtas ilgo QT intervalo sindromas. Prieš pradedant gydymą reikia apsvarstyti galimą gydymo ceritinibu naudą bei riziką, kai pacientams prieš paskiriant vaistinio preparato jau yra bradikardija (mažesnis kaip 60 kartų per minutę širdies susitraukimų dažnis), kai pacientams buvo anksčiau nustatytas ar yra polinkis pasireikšti pailgėjusiam QTc intervalui, kai pacientai vartoja antiaritminių vaistinių preparatų ar kitokių QT intervalą galinčių pailginti vaistinių preparatų bei kai pacientams nustatyta tiesiogiai susijusių širdies ligų ir (arba) elektrolitų sutrikimų. Šiems pacientams rekomenduojama reguliariai registruoti EKG bei tirti elektrolitų (pvz., kalio) koncentraciją. Jeigu pasireiškia vėmimas, viduriavimas, dehidracija ar sutrikusi inkstų funkcija, reikia koreguoti elektrolitų kiekį, kai kliniškai indukuotina. Gydymą ceritinibu reikia visam laikui nutraukti tiems pacientams, kuriems nustatomas QTc intervalas > 500 ms ar > 60 ms pokytis nuo pradinių reikšmių ir pasireiškę *torsade de pointes* ar polimorfinę skilvelių tachikardiją arba sunkios aritmijos požymiai ar simptomai. Ceritinibo vartojimą reikia laikinai nutraukti tiems pacientams, kuriems nustatomas QTc intervalas > 500 ms bent dvejose skirtingose EKG, kol atsistatys iki pradinių reikšmių ar kol QTc intervalas bus ≤ 480 ms, tuomet atnaujinti vaistinio preparato vartojimą sumažinus dozę 150 mg (žr. 4.2, 4.8 ir 5.2 skyrius).

Bradikardija

Simptomų nesukėlusios bradikardijos (mažesnio kaip 60 kartų per minutę širdies susitraukimų dažnio) atvejų pastebėta 21 iš 925 (2,3 %) pacientų, kurie vartojo ceritinibo klinikinių tyrimų metu.

Reikia kiek įmanoma vengti vartoti ceritinibo kartu su kitais bradikardiją sukeliančiais vaistiniais preparatais (pvz., beta adrenoblokatoriais, ne dihidropiridinių grupės kalcio kanalų blokatoriais, klonidinu ir digoksinu). Reikia reguliariai stebėti širdies susitraukimų dažnį ir kraujospūdį. Pasireiškus simptominei bradikardijai, kuri nekelia pavojaus gyvybei, ceritinibo vartojimą reikia laikinai nutraukti, kol atsistatys iki asimptominės bradikardijos arba iki širdies susitraukimų dažnio 60 kartų per minutę ar dažnesnio, taip pat reikia įvertinti kartu vartojamus vaistinius preparatus ir prireikus koreguoti ceritinibo dozę. Pasireiškus pavojų gyvybei lemiančiai bradikardijai, gydymą ceritinibu reikia visam laikui nutraukti, jeigu nenustatoma kito įtakos turinčio kartu vartojamo vaistinio preparato; tačiau jeigu bradikardija susijusi su kitu šį reiškinį ar hipotenziją sukeliančiu kartu vartojamu vaistiniu preparatu, ceritinibo vartojimą reikia laikinai nutraukti, kol atsistatys iki asimptominės bradikardijos arba iki širdies susitraukimų dažnio 60 kartų per minutę ar dažnesnio. Jeigu kartu vartojamo vaistinio preparato dozę galima koreguoti ar jo vartojimą nutraukti, reikia atnaujinti ceritinibo vartojimą sumažinus dozę 150 mg, kai būklė pagerės iki asimptominės bradikardijos arba iki širdies susitraukimų dažnio 60 kartų per minutę ar dažnesnio, bei dažnai stebėti paciento būklę (žr. 4.2 ir 4.8 skyrius).

Nepageidaujamas poveikis virškinimo traktui

Dozės optimizavimo tyrimo metu 76,9 % iš 108 pacientų, kurie vartojo rekomenduojamą 450 mg ceritinibo dozę valgio metu, pasireiškė viduriavimas, pykinimas ar vėmimas. Daugiausia tai buvo 1-ojo laipsnio (52,8 %) ir 2-ojo laipsnio (22,2 %) reiškiniai. Dviems pacientams (1,9 %) pasireiškė po vieną 3-iojo laipsnio reiškinį (atitinkamai viduriavimas ir vėmimas). Devyniems pacientams (8,3 %) dėl pasireiškusio viduriavimo, pykinimo ar vėmimo prireikė laikinai nutraukti tiriamojo vaistinio preparato vartojimą. Vienam pacientui (0,9 %) dėl pasireiškusio vėmimo reikėjo koreguoti vaistinio preparato dozę. To paties klinikinio tyrimo metu, nepageidaujamų virškinimo trakto sutrikimų pasireiškimo dažnis ir sunkumas buvo didesni tiems pacientams, kurie vartojo 750 mg ceritinibo dozę nevalgius (viduriavimas pasireiškė 80,0 % atvejų, pykinimas – 60,0 %, vėmimas – 65,5 %; 17,3 % pacientų pasireiškė 3-ojo laipsnio reiškinys), lyginant su tais, kuriems buvo skirta 450 mg vaistinio preparato dozė valgio metu (viduriavimas pasireiškė 59,3 % atvejų, pykinimas – 42,6 %, vėmimas – 38,0 %; 1,9 % pacientų pasireiškė 3-ojo laipsnio reiškinys).

Dozės optimizavimo tyrimo metu tiriamosiose grupėse skirint 450 mg vaistinio preparato dozę valgio metu ir 750 mg dozę nevalgius, nė vienas pacientas dėl pasireiškusio viduriavimo, pykinimo ar vėmimo neprireikė visam laikui nutraukti ceritinibo vartojimo (žr. 4.8 skyrių).

Pacientų būklę reikia stebėti ir juos gydyti naudojant įprastas medicinines priemones, įskaitant vaistinius preparatus nuo viduriavimo ar nuo pykinimo arba skysčių atstatymą, kai kliniškai indikuotina. Prireikus reikia svarstyti laikino vaistinio preparato vartojimo nutraukimo ir dozės mažinimo galimybę (žr. 4.2 ir 4.8 skyrius). Jeigu pavartojus vaistinio preparato pasireiškia vėmimas, pacientui nereikia gerti papildomos dozės, jis turi vartoti kitą dozę įprastu laiku.

Hiperglikemija

Hiperglikemijos (visų sunkumo laipsnių) atvejų nustatyta mažiau kaip 10 % pacientų, kuriems klinikinių tyrimų metu buvo skirta ceritinibo; 3-4-ojo laipsnių hiperglikemijos atvejų pastebėta 5,4 % pacientų. Hiperglikemijos pasireiškimo rizika buvo didesnė tiems pacientams, kurie sirgo cukriniu diabetu ir (arba) kartu vartojo steroidų.

Pacientams reikia nustatyti gliukozės koncentraciją plazmoje nevalgius prieš pradėdant gydymą ceritinibu ir periodiškai vėliau, kai kliniškai indikuotina. Prireikus reikia paskirti gliukozės kiekį mažinančių vaistinių preparatų ar optimizuoti jų vartojimą (žr. 4.2 ir 4.8 skyrius).

Lipazės ir (ar) amilazės kiekio padidėjimas

Klinikinių tyrimų metu pacientams, gydomiems ceritinibu, pasireiškė lipazės ir (ar) amilazės kiekio padidėjimas. Pacientai turi būti stebimi dėl lipazės ir amilazės kiekio padidėjimo prieš pradėdant gydymą ceritinibu ir periodiškai gydymo metu, atsižvelgiant į klinikinius nurodymus (žr. 4.2 ir 4.8 skyrius). Gauta pranešimų apie pankreatito atvejus ceritinibu gydytiems pacientams (žr. 4.8 skyrių).

Sudėtyje yra natrio

Šio vaistinio preparato kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Vaistiniai preparatai, kurie gali didinti ceritinibo koncentracijas plazmoje

Stiprūs CYP3A inhibitoriai

Sveikiems savanoriams asmenims nevalgius paskyrus vienkartinę 450 mg ceritinibo dozę kartu su stipriu CYP3A/P-gp inhibitoriumi ketokonazolu (po 200 mg du kartus per parą 14 dienų), ceritinibo AUC_{inf} ir C_{max} rodikliai padidėjo, atitinkamai, 2,9 karto ir 1,2 karto, lyginant su šiais rodikliais, kai buvo skiriama vien ceritinibo. Modeliuojant sąlygas numanomas ceritinibo AUC rodiklis, mažesnes vaistinio preparato dozes skiriant kartu su ketokonazolu (po 200 mg du kartus per parą 14 dienų) ir nusistovėjus pusiausvyrinei apykaitai, būtų panašus į pusiausvyrinės apykaitos AUC rodiklį skiriant vien ceritinibo. Gydymo ceritinibu metu reikia vengti kartu skirti stiprių CYP3A inhibitorių. Jeigu neįmanoma išvengti stiprių CYP3A inhibitorių (įskaitant, tačiau neapsiribojant, šiais vaistiniais preparatais: ritonaviro, sakvinaviro, telitromicino, ketokonazolo, itraconazolo, vorikonazolo, posakonazolo ir nefazodono) skyrimo kartu, ceritinibo dozę reikia sumažinti maždaug trečdaliu, suapvalinant iki artimiausios 150 mg stiprumo tabletėmis pasiekiamos dozės. Nutraukus stipraus CYP3A inhibitoriaus vartojimą, reikia vėl paskirti ankstesnę ceritinibo dozę, kuri buvo skirta prieš pradėdant vartoti stipraus CYP3A4 inhibitoriaus.

P-gp inhibitoriai

Remiantis *in vitro* atliktų tyrimų duomenimis, ceritinibas yra vaistinių preparatų šalinimo pernašos baltymo P-glikoproteino (P-gp) substratas. Jeigu ceritinibo skiriama kartu su vaistiniais preparatais, kurie slopina P-gp, tikėtinas ceritinibo koncentracijos padidėjimas. Skiriant kartu su vidutinio stiprumo P-gp inhibitoriais, reikia laikytis atsargumo priemonių ir atidžiai stebėti dėl NRV pasireiškimo.

Vaistiniai preparatai, kurie gali mažinti ceritinibo koncentracijas plazmoje

Stiprūs CYP3A ir P-gp induktoriai

Sveikiems savanoriams asmenims nevalgius paskyrus vienkartinę 750 mg ceritinibo dozę kartu su stipriu CYP3A/P-gp induktoriumi rifampicinu (po 600 mg per parą 14 dienų), ceritinibo AUC_{inf} ir C_{max} rodikliai sumažėjo, atitinkamai, 70 % ir 44 %, lyginant su šiais rodikliais, kai buvo skiriama vien ceritinibo. Ceritinibo skiriant kartu su stipriais CYP3A/P-gp induktoriais, sumažėja ceritinibo koncentracija plazmoje. Reikia vengti kartu skirti stiprių CYP3A induktorių, įskaitant, tačiau neapsiribojant, šiais vaistiniais preparatais: karbamazepino, fenobarbitalio, fenitoino, rifabutino, rifampicino ir jonažolės (*Hypericum perforatum*) vaistinių preparatų. Skiriant kartu su P-gp induktoriais, reikia laikytis atsargumo priemonių.

Vaistiniai preparatai, kurie įtakoja skrandžio pH

In vitro tyrimų metu nustatyta, kad ceritinibo tirpumas priklauso nuo pH ir didėjant pH jis blogai tirpsta. Rūgštingumą mažinantys vaistiniai preparatai (pvz., protonų siurblio inhibitoriai, H₂ receptorių blokatoriai, antacidiniai vaistiniai preparatai) gali sutrikdyti ceritinibo tirpumą ir sumažinti jo biologinį prieinamumą. Sveikiems savanoriams asmenims nevalgius paskyrus vienkartinę 750 mg ceritinibo dozę kartu su 40 mg protonų siurblio inhibitoriumi (esomeprazolu) kartą per parą 6 dienas, ceritinibo AUC ir C_{max} rodikliai nevalgius sumažėjo atitinkamai 76 % ir 79 %. Šis vaistinių preparatų sąveikos tyrimas buvo skirtas stebėti protonų siurblio inhibitoriaus įtaką esant blogiausiam scenarijui, tačiau klinikinėje praktikoje protonų siurblio inhibitoriaus poveikis ceritinibo ekspozicijai yra silpnesnis. Specialaus tyrimo, siekiant įvertinti skrandžio rūgštingumą mažinančių vaistinių preparatų poveikį ceritinibo biologiniam prieinamumui esant pusiausvyrinei apykaitai, neatlikta. Atsargiai vartoti kartu su protonų siurblio inhibitoriais, nes gali sumažėti ceritinibo poveikis. Nėra duomenų apie vartojimą kartu su H₂ blokatoriais ar antacidiniais vaistiniais preparatais. Vis dėl to kliniškai reikšmingas biologinis ceritinibo prieinamumas yra galimai mažesnis, nei skiriant kartu su H₂ blokatoriais, jei skiriama 10 valandų prieš arba 2 valandas po ceritinibo dozės vartojimo; o kartu vartojant su antacidiniais vaistiniais preparatais, jei skiriama 2 valandas prieš valgį arba 2 valandas po ceritinibo dozės vartojimo.

Vaistiniai preparatai, kurių koncentracijas plazmoje gali keisti ceritinibo vartojimas

CYP3A ir CYP2C9 substratai

Remiantis *in vitro* atliktų tyrimų duomenimis, ceritinibas konkurenciniu būdu slopina CYP3A substrato midazolamo bei CYP2C9 substrato diklofenako metabolizmą. Taip pat pastebėtas nuo laiko priklausomas CYP3A slopinimas.

In vivo atliktų tyrimų duomenimis nustatyta, kad ceritinibas yra stiprus CYP3A4 inhibitorius ir gali sąveikauti su vaistiniais preparatais, kuriuos metabolizuoja CYP3A fermentas; dėl to gali padidėti pastarųjų vaistinių preparatų koncentracijos serume. Paskyrus vienkartinę midazolamo (jautraus CYP3A substrato) dozę po to, kai pacientai 3 savaites vartojo ceritinibo (po 750 mg per parą nevalgius), midazolamo AUC_{inf} (90 % PI) rodmuo padidėjo 5,4 karto (4,6; 6,3), lyginant su šiuo rodmeniu, nustatytu skiriant vien midazolamo. Turi būti vengiama ceritinibo skirti kartu su substratais, kuriuos daugiausia metabolizuoja CYP3A fermentas, arba su CYP3A substratais, kuriems yra būdingi riboti terapiniai indeksai (pvz., alfuzozinu, amjodaronu, cisapridu, ciklosporinu, dihidroergotaminu, ergotaminu, fentaniliu, pimozidu, kvetiapiu, chinidinu, lovastatinu, simvastatinu, sildenafiliu, midazolamu, triazolamu, takrolimuzu, alfentaniliu ir sirolimuzu), ir, jeigu įmanoma, vartoti alternatyvius vaistinius preparatus, kurie yra mažiau jautrūs CYP3A4 slopinimui. Jeigu vartojimas kartu yra neišvengiamas, turi būti apgalvotas kartu vartojamų vaistinių preparatų, kurie yra CYP3A substratai su ribotais terapiniais indeksais, dozės mažinimas.

In vivo atliktų tyrimų duomenimis nustatyta, kad ceritinibas yra silpnas CYP2C9 inhibitorius. Paskyrus vienkartinę varfarino (CYP2C9 substrato) dozę po to, kai pacientai 3 savaites vartojo ceritinibo (po 750 mg per parą nevalgius), S-varfarino AUC_{inf} (90 % PI) rodmuo padidėjo 54 % (36 %, 75 %), lyginant su šiuo rodmeniu, nustatytu skiriant vien varfarino. Turi būti vengiama ceritinibo skirti kartu su substratais, kuriuos daugiausia metabolizuoja CYP2C9 fermentas, arba kartu su CYP2C9 substratais, kurių yra riboti terapiniai indeksai (pvz., fenitoinu ir varfarinu). Jeigu vartojimas kartu yra neišvengiamas, turi būti apgalvotas kartu vartojamų vaistinių preparatų, kurie yra CYP2C9 substratai su ribotais terapiniais indeksais, dozės mažinimas. Jeigu vartojimo kartu su varfarinu negalima išvengti, gali būti apgalvotas tarptautinio normalizuoto santykio (TNS) rodmens dažnesnis tyrimas.

CYP2A6 ir CYP2E1 substratai

Remiantis *in vitro* atliktų tyrimų duomenimis, susidarant kliniškai reikšmingoms koncentracijoms ceritinibas taip pat slopina CYP2A6 ir CYP2E1 fermentus. Todėl vartojant ceritinibo gali padidėti kartu vartojamų vaistinių preparatų, kurie daugiausia metabolizuojami šių fermentų, koncentracijos plazmoje. Skiriant kartu su CYP2A6 ir CYP2E1 substratais, reikia laikytis atsargumo priemonių ir atidžiai stebėti dėl NRV pasireiškimo.

Negalima visiškai atmesti rizikos, kad be CYP3A4 bus skatinami ir kiti PXR reguliuojami fermentai. Gali susilpnėti kartu vartojamų geriamųjų kontraceptikų veiksmingumas.

Vaistiniai preparatai, kurie yra pernašos baltymų substratai

Remiantis *in vitro* atliktų tyrimų duomenimis, susidarant kliniškai reikšmingoms koncentracijoms ceritinibas neslopina viršutinės membranos vaistinių preparatų šalinimo pernašos baltymo MRP2, kepenų ląstelių įsiurbimo pernašos baltymų OATP1B1 ar OATP1B3, inkstų organinių anijonų įsiurbimo pernašos baltymų OAT1 ir OAT3 arba organinių katijonų įsiurbimo pernašos baltymų OCT1 ar OCT2. Todėl nesitikima, kad gali pasireikšti klinikinė vaistinių preparatų sąveika dėl su ceritinibu susijusio šių pernašos baltymų substratų slopinimo. Remiantis *in vitro* atliktų tyrimų duomenimis manoma, kad susidarant kliniškai reikšmingoms koncentracijoms ceritinibas slopina žarnų P-gp ir BCRP. Todėl ceritinibas gali didinti kartu vartojamų vaistinių preparatų, kuriuos perneša šie baltymai, koncentracijas plazmoje. Ceritinibo reikia atsargiai skirti kartu su BCRP substratais (pvz., rozuvastatinu, topotekanu, sulfasalazinu) ir su P-gp substratais (digoksinu, dabigatranu, kolchicinu, pravastatinu) bei atidžiai stebėti dėl NRV pasireiškimo.

Farmakodinaminė sąveika

Klinikinių tyrimų metu ceritinibo vartojusiems pacientams pastebėta QT intervalo pailgėjimo atvejų. Todėl ceritinibo reikia atsargiai skirti pacientams, kuriems yra pailgėjęs arba gali pailgėti QT intervalas, įskaitant tuos pacientus, kurie vartoja antiaritminių vaistinių preparatų, pavyzdžiui, I klasės (pvz., chinidino, prokainamido, dizopiramido) ar III klasės (pvz., amjodarono, sotalolio, dofetilido, ibutilido) antiaritminių vaistinių preparatų arba kitų vaistinių preparatų, kurie gali sukelti QT intervalo pailgėjimą, tokių kaip domperidonas, droperidolis, chlorokvinas, halofantrinas, klaritromicinas, haloperidolis, metadonas, cisapridas ir moksifloksacinas. Šių vaistinių preparatų vartojant kartu tikslinga stebėti QT intervalą (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Sąveika su maistu ar gėrimais

Ceritinibo reikia vartoti valgio metu. Biologinis ceritinibo prieinamumas didėja jo vartojant su maistu.

Pacientams, kuriems pasireiškia kita gretutinė medicininė būklė ir kurie negali vartoti ceritinibo valgio metu, alternatyviam ilgalaikiam gydymui ceritinibu galima skirti nevalgius; pastaruoju atveju negalima valgyti mažiausiai dvi valandas iki ir vieną valandą po vaistinio preparato dozės vartojimo. Pacientai neturėtų keisti gydymo režimo tarp vaistinio preparato vartojimo nevalgius ir valgio metu. Dozę būtina tinkamai koreguoti, t. y., pacientams, kuriems skiriama 450 mg arba 300 mg dozė valgio metu, ją reikia didinti iki atitinkamai 750 mg arba 450 mg vartojant nevalgius (žr. 5.2 skyrių), o pacientams, kuriems skiriama 150 mg dozė valgio metu, gydymą reikia nutraukti. Tolesnis dozės koregavimas ir NRV valdymo rekomendacijos pateikiamos 1 lentelėje (žr. 4.2 skyrių). Didžiausia leistina dozė nevalgius yra 750 mg (žr. 5.2 skyrių).

Pacientams reikia nurodyti, kad vengtų vartoti greipfrutų ir greipfrutų sulčių, kadangi jie gali slopinti žarnų sienelėse esantį CYP3A fermentą ir gali didinti biologinį ceritinibo prieinamumą.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingo amžiaus moteris ir kontracepcija

Vaisingo amžiaus moterims reikia patarti naudoti labai veiksmingą kontracepcijos metodą ceritinibo vartojimo metu ir iki 3 mėnesių po vaistinio preparato vartojimo nutraukimo (žr. 4.5 skyrių).

Nėštumas

Duomenų apie ceritinibo vartojimą nėštumo metu nėra arba jų nepakanka.

Nepakanka tyrimų su gyvūnais, kad būtų galima nustatyti toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių).

Ceritinibo nėštumo metu vartoti negalima, nebent moters klinikinė būklė yra tokia, kad ją būtina gydyti ceritinibu.

Žindymas

Nežinoma, ar ceritinibas/metabolitai išsiskiria į motinos pieną. Rizikos naujagimiui ar kūdikiui atmesti negalima.

Atsižvelgiant į žindymo naudą kūdikiui ir gydymo naudą motinai, reikia nuspręsti, ar nutraukti žindymą ar nutraukti/susilaikyti nuo gydymo ceritinibu (žr. 5.3 skyrių).

Vaisingumas

Nežinoma, ar ceritinibas gali sukelti vyrų ir moterų nevaisingumą (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Zykadia gebėjimą vairuoti ar valdyti mechanizmus veikia silpnai. Gydymo metu vairuoti ar valdyti mechanizmus reikia atsargiai, kadangi pacientams gali pasireikšti nuovargis ar sutrikusi rega.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo savybių santrauka

Toliau pateiktos nepageidaujamos reakcijos į vaistinį preparatą (NRV) atspindi 750 mg ceritinibo dozės, vartojamos kartą per parą nevalgius, ekspoziciją 925 pacientams, kuriems buvo nustatytas ALK atžvilgiu teigiamas išplitęs NSLPV, apibendrintų septynių klinikinių tyrimų metu, įskaitant du atsitiktinių imčių, veikliuotu vaistiniu preparatu kontroliuotus, III fazės tyrimus (A2301 bei A2303 tyrimus).

750 mg ceritinibo dozės nevalgius ekspozicijos trukmės mediana buvo 44,9 savaitės (svyravo nuo 0,1 iki 200,1 savaitių).

NRV, kurių pasireiškimo dažnis 750 mg ceritinibo dozę nevalgius vartojusiems pacientams buvo $\geq 10\%$, buvo viduriavimas, pykinimas, vėmimas, nuovargis, pakitę kepenų funkcijos laboratoriniai rodikliai, pilvo skausmas, sumažėjęs apetitas, sumažėjęs kūno svoris, vidurių užkietėjimas, padidėjęs kreatinino kiekis kraujyje, išbėrimas, anemija ir stemplės sutrikimas.

3-4-ojo laipsnių NRV, kurių pasireiškimo dažnis 750 mg ceritinibo dozę nevalgius vartojusiems pacientams buvo $\geq 5\%$, buvo pakitę kepenų funkcijos laboratoriniai rodikliai, nuovargis, vėmimas, hiperglikemija, pykinimas ir viduriavimas.

Dozės optimizavimo tyrimo A2112 (ASCEND-8) duomenimis, pacientams, kuriems buvo nustatytas ALK atžvilgiu teigiamas išplitęs NSLPV ir kuriems anksčiau jau buvo skirtas gydymas arba toks gydymas nebuvo skirtas, bendrasis ceritinibo saugumo savybių pobūdis skiriant rekomenduojamą 450 mg dozę valgio metu (N = 108) buvo panašus kaip ir skiriant 750 mg ceritinibo dozę nevalgius (N = 110), išskyrus rečiau pasireiškiančias nepageidaujamas reakcijas virškinimo traktui; tuo tarpu pusiausvyrinės apykaitos ekspozicijos buvo panašios (žr. 5.1 skyrių ir toliau esantį poskyrį „Nepageidaujamas poveikis virškinimo traktui“).

NRV sąrašas lentelėje

2 lentelėje nurodyta NRV, apie kurias pranešta septynių klinikinių tyrimų metu pacientams skiriant 750 mg ceritinibo dozę nevalgius (N = 925), pasireiškimo dažnio kategorija. Atrinktų NRV virškinimo traktui (viduriavimo, pykinimo ir vėmimo) pasireiškimo dažnis pagrįstas pacientų, kuriems skirtos 450 mg vaistinio preparato dozės kartą per parą valgio metu (N = 108), duomenimis.

NRV išvardytos pagal MedDRA klasifikacijos organų sistemų klases. Kiekvienoje organų sistemų klasėje NRV išvardytos pagal dažnį, pirmiausia nurodant dažniausias reakcijas. Be to, kiekvienai NRV nurodyta atitinkama dažnio kategorija naudojant tokius apibūdinimus (pagal CIOMS III): labai dažnas ($\geq 1/10$); dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$); nedažnas (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$); retas (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$); labai retas ($< 1/10\,000$); dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka.

2 lentelė. Ceritinibo vartojusiems pacientams pasireiškusios NRV

Organų sistemų klasė	Ceritinibas N = 925 %	Dažnio kategorija
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai		
Anemija	15,2	Labai dažnas
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai		
Sumažėjęs apetitas	39,5	Labai dažnas
Hiperglikemija	9,4	Dažnas
Hipofosfatemija	5,3	Dažnas
Akių sutrikimai		
Sutrikusi rega ^a	7,0	Dažnas
Širdies sutrikimai		
Perikarditas ^b	5,8	Dažnas
Bradikardija ^c	2,3	Dažnas
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai		
Pneumonitas ^d	2,1	Dažnas
Virškinimo trakto sutrikimai		
Viduriavimas ^e	59,3	Labai dažnas
Pykinimas ^e	42,6	Labai dažnas
Vėmimas ^e	38,0	Labai dažnas
Pilvo skausmas ^f	46,1	Labai dažnas
Vidurių užkietėjimas	24,0	Labai dažnas
Stemplės sutrikimas ^g	14,1	Labai dažnas
Pankreatitas	0,5	Nedažnas
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai		
Pakitę kepenų funkcijos tyrimų rodikliai ^h	2,2	Dažnas
Hepatotoksinis poveikis ⁱ	1,1	Dažnas
Odos ir poodinio audinio sutrikimai		
Išbėrimas ^j	19,6	Labai dažnas

Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai		
Inkstų nepakankamumas ^k	1,8	Dažnas
Inkstų funkcijos sutrikimas ^l	1,0	Dažnas
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai		
Nuovargis ^m	48,4	Labai dažnas
Tyrimai		
Pakitę kepenų funkcijos laboratoriniai rodikliai ⁿ	60,5	Labai dažnas
Sumažėjęs kūno svoris	27,6	Labai dažnas
Padidėjęs kreatinino kiekis kraujyje	22,1	Labai dažnas
Pailgėjęs QT intervalas elektrokardiogramoje	9,7	Dažnas
Padidėjęs lipazės aktyvumas	4,8	Dažnas
Padidėjęs amilazės aktyvumas	7,0	Dažnas
Įskaitant atvejus, apie kuriuos pranešta naudojant apibendrintus terminus: ^a Sutrikusi rega (regos sutrikimas, neryškus matymas, fotopsija, „skraidančios muselės“ regėjimo lauke, sumažėjęs regos aštrumas, akomodacijos sutrikimas, presbiopija). ^b Perikarditas (skystis perikardo ertmėje, perikarditas). ^c Bradikardija (bradikardija, sinusinė bradikardija). ^d Pneumonitas (intersticinė plaučių liga, pneumonitas). ^e Šių atrinktų NRV virškinimo traktui (viduriavimo, pykinimo ir vėmimo) pasireiškimo dažnis pagrįstas pacientų, kuriems A2112 (ASCEND-8) tyrimo metu buvo skirtos rekomenduojamos 450 mg ceritinibo dozės valgio metu (N = 108), duomenimis (žr. toliau poskyrį „Nepageidaujamas poveikis virškinimo traktui“). ^f Pilvo skausmas (pilvo skausmas, viršutinės pilvo dalies skausmas, diskomforto pojūtis pilve, diskomforto pojūtis epigastriume). ^g Stemplės sutrikimas (dispepsija, gastroezofaginio reflukso liga, disfagija). ^h Pakitę kepenų funkcijos tyrimų rodikliai (pakitusi kepenų funkcija, hiperbilirubinemija). ⁱ Hepatotoksinis poveikis (vaistinių preparatų sukeltas kepenų pažeidimas, cholestazinis hepatitas, kepenų ląstelių pažeidimas, hepatotoksinis poveikis). ^j Išbėrimas (išbėrimas, akneforminis dermatitas, makulopapulinis išbėrimas). ^k Inkstų nepakankamumas (ūminė inkstų pažaida, inkstų nepakankamumas). ^l Inkstų funkcijos sutrikimas (azotemija, inkstų funkcijos sutrikimas). ^m Nuovargis (nuovargis, astenija). ⁿ Pakitę kepenų funkcijos laboratoriniai rodikliai (padidėjęs alanino aminotransferazės aktyvumas, padidėjęs aspartato aminotransferazės aktyvumas, padidėjęs gama-glutamilttransferazės aktyvumas, padidėjusi bilirubino koncentracija kraujyje, padidėjęs transaminazių aktyvumas, padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas, pakitę kepenų funkcijos tyrimų rodikliai, padidėję kepenų funkcijos tyrimų rodmenys, padidėjęs šarminės fosfatazės aktyvumas kraujyje).		

Senyviems pacientams (≥ 65 metų)

Visų septynių klinikinių tyrimų duomenimis, 168 iš 925 pacientų (18,2 %), kuriems buvo skiriama ceritinibo, buvo 65 metų ar vyresni. Šiems pacientams saugumo duomenų pobūdis buvo panašus į šių duomenų pobūdį jaunesniems kaip 65 metų pacientams (žr. 4.2 skyrį). Duomenų apie vaistinio preparato saugumo pobūdį vyresniems kaip 85 metų pacientams nėra.

Hepatotoksinis poveikis

Klinikinių tyrimų metu skiriant ceritinibo, ALT ar AST aktyvumo padidėjimas daugiau kaip 3× VNR kartu su bendrojo bilirubino koncentracijos padidėjimu daugiau kaip 2× VNR, bet be padidėjusio šarminės fosfatazės aktyvumo pasireiškė mažiau kaip 1 % pacientų. 3-iojo ar 4-ojo laipsnių ALT aktyvumo padidėjimo atvejų pastebėta 25 % pacientų, kuriems buvo skiriama ceritinibo. 40,6 % pacientų hepatotoksinio poveikio atvejai buvo valdomi laikinai nutraukus vaistinio preparato vartojimą arba sumažinus vaistinio preparato dozę. Klinikinių ceritinibo tyrimų metu 1 % pacientų reikėjo visam laikui nutraukti vaistinio preparato vartojimą (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Laboratorinius kepenų funkcijos tyrimus (įskaitant ALT, AST aktyvumo ir bendrojo bilirubino koncentracijos) reikia atlikti prieš pradedant skirti gydymą, kas 2 savaites pirmųjų trijų gydymo mėnesių metu ir vėliau kas mėnesį, o pacientams, kuriems nustatoma 2-ojo, 3-iojo ar 4-ojo laipsnių šių rodiklių padidėjimas, tyrimus reikia atlikti dažniau. Pacientų būklę reikia stebėti dėl laboratorinių kepenų funkcijos tyrimų rodmenų pakitimų bei atitinkamai gydyti, kaip rekomenduojama 4.2 ir 4.4 skyriuose.

Nepageidaujamas poveikis virškinimo traktui

Vieni iš dažniausiai pasireiškusių virškinimo trakto sutrikimų buvo pykinimas, viduriavimas ir vėmimas. Dozės optimizavimo tyrimo A2112 (ASCEND-8) duomenimis, pacientams, kuriems buvo nustatytas ALK atžvilgiu teigiamas išplitęs NSLPV ir kuriems anksčiau jau buvo skirtas gydymas arba toks gydymas nebuvo skirtas, vartojant rekomenduojamą 450 mg ceritinibo dozę valgio metu (N = 108) nepageidaujami viduriavimo, pykinimo ir vėmimo reiškiniai daugiausia buvo 1-ojo laipsnio (52,8 % atvejų) ir 2-ojo laipsnio (22,2 %). Po 3-iojo laipsnio viduriavimo ir vėmimo atvejį pasireiškė dviem skirtingiems pacientams (1,9 %). Virškinimo trakto sutrikimai pirmiausia buvo slopinami ar gydomi paskyrus kitų vaistinių preparatų, įskaitant vaistinius preparatus nuo pykinimo ar nuo viduriavimo. Devyniems pacientams (8,3 %) dėl pasireiškusio viduriavimo, pykinimo ar vėmimo prireikė laikinai nutraukti tiriamojo vaistinio preparato vartojimą. Vienam pacientui (0,9 %) reikėjo koreguoti vaistinio preparato dozę. Tiriamosiose grupėse skiriant 450 mg vaistinio preparato dozę valgio metu ir 750 mg dozę nevalgius, nė vienas pacientas nepasireiškė viduriavimu, pykinimu ar vėmimu, dėl kurių būtų reikėję visam laikui nutraukti vaistinio preparato vartojimą. To paties klinikinio tyrimo metu nepageidaujamų poveikių virškinimo traktui pasireiškimo dažnis ir sunkumas buvo mažesni pacientams skiriant 450 mg ceritinibo dozę valgio metu (viduriavimas pasireiškė 59,3 % pacientų, pykinimas – 42,6 %, vėmimas – 38,0 %; 1,9 % atvejų nustatytas 3-ojo laipsnio reiškinys), lyginant su šiais rodikliais skiriant 750 mg dozę nevalgius (viduriavimas pasireiškė 80,0 % pacientų, pykinimas – 60,0 %, vėmimas – 65,5 %; 17,3 % atvejų nustatytas 3-ojo laipsnio reiškinys). Pacientus reikia gydyti, kaip rekomenduojama 4.2 ir 4.4 skyriuose.

QT intervalo pailgėjimas

Ceritinibo vartojusiems pacientams buvo stebėtas QTc intervalo pailgėjimas. Septynių klinikinių tyrimų metu 9,7 % ceritinibo vartojusių pacientų nustatyta QT intervalo pailgėjimo atvejų (visų sunkumo laipsnių), įskaitant pasireiškusių 3-iojo ar 4-ojo laipsnių atvejus 2,1 % pacientų. Pasireiškus QT intervalo pailgėjimui, vaistinio preparato dozę sumažinti ar laikinai nutraukti jo vartojimą reikėjo 2,1 % pacientų, o visam laikui nutraukti jo vartojimą – 0,2 % pacientų.

Ceritinibo nerekomenduojama skirti pacientams, kuriems yra įgimtas ilgo QT intervalo sindromas arba kurie vartoja QTc intervalą galinčių pailginti vaistinių preparatų (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius). Ypatingai atsargiai ceritinibo reikia skirti tiems pacientams, kuriems QTc intervalą ilginančių vaistinių preparatų vartojimo metu yra padidėjusi polimorfinės skilvelių tachikardijos (*torsade de pointes*) pasireiškimo rizika.

Pacientų būklę reikia stebėti dėl QT intervalo pailgėjimo bei atitinkamai gydyti, kaip rekomenduojama 4.2 ir 4.4 skyriuose.

Bradikardija

Septynių klinikinių tyrimų metu bradikardijos ir (arba) sinusinės bradikardijos (mažesnio kaip 60 kartų per minutę širdies susitraukimų dažnio) atvejų (visi jie buvo 1-ojo laipsnio) nustatyta 2,3 % pacientų. Dėl šių atvejų pasireiškimo 0,2 % pacientų reikėjo mažinti ceritinibo dozę arba laikinai nutraukti jo vartojimą. Ceritinibo vartojimo nutraukti visam laikui neprireikė nė vienu iš šių atvejų. Reikia atidžiai įvertinti gretutinių vaistinių preparatų, susijusių su bradikardijos pasireišimu, vartojimą. Pacientus, kuriems pasireiškia simptominė bradikardija, reikia gydyti, kaip rekomenduojama 4.2 ir 4.4 skyriuose.

Intersticinė plaučių liga ar pneumonitas

Ceritinibo vartojusiems pacientams pastebėta sunkių, gyvybei pavojų ar mirtį lemiančių intersticinės plaučių ligos (IPL) ar pneumonito atvejų. Septynių klinikinių tyrimų metu bet kurio sunkumo laipsnio IPL ar pneumonito atvejų nustatyta 2,1 % pacientų, kuriems buvo skiriama ceritinibo, o 3-iojo ar 4-ojo laipsnių atvejų nustatyta 1,2 % pacientų. Dėl šių reiškinių pasireiškimo vaistinio preparato dozę sumažinti ar laikinai nutraukti jo vartojimą reikėjo 1,1 % pacientų, o visam laikui nutraukti jo vartojimą – 0,9 % pacientų. Reikia stebėti pacientų, kuriems pasireiškia IPL ar pneumonitą rodančių plaučių funkcijos sutrikimo simptomų, būklę. Taip pat reikia atmesti kitas galimas IPL ar pneumonitą sukeliančias priežastis (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Hiperglikemija

Hiperglikemijos (visų sunkumo laipsnių) atvejų nustatyta 9,4 % pacientų, kuriems septynių klinikinių tyrimų metu buvo skirta ceritinibo; 3-iojo ar 4-ojo laipsnių hiperglikemijos atvejų pastebėta 5,4 % pacientų. Dėl šių reiškinių pasireiškimo vaistinio preparato dozę sumažinti ar laikinai nutraukti jo vartojimą reikėjo 1,4 % pacientų, o visam laikui nutraukti jo vartojimą – 0,1 % pacientų.

Hiperglikemijos pasireiškimo rizika buvo didesnė tiems pacientams, kurie sirgo cukriniu diabetu ir (arba) kartu vartojo steroidų. Pacientams reikia nustatyti gliukozės koncentraciją serume nevalgius prieš pradedant gydymą ceritinibu ir periodiškai vėliau, kai kliniškai indikuotina. Prireikus reikia paskirti gliukozės kiekį mažinančių vaistinių preparatų ar optimizuoti jų vartojimą (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Duomenų apie vaistinio preparato perdozavimo atvejus žmonėms neturima. Visais perdozavimo atvejais reikia skirti bendrąsias palaikomojo gydymo priemones.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – antineoplastiniai vaistiniai preparatai, anaplastinės limfomos kinazės (ALK) inhibitoriai, ATC kodas – L01ED02.

Veikimo mechanizmas

Ceritinibas yra per burną vartojamas labai selektyvus ir stiprus ALK inhibitorius. Ceritinibas tiek *in vitro*, tiek *in vivo* slopina ALK autofosforilinimą, ALK skatinamą signalus perduodančių baltymų fosforilinimą ir nuo ALK priklausomų vėžinių ląstelių proliferaciją.

ALK translokacija lemia susidarančių fuzijos baltymų ekspresiją ir dėl to pakitusį ALK signalų perdavimo mechanizmą sergantiesiems NSLPV. Daugeliu NSLPV atvejų EML4 yra ALK translokacijos partneris; dėl to gaminamas EML4-ALK fuzijos baltymas, kuriame ALK proteinų kinazės domenas yra susijungęs su EML4N-terminaline dalimi. Nustatyta, kad ceritinibas veikia slopindamas EML4-ALK aktyvumą NSLPV ląstelių kultūroje (H2228), todėl slopinama ląstelių proliferacija *in vitro* bei sumažėja pelėms ir žiurkėms įsodinto iš H2228 linijos ksenotransplantato kilę augliai.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

ALK teigiamu išplitusiu NSLPV sergantys pacientai, kuriems anksčiau nebuvo skirtas gydymas – atsitiktinių imčių III fazės Tyrimas A2301 (ASCEND-4)

Ceritinibo veiksmingumas ir saugumas gydant išplitusiu ALK teigiamu NSLPV sergančius pacientus, kuriems anksčiau nebuvo skirtas sisteminio poveikio gydymas nuo vėžio (įskaitant ALK inhibitorius), išskyrus neoadjuvantinį arba adjuvantinį gydymą, buvo nustatytas atlikus tarptautinį, daugiacentrį, atsitiktinių imčių, atvirąjį, III fazės Tyrimą A2301.

Į tyrimą buvo įtraukti iš viso 376 pacientai, kuriems atsitiktine tvarka santykiu 1:1 (stratifikuojant pagal PSO funkcinės būklės įvertinimą, anksčiau skirtą adjuvantinę ar neoadjuvantinę chemoterapiją bei metastazių galvos smegenyse buvimą ar nebuvimą atrankos metu) buvo paskirta arba ceritinibo (po 750 mg per parą nevalgius), arba chemoterapija (remiantis tyrėjo pasirinkimu – pemetreksedu [500 mg/m²] kartu su cisplatina [75 mg/m²] arba karboplatina [AUC 5-6], skiriant kas 21 dieną). Pacientams, kuriems buvo baigti 4 chemoterapijos ciklai (indukcija) ir nenustatyta ligos progresavimo, vėliau buvo skiriamas palaikomasis gydymas vien pemetreksedu (500 mg/m²) kas 21 dieną. Šimtas aštuoniasdešimt devyni (189) pacientai atsitiktine tvarka buvo priskirti ceritinibo vartojusiųjų grupei, o šimtas aštuoniasdešimt septyni (187) pacientai buvo priskirti chemoterapijos grupei.

Pacientų amžiaus mediana buvo 54 metai (svyravo nuo 22 iki 81 metų); 78,5 % pacientų buvo jaunesni kaip 65 metų. 57,4 % iš visų pacientų buvo moteriškosios lyties. 53,7 % tiriamosios populiacijos buvo baltodžiai, 42,0 % azijiečiai, 1,6 % juodaodžiai ir 2,6 % kitų rasių. Daugeliui pacientų nustatyta adenokarcinoma (96,5 %), taip pat daugelis jų niekada nebuvo rūkę arba rūkė anksčiau (92,0 %). Funkcinė būklė pagal Rytų kooperacinę onkologijos grupę (angl. *Eastern Cooperative Oncology Group – ECOG*) buvo 0/1/2 atitinkamai 37,0 %/56,4 %/6,4 % pacientų, o 32,2 % pacientų tyrimo pradžioje buvo nustatyta metastazių galvos smegenyse. 59,5 % tų pacientų, kuriems tyrimo pradžioje buvo nustatyta metastazių galvos smegenyse, anksčiau nebuvo skirta radioterapija galvos smegenų srityje. Į tyrimą nebuvo įtraukiami pacientai, kuriems nustatyta simptomų sukėlusių metastazių CNS (centrinėje nervų sistemoje) ir kurių neurologinė būklė buvo nestabili arba kuriems reikėjo didinti steroidų dozes per paskutiniąsias 2 savaites iki atrankos siekiant palengvinti CNS sutrikimo simptomus.

Tyrėjo sprendimu pacientams buvo leidžiama tęsti paskirtą tiriamąjį gydymą net ir nustačius pirminį ligos progresavimą, jeigu pacientui buvo toliau stebima klinikinė nauda. Chemoterapijos grupei atsitiktine tvarka priskirtiems pacientams buvo leidžiama keisti gydymą į ceritinibą, nustačius RECIST apibrėžtus ligos progresavimo kriterijus, kai progresavimą patvirtindavo Koduotas nepriklausomas peržiūros komitetas (KNPK). Šimtui penkiems (105) pacientams iš 145 pacientų (72,4 %), kuriems buvo tęsiamas gydymas chemoterapijos grupėje, vėliau buvo paskirta ALK inhibitoriaus kaip pirmojo priešvėžinio vaistinio preparato. 81 iš šių pacientų buvo paskirta ceritinibo.

Pirminės analizės metu pacientų būklės stebėjimo trukmės mediana buvo 19,7 mėnesio (nuo atsitiktinės atrankos iki duomenų analizės datos).

Tyrimo metu buvo pasiektas pagrindinis jo tikslas ir nustatytas statistiškai reikšmingai pagerėjęs KNPK įvertintas išgyvenimo ligai neprogresuojant (ILNP) rodiklis (žr. 3 lentelę ir 1 pav.). Geresnis ILNP rodiklis ceritinibo vartojusiems pacientams buvo nustatytas ir tyrėjų vertinimu bei įvairiuose pacientų pogrupiuose, įskaitant sudarytuosius pagal amžių, lytį, rasę, rūkymo pobūdį, ECOG funkcinę būklę ir ligos sukeltą naštą.

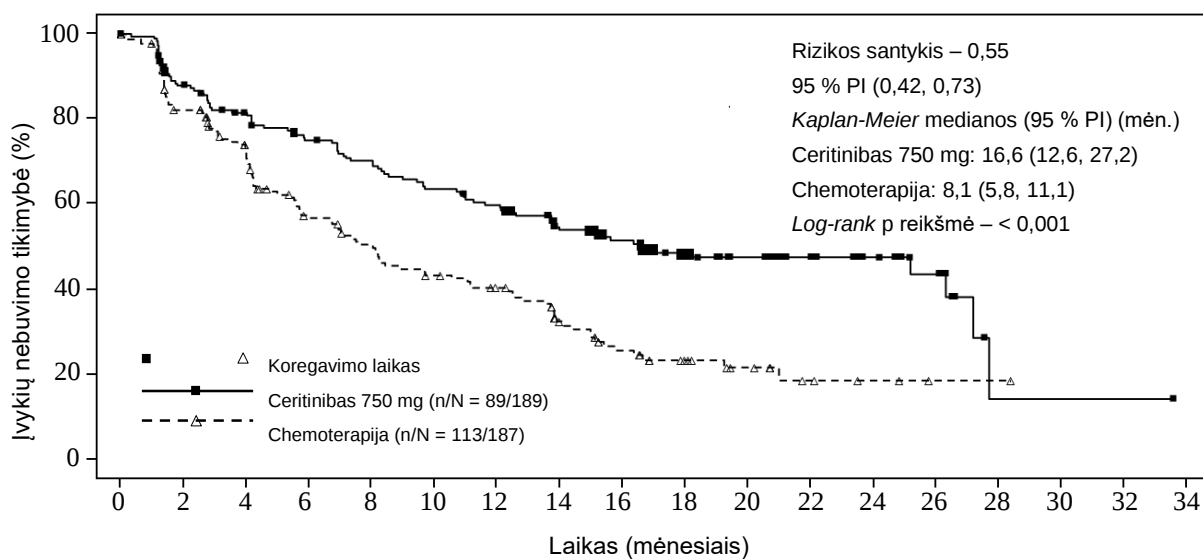
Pirminės analizės metu bendrojo išgyvenimo (BI) duomenys buvo nepakankami, kadangi nustatyti 107 mirties atvejai sudarė maždaug 42,3 % galutinei BI analizei reikiamų įvykių.

Tyrimo A2301 metu gauti veiksmingumo duomenys apibendrinti 3 lentelėje, o ILNP ir BI rodiklių *Kaplan-Meier* kreivės pavaizduotos atitinkamai 1 pav. ir 2 pav.

3 lentelė. ASCEND-4 (Tyrimas A2301) – veiksmingumo rezultatai pacientams, kurie sirgo ALK teigiamu išplitusiu NSLPV ir kuriems anksčiau nebuvo skirtas gydymas (pirminė analizė)

	Ceritinibas (N = 189)	Chemoterapija (N = 187)
Išgyvenimas ligai neprogresuojant (remiantis KNPK vertinimu)		
Atvejų skaičius, n (%)	89 (47,1)	113 (60,4)
Mediana, mėnesiai ^d (95 % PI)	16,6 (12,6, 27,2)	8,1 (5,8, 11,1)
RS (95 % PI) ^a	0,55 (0,42, 0,73)	
p reikšmė ^b	< 0,001	
Bendras išgyvenimas ^c		
Atvejų skaičius, n (%)	48 (25,4)	59 (31,6)
Mediana, mėnesiai ^d (95 % PI)	NĮ (29,3, NĮ)	26,2 (22,8, NĮ)
BI dažnis po 24 mėn. ^d , % (95 % PI)	70,6 (62,2, 77,5)	58,2 (47,6, 67,5)
RS (95 % PI) ^a	0,73 (0,50, 1,08)	
p reikšmė ^b	0,056	
Naviko atsakas (remiantis KNPK vertinimu)		
Bendras atsako dažnis (95 % PI)	72,5 % (65,5, 78,7)	26,7 % (20,5, 33,7)
Atsako trukmė (remiantis KNPK vertinimu)		
Pacientų, kuriems pasiektas atsakas, skaičius	137	50
Mediana, mėnesiai ^d (95 % PI)	23,9 (16,6, NĮ)	11,1 (7,8, 16,4)
Įvykių nebuvimo dažnis po 18 mėn. ^d , % (95 % PI)	59,0 (49,3, 67,4)	30,4 (14,1, 48,6)
RS – rizikos santykis; PI – pasikliautinas intervalas; KNPK – Koduotas nepriklausomas peržiūros komitetas; NĮ – neįvertinamas.		
^a Remiantis Cox proporcinge stratifikuota rizikų analize.		
^b Remiantis stratifikuoto <i>log-rank</i> testo rezultatais.		
^c BI analizė nebuvo koreguota, atsižvelgiant į perėjimo iš vienos tiriamosios grupės į kitą sukeliamą poveikį.		
^d Apskaičiuota naudojant <i>Kaplan-Meier</i> metodą.		

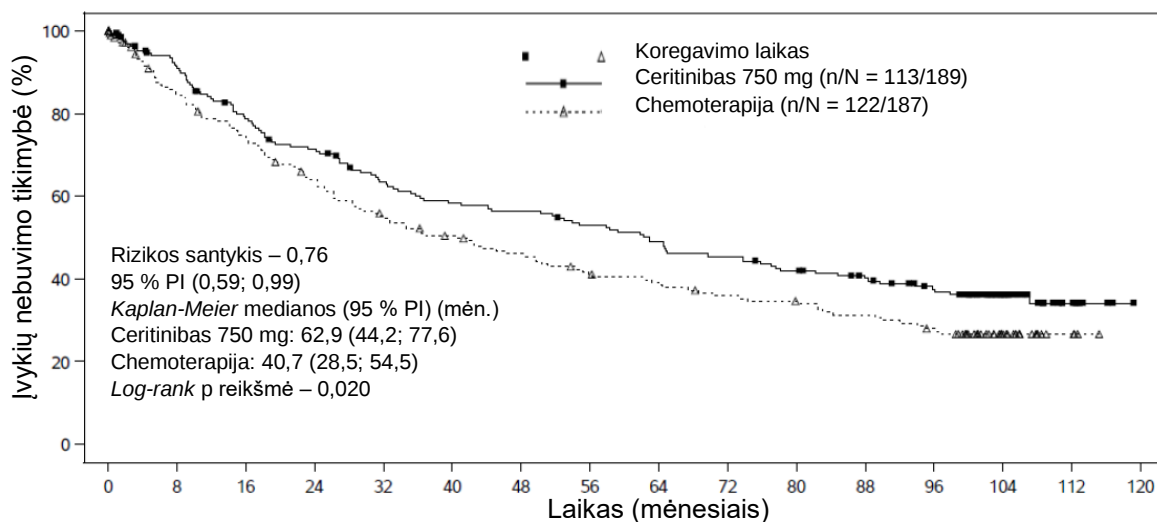
1 pav. ASCEND-4 (Tyrimas A2301) – KNPK įvertinto išgyvenimo ligai neprogresuojant rodiklio Kaplan-Meier kreivės (pirminė analizė)



	Pacientų, kuriems vis dar yra rizika, skaičius																	
Laikas (mėnesiai)	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34
Ceritinibas 750 mg	189	155	139	125	116	105	98	76	59	43	32	23	16	11	1	1	1	0
Chemoterapija	187	136	114	82	71	60	53	35	24	16	11	5	3	1	1	0	0	0

Atlikus galutinę BI analizę, nustatyti 113 (59,8 %) pacientų mirties atvejai ceritinibo grupėje ir 122 (65,2 %) pacientų mirties atvejai chemoterapijos grupėje. BI mediana buvo atitinkamai 62,9 mėnesio (95 % PI: 44,2; 77,6) ir 40,7 mėnesio (95 % PI: 28,5; 54,5) ceritinibo ir chemoterapijos grupėse. Statistiškai reikšmingai mažesnė mirties rizika 24 % (RS = 0,76; 95 % PI: 0,59; 0,99; p = 0,020) buvo ceritinibo grupėje, lyginant su chemoterapijos grupe. Ankstyvo gydymo keitimo dažnis buvo didelis, 61,5 % chemoterapijos grupės pacientams gydymas buvo pakeistas ceritinibu. Taip pat abiejų grupių pacientams buvo skirtas tolesnis antinavikinis gydymas, įskaitant kitus ALK inhibitorius, kurie turėjo įtakos BI rezultatams.

2 pav. ASCEND-4 (Tyrimas A2301) – bendrojo išgyvenimo rodiklio Kaplan-Meier kreivės pagal tiriamąsias grupes (galutinė BI analizė)



Pacientų, kuriems vis dar yra rizika, skaičius																															
Laikas (mėnesiai)	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
Ceritinibas 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
Chemoterapija	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

Tyrimo A2301 metu 44 pacientams, kuriems tyrimo pradžioje buvo nustatyta išmatuojamų metastazių galvos smegenyse ir kuriems buvo atliktas bent vienas vėlesnis radiologinis galvos smegenų įvertinimas (22 pacientams ceritinibo vartojusiųjų grupėje ir 22 pacientams chemoterapijos grupėje), KNPK neuroradiologas įvertino intrakraninį atsaką, remiantis modifikuotais RECIST 1.1 kriterijais (t. y. buvo vertinama iki 5 galvos smegenų pažeidų). Bendrojo intrakraninio atsako dažnis (BIAD) buvo didesnis ceritinibo vartojusiųjų grupėje (72,7 %, 95 % PI: 49,8, 89,3), lyginant su chemoterapijos grupe (27,3 %, 95 % PI: 10,7, 50,2).

Remiantis RECIST 1.1 kriterijais KNPK įvertinto ILNP rodiklio mediana buvo ilgesnė ceritinibo vartojusiųjų grupėje, lyginant su chemoterapijos grupe, vertinant abejuose pacientų pogrupiuose, t. y., ir tiems, kuriems nustatyta metastazių galvos smegenyse, ir tiems pacientams, kuriems metastazių galvos smegenyse nebuvo nustatyta. ILNP rodiklio mediana tiems pacientams, kuriems nustatyta metastazių galvos smegenyse, buvo 10,7 mėnesio (95 % PI: 8,1, 16,4), lyginant su 6,7 mėnesio (95 % PI: 4,1, 10,6), atitinkamai ceritinibo vartojusiųjų ir chemoterapijos grupėse, o RS = 0,70 (95 % PI: 0,44, 1,12). ILNP rodiklio mediana tiems pacientams, kuriems metastazių galvos smegenyse nebuvo nustatyta, buvo 26,3 mėnesio (95 % PI: 15,4, 27,7), lyginant su 8,3 mėnesio (95 % PI: 6,0, 13,7), atitinkamai ceritinibo vartojusiųjų ir chemoterapijos grupėse, o RS = 0,48 (95 % PI: 0,33, 0,69).

ALK teigiamu išplitusiu NSLPV sergantys pacientai, kuriems anksčiau jau buvo skirtas gydymas – atsitiktinių imčių III fazės Tyrimas A2303 (ASCEND-5)

Ceritinibo veiksmingumas ir saugumas gydant ALK teigiamu išplitusiu NSLPV sergančius pacientus, kuriems anksčiau buvo skirtas gydymas krizotinibu, buvo nustatytas atlikus tarptautinį, daugiacentrį, atsitiktinių imčių, atvirąjį, III fazės Tyrimą A2303.

Į analizę buvo įtraukti iš viso 231 pacientas, kuris sirgo išplitusiu ALK teigiamu NSLPV ir kuriam anksčiau buvo skirtas gydymas krizotinibu ir chemoterapija (viena ar dvejomis chemoterapijos schemomis, įskaitant chemoterapiją dvejais vaistiniais preparatais, vienas iš kurių buvo platinos vaistinis preparatas), duomenys. Šimtui penkiolikai (115) pacientų atsitiktine tvarka buvo paskirtas ceritinibas, o šimtui šešiolikai (116) pacientų atsitiktine tvarka buvo paskirta chemoterapija (arba pemetreksedo, arba docetakselio). Septyniasdešimt trims (73) pacientams buvo skiriama docetakselio, o 40 pacientų – pemetreksedo. Į ceritinibo vartojusiųjų grupę buvo įtraukta 115 pacientų, kuriems skirtos 750 mg dozės kartą per parą nevalgius. Pacientų amžiaus mediana buvo 54,0 metų (svyravo nuo 28 iki 84 metų); 77,1 % pacientų buvo jaunesni kaip 65 metų. 55,8 % iš visų pacientų buvo moteriškosios lyties. 64,5 % tiriamosios populiacijos buvo baltaodžiai, 29,4 % azijiečiai, 0,4 % juodaodžiai ir 2,6 % kitų rasių. Daugeliui pacientų nustatyta adenokarcinoma (97,0 %), taip pat daugelis jų niekada nebuvo rūkę arba rūkė anksčiau (96,1 %). Funkcinė būklė pagal ECOG buvo 0/1/2 atitinkamai 46,3 %/47,6 %/6,1 % pacientų, o 58,0 % pacientų tyrimo pradžioje buvo nustatyta metastazių galvos smegenyse. Visiems pacientams anksčiau buvo skirtas gydymas krizotinibu. Visiems pacientams, išskyrus vieną, išplitusiai ligai gydyti anksčiau buvo skirta chemoterapija (įskaitant chemoterapiją dvejais vaistiniais preparatais, vienas iš kurių buvo platinos vaistinis preparatas); 11,3 % ceritinibo vartojusiųjų grupės pacientų ir 12,1 % chemoterapijos grupės pacientų dėl išplitusios ligos anksčiau buvo gydyti dvejomis chemoterapijos schemomis.

Tyrėjo sprendimu pacientams buvo leidžiama tęsti paskirtą tiriamąjį gydymą net ir nustačius pirminį ligos progresavimą, jeigu pacientui buvo toliau stebima klinikinė nauda. Chemoterapijos grupei atsitiktine tvarka priskirtiems pacientams vėliau buvo leidžiama keisti gydymą į ceritinibą, nustačius RECIST apibrėžtus ligos progresavimo kriterijus, kai progresavimą patvirtindavo KNPK.

Pacientų būklės stebėjimo trukmės mediana buvo 16,5 mėnesio (nuo atsitiktinės atrankos iki duomenų analizės datos) pirminės analizės metu.

Tyrimo metu buvo pasiektas pagrindinis jo tikslas ir nustatytas statistiškai reikšmingai pagerėjęs KNPK įvertintas ILNP rodiklis, kai buvo apskaičiuota 51 % sumažėjusi rizika ceritinibo vartojusiųjų grupėje, lyginant su chemoterapijos grupe (žr. 4 lentelę ir 3 pav.). Geresnis ILNP rodiklis ceritinibo vartojusiems pacientams buvo nuosekliai nustatytas ir įvairiuose pacientų pogrupiuose, įskaitant sudarytuosius pagal amžių, lytį, rasę, rūkymo pobūdį, ECOG funkcinę būklę, metastazių galvos smegenyse buvimą ir ankstesnį atsaką vartojant krizotinibo. Geresnis ILNP rodiklis taip pat buvo patvirtintas ir vietinių tyrėjų vertinimu, bei analizuojant Bendrojo atsako dažnio (BAD) ir Kontroliuojamos ligos dažnio (KLD) rodiklius.

Pirminės analizės metu BI duomenys buvo nepakankami, kadangi nustatyta 48 (41,7 %) įvykiai ceritinibo vartojusiųjų grupėje bei 50 (43,1 %) įvykių chemoterapijos grupėje, kurie sudarė maždaug 50 % galutinei BI analizei reikiamų įvykių. Be to, nutraukus tiriamojo gydymo skyrimą 81 chemoterapijos grupės pacientui (69,8 %) vėliau buvo paskirta ceritinibo kaip pirmojo priešvėžinio vaistinio preparato.

Tyrimo A2303 metu gauti veiksmingumo duomenys apibendrinti 4 lentelėje, o ILNP ir BI rodiklių *Kaplan-Meier* kreivės pavaizduotos atitinkamai 3 pav. ir 4 pav.

4 lentelė. ASCEND-5 (Tyrimas A2303) – veiksmingumo rezultatai pacientams, kurie sirgo ALK teigiamu metastazavusiu ar išplitusiu NSLPV ir kuriems anksčiau jau buvo skirtas gydymas (pirminė analizė)

	Ceritinibas (N = 115)	Chemoterapija (N = 116)
Stebėjimo trukmė		16,5
Mediana (mėnesiai) (min – max)		(2,8 – 30,9)
Išgyvenimas ligai neprogresuojant (remiantis KNPK vertinimu)		
Atvejų skaičius, n (%)	83 (72,2 %)	89 (76,7 %)
Mediana, mėnesiai (95 % PI)	5,4 (4,1, 6,9)	1,6 (1,4, 2,8)
RS (95 % PI) ^a		0,49 (0,36, 0,67)
p reikšmė ^b		< 0,001
Bendrasis išgyvenimas ^c		
Atvejų skaičius, n (%)	48 (41,7 %)	50 (43,1 %)
Mediana, mėnesiai (95 % PI)	18,1 (13,4, 23,9)	20,1 (11,9, 25,1)
RS (95 % PI) ^a		1,00 (0,67, 1,49)
p reikšmė ^b		0,496
Naviko atsakas (remiantis KNPK vertinimu)		
Objektyvaus atsako dažnis (95 % PI)	39,1 % (30,2, 48,7)	6,9 % (3,0, 13,1)
Atsako trukmė		
Pacientų, kuriems pasiektas atsakas, skaičius	45	8
Mediana, mėnesiai ^d (95 % PI)	6,9 (5,4, 8,9)	8,3 (3,5, NĮ)
Apskaičiuotoji įvykių nebuvimo tikimybė po 9 mėnesių ^d (95 % PI)	31,5 % (16,7 %, 47,3 %)	45,7 % (6,9 %, 79,5 %)

RS – rizikos santykis; PI – pasikliautinis intervalas; KNPK – Koduotas nepriklausomas peržiūros komitetas; NĮ – neįvertinamas.

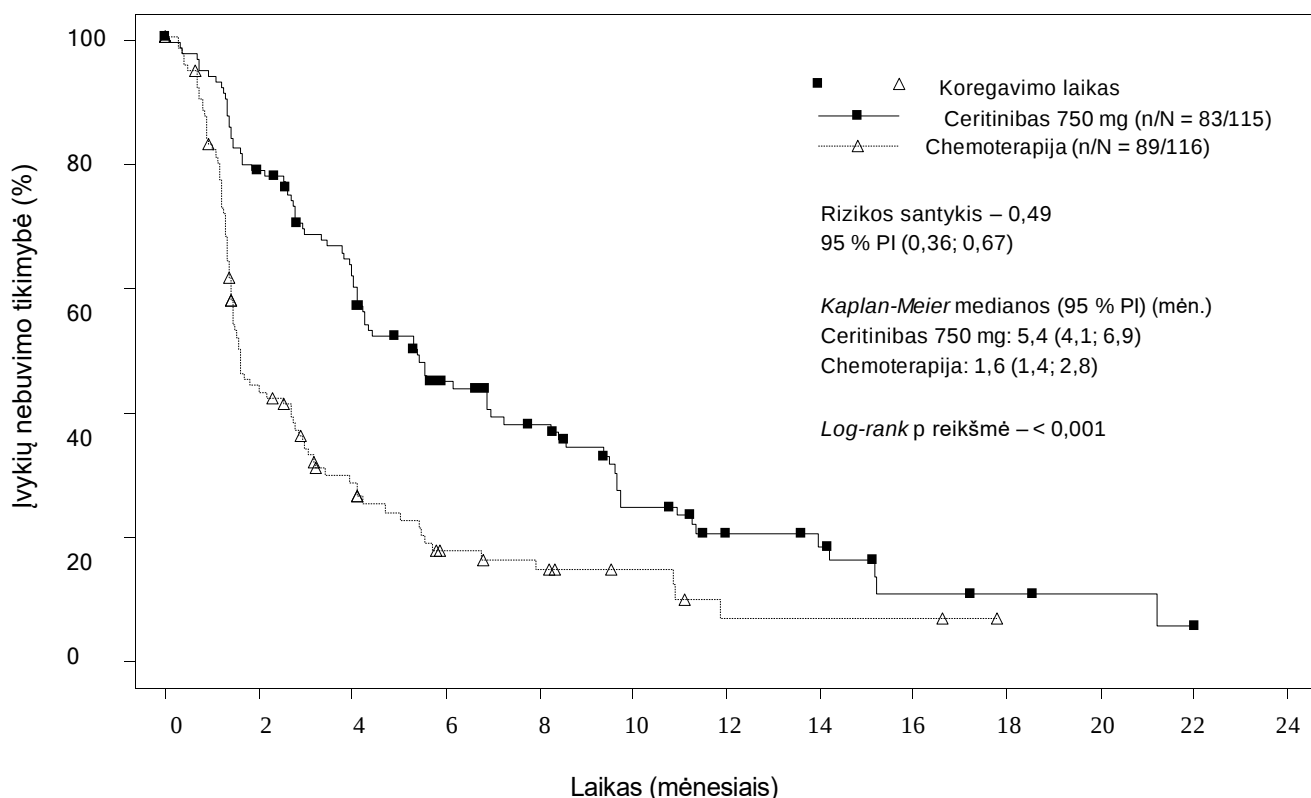
^a Remiantis Cox proporcinė stratifikuota rizikų analize.

^b Remiantis stratifikuoto *log-rank* testo rezultatais.

^c BI analizė nebuvo koreguota, atsižvelgiant į galimą klaidinantį perėjimo iš vienos tiriamosios grupės į kitą sukeltą poveikį.

^d Apskaičiuota naudojant *Kaplan-Meier* metodą.

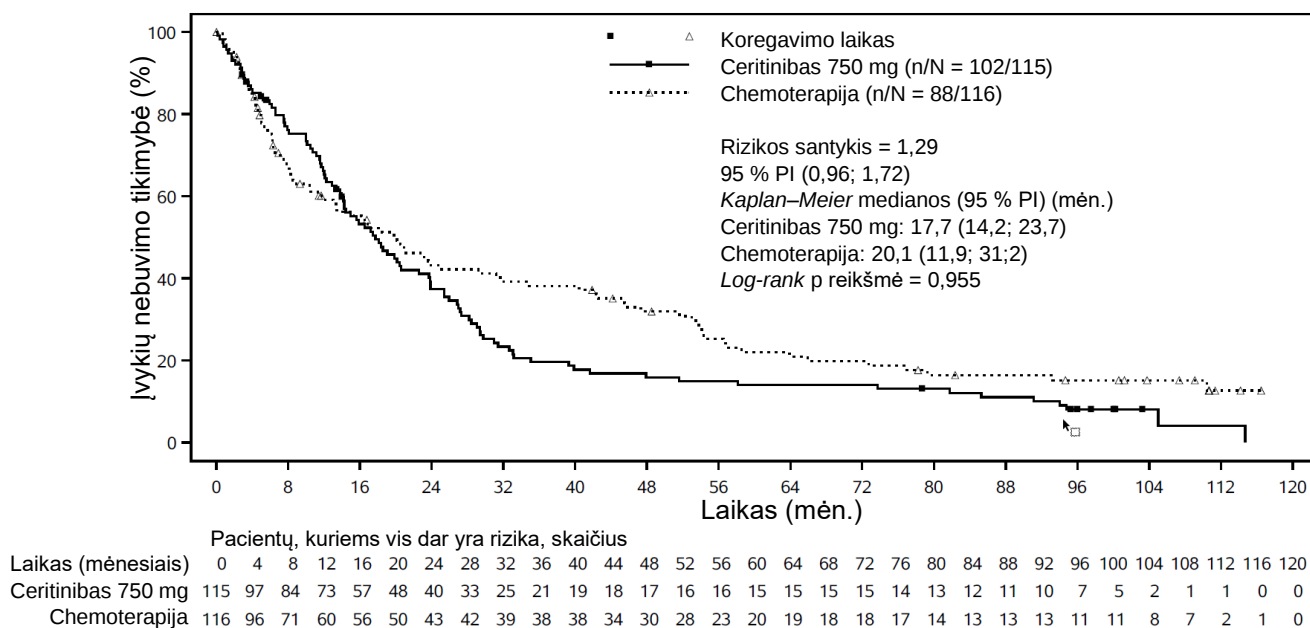
3 pav. ASCEND-5 (Tyrimas A2303) – KNPK įvertinto išgyvenimo ligai neprogresuojant rodiklio Kaplan-Meier kreivės (pirminė analizė)



Laikas (mėnesiais)	Pacientų, kuriems vis dar yra rizika, skaičius												
	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24
Ceritinibas 750 mg	115	87	68	40	31	18	12	9	4	3	2	1	0
Chemoterapija	116	45	26	12	9	6	2	2	2	0	0	0	0

Atlikus galutinę BI analizę, kai vidutinė stebėjimo mediana buvo 110 mėnesių, nustatyti 102 (88,7 %) pacientų mirties atvejai ceritinibo grupėje ir 88 (75,9 %) pacientų mirties atvejai chemoterapijos grupėje. BI mediana buvo atitinkamai 17,7 mėnesio (95 % PI: 14,2, 23,7) ir 20,1 mėnesio (95 % PI: 11,9, 31,2) ceritinibo ir chemoterapijos grupėse. Statistiškai reikšmingo BI skirtumo tarp dviejų gydymo grupių nepastebėta (RS = 1,29; 95 % PI: 0,96, 1,72; p = 0,955). Ankstyvo gydymo keitimo dažnis buvo didelis: 88 (76 %) chemoterapijos grupės pacientams gydymas buvo pakeistas ceritinibu. Taip pat abiejų grupių pacientams buvo skirtas tolesnis antinavikinis gydymas, įskaitant kitus ALK inhibitorius. Be to, pakeisti ir tolesni gydymai buvo pagrindinis klaidinantis veiksnys, kuris galėjo sumažinti bet kokią galimą BI skirtumą tarp gydymo grupių.

4 pav. ASCEND-5 (Tyrimas A2303) – bendrojo išgyvenimo rodiklio *Kaplan-Meier* kreivės pagal tiriamąsias grupes (galutinė BI analizė)



Tyrimo A2303 metu 133 pacientams, kuriems tyrimo pradžioje buvo nustatyta metastazių galvos smegenyse (66 pacientams ceritinibo vartojusiųjų grupėje ir 67 pacientams chemoterapijos grupėje), KNPK neuroradiologas įvertino intrakraninį atsaką, remiantis modifikuotais RECIST 1.1 kriterijais (t. y. buvo vertinama iki 5 galvos smegenų pažaidų). BIAD pacientams, kuriems tyrimo pradžioje buvo nustatyta išmatuojamų pažaidų galvos smegenyse ir kuriems buvo atliktas bent vienas vėlesnis radiologinis galvos smegenų įvertinimas, buvo didesnis ceritinibo vartojusiųjų grupėje (35,3 %, 95 % PI: 14,2, 61,7), lyginant su chemoterapijos grupe (5,0 %, 95 % PI: 0,1, 24,9). Remiantis RECIST 1.1 kriterijais KNPK įvertinto ILNP rodiklio mediana buvo ilgesnė ceritinibo vartojusiųjų grupėje, lyginant su chemoterapijos grupe, vertinant abiejuose pacientų pogrupiuose, t. y., ir tiems, kuriems nustatyta metastazių galvos smegenyse, ir tiems pacientams, kuriems metastazių galvos smegenyse nebuvo nustatyta. ILNP rodiklio mediana tiems pacientams, kuriems nustatyta metastazių galvos smegenyse, buvo 4,4 mėnesio (95 % PI: 3,4, 6,2), lyginant su 1,5 mėnesio (95 % PI: 1,3, 1,8), atitinkamai ceritinibo vartojusiųjų ir chemoterapijos grupėse, o RS = 0,54 (95 % PI: 0,36, 0,80). ILNP rodiklio mediana tiems pacientams, kuriems metastazių galvos smegenyse nebuvo nustatyta, buvo 8,3 mėnesio (95 % PI: 4,1, 14,0), lyginant su 2,8 mėnesio (95 % PI: 1,4, 4,1), atitinkamai ceritinibo vartojusiųjų ir chemoterapijos grupėse, o RS = 0,41 (95 % PI: 0,24, 0,69).

Dozės optimizavimo tyrimas A2112 (ASCEND-8)

450 mg ceritinibo dozės, vartojamos valgio metu, veiksmingumas buvo įvertintas atlikus daugiacentrį, atvirąjį dozės optimizavimo tyrimą A2112 (ASCEND-8). Į šį tyrimą atsitiktine tvarka buvo įtrauktas iš viso 147 pacientas; pacientams buvo nustatytas ALK atžvilgiu teigiamas vietiškai išplitęs arba metastazavęs NSLPV ir jiems anksčiau nebuvo skirtas joks gydymas. Pacientams atsitiktine tvarka buvo skiriamos 450 mg ceritinibo dozės kartą per parą valgio metu (N = 73) arba 750 mg ceritinibo dozės kartą per parą nevalgius (N = 74). Svarbiausioji antrinė veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo remiantis RECIST 1.1 kriterijais KNPK įvertintas BAD rodiklis.

Tiriamosios populiacijos ypatybės pacientams, kuriems nustatytas ALK atžvilgiu teigiamas vietiškai išplitęs arba metastazavęs NSLPV ir kuriems anksčiau nebuvo skirtas joks gydymas abiejose tiriamosiose grupėse, skiriant 450 mg valgio metu (N = 73) ir 750 mg nevalgius (N = 74) buvo atitinkamai tokios: vidutinis amžius – 54,3 ir 51,3 metai, jaunesni kaip 65 metų (78,1 % ir 83,8 %), moterys (56,2 % ir 47,3 %), baltaodžiai (49,3 % ir 54,1 %), azijiečiai (39,7 % ir 35,1 %), niekada nerūkė ar tik anksčiau rūkė asmenys (90,4 % ir 95,9 %), PSO funkcinės būklės įvertinimas 0 ar 1 balu (91,7 % ir 91,9 %), adenokarcinoma būdinga histologinė struktūra (98,6 % ir 93,2 %) ir metastazės galvos smegenyse (32,9 % ir 28,4 %).

ASCEND-8 tyrimo veiksmingumo rezultatai apibendrinti toliau pateiktoje 5 lentelėje.

5 lentelė. ASCEND-8 (A2112) tyrimas – KNPK įvertinti veiksmingumo rezultatai pacientams, kuriems nustatytas ALK atžvilgiu teigiamas vietiškai išplitęs arba metastazavęs NSLPV ir kuriems anksčiau nebuvo skirtas joks gydymas

Veiksmingumo rodiklis	Ceritinibo 450 mg valgio metu (N = 73)	Ceritinibo 750 mg nevalgius (N = 74)
Bendrasis atsako dažnis (BAD: VA + DA), n (%) (95 % PI) ^a	57 (78,1) (66,9, 86,9)	56 (75,7) (64,3, 84,9)

PI – pasikliautinis intervalas.
 Visiškas atsakas (VA), dalinis atsakas (DA) buvo patvirtinti pakartotinai įvertinus praėjus ne mažiau kaip 4 savaitėms nuo tada, kai pirmą kartą buvo nustatyti atsako kriterijai.
 Bendrasis atsako dažnis buvo nustatytas remiantis KNPK įvertinimu pagal RECIST 1.1 kriterijus.
^a Tikslusis dvinaris 95 % pasikliautinis intervalas.

Vienos šakos tyrimai X2101 ir A2201

Ceritinibo poveikis gydant ALK teigiamu NSLPV sergančius pacientus, kuriems anksčiau jau buvo skirtas gydymas ALK inhibitoriumi, buvo tirtas atlikus du tarptautinius, daugiacentrius, atvirus, vienos šakos, I/II fazės tyrimus (Tyrimą X2101 ir Tyrimą A2201).

Tyrimo X2101 metu iš viso 246 pacientams, kuriems nustatytas ALK teigiamas NSLPV, buvo skirtas gydymas 750 mg ceritinibo doze kartą per parą nevalgius: 163 pacientams iš jų anksčiau buvo skirtas gydymas ALK inhibitoriumi, o 83 pacientams pastarasis gydymas anksčiau skirtas nebuvo. Tarp 163 pacientų, kuriems nustatytas ALK teigiamas NSLPV ir kuriems anksčiau buvo skirtas gydymas ALK inhibitoriumi, jų amžiaus mediana buvo 52 metai (svyravo nuo 24 iki 80 metų); 86,5 % buvo jaunesni kaip 65 metų, o 54 % pacientų buvo moteriškosios lyties. Dauguma šių pacientų buvo baltodžiai (66,3 %) ar azijiečiai (28,8 %). 93,3 % pacientų nustatyta adenokarcinoma, o 96,9 % jų niekada nebuvo rūkę arba buvo rūkę anksčiau. Visi šie pacientai iki įtraukimo į tyrimą buvo gydyti bent viena gydymo schema, o 84,0 % pacientų buvo skirtos dvi ar daugiau gydymo schemų.

Į Tyrimą A2201 buvo įtraukta 140 pacientų, kuriems anksčiau buvo skirtas gydymas 1-3 eilių citotoksine chemoterapija, o vėliau gydymas krizotinibu, bei kuriems liga progresavo nepaisant skiriamo krizotinibo. Pacientų amžiaus mediana buvo 51 metai (svyravo nuo 29 iki 80 metų); 87,1 % pacientų buvo jaunesni kaip 65 metų, o 50,0 % pacientų buvo moteriškosios lyties. Dauguma pacientų buvo baltodžiai (60,0 %) ar azijiečiai (37,9 %). 92,1 % pacientų nustatyta adenokarcinoma.

Svarbiausi abiejų tyrimų veiksmingumo duomenys apibendrinti 6 lentelėje. Pateikti Tyrimo A2201 galutiniai bendrojo išgyvenimo (BI) duomenys. Tyrimo X2101 BI rezultatų analizės duomenų dar buvo nepakankamai.

6 lentelė. ALK teigiamas išplitęs NSLPV – Tyrimų X2101 ir A2201 veiksmingumo rezultatų apžvalga

	Tyrimas X2101 ceritinibas 750 mg N = 163	Tyrimas A2201 ceritinibas 750 mg N = 140
Stebėjimo trukmė	10,2	14,1
Mediana (mėn.) (min – max)	(0,1 – 24,1)	(0,1 – 35,5)
Bendrojo atsako dažnis		
Tyrėjo vertinimu (95 % PI)	56,4 % (48,5, 64,2)	40,7 % (32,5, 49,3)
KNPK vertinimu (95 % PI)	46,0 % (38,2, 54,0)	35,7 % (27,8, 44,2)
Atsako trukmė*		
Tyrėjo vertinimu (mėn., 95 % PI)	8,3 (6,8, 9,7)	10,6 (7,4, 14,7)
KNPK vertinimu (mėn., 95 % PI)	8,8 (6,0, 13,1)	12,9 (9,3, 18,4)
Išgyvenimas ligai neprogresuojant		
Tyrėjo vertinimu (mėn., 95 % PI)	6,9 (5,6, 8,7)	5,8 (5,4, 7,6)
KNPK vertinimu (mėn., 95 % PI)	7,0 (5,7, 8,7)	7,4 (5,6, 10,9)
Bendras išgyvenimas (mėn., 95 % PI)	16,7 (14,8, NĮ)	15,6 (13,6, 24,2)
NĮ – neįvertinamas.		
Tyrimas X2101: atsakai įvertinti naudojant RECIST 1.0 kriterijus.		
Tyrimas A2201: atsakai įvertinti naudojant RECIST 1.1 kriterijus.		
*Įskaitant tik pacientus, kuriems patvirtintas VA, DA.		

Tyrimų X2101 ir A2201 duomenimis, metastazių galvos smegenyse nustatyta, atitinkamai, 60,1 % ir 71,4 % pacientų. KNPK įvertinti BAD, AT ir ILNP rodikliai pacientams, kuriems prieš pradedant tyrimus nustatyta metastazių galvos smegenyse, atitiko bendrojoje šių tyrimų populiacijoje nustatytus minėtus rodiklius.

Ne adenokarcinomai būdingi histologiniai pokyčiai

Informacijos apie vaistinio preparato poveikį ALK teigiamu NSLPV sergantiems pacientams, kuriems nustatyti ne adenokarcinomai būdingi histologiniai pokyčiai, yra nedaug.

Senyviems pacientams

Senyviems pacientams veiksmingumo duomenys yra riboti. Neturima vaistinio preparato veiksmingumo duomenų vyresniems kaip 85 metų pacientams.

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti ceritinibo tyrimų su visais plaučių karcinoma (smulkialąsteline ir nesmulkialąsteline karcinoma) sergančių vaikų populiacijos pogrupiais duomenis (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Pacientams pavartojus vienkartinę vaistinio preparato dozę per burną, didžiausia ceritinibo koncentracija plazmoje ($C_{\max}$) susidaro maždaug po 4-6 valandų. Apskaičiuota, kad per burną suvartoto vaistinio preparato absorbcija yra $\geq 25\%$, remiantis metabolito procentine dalimi išmatose. Absoliutus biologinis ceritinibo prieinamumas nenustatytas.

Sisteminė ceritinibo ekspozicija padidėjo vartojant kartu su maistu. Ceritinibo AUC_{inf} reikšmės buvo maždaug 39 % ir 64 % didesnės ($C_{\max}$ reikšmės apytiksliai 42 % ir 58 % didesnės), kai sveikiems tiriamiesiems asmenims buvo skiriama vienkartinė 750 mg ceritinibo dozė (tabletė), atitinkamai, su nedaug riebalų turinčiu maistu (turinčiu maždaug 330 kilokalorijų ir 9 gramus riebalų) ir daug riebalų turinčiu maistu (turinčiu maždaug 1 000 kilokalorijų ir 58 gramų riebalų), lyginant su šiais rodikliais, nustatytais vaistinio preparato vartojant nevalgius.

Dozės optimizavimo tyrimo A2112 (ASCEND-8) metu pacientams lyginant valgio metu (turinčio maždaug 100-500 kilokalorijų ir 1,5-15 gramų riebalų) vartojamos 450 mg ar 600 mg ceritinibo paros dozės ir nevalgius vartojamos 750 mg paros dozės (ši dozė ir vaistinio preparato skyrimo nevalgius sąlygos buvo anksčiau registruotos) poveikį, nusistovėjus pusiausvyrinei apykaitai nebuvo nustatyta kliniškai reikšmingo sisteminės ceritinibo ekspozicijos skirtumo tarp 450 mg valgio metu vartojamos dozės ($N = 36$) ir nevalgius vartojamos 750 mg dozės ($N = 31$), kai buvo tik nedaug padidėję pusiausvyrinės apykaitos rodikliai: AUC (90 % PI) rodiklis padidėjo 4 % (-13 %, 24 %), o $C_{\max}$ (90 % PI) rodiklis padidėjo 3 % (-14 %, 22 %). Priešingai, valgio metu skiriant 600 mg dozę ($N = 30$) pusiausvyrinės apykaitos AUC (90 % PI) ir $C_{\max}$ (90 % PI) rodikliai padidėjo, atitinkamai, 24 % (3 %, 49 %) ir 25 % (4 %, 49 %), lyginant su šiais rodikliais, nustatytais nevalgius vartojant 750 mg dozę. Didžiausia rekomenduojama ceritinibo dozė yra 450 mg, kuri turi būti vartojama per burną valgio metu kartą per parą (žr. 4.2 skyrių).

Pacientams paskyrus vienkartinę ceritinibo dozę per burną, ceritinibo ekspozicija plazmoje, vertinant $C_{\max}$ ir AUC_{last} reikšmes, didėjo proporcingai dozei nuo 50 mg iki 750 mg dozių ribose (vartojant nevalgius). Priešingai nei skiriant vienkartinę dozę, nustatyta, kad kasdien paskyrus kartotines dozes koncentracijos prieš dozės vartojimą ($C_{\min}$) reikšmės didėjo labiau nei būtų proporcinga dozei.

Pasiskirstymas

Ceritinibo jungimosi su žmogaus plazmos baltymais rodiklis *in vitro* yra maždaug 97 % ir tai nepriklauso nuo susidarančios koncentracijos nuo 50 ng/ml iki 10 000 ng/ml ribose. Ceritinibas taip pat šiek tiek labiau pasiskirsto raudonosiose kraujo ląstelėse nei plazmoje, o vidutinis *in vitro* pasiskirstymo kraujyje ir plazmoje santykis yra 1,35. *In vitro* tyrimų duomenys rodo, kad ceritinibas yra P-glikoproteino (P-gp) substratas, tačiau nėra krūties vėžio atsparumo baltymo (angl. *breast cancer resistance protein* – BCRP) ar daugialypio atsparumo baltymo 2 (angl. *multi-resistance protein 2* – MRP2) substratas. Nustatyta, kad *in vitro* menama pasyvi ceritinibo skvarba yra nedidelė.

Tyrimų su žiurkėmis metu nustatyta, kad ceritinibas praeina nepažeistą kraujo ir smegenų barjerą, o ekspozicijos smegenyse ir kraujyje (AUC_{inf}) santykis yra maždaug 15 %. Duomenų apie ekspozicijos smegenyse ir kraujyje santykį žmonių organizme nėra.

Biotransformacija

In vitro tyrimai rodo, kad CYP3A yra svarbiausias fermentas, dalyvaujantis ceritinibo metaboliniame klirensu.

Per burną nevalgius pavartojus vienkartinę 750 mg radioaktyviuoju izotopu žymėto ceritinibo dozę, ceritinibas buvo pagrindinis žmogaus plazmoje cirkuliuojantis komponentas. Plazmoje nustatyta iš viso 11 metabolitų, tačiau jų koncentracijos buvo nedidelės, o kiekvieno metabolito vidutinė įtaka radioaktyvumo AUC buvo $\leq 2,3$ %. Sveikiems savanoriams asmenims nustatyti svarbiausi biotransformacijos mechanizmai yra mono-oksigenacija, O-dealkilinimas ir N-formililimas. Antriniai biotransformacijos mechanizmai, kuriuose dalyvauja pirminės biotransformacijos produktai, yra gliukuronidizavimas ir dehidrogenizavimas. Taip pat pastebėtas tiolo grupės prijungimas prie O-dealkilinto ceritinibo.

Eliminacija

Per burną nevalgius pavartojus vienkartinę ceritinibo dozę, menamo galutinio ceritinibo pusinės eliminacijos periodo plazmoje ($T_{1/2}$) geometrinis vidurkis svyravo nuo 31 valandos iki 41 valandos pacientams, kuriems buvo skirta nuo 400 mg iki 750 mg dozė. Kasdien skiriant kartotines ceritinibo dozes per burną, pusiausvyrinė apykaita nusistovi apytiksliai po 15 dienų ir vėliau išlieka stabili, o po 3 savačių trukmės vaistinio preparato vartojimo kasdien akumuliacijos santykio geometrinis vidurkis buvo 6,2. Menamo ceritinibo klirensu (CL/F) geometrinis vidurkis buvo mažesnis nusistovėjus pusiausvyrinei apykaitai vartojant po 750 mg dozę kasdien (33,2 litrų per val.) nei pavartojus per burną vienkartinę 750 mg dozę (88,5 litrų per val.), o tai rodo, kad ceritinibui būdinga nelinijinė farmakokinetika laiko atžvilgiu.

Pagrindinis ceritinibo ir jo metabolitų ekskrecijos būdas yra su išmatomis. Išmatose aptinkamas nepakitęs ceritinibas vidutiniškai atitinka 68 % per burną suvartotos dozės. Tik 1,3 % per burną skirtos dozės aptinkama šlapime.

Ypatingos populiacijos

Sutrikusi kepenų funkcija

Kepenų funkcijos sutrikimo įtaka vienkartinės ceritinibo dozės (750 mg nevalgius) farmakokinetikai buvo tirta asmenims, kuriems buvo nesunkus (A klasės pagal *Child-Pugh*; N = 8), vidutinio sunkumo (B klasės pagal *Child-Pugh*; N = 7) arba sunkus (C klasės pagal *Child-Pugh*; N = 7) kepenų funkcijos sutrikimas, bei 8 sveikiems tiriamiesiems asmenims, kurių kepenų funkcija buvo normali. Geometrinis ceritinibo AUC_{inf} (neprisijungusio vaistinio preparato AUC_{inf}) rodiklių vidurkis pacientams, kuriems buvo nesunkus ar vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, buvo padidėjęs, atitinkamai, 18 % (35 %) ir 2 % (22 %), lyginant su šiais rodikliais asmenims, kurių kepenų funkcija buvo normali.

Geometrinis ceritinibo AUC_{inf} (neprisijungusio vaistinio preparato AUC_{inf}) rodiklių vidurkis pacientams, kuriems buvo sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, buvo padidėjęs 66 % (108 %), lyginant su šiais rodikliais asmenims, kurių kepenų funkcija buvo normali (žr. 4.2 skyrių). Specialių pusiausvyrinės apykaitos farmakokinetikos tyrimų pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi, neatlikta.

Sutrikusi inkstų funkcija

Specialių farmakokinetikos tyrimų pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, neatlikta. Remiantis turimais duomenimis, ceritinibo eliminacija pro inkstus yra nereikšminga (1,3 % vienkartinės per burną vartotos dozės).

Remiantis populiacijos farmakokinetikos duomenų analize ir įvertinus 345 pacientų, kuriems buvo nesunkus inkstų funkcijos sutrikimas (KrKl nuo 60 iki < 90 ml/min.), 82 pacientų, kuriems buvo vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas (KrKl nuo 30 iki < 60 ml/min.), bei 546 pacientų, kurių inkstų funkcija buvo normali (KrKl $\geq$ 90 ml/min.), duomenis nustatyta, kad ceritinibo ekspozicija buvo panaši tiek pacientams, kuriems buvo nesunkus ar vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, tiek tiems asmenims, kurių inkstų funkcija buvo normali, o tai rodo, kad pacientams, kuriems yra nesunkus ar vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, dozės koreguoti nereikia. Pacientai, kuriems buvo sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (KrKl < 30 ml/min.), nebuvo įtraukiami į ceritinibo klinikinius tyrimus (žr. 4.2 skyrių).

Amžiaus, lyties ir rasės įtaka

Populiacijos farmakokinetikos duomenų analizė rodo, kad amžius, lytis ir rasė neturi kliniškai reikšmingos įtakos ceritinibo ekspozicijai.

Širdies elektrofiziologija

Ceritinibo įtaka QT intervalo pailgėjimui buvo tirta septynių ceritinibo klinikinių tyrimų metu. Eilė EKG buvo registruota po vienkartinės dozės vartojimo bei nusistovėjus pusiausvyrinei apykaitai ir vertintas ceritinibo poveikis QT intervalui 925 pacientams, kurie vartojo 750 mg ceritinibo dozes kartą per parą nevalgius. Kategorinių užribinių EKG duomenų analizės metu 12 pacientų (1,3 %) naujai nustatytas QTc intervalo pailgėjimas > 500 ms. 58 pacientams (6,3 %) pastebėtas QTc intervalo pailgėjimas > 60 ms nuo pradinių reikšmių. Atlikus Tyrimo A2301 metu surinktų QTc intervalo duomenų, gautų nusistovėjus vidutinei pusiausvyrinei koncentracijai, centralizuotą tendencijų analizę buvo nustatyta, kad viršutinė dvikrypčio 90 % PI QTc intervalo pailgėjimo nuo pradinių reikšmių riba buvo 15,3 ms skiriant 750 mg ceritinibo dozę nevalgius. Farmakokinetikos analizė rodo, kad ceritinibas sukelia nuo koncentracijos priklausomą QTc intervalo pailgėjimą (žr. 4.4 skyrių).

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Farmakologinio saugumo tyrimai rodo, kad nesitikima ceritinibo įtakos gyvybinėms kvėpavimo ir centrinės nervų sistemos funkcijoms. *In vitro* atliktų tyrimų duomenys rodo, kad ceritinibo slopinamojo poveikio hERG kalio kanalams IC₅₀ rodiklis yra 0,4 mikromolių. Su beždžionėmis atlikto *in vivo* telemetrijos tyrimo duomenys rodo, kad paskyrus didžiausią ceritinibo dozę 1 iš 4 gyvūnų vidutiniškai pailgėjo QT intervalas. EKG tyrimai beždžionėms rodo, kad ceritinibo skiriant 4 savaites ar 13 savaitių QT intervalo pailgėjimo ar EKG pakitimų nenustatyta.

Mikrobranduolių testas TK6 ląstelių linijoje buvo teigiamas. Kituose *in vitro* ir *in vivo* atliktuose genotoksiškumo tyrimuose nepastebėta jokių ceritinibo mutageninio ar klastogeninio poveikio požymių. Todėl genotoksinio poveikio rizikos žmonėms nesitikima.

Kancerogeninio ceritinibo poveikio tyrimų neatlikta.

Toksinio poveikio reprodukcijai tyrimų (t. y., poveikio embrionų ir vaisių vystymuisi tyrimai) vaikingoms žiurkių ir triušių patelėms duomenimis, ceritinibo skiriant organogenezės laikotarpiu fetotoksinio poveikio ar teratogeninio poveikio nenustatyta; tačiau ekspozicija patelių plazmoje buvo mažesnė nei stebėtoji ekspozicija skiriant rekomenduojamą dozę žmonėms. Formalių ikiklinikinių galimo ceritinibo poveikio vaisingumui tyrimų neatlikta.

Pagrindinis su ceritinibo skyrimu žiurkėms ir beždžionėms susijęs toksinis poveikis buvo ekstrahepatinių tulžies latakų uždegimas ir su tuo susijęs padidėjęs neutrofilų skaičius periferiniame kraujyje. Skiriant didesnes dozes, mišrių ląstelių ar neutrofilų sukeltas ekstrahepatinių tulžies latakų uždegimas išplito į kasą ir (arba) dvylikapirštę žarną. Abiejų rūšių gyvūnams pastebėtas toksinis poveikis virškinimo traktui, kuriam buvo būdingas kūno svorio mažėjimas, sumažėjęs maisto ėdimas, vėmimas (beždžionėms), viduriavimas, ir, skiriant dideles dozes, histopatologiniai pokyčiai, įskaitant erozijas, gleivinių uždegimą bei putotus makrofagus dvylikapirštės žarnos liaukose ir pogleiviniame sluoksnyje. Abiejų rūšių gyvūnams taip pat buvo pažeistos kepenys, kai susidariusios ekspozicijos buvo maždaug lygios klinikinėms ekspozicijoms žmogui, susidarančioms skiriant rekomenduojamą dozę, ir pasireiškė kaip minimaliai padidėjęs kepenų transaminazių aktyvumas keliems gyvūnams bei intrahepatinių tulžies latakų epitelio vakuolizacija. Žiurkių plaučiuose nustatyta putotų makrofagų alveolėse (patvirtinta fosfolipidozė), tačiau šių pakitimų nenustatyta beždžionėms, o abiejų rūšių gyvūnams limfmazgiuose rasta makrofagų agregatų. Nustatyta, kad vaistinio preparato poveikis organams taikiniams yra iš dalies ar visiškai grįžtamas.

Nustatytas poveikis tiek žiurkių skydliaukei (nedaug padidėjo tirotropinio hormono aktyvumas ir trijodtironino bei tiroksino T3/T4 koncentracijos be mikroskopinių audinio pokyčių), tiek beždžionių skydliaukei (4 savaitių trukmės tyrimo metu nustatytas sumažėjęs koloidinių pūslelių kiekis patinams bei 13 savaitių trukmės tyrimo metu vienai didelei vaistinio preparato dozę vartojusiai beždžionei nustatyti difuzinė folikulinių ląstelių hiperplazija ir padidėjęs tirotropinio hormono aktyvumas). Kadangi šie ikiklinikinių tyrimų metu nustatyti poveikiai buvo neryškūs, kintami ir nepastovūs, ryšys tarp ceritinibo vartojimo bei gyvūnų skydliaukės pokyčių lieka neaiškus.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės šerdis

Mikrokristalinė celiuliozė
Mažai pakeista hidroksipropilceliuliozė
Povidonas
Kroskarmeliozės natrio druska
Magnio stearatas
Bevandenis koloidinis silicio dioksidas

Tabletės plėvelė

Hipromeliozė
Titano dioksidas (E171)
Makrogolis
Talkas
Indigokarmino aliuminio dažalas (E132)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtinai.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

PVC/PCTFE (polivinilchlorido/polichlorotrifluoroetileno) ir aliuminio folijos lizdinė plokštelė, kurioje yra 21 plėvele dengta tabletė.

Pakuotė, kurioje yra 84 plėvele dengtos tabletės (4 lizdinės plokštelės pakuotėje).

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/15/999/004

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2015 m. gegužės 6 d.

Paskutinio perregistravimo data 2022 m. vasario 16 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu/>

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM
VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimą (-ai) ir adresą (-ai)

150 mg kietosios kapsulės

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

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Vokietija

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

150 mg plėvele dengtos tabletės

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovškova ulica 57
1000 Ljubljana
Slovėnija

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Vokietija

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

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**DĖŽUTĖ VIENETINEI PAKUOTEI, KURIOJE YRA 40 ARBA 90 KIETŲJŲ KAPSULIŲ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Zykadia 150 mg kietosios kapsulės
ceritinibum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Vienoje kietojoje kapsulėje yra 150 mg ceritinibo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Kietoji kapsulė

40 kietųjų kapsulių
90 kietųjų kapsulių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Zykadia 150 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ PAKUOTEI (SU MĖLYNUOJU LANGELIU), KURIOJE YRA 150 (3 PAKUOTĖS PO 50) KIETŲJŲ KAPSULIŲ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Zykadia 150 mg kietosios kapsulės
ceritinibum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Vienoje kietojoje kapsulėje yra 150 mg ceritinibo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Kietoji kapsulė

150 (3 pakuotės po 50) kietųjų kapsulių.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŲS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/15/999/001

150 (3 pakuotės po 50) kietųjų kapsulių (PVC/PCTFE/alu)

EU/1/15/999/006

150 (3 pakuotės po 50) kietųjų kapsulių (PVC/PE/PVDC/alu)

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Zykadia 150 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

TARPINĖ PAKUOTĖS DĖŽUTĖ (BE MĖLYNOJO LANGELIO), KURIOJE YRA 50 KIETŲJŲ KAPSULIŲ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Zykadia 150 mg kietosios kapsulės
ceritinibum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Vienoje kietojoje kapsulėje yra 150 mg ceritinibo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Kietoji kapsulė

50 kietųjų kapsulių. Atskirai neparduodama.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/15/999/001

150 (3 pakuotės po 50) kietųjų kapsulių (PVC/PCTFE/alu)

EU/1/15/999/006

150 (3 pakuotės po 50) kietųjų kapsulių (PVC/PE/PVDC/alu)

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Zykadia 150 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖS PLOKŠTELĖS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Zykadia 150 mg kietosios kapsulės
ceritinibum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Novartis Europharm Limited

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**KARTONO DĖŽUTĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Zykadia 150 mg plėvele dengtos tabletės
ceritinibum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Vienoje tabletėje yra 150 mg ceritinibo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Plėvele dengta tabletė

84 plėvele dengtos tabletės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO
PREPARATO AR JO ATLIKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/15/999/004

84 plėvele dengtos tabletės

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Zykadia 150 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖS PLOKŠTELĖS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Zykadia 150 mg tabletės
ceritinibum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Novartis Europharm Limited

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Zykadia 150 mg kietosios kapsulės ceritinibas (*ceritinibum*)

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Zykadia ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Zykadia
3. Kaip vartoti Zykadia
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Zykadia
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Zykadia ir kam jis vartojamas

Kas yra Zykadia

Zykadia yra vaistas nuo vėžio ir jo sudėtyje yra veikliosios medžiagos ceritinibo. Šis vaistas vartojamas gydyti suaugusiuosius, kurie serga išplitusiu tam tikros formos plaučių vėžiu, vadinamu nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu (NSLPV). Zykadia skiriamas tik tiems pacientams, kurių ligą sukėlė ALK (anaplatinės limfomos kinaze) vadinamo geno defektas.

Kaip Zykadia veikia

Pacientų, kuriems yra ALK geno defektas, organizmuose gaminamas pakitęs baltymas, kuris stimuliuoja vėžio ląstelių augimą. Zykadia blokuoja šio pakitusio baltymo poveikį ir tokiu būdu sulėtina NSLPV augimą bei plitimą.

Jeigu kiltų daugiau klausimų apie tai, kaip veikia Zykadia arba kodėl Jums buvo paskirtas šis vaistas, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

2. Kas žinotina prieš vartojant Zykadia

Zykadia vartoti negalima

- jeigu yra alergija ceritinibui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

Išpėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti Zykadia:

- jeigu Jums yra kepenų veiklos sutrikimų;
- jeigu Jums yra plaučių sutrikimų arba apsunkintas kvėpavimas;
- jeigu Jums yra širdies sutrikimų, įskaitant sumažėjusį širdies susitraukimų dažnį, arba jeigu Jums užregistruotos elektrokardiogramos (EKG) rezultatai parodė pakitusį Jūsų širdies elektrinį aktyvumą, vadinamą „pailgėjusiu QT intervalu“;
- jeigu Jūs sergate diabetu (padidėjęs cukraus kiekis kraujyje);
- jeigu Jums yra kasos veiklos sutrikimų;
- jeigu šiuo metu vartojate steroidų.

Nedelsdami pasakykite gydytojui arba vaistininkui, jeigu gydymosi Zykadia metu Jums pasireikštų kuris nors iš toliau išvardytų požymių ar simptomų:

- nuovargis, niežtinti oda, odos ar akių baltymų pageltimas, pykinimas (šleikštulys) ar vėmimas, sumažėjęs apetitas, skausmas dešinėje pilvo pusėje, tamsus ar rudos spalvos šlapimas, greičiau nei įprasta atsirandantis kraujavimas ar kraujosruvos. Tai gali būti kepenų sutrikimo požymiai ar simptomai;
- naujai atsiradęs ar pasunkėjęs kosulys kartu su skrepliavimu, karščiavimu, krūtinės ląstos skausmu, apsunkintu kvėpavimu ar dusuliu arba be šių požymių. Tai gali būti plaučių sutrikimo simptomai;
- krūtinės ląstos skausmas ar diskomforto pojūtis, pakitęs širdies susitraukimų dažnis (pagreitėjęs ar sulėtėjęs), silpnumo pojūtis, alpimas, galvos svaigimas, mėlynos spalvos lūpos, dusulys, apatinių galūnių ar odos patinimas. Tai gali būti širdies sutrikimo požymiai ar simptomai;
- stiprus viduriavimas, pykinimas ar vėmimas. Tai yra virškinimo sutrikimo simptomai;
- pernelyg didelis troškulys ar padažnėjęs šlapinimasis. Tai gali būti padidėjusio cukraus kiekio kraujyje simptomai.

Gydytojui gali reikėti koreguoti gydymą arba laikinai ar visam laikui nutraukti Zykadia vartojimą.

Gydymosi Zykadia metu atliekami kraujo tyrimai

Jūsų gydytojas turėtų atlikti Jūsų kraujo tyrimus prieš pradedant gydymą, kas 2 savaites per pirmuosius tris gydymo mėnesius ir vėliau kas mėnesį. Šių tyrimų tikslas yra patikrinti Jūsų kepenų veiklą. Gydytojas taip pat turėtų atlikti Jūsų kraujo tyrimus ir patikrinti Jūsų kasos veiklą bei cukraus kiekį Jūsų kraujyje prieš pradedant gydymą Zykadia ir vėliau reguliariai gydymo metu.

Vaikams ir paaugliams

Zykadia nerekomenduojama vartoti vaikams ar jaunesniems kaip 18 metų paaugliams.

Kiti vaistai ir Zykadia

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui, tai apima ir be recepto įsigytus vaistus, pavyzdžiui, vitaminus ar augalinius papildus, kadangi jie gali sąveikauti su Zykadia. Ypatingai svarbu, kad gydytojui arba vaistininkui pasakytumėte apie bet kuriuos toliau išvardytus vartojamus vaistus.

Vaistai, kurie gali didinti šalutinio Zykadia poveikio pasireiškimo riziką:

- AIDS ar ŽIV infekcijai gydyti vartojami vaistai (pvz., ritonaviras, sakvinaviras);
- infekcijoms gydyti vartojami vaistai. Jiems priklauso grybelinėms infekcijoms gydyti skiriami vaistai (priešgrybeliniai vaistai, pvz., ketokonazolas, itraconazolas, vorikonazolas, posakonazolas) ir tam tikro tipo bakterijų sukeltoms infekcijoms gydyti skiriami vaistai (antibiotikai, pvz., telitromicinas).

Toliau išvardyti vaistai gali mažinti Zykadia veiksmingumą:

- jonažolės preparatai, t. y. augaliniai vaistai, vartojami depresijai gydyti;
- traukuliams ar priepuoliams gydyti vartojami vaistai (vaistai nuo epilepsijos, pvz., fenitoinas, karbamazepinas ar fenobarbitalis);
- tuberkuliozei gydyti vartojami vaistai (pvz., rifampicinas, rifabutinas).

Zykadia vartojimas gali didinti su toliau išvardytais vaistais susijusio šalutinio poveikio pasireiškimo riziką:

- nereguliariam širdies susitraukimų ritmui ar kitiems širdies veiklos sutrikimams gydyti vartojami vaistai (pvz., amjodaronas, dizopiramidas, prokainamidas, chinidinas, sotalolis, dofetilidas, ibutilidas ir digoksinas);
- skrandžio sutrikimams gydyti vartojami vaistai (pvz., cisapridas);
- psichikos sveikatos sutrikimams gydyti vartojami vaistai (pvz., haloperidolis, droperidolis, pimozidas);
- depresijai gydyti vartojami vaistai (pvz., nefazodonas);
- midazolamas, vaistas vartojamas ūminiams traukuliams gydyti arba kaip raminamasis vaistas prieš chirurginę operaciją ar medicininę procedūrą arba jų metu;
- varfarinas ir dabigatranas, vaistai vartojami apsaugoti nuo kraujavimo susidarymo;
- diklofenakas, vaistas vartojamas sąnarių skausmui ir uždegimui gydyti;
- alfentanilis ir fentanilis, stipriam skausmui gydyti vartojami vaistai;
- ciklosporinas, sirolimuzas ir takrolimuzas, vaistai vartojami po organų transplantacijos siekiant apsaugoti nuo persodinto organo atmetimo;
- dihidroergotaminas ir ergotaminas, migrenai gydyti vartojami vaistai;
- domperidonas, pykinimui ir vėmimui gydyti vartojamas vaistas;
- moksifloksacinas ir klaritromicinas, bakterijų sukeltoms infekcijoms gydyti vartojami vaistai;
- metadonas, vaistas vartojamas skausmui ir priklausomybei nuo opioidų gydyti;
- chlorokvinas ir halofantrinas, maliarijai gydyti vartojami vaistai;
- topotekanas, tam tikriems vėžio tipams gydyti vartojamas vaistas;
- kolchicinas, podagrai gydyti vartojamas vaistas;
- pravastatinas ir rozuvastatinas, cholesterolio kiekiui mažinti vartojami vaistai;
- sulfasalazinas, uždegiminei žarnų ligai ar reumatoidiniam artritui gydyti vartojamas vaistas.

Jeigu nesate tikri, ar Jūsų vartojamas vaistas yra vienas iš anksčiau išvardytų vaistų, klausykite gydytojo arba vaistininko.

Šių vaistų gydymosi Zykadia metu reikia vartoti atsargiai arba jų vartojimo gali reikėti vengti. Jeigu vartojate kurio nors iš išvardytų vaistų, gydytojas gali Jums paskirti alternatyvų vaistą.

Taip pat turėtumėte pasakyti gydytojui, jeigu jau vartojate Zykadia ir Jums paskirtas naujas vaistas, kurio iki šiol nebuvo vartojęs kartu su Zykadia.

Geriamieji kontraceptikai

Jeigu kartu su geriamaisiais kontraceptikais pradėsite vartoti Zykadia, geriamieji kontraceptikai gali tapti neveiksmingais.

Zykadia vartojimas su maistu ir gėrimais

Gydymosi metu negalima valgyti greipfrutų ar gerti greipfrutų sulčių. Dėl jų poveikio kraujyje iki žalingo lygmens gali padidėti Zykadia kiekis.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Gydymosi Zykadia metu ir dar 3 mėnesius po gydymo pabaigos privalote naudoti labai veiksmingą apsaugos nuo pastojimo metodą. Pasikalbėkite su gydytoju dėl Jums tinkamiausio kontracepcijos metodo.

Zykadia nerekomenduojama vartoti nėštumo metu, nebent galima nauda viršija galimą žalą kūdikiui. Jeigu esate nėščia, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate turėti kūdikį, pasitarkite su gydytoju prieš vartojant šį vaistą. Gydytojas aptars su Jumis galimą Zykadia vartojimo nėštumo metu riziką.

Zykadia negalima vartoti žindymo laikotarpiu. Jūs ir Jūsų gydytojas kartu nuspręsite, ar turėtumėte žindyti, ar turėtumėte vartoti Zykadia. Abiejų šių veiksmų kartu daryti negalima.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Zykadia vartojimo metu turėtumėte laikytis atsargumo priemonių vairuodami ir valdydami mechanizmus, kadangi Jums gali sutrikti rega ar pasireikšti nuovargis.

Zykadia sudėtyje yra natrio

Šio vaisto kiekvienoje kapsulėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti Zykadia

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją.

Kokią vaisto dozę vartoti

Rekomenduojama dozė yra 450 mg (trys kapsulės), kurią reikia vartoti kartą per parą valgio metu, tačiau prireikus gydytojas gali pakeisti šią rekomendaciją. Gydytojas nurodys, kiek tiksliai kapsulių Jums reikia vartoti. Nekeiskite vaisto dozės nepasitarę su gydytoju.

- Vartokite Zykadia kartą per parą kasdien maždaug tuo pačiu metu valgio metu (pavyzdžiui, su lengvu užkandžiu ar pagrindiniu valgymu). Jeigu Zykadia vartojimo metu negalite valgyti, kreipkitės į gydytoją.
- Kapsules nurykite nepažeistas užgeriant vandeniu. Jų negalima kramtyti ar smulkinti.
- Jeigu pavartoję Zykadia kapsulių jas išvėmėte, daugiau kapsulių nevartokite, o kitą dozę gerkite įprastu metu.

Kaip ilgai vartoti Zykadia

- Vartokite Zykadia tiek laiko, kiek nurodė gydytojas.
- Tai ilgalaikis gydymas, kuris gali būti tęsiamas kelis mėnesius. Gydytojas stebės Jūsų būklę ir vertins, ar gydymas sukelia reikiamą poveikį.

Jeigu turite klausimų apie tai, kaip ilgai vartoti Zykadia, pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Ką daryti pavartojus per didelę Zykadia dozę?

Jeigu atsitiktinai pavartojęte per daug kapsulių arba jeigu kas nors kitas netyčia išgėrė Jūsų vaisto, nedelsdami kreipkitės patarimo į gydytoją arba ligoninę. Jums gali reikėti medicininio gydymo.

Pamiršus pavartoti Zykadia

Ką daryti, jeigu pamiršote pavartoti vaisto dozę, priklauso nuo to, kiek laiko liko iki kitos dozės vartojimo.

- Jeigu iki kitos dozės vartojimo liko 12 valandų ar daugiau, išgerkite praleistas kapsules nedelsdami, kai tik prisiminsite. Tuomet kitas kapsules vartokite įprastu metu.
- Jeigu iki kitos dozės vartojimo liko mažiau kaip 12 valandų, praleistųjų kapsulių nevartokite. Tuomet kitas kapsules vartokite įprastu metu.

Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

Nustojus vartoti Zykadia

Nenutraukite šio vaisto vartojimo prieš tai nepasitarę su gydytoju.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

NUTRAUKITE Zykadia vartojimą ir nedelsdami kreipkitės medicininės pagalbos, jeigu Jums pasireikštų kuris nors iš toliau nurodytų požymių, kurie gali būti alerginės reakcijos simptomais:

- ap sunkintas kvėpavimas ar rijimas;
- veido, lūpų, liežuvio ar gerklės patinimas;
- stiprus odos niežėjimas kartu su raudonos spalvos išbėrimu ar iškilusiais patinimais.

Kai kurie šalutiniai reiškiniai gali būti sunkūs

Jeigu Jums pasireikštų kuris nors iš toliau išvardytų šalutinių reiškinų, nedelsdami pasakykite gydytojui arba vaistininkui:

- krūtinės ląstos skausmas ar diskomforto pojūtis, pakitęs širdies susitraukimų dažnis (pagreitėjęs ar sulėtėjęs), silpnumo pojūtis, alpimas, galvos svaigimas, mėlynos spalvos lūpos, dusulys, apatinių galūnių ar odos patinimas (galimi širdies sutrikimo požymiai ar simptomai);
- naujai atsiradęs ar pasunkėjęs kosulys kartu su skrepliavimu, karščiavimu, krūtinės ląstos skausmu, apsunkintu kvėpavimu ar dusuliu arba be šių požymių (galimi plaučių sutrikimo požymiai);
- nuovargis, niežtinti oda, odos ar akių baltymų pageltimas, pykinimas (šleikštulys) ar vėmimas, sumažėjęs apetitas, skausmas dešinėje pilvo pusėje, tamsus ar rudos spalvos šlapimas, greičiau nei įprasta atsirandantis kraujavimas ar kraujosruvos (galimi kepenų sutrikimo požymiai ar simptomai);
- stiprus viduriavimas, pykinimas ar vėmimas;
- pernelyg didelis troškulys, padažnėjęs šlapinimasis (padidėjusio cukraus kiekio kraujyje simptomai);
- Stiprus viršutinės pilvo dalies skausmas (kasos uždegimo, taip pat žinomo kaip pankreatitas, požymis).

Kiti galimi šalutiniai reiškiniai

Toliau išvardyti kiti šalutiniai reiškiniai. Jeigu šie šalutiniai reiškiniai tampa sunkiais, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Labai dažnas (gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 žmonių):

- nuovargis (nuvargimas ir astenija);
- pakitę kepenų funkciją rodantys kraujo tyrimo rezultatai (padidėjęs alanino aminotransferazė ir (arba) aspartato aminotransferazė ir (arba) gama gliutamiltansferazė ir (arba) kraujo šarmine fosfataze vadinamų fermentų aktyvumas, padidėjusi bilirubino koncentracija);
- pilvo skausmas;
- sumažėjęs apetitas;
- sumažėjęs kūno svoris;
- vidurių užkietėjimas;
- išbėrimas;
- pakitę inkstų funkciją rodantys kraujo tyrimų rezultatai (padidėjęs kreatinino kiekis);
- rėmuo (galimas virškinimo trakto sutrikimo požymis);
- sumažėjęs raudonųjų kraujo ląstelių skaičius, dar vadinamas mažakraujyste.

Dažnas (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 10 žmonių):

- sutrikęs regėjimas;
- sumažėjęs fosfatų kiekis kraujyje (tai nustatoma atlikus kraujo tyrimą);
- padidėjęs lipazė ir (ar) amilazė vadinamų fermentų kiekis kraujyje (tai nustatoma atlikus kraujo tyrimą);
- reikšmingai sumažėjęs išskiriamo šlapimo kiekis (galimas inkstų sutrikimo požymis).

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Zykadia

- Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.
- Ant dėžutės ir lizdinės plokštelės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.
- Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.
- Nevartokite šio vaisto, jeigu pastebėjote, kad pakuotė pažeista arba yra kokių nors sugadinimo požymių.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Zykadia sudėtis

- Veiklioji Zykadia medžiaga yra ceritinibas. Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 150 mg ceritinibo.
- Pagalbinės medžiagos yra:
 - Kapsulės turinys: bevandenis koloidinis silicio dioksidas, mažai pakeista hidroksipropilceliuliozė, karboksietilkrakmolo A natrio druska (žr. 2 poskyrį „Zykadia sudėtyje yra natrio“), magnio stearatas, mikrokristalinė celiuliozė.
 - Kapsulės dangalas: želatina, indigotinas (E132) ir titano dioksidas (E171).
 - Spausdinimo rašalas: šelakas (balintas, be vaško) 45 %, juodasis geležies oksidas (E172), propilenglikolis ir amonio hidroksidas 28 %.

Zykadia išvaizda ir kiekis pakuotėje

Zykadia kietąsias kapsules sudaro baltas nepermatomas korpusas ir mėlynas nepermatomas dangtelis, kurio apytikslis ilgis yra 23,3 mm, su „LDK 150MG“ įrašu ant dangtelio ir „NVR“ įrašu ant korpuso. Kapsulių viduje yra baltų arba beveik baltų miltelių.

Kapsulės supakuotos lizdinėse plokštelėse ir tiekiamos pakuotėse, kuriose yra 40, 90 ar 150 (3 pakuotės po 50) kietųjų kapsulių. Jūsų šalyje gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas

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

Gamintojas

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

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Vokietija

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

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

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu/>

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Zykadia 150 mg plėvele dengtos tabletės ceritinibas (*ceritinibum*)

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Zykadia ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Zykadia
3. Kaip vartoti Zykadia
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Zykadia
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Zykadia ir kam jis vartojamas

Kas yra Zykadia

Zykadia yra vaistas nuo vėžio ir jo sudėtyje yra veikliosios medžiagos ceritinibo. Šis vaistas vartojamas gydyti suaugusiuosius, kurie serga išplitusiu tam tikros formos plaučių vėžiu, vadinamu nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu (NSLPV). Zykadia skiriamas tik tiems pacientams, kurių ligą sukėlė ALK (anaplatinės limfomos kinaze) vadinamo geno defektas.

Kaip Zykadia veikia

Pacientų, kuriems yra ALK geno defektas, organizmuose gaminamas pakitęs baltymas, kuris stimuliuoja vėžio ląstelių augimą. Zykadia blokuoja šio pakitusio baltymo poveikį ir tokiu būdu sulėtina NSLPV augimą bei plitimą.

Jeigu kiltų daugiau klausimų apie tai, kaip veikia Zykadia arba kodėl Jums buvo paskirtas šis vaistas, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

2. Kas žinotina prieš vartojant Zykadia

Zykadia vartoti negalima

- jeigu yra alergija ceritinibui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

Išpėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti Zykadia:

- jeigu Jums yra kepenų veiklos sutrikimų;
- jeigu Jums yra plaučių sutrikimų arba apsunkintas kvėpavimas;
- jeigu Jums yra širdies sutrikimų, įskaitant sumažėjusį širdies susitraukimų dažnį, arba jeigu Jums užregistruotos elektrokardiogramos (EKG) rezultatai parodė pakitusį Jūsų širdies elektrinį aktyvumą, vadinamą „pailgėjusiu QT intervalu“;
- jeigu Jūs sergate diabetu (padidėjęs cukraus kiekis kraujyje);
- jeigu Jums yra kasos veiklos sutrikimų;
- jeigu šiuo metu vartojate steroidų.

Nedelsdami pasakykite gydytojui arba vaistininkui, jeigu gydymosi Zykadia metu Jums pasireikštų kuris nors iš toliau išvardytų požymių ar simptomų:

- nuovargis, niežtinti oda, odos ar akių baltymų pageltimas, pykinimas (šleikštulys) ar vėmimas, sumažėjęs apetitas, skausmas dešinėje pilvo pusėje, tamsus ar rudos spalvos šlapimas, greičiau nei įprasta atsirandantis kraujavimas ar kraujosruvos. Tai gali būti kepenų sutrikimo požymiai ar simptomai;
- naujai atsiradęs ar pasunkėjęs kosulys kartu su skrepliavimu, karščiavimu, krūtinės ląstos skausmu, apsunkintu kvėpavimu ar dusuliu arba be šių požymių. Tai gali būti plaučių sutrikimo simptomai;
- krūtinės ląstos skausmas ar diskomforto pojūtis, pakitęs širdies susitraukimų dažnis (pagreitėjęs ar sulėtėjęs), silpnumo pojūtis, alpimas, galvos svaigimas, mėlynos spalvos lūpos, dusulys, apatinių galūnių ar odos patinimas. Tai gali būti širdies sutrikimo požymiai ar simptomai;
- stiprus viduriavimas, pykinimas ar vėmimas. Tai yra virškinimo sutrikimo simptomai;
- pernelyg didelis troškulys ar padažnėjęs šlapinimasis. Tai gali būti padidėjusio cukraus kiekio kraujyje simptomai.

Gydytojui gali reikėti koreguoti gydymą arba laikinai ar visam laikui nutraukti Zykadia vartojimą.

Gydymosi Zykadia metu atliekami kraujo tyrimai

Jūsų gydytojas turėtų atlikti Jūsų kraujo tyrimus prieš pradedant gydymą, kas 2 savaites per pirmuosius tris gydymo mėnesius ir vėliau kas mėnesį. Šių tyrimų tikslas yra patikrinti Jūsų kepenų veiklą. Gydytojas taip pat turėtų atlikti Jūsų kraujo tyrimus ir patikrinti Jūsų kasos veiklą bei cukraus kiekį Jūsų kraujyje prieš pradedant gydymą Zykadia ir vėliau reguliariai gydymo metu.

Vaikams ir paaugliams

Zykadia nerekomenduojama vartoti vaikams ar jaunesniems kaip 18 metų paaugliams.

Kiti vaistai ir Zykadia

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui, tai apima ir be recepto įsigytus vaistus, pavyzdžiui, vitaminus ar augalinius papildus, kadangi jie gali sąveikauti su Zykadia. Ypatingai svarbu, kad gydytojui arba vaistininkui pasakytumėte apie bet kuriuos toliau išvardytus vartojamus vaistus.

Vaistai, kurie gali didinti šalutinio Zykadia poveikio pasireiškimo riziką:

- AIDS ar ŽIV infekcijai gydyti vartojami vaistai (pvz., ritonaviras, sakvinaviras);
- infekcijoms gydyti vartojami vaistai. Jiems priklauso grybelinėms infekcijoms gydyti skiriami vaistai (priešgrybeliniai vaistai, pvz., ketokonazolas, itraconazolas, vorikonazolas, posakonazolas) ir tam tikro tipo bakterijų sukeltoms infekcijoms gydyti skiriami vaistai (antibiotikai, pvz., telitromicinas).

Toliau išvardyti vaistai gali mažinti Zykadia veiksmingumą:

- jonažolės preparatai, t. y. augaliniai vaistai, vartojami depresijai gydyti;
- traukuliams ar priepuoliams gydyti vartojami vaistai (vaistai nuo epilepsijos, pvz., fenitoinas, karbamazepinas ar fenobarbitalis);
- tuberkuliozei gydyti vartojami vaistai (pvz., rifampicinas, rifabutinas).

Zykadia vartojimas gali didinti su toliau išvardytais vaistais susijusio šalutinio poveikio pasireiškimo riziką:

- nereguliariam širdies susitraukimų ritmui ar kitiems širdies veiklos sutrikimams gydyti vartojami vaistai (pvz., amjodaronas, dizopiramidas, prokainamidas, chinidinas, sotalolis, dofetilidas, ibutilidas ir digoksinas);
- skrandžio sutrikimams gydyti vartojami vaistai (pvz., cisapridas);
- psichikos sveikatos sutrikimams gydyti vartojami vaistai (pvz., haloperidolis, droperidolis, pimizidas);

- depresijai gydyti vartojami vaistai (pvz., nefazodonas);
- midazolamas, vaistas vartojamas ūminiams traukuliams gydyti arba kaip raminamasis vaistas prieš chirurginę operaciją ar medicininę procedūrą arba jų metu;
- varfarinas ir dabigatranas, vaistai vartojami apsaugoti nuo kraujo krešulių susidarymo;
- diklofenakas, vaistas vartojamas sąnarių skausmui ir uždegimui gydyti;
- alfentanilis ir fentanilis, stipriam skausmui gydyti vartojami vaistai;
- ciklosporinas, sirolimuzas ir takrolimuzas, vaistai vartojami po organų transplantacijos siekiant apsaugoti nuo persodinto organo atmetimo;
- dihidroergotaminas ir ergotaminas, migrenai gydyti vartojami vaistai;
- domperidonas, pykinimui ir vėmimui gydyti vartojamas vaistas;
- moksifloksacinas ir klaritromicinas, bakterijų sukeltoms infekcijoms gydyti vartojami vaistai;
- metadonas, vaistas vartojamas skausmui ir priklausomybei nuo opioidų gydyti;
- chlorokvinas ir halofantrinas, maliarijai gydyti vartojami vaistai;
- topotekanas, tam tikriems vėžio tipams gydyti vartojamas vaistas;
- kolchicinas, podagrai gydyti vartojamas vaistas;
- pravastatinas ir rozuvastatinas, cholesterolio kiekiui mažinti vartojami vaistai;
- sulfasalazinas, uždegiminei žarnų ligai ar reumatoidiniam artritui gydyti vartojamas vaistas.

Jeigu nesate tikri, ar Jūsų vartojamas vaistas yra vienas iš anksčiau išvardytų vaistų, klausykite gydytojo arba vaistininko.

Šių vaistų gydymosi Zykadia metu reikia vartoti atsargiai arba jų vartojimo gali reikėti vengti. Jeigu vartojate kurio nors iš išvardytų vaistų, gydytojas gali Jums paskirti alternatyvų vaistą.

Taip pat turėtumėte pasakyti gydytojui, jeigu jau vartojate Zykadia ir Jums paskirtas naujas vaistas, kurio iki šiol nebuvo vartojęs kartu su Zykadia.

Geriamieji kontraceptikai

Jeigu kartu su geriamaisiais kontraceptikais pradėsite vartoti Zykadia, geriamieji kontraceptikai gali tapti neveiksmingais.

Zykadia vartojimas su maistu ir gėrimais

Gydymosi metu negalima valgyti greipfrutų ar gerti greipfrutų sulčių. Dėl jų poveikio kraujyje iki žalingo lygmens gali padidėti Zykadia kiekis.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Gydymosi Zykadia metu ir dar 3 mėnesius po gydymo pabaigos privalote naudoti labai veiksmingą apsaugos nuo pastojimo metodą. Pasikalbėkite su gydytoju dėl Jums tinkamiausio kontracepcijos metodo.

Zykadia nerekomenduojama vartoti nėštumo metu, nebent galima nauda viršija galimą žalą kūdikiui. Jeigu esate nėščia, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate turėti kūdikį, pasitarkite su gydytoju prieš vartojant šį vaistą. Gydytojas aptars su Jumis galimą Zykadia vartojimo nėštumo metu riziką.

Zykadia negalima vartoti žindymo laikotarpiu. Jūs ir Jūsų gydytojas kartu nuspręsite, ar turėtumėte žindyti, ar turėtumėte vartoti Zykadia. Abiejų šių veiksmų kartu daryti negalima.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Zykadia vartojimo metu turėtumėte laikytis atsargumo priemonių vairuodami ir valdydami mechanizmus, kadangi Jums gali sutrikti rega ar pasireikšti nuovargis.

Zykadia sudėtyje yra natrio

Šio vaisto kiekvienoje tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti Zykadia

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją.

Kokią vaisto dozę vartoti

Rekomenduojama dozė yra 450 mg (trys tabletės), kurią reikia vartoti kartą per parą valgio metu, tačiau prireikus gydytojas gali pakeisti šią rekomendaciją. Gydytojas nurodys, kiek tiksliai tablečių Jums reikia vartoti. Nekeiskite vaisto dozės nepasitarę su gydytoju.

- Vartokite Zykadia kartą per parą kasdien maždaug tuo pačiu metu valgio metu (pavyzdžiui, su lengvu užkandžiu ar pagrindiniu valgymu). Jeigu Zykadia vartojimo metu negalite valgyti, kreipkitės į gydytoją.
- Tabletes nurykite nepažeistas užgeriant vandeniu. Jų negalima kramtyti ar smulkinti.
- Jeigu pavartoję Zykadia tablečių jas išvėmėte, daugiau tablečių nevartokite, o kitą dozę gerkite įprastu metu.

Kaip ilgai vartoti Zykadia

- Vartokite Zykadia tiek laiko, kiek nurodė gydytojas.
- Tai ilgalaikis gydymas, kuris gali būti tęsiamas kelis mėnesius. Gydytojas stebės Jūsų būklę ir vertins, ar gydymas sukelia reikiamą poveikį.

Jeigu turite klausimų apie tai, kaip ilgai vartoti Zykadia, pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Ką daryti pavartojus per didelę Zykadia dozę?

Jeigu atsitiktinai pavartojote per daug tablečių arba jeigu kas nors kitas netyčia išgėrė Jūsų vaisto, nedelsdami kreipkitės patarimo į gydytoją arba ligoninę. Jums gali reikėti medicininio gydymo.

Pamiršus pavartoti Zykadia

Ką daryti, jeigu pamiršote pavartoti vaisto dozę, priklauso nuo to, kiek laiko liko iki kitos dozės vartojimo.

- Jeigu iki kitos dozės vartojimo liko 12 valandų ar daugiau, išgerkite praleistas tabletes nedelsdami, kai tik prisiminsite. Tuomet kitas tabletes vartokite įprastu metu.
- Jeigu iki kitos dozės vartojimo liko mažiau kaip 12 valandų, praleistųjų tablečių nevartokite. Tuomet kitas tabletes vartokite įprastu metu.

Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

Nustojus vartoti Zykadia

Nenutraukite šio vaisto vartojimo prieš tai nepasitarę su gydytoju.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

NUTRAUKITE Zykadia vartojimą ir nedelsdami kreipkitės medicininės pagalbos, jeigu Jums pasireikštų kuris nors iš toliau nurodytų požymių, kurie gali būti alerginės reakcijos simptomais:

- apsunkintas kvėpavimas ar rijimas;
- veido, lūpų, liežuvio ar gerklės patinimas;
- stiprus odos niežėjimas kartu su raudonos spalvos išbėrimu ar iškilusiais patinimais.

Kai kurie šalutiniai reiškiniai gali būti sunkūs

Jeigu Jums pasireikštų kuris nors iš toliau išvardytų šalutinių reiškinių, nedelsdami pasakykite gydytojui arba vaistininkui:

- krūtinės ląstos skausmas ar diskomforto pojūtis, pakitęs širdies susitraukimų dažnis (pagreitėjęs ar sulėtėjęs), silpnumo pojūtis, alpimas, galvos svaigimas, mėlynos spalvos lūpos, dusulys, apatinių galūnių ar odos patinimas (galimi širdies sutrikimo požymiai ar simptomai);
- naujai atsiradęs ar pasunkėjęs kosulys kartu su skrepliavimu, karščiavimu, krūtinės ląstos skausmu, apsunkintu kvėpavimu ar dusuliu arba be šių požymių (galimi plaučių sutrikimo požymiai);
- nuovargis, niežtinti oda, odos ar akių baltymų pageltimas, pykinimas (šleikštulys) ar vėmimas, sumažėjęs apetitas, skausmas dešinėje pilvo pusėje, tamsus ar rudos spalvos šlapimas, greičiau nei įprasta atsirandantis kraujavimas ar kraujosruvos (galimi kepenų sutrikimo požymiai ar simptomai);
- stiprus viduriavimas, pykinimas ar vėmimas;
- pernelyg didelis troškulys, padažnėjęs šlapinimasis (padidėjusio cukraus kiekio kraujyje simptomai);
- Stiprus viršutinės pilvo dalies skausmas (kasos uždegimo, taip pat žinomo kaip pankreatitas, požymis).

Kiti galimi šalutiniai reiškiniai

Toliau išvardyti kiti šalutiniai reiškiniai. Jeigu šie šalutiniai reiškiniai tampa sunkiais, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Labai dažnas (gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 žmonių):

- nuovargis (nuvargimas ir astenija);
- pakitę kepenų funkciją rodantys kraujo tyrimo rezultatai (padidėjęs alanino aminotransferazė ir (arba) aspartato aminotransferazė ir (arba) gama gliutamilttransferazė ir (arba) kraujo šarminė fosfatazė vadinamų fermentų aktyvumas, padidėjusi bilirubino koncentracija);
- pilvo skausmas;
- sumažėjęs apetitas;
- sumažėjęs kūno svoris;
- vidurių užkietėjimas;
- išbėrimas;
- pakitę inkstų funkciją rodantys kraujo tyrimų rezultatai (padidėjęs kreatinino kiekis);
- rėmuo (galimas virškinimo trakto sutrikimo požymis);
- sumažėjęs raudonųjų kraujo ląstelių skaičius, dar vadinamas mažakraujyste.

Dažnas (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 10 žmonių):

- sutrikęs regėjimas;
- sumažėjęs fosfatų kiekis kraujyje (tai nustatoma atlikus kraujo tyrimą);
- padidėjęs lipazė ir (ar) amilazė vadinamų fermentų kiekis kraujyje (tai nustatoma atlikus kraujo tyrimą);
- reikšmingai sumažėjęs išskiriamo šlapimo kiekis (galimas inkstų sutrikimo požymis).

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Zykadia

- Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.
- Ant dėžutės ir lizdinės plokštelės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.
- Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.
- Nevartokite šio vaisto, jeigu pastebėjote, kad pakuotė pažeista arba yra kokių nors sugadinimo požymių.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Zykadia sudėtis

- Veiklioji Zykadia medžiaga yra ceritinibas. Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 150 mg ceritinibo.
- Pagalbinės medžiagos yra:
 - Tabletės šerdis: mikrokristalinė celiuliozė, mažai pakeista hidroksipropilceliuliozė, povidonas, kroskarmeliozės natrio druska (žr. 2 poskyrį „Zykadia sudėtyje yra natrio“), magnio stearatas, bevandenis koloidinis silicio dioksidas.
 - Tabletės plėvelė: hipromeliozė, titano dioksidas (E171), makrogolis, talkas, indigokarmino aliuminio dažalas (E132).

Zykadia išvaizda ir kiekis pakuotėje

Zykadia plėvele dengtos tabletės (tabletės) yra šviesiai mėlynos spalvos, apvalios (apytikslis skersmuo: 9,1 mm), abipus išgaubtos tabletės su nuožulniais kraštais ir be vagelės, kurių vienoje pusėje įspausta „NVR“, o kitoje pusėje įspausta „ZY1“.

Tabletės supakuotos lizdinėse plokštelėse ir tiekiamos pakuotėje, kurioje yra 84 tabletės (4 lizdinės plokštelės po 21 tabletę).

Registruotojas

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

Gamintojas

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovškova ulica 57
1000 Ljubljana
Slovėnija

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Vokietija

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.