

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Zykadia 150 mg cietās kapsulas

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra cietā kapsula satur 150 mg ceritiniba (*ceritinibum*).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Cietā kapsula.

00 izmēra (aptuvenais garums: 23,3 mm) kapsula ar baltu necaurspīdīgu korpusu un zilu necaurspīdīgu vāciņu. Uz vāciņa uzdruka "LDK 150MG", uz korpusa uzdruka "NVR". Kapsulā balts vai gandrīz balts pulveris.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Zykadia kā pirmās izvēles zāles ir paredzētas lietošanai monoterapijā pieaugušiem pacientiem ar anaplastiskās limfomas kināzes (ALK)-pozitīvu, progresējošu nesīkšūnu plaušu vēzi (NSŠPV).

Zykadia ir paredzēts lietošanai monoterapijā pieaugušiem pacientiem ar anaplastiskās limfomas kināzes (ALK)-pozitīvu, progresējošu nesīkšūnu plaušu vēzi (NSŠPV) pēc iepriekšējas ārstēšanas ar krizotinibu.

4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšana ar ceritinibu jāuzsāk un jāuzrauga ārstam, kuram ir pieredze pretvēža līdzekļu lietošanā.

ALK testēšana

Lai atlasītu pacientus ar ALK-pozitīvu NSŠPV, ir nepieciešama precīza un apstiprināta ALK noteikšanas metode (skatīt 5.1. apakšpunktu).

ALK-pozitīvais NSŠPV statuss jānosaka pirms ceritiniba terapijas uzsākšanas. ALK-pozitīvā NSŠPV statusa noteikšana jāveic laboratorijās, kurām ir pierādīta pieredze šīs specifiskās tehnoloģijas izmantošanā.

Devas

Ceritiniba ieteicamā deva ir 450 mg iekšķīgi vienu reizi dienā kopā ar ēdienu, katru dienu vienā un tajā pašā laikā.

Maksimālā ieteicamā deva kopā ar ēdienu ir 450 mg iekšķīgi vienu reizi dienā. Ārstēšana jāturpina tik ilgi, kamēr tiek novērots klīniskais ieguvums.

Ja deva ir izlaista, pacientam tā jālieto, ja vien nākošā deva nav tuvāko 12 stundu laikā.

Ja ārstēšanās kursa laikā rodas vemšana, pacients nedrīkst lietot papildus devu, bet jāturpina lietot nākamā deva iepilnnotajā laikā.

Ceritiniba lietošana jāpārtrauc pacientiem, kuri nepanes 150 mg dienas devu, lietojot kopā ēdienu.

Devas pielāgošana nevēlamo blakusparādību dēļ

Individuālā drošuma un zāļu panesamības apsvērumu dēļ var būt uz laiku jāpārtrauc ceritiniba lietošana un/vai jāsamazina tā deva. Ja 1. tabulā neuzskaitītas nevēlamas zāļu izraisītas blakusparādības (NBP) dēļ jāsamazina dienas deva, tas jā dara ar 150 mg lielu soli. Jāapsver NBP agrīna atklāšana un novēršana, izmantojot uzturošas aprūpes standartpasākumus.

No visiem pacientiem, kurus ārstēja ar 450 mg ceritiniba kopā ar ēdienu, 24,1% pacientu bija nevēlams notikums, kura dēļ bija nepieciešama vismaz viena devas samazināšana un 55,6% pacientu bija nevēlams notikums, kura dēļ bija nepieciešama vismaz vienas devas lietošanas pārtraukšana. Mediānais laiks līdz pirmajai devas pielāgošanai jebkāda iemesla dēļ bija 9,7 nedēļas.

1. tabulā ir apkopoti ieteikumi par ceritiniba lietošanas īslaicīgu pārtraukšanu, devas samazināšanu vai pilnīgu lietošanas pārtraukšanu atsevišķu NBP kontrolei.

1. tabula. Ceritiniba devas pielāgošana un ieteikumi par NBP kontroli

Kritēriji	Ceritiniba lietošana
Smaga vai nepanesama slikta dūša, vemšana vai caureja, lai gan tiek izmantota optimāla terapijas shēma vemšanas vai caurejas novēršanai	Ceritiniba lietošana uz laiku jāpārtrauc, līdz stāvoklis uzlabojas. Pēc tam ceritiniba lietošana jāatsāk, izmantojot par 150 mg mazāku devu.
Alanīna aminotransferāzes (AlAT) vai aspartāta aminotransferāzes (AsAT) līmenis ir >5 reizes augstāks par normas augšējo robežu (NAR), un vienlaicīgi kopējais bilirubīna līmenis ir ≤2 reizes augstāks par NAR	Ceritiniba lietošana jāpārtrauc, līdz atjaunojas sākotnējais AlAT/AsAT līmenis, vai to līmenis ir ≤3 reizes augstāks par NAR. Pēc tam lietošana jāatsāk, izmantojot par 150 mg mazāku devu.
AlAT vai AsAT līmenis ir >3 reizes augstāks par NAR, un kopējā bilirubīna līmenis vienlaikus ir >2 reizes augstāks par NAR (ja nav holestāzes vai hemolīzes)	Ceritiniba lietošana pilnībā jāpārtrauc.
Ārstēšanas izraisīta jebkuras smaguma pakāpes intersticiāla plaušu slimība (IPS)/pneimonīts	Ceritiniba lietošana pilnībā jāpārtrauc.
Vismaz divās dažādos laikos pierakstītās elektrokardiogrammās (EKG) pēc sirdsdarbības ātruma koriģētais QT intervāls (QTc) ir >500 msek	Ceritiniba lietošana jāatliek, līdz atjaunojas sākotnējais QTc vai tas ir ≤480 msek, jāpārbauda un, ja nepieciešams, jākorrigē elektrolītu līmenis. Pēc tam lietošana jāatsāk, lietojot par 150 mg mazāku devu.
QTc ir >500 msek vai par >60 msek atšķiras no sākotnējā kopā ar <i>torsades de pointes</i> , polimorfu ventrikulāru tahikardiju vai nopietnas aritmijas pazīmēm vai simptomiem	Ceritiniba lietošana pilnībā jāpārtrauc.

Bradikardija ^a (simptomātiska, var būt gan smaga, gan klīniski nozīmīga, indicēta medicīniska palīdzība)	Ceritiniba lietošana uz laiku jāpārtrauc, līdz bradikardija samazinās līdz asimptomātiskai (≤ 1 pakāpei) vai sirdsdarbības ātrums palielinās līdz vismaz 60 sitieniem minūtē (<i>bpm</i>). Jāvērtē vienlaicīgi lietotās zāles, par kurām zināms, ka tās izraisa bradikardiju, kā arī prethipertensijas līdzekļi. Ja ir identificētas vienlaicīgi lietotas bradikardiju veicinošas zāles, un to lietošana ir pārtraukta vai pielāgota, pēc tam, kad bradikardija ir samazinājusies līdz asimptomātiskai, vai sirdsdarbības ātrums ir palielinājies līdz vismaz 60 <i>bpm</i>, jāatsāk iepriekšējās ceritiniba devas lietošana. Ja nav identificētas vienlaicīgi lietotas bradikardiju veicinošas zāles vai to lietošana nav pārtraukta vai pielāgota, pēc tam, kad bradikardija ir samazinājusies līdz asimptomātiskai, vai sirdsdarbības ātrums ir palielinājies līdz vismaz 60 <i>bpm</i>, jāatsāk iepriekšējās ceritiniba devas lietošana, izmantojot par 150 mg mazāku devu.
Bradikardija ^a (dzīvībai bīstamas sekas, indicēta neatliekama iejaukšanās)	Ja nav identificētas vienlaicīgi lietotas bradikardiju veicinošas zāles, ceritiniba lietošana pilnībā jāpārtrauc. Ja ir identificētas vienlaicīgi lietotas bradikardiju veicinošas zāles, un to lietošana ir pārtraukta vai pielāgota, pēc tam, kad bradikardija ir samazinājusies līdz asimptomātiskai, vai sirdsdarbības ātrums ir palielinājies līdz vismaz 60 <i>bpm</i>, ceritiniba lietošana jāatsāk, izmantojot par 150 mg mazāku devu un pacientu bieži kontrolējot^b.
Pastāvīga hiperglikēmija >250 mg/dl, lai gan tiek izmantota optimāla hipoglikemizējošas terapijas shēma	Ceritiniba lietošana uz laiku jāpārtrauc, līdz hiperglikēmija tiek pietiekami kontrolēta. Pēc tam ceritiniba lietošana jāatsāk, izmantojot par 150 mg mazāku devu. Ja ar optimālas farmakoterapijas palīdzību nav iespējams sasniegt pietiekamu glikozes līmeņa kontroli, ceritiniba lietošana pilnībā jāpārtrauc.
Lipāzes vai amilāzes līmenis paaugstinājies līdz ≥ 3 . pakāpei	Ceritiniba lietošana uz laiku jāpārtrauc, līdz lipāzes vai amilāzes līmenis atjaunojas līdz ≤ 1 pakāpei. Pēc tam lietošana jāatsāk, izmantojot par 150 mg mazāku devu.
^a	Sirdsdarbība lēnāka par 60 sitieniem minūtē (<i>bpm</i>).
^b	Recidīva gadījumā Zykadia lietošana pilnībā jāpārtrauc.

Spēcīgi CYP3A inhibitori

Ārstēšanās laikā jāizvairās no spēcīgu CYP3A inhibitoru vienlaicīgas lietošanas (skatīt 4.5. apakšpunktu). Ja nevar izvairīties no vienlaicīgas spēcīga CYP3A inhibitora lietošanas, jāsamazina ceritiniba deva par apmēram vienu trešdaļu (deva nav klīniski pārbaudīta), ko noapaļo līdz tuvākajam 150 mg devas stiprumam. Drošuma dēļ pacienti rūpīgi jānovēro.

Ja ir nepieciešama ilgtermiņa vienlaicīga ārstēšana ar spēcīgu CYP3A inhibitoru, un pacients labi panes samazināto devu, to var atkal palielināt, drošuma dēļ rūpīgi novērojot, lai izvairītos no iespējamās nepietiekamas ārstēšanas.

Pēc spēcīga CYP3A inhibitora lietošanas pārtraukšanas jāatgriežas pie devas, kas tika lietota pirms spēcīga CYP3A inhibitora lietošanas uzsākšanas.

CYP3A substrāti

Ceritinibu vienlaicīgi lietojot ar citām zālēm, jāizlasa ieteikumi citu zāļu aprakstā par vienlaicīgu lietošanu ar CYP3A4 inhibitoriem.

Jāizvairās no ceritiniba vienlaicīgas lietošanas ar substrātiem, ko primāri metabolizē CYP3A vai CYP3A substrāti ar zināmu šauru terapeitisko indeksu (piemēram, alfuzosīns, amiodarons, cisapīds, ciklosporīns, dihidroergotamīns, ergotamīns, fentanils, pimozijs, kvetiapīns, hinidīns, lovastatīns, simvastatīns, sildenafilis, midazolāms, triazolāms, takrolīms, alfentanils un sirolīms), un, ja iespējams, jālieto citas zāles, kas ir mazāk jutīgas pret CYP3A4 inhibīciju. Ja nav iespējams izvairīties no vienlaicīgas lietošanas, jāapsver devas samazināšana vienlaicīgi lietotām zālēm, kas ir CYP3A4 substrāti ar šauru terapeitisko indeksu.

Īpašas pacientu grupas

Nieru darbības traucējumi

Īpašs farmakokinētikas pētījums pacientiem ar nieru darbības traucējumiem nav veikts. Tomēr saskaņā ar pieejamajiem datiem ceritiniba eliminācija caur nierēm ir maznozīmīga. Tādēļ pacientiem ar viegliem un vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo. Piesardzība jāievēro attiecībā uz pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem, jo nav pieredzes par ceritiniba lietošanu šajā populācijā (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Pamatojoties uz pieejamajiem datiem, ceritiniba eliminācija galvenokārt notiek caur aknām. Īpaša piesardzība jāievēro, ārstējot pacientus ar smagiem aknu darbības traucējumiem un deva jāsamazina par aptuveni vienu trešdaļu, ko noapaļo līdz tuvākajam stiprumam, ko veido 150 mg deva (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu). Devu pielāgošana pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem nav nepieciešama.

Gados vecāki (65 gadus veci un vecāki) pacienti

Ierobežotie dati par ceritiniba drošumu un efektivitāti 65 gadus veciem un vecākiem pacientiem neliecina, ka gados vecākiem pacientiem būtu jāpielāgo zāļu deva (skatīt 5.2. apakšpunktu). Dati par pacientiem, kuri vecāki par 85 gadiem, nav pieejami.

Pediatriskā populācija

Drošums un efektivitāte, lietojot bērniem un pusaudžiem vecumā līdz 18 gadu vecumam, nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Ceritinibs paredzēts iekšķīgai lietošanai. Kapsulas jālieto iekšķīgi vienu reizi dienā kopā ar ēdienu, katru dienu vienā un tajā pašā laikā. Svarīgi ceritinibu lietot kopā ar ēdienu, lai sasniegtu vajadzīgo iedarbību. Ēdiens var būt sākot no nelielas līdz pilnvērtīgai ēdienreizei (skatīt 5.2. apakšpunktu). Kapsulas jānorij veselas, uzdzerot ūdeni, un kapsulas nedrīkst košļāt vai sasmalcināt.

Par pacientiem, kuriem rodas pavadoša slimība un kuri nespēj lietot ceritinibu kopā ar ēdienu, lūdzu skatīt 4.5. apakšpunktu.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Hepatotoksicitāte

Klīniskajos pētījumos hepatotoksicitātes gadījumi ir aprakstīti 1,1% ceritinibu saņēmēju pacientiem. 3. vai 4. smaguma pakāpes ALAT līmeņa paaugstināšanās ir novērota 25% pacientu. Lielākā daļa gadījumu bija kontrolējami, uz laiku pārtraucot lietošanu un/vai samazinot devu. Dažos gadījumos lietošana bija jāpārtrauc pilnībā.

Pirms terapijas uzsākšanas, katras 2 nedēļas pirmajos trīs ārstēšanas mēnešos un turpmāk vienu reizi mēnesī pēc ārstēšanas uzsākšanas pacienti jākontrolē ar laboratorisku aknu darbības analīžu palīdzību (ieskaitot ALAT, AsAT un kopējā bilirubīna līmeni). Pacientiem, kuriem paaugstinās transamināžu līmenis, atbilstoši klīniskajām indikācijām biežāk jākontrolē aknu transamināžu un kopējā bilirubīna līmenis (skatīt 4.2. un 4.8. apakšpunktu). Īpaša piesardzība jāievēro, ārstējot pacientus ar smagiem aknu darbības traucējumiem, un deva ir jāpielāgo (skatīt 4.2. apakšpunktu). Ierobežotā pieredze ar šiem pacientiem liecina par pamatslimības (aknu encefalopātijas) pasliktināšanos 2 no 10 pacientiem, kuri tukšā dūšā lietoja vienreizējas 750 mg ceritiniba devas (skatīt 4.2., 4.8. un 5.2. apakšpunktu). Arī citiem faktoriem, neskaitot pētījuma zāles, varēja būt ietekme uz novērotajiem aknu encefalopātijas gadījumiem, tomēr pilnībā nevar izslēgt saistību starp pētījuma zālēm un šiem notikumiem. Devu pielāgošana pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem nav nepieciešama (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Intersticiāla plaušu slimība/pneimonīts

Klīnisko pētījumu laikā ar ceritinibu ārstētajiem pacientiem ir novērota smaga, dzīvībai bīstama vai letāla IPS/pneimonīts. Vairumā šie smagie/dzīvību apdraudošie gadījumi pēc terapijas pārtraukšanas kļuva vieglāki vai pārgāja.

Pacienti jānovēro, vai nerodas IPS/pneimonīta simptomi plaušās. Jāizslēdz IPS/pneimonīta iespējamība citu iemeslu dēļ, un pacientiem, kuriem diagnosticēta ar ceritiniba lietošanu saistīta jebkādas pakāpes IPS/pneimonīts, tā lietošana pilnībā jāpārtrauc (skatīt 4.2. un 4.8. apakšpunktu).

QT intervāla pagarināšanās

Klīnisko pētījumu laikā ar ceritinibu ārstētajiem pacientiem ir novērota QTc intervāla pagarināšanās (skatīt 4.8. un 5.2. apakšpunktu), kas var paaugstināt ventrikulāru tahiaritmiju (piemēram, *torsades de pointes*) vai pēkšņas nāves risku.

Jāizvairās lietot ceritinibs pacientiem ar iedzimtu pagarināta QT intervāla sindromu. Pacientiem ar bradikardiju (sirdsdarbības ritms mazāks par 60 sitieniem minūtē [sitieni minūtē]), pacientiem, kuri ir predisponēti pagarinātam QTc intervālam, pacientiem, kuri lieto antiaritmiskos līdzekļus vai citas zāles, par kurām zināms, ka tās pagarina QTc intervālu un pacientiem ar nozīmīgām iepriekš esošām sirds slimībām un/vai elektrolītu līdzsvara traucējumiem ceritiniba lietošanas ieguvumi un potenciālie riski ir jāapsver pirms ārstēšanas uzsākšanas. Šiem pacientiem ieteicams periodiski kontrolēt EKG un elektrolītu (piemēram, kālija jonu) līmeni. Pacientiem, kuriem ir vemšana, caureja, organisma dehidratācija vai nieru darbības traucējumi, atbilstoši klīniskajām indikācijām jākorrigē elektrolītu līmenis. Ceritiniba lietošana pilnībā jāpārtrauc pacientiem, kuriem QTc ir >500 msek vai par >60 msek atšķiras no sākotnējā un vienlaikus ir *torsades de pointes*, polimorfa ventrikulāra tahikardija vai nopietnas aritmijas pazīmes vai simptomi. Pacientiem, kuriem vismaz divos dažādos laikos pierakstītās EKG QTc intervāls ir >500 msek, uz laiku, līdz tas saīsinās līdz sākotnējam vai ≤480 msek, ceritiniba lietošana ir jāpārtrauc. Pēc tam ceritiniba lietošana jāatsāk, izmantojot par 150 mg mazāku devu (skatīt 4.2., 4.8. un 5.2. apakšpunktu).

Bradikardija

Klīnisko pētījumu laikā 21 no 925 ar ceritinibu ārstētajiem pacientiem (2,3% pacientu) ir novēroti asimptomātiskas bradikardijas (sirdsdarbības ritms mazāks par 60 sitieniem minūtē) gadījumi.

Pēc iespējas ir jāizvairās no ceritiniba lietošanas kopā ar citām zālēm (piemēram, bēta blokatoriem, nedihidropiridīna tipa kalcija kanālu blokatoriem, klonidīnu un digoksīnu), par kurām ir zināms, ka tās izraisa bradikardiju. Regulāri jākontrolē sirdsdarbības ātrums un asinsspiediens. Simptomātiskas, dzīvību neapdraudošas bradikardijas gadījumos ceritiniba lietošana uz laiku jāpārtrauc, līdz bradikardija samazinās līdz asimptomātiskai, vai sirdsdarbības ātrums atjaunojas līdz vismaz 60 sitieniem minūtē, turklāt jāizvērtē vienlaikus lietojamo zāļu nepieciešamība un jāpielāgo ceritiniba deva, ja tas nepieciešams. Dzīvībai bīstamas bradikardijas gadījumos, kad nav identificētas to veicinošas vienlaicīgi lietotas zāles, ceritiniba lietošana pilnībā jāpārtrauc. Tomēr tad, ja bradikardija ir saistīta ar vienlaicīgi lietotām zālēm, par kurām zināms, ka tās izraisa bradikardiju vai hipotensiju, ceritiniba lietošana uz laiku jāpārtrauc, līdz bradikardija samazinās līdz asimptomātiskai, vai sirdsdarbības ātrums atjaunojas līdz vismaz 60 sitieniem minūtē. Ja ir iespējama vienlaicīgi lietoto zāļu devas pielāgošana vai lietošanas pārtraukšana, pēc pacienta atlabšanas līdz asimptomātiskai bradikardijai vai sirdsdarbības ātruma atjaunošanās līdz vismaz 60 sitieniem minūtē ceritiniba lietošana jāatsāk, izmantojot par 150 mg mazāku devu (skatīt 4.2. un 4.8. apakšpunktu).

Kuņģa-zarnu trakta nevēlamas reakcijas

Devu pielāgošanas pētījumā 76,9% no 108 pacientiem, kurus ārstēja ar ieteicamo ceritiniba 450 mg devu kopā ar ēdienu, radās caureja, slikta dūša vai vemšana, kas pārsvarā bija 1. smaguma pakāpes notikumi (52,8%) un 2. pakāpes notikumi (22,2%). Diviem pacientiem (1,9%) katram bija viens 3. smaguma pakāpes notikums (attiecīgi caureja un vemšana). Deviņiem pacientiem (8,3%) bija nepieciešams uz laiku pārtraukt zāļu lietošanu caurejas, sliktas dūšas vai vemšanas dēļ. Vienam pacientam (0,9%) vemšanas dēļ bija jāpielāgo deva. Tajā pašā pētījumā kuņģa-zarnu trakta nevēlamo blakusparādību sastopamība un smaguma pakāpe bija lielāka pacientiem, kurus ārstēja ar ceritiniba 750 mg tukšā dūšā (caureja 80,0%, slikta dūša 60,0%, vemšana 65,5%; 17,3% ziņoja par 3. smaguma pakāpes notikumu), salīdzinot ar pacientiem, kuri lietoja 450 mg kopā ar ēdienu (caureja 59,3%, slikta dūša 42,6%, vemšana 38,0%; 1,9% ziņoja par 3. smaguma pakāpes notikumu).

Šajā devas optimizācijas pētījumā apakšgrupās, kas saņēma 450 mg kopā ar ēdienu un 750 mg tukšā dūšā, nevienam pacientam nebija nepieciešama pilnīga ceritiniba lietošanas pārtraukšana caurejas, sliktas dūšas vai vemšanas dēļ (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pacientu uzraudzība un ārstēšana jānodrošina saskaņā ar standartaprūpes prasībām, tai skaitā atbilstoši klīniskajām indikācijām, izmantojot līdzekļus pret caureju un vemšanu, kā arī šķidruma aizstāšanu. Ja nepieciešams, uz laiku jāpārtrauc zāļu lietošana vai jāsamazina to deva (skatīt 4.2. un 4.8. apakšpunktu). Ja ārstēšanās kursa laikā rodas vemšana, pacients nedrīkst lietot papildu devu, bet jāturpina lietot nākamā paredzētā deva.

Hiperglikēmija

Ceritiniba klīniskajos pētījumos mazāk kā 10% pacientu ir aprakstīta visu smaguma pakāpju hiperglikēmija, un 5,4% pacientu ir aprakstīta trešās un ceturtās smaguma pakāpes hiperglikēmija. Hiperglikēmijas risks bija augstāks cukura diabēta pacientiem un/vai vienlaicīgi lietojot steroīdos līdzekļus.

Pirms ceritiniba terapijas uzsākšanas, kā arī vēlāk saskaņā ar klīniskajām indikācijām pacientiem jākontrolē glikozes līmenis tukšā dūšā. Pēc nepieciešamības jāsāk lietot hipoglikemizējošos līdzekļus vai jāpielāgo to deva (skatīt 4.2. un 4.8. apakšpunktu).

Lipāzes un/vai amilāzes līmeņa paaugstināšanās

Lipāzes un/vai amilāzes līmenis paaugstinājās pacientiem, kuri klīniskajos pētījumos bija ārstēti ar ceritinibu. Pirms ārstēšanas uzsākšanas ar ceritinibu un periodiski pēc tam atbilstoši klīniskām indikācijām pacienti jānovēro, vai nav lipāzes un amilāzes līmeņa paaugstināšanās (skatīt 4.2. un 4.8. apakšpunktu). Pacientiem, kuri ārstēti ar ceritinibu, ziņots par pankreatīta gadījumiem (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Nātrija saturs

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā kapsulā, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Zāles, kas var paaugstināt ceritiniba koncentrāciju plazmā

Spēcīgi CYP3A inhibitori

Veseliem cilvēkiem vienlaicīga vienas 450 mg ceritiniba devas tukšā dūšā un spēcīgā CYP3A un P-gp inhibitora ketokonazola (14 dienas 200 mg divas reizes dienā) lietošana salīdzinājumā ar ceritiniba monoterapiju attiecīgi 2,9 un 1,2 reizes palielināja ceritiniba AUC_{inf} un C_{max} . Simulācijās bija paredzams, ka, lietojot samazinātas devas pēc vienlaicīgas lietošanas ar 200 mg ketokonazola divas reizes dienā 14 dienas ilgi, ceritiniba AUC līdzsvara koncentrācijā būs līdzīgs kā lietojot ceritinibu vienu pašu. Ārstēšanas laikā ar ceritinibu jāizvairās no vienlaicīgas spēcīgu CYP3A inhibitoru lietošanas. Ja nav iespējams izvairīties no vienlaicīgas spēcīgu CYP3A inhibitoru lietošanas (ieskaitot, bet neaprobežojoties ar ritonavīru, sakvinavīru, telitromicīnu, ketokonazolu, itrakonazolu, vorikonazolu, pozakonazolu, nefazodonu), jāsamazina ceritiniba deva par apmēram vienu trešdaļu, ko noapaļo līdz tuvākajam 150 mg devas stiprumam. Pēc spēcīga CYP3A inhibitora lietošanas pārtraukšanas jāatgriežas pie ceritiniba devas, kas tika lietota pirms spēcīga CYP3A inhibitora lietošanas uzsākšanas.

P-gp inhibitori

Ņemot vērā *in vitro* iegūtos datus, ceritinibs ir efluksa transportvielas P-glikoproteīna jeb P-gp substrāts. Ja ceritinibs tiek lietots vienlaikus ar P-gp inhibitoriem, ir iespējama ceritiniba koncentrācijas paaugstināšanās. Ja vienlaicīgi tiek lietoti P-gp inhibitori, jāievēro piesardzība un pacienti jākontrolē, vai nerodas nevēlamas blakusparādības.

Zāles, kas var pazemināt ceritiniba koncentrāciju plazmā

Spēcīgi CYP3A un P-gp induktori

Veseliem cilvēkiem vienlaicīga vienas 750 mg ceritiniba devas tukšā dūšā un spēcīgā CYP3A un P-gp induktora rifampicīna (14 dienas 600 mg vienu reizi dienā) lietošana salīdzinājumā ar ceritiniba monoterapiju attiecīgi par 70% un 44% samazināja ceritiniba AUC_{inf} un C_{max} . Ceritiniba lietošana vienlaicīgi ar spēcīgiem CYP3A un P-gp induktoriem pazemina ceritiniba koncentrāciju plazmā. No vienlaicīgas spēcīgu CYP3A induktoru lietošanas ir jāizvairās. Tas attiecas uz karbamazepīnu, fenobarbitālu, fenitoīnu, rifabutīnu, rifampicīnu, asinszāli (*Hypericum perforatum*), kā arī citām zālēm. Piesardzība jāievēro, vienlaicīgi lietojot P-gp induktorus.

Kuņģa pH ietekmējoši līdzekļi

Ceritinibs *in vitro* uzrāda pH-atkarīgu šķīdību un kļūst vāji šķīstošs, ja pH paaugstinās. Skābi samazinošas vielas (piemēram, protonu sūkņa inhibitori, H2-receptoru antagonisti, antacīdie līdzekļi) var ietekmēt ceritiniba šķīdību un samazināt tā biopieejamību. Veseliem cilvēkiem vienlaicīga vienas 750 mg ceritiniba devas tukšā dūšā un 40 mg protonu sūkņa inhibitora (esomeprazola) (6 dienas) lietošana tukšā dūšā samazināja ceritiniba AUC par 76% un C_{max} par 79%. Zāļu mijiedarbības pētījuma dizains bija veidots, lai novērtētu protona sūkņa inhibitoru ietekmi sliktākajā variantā, bet, lietojot klīnikā, protonu sūkņa inhibitora ietekme uz ceritiniba iedarbību bija mazāk izteikta. Īpašs pētījums, kurā izvērtēta kuņģa skābi samazinošu vielu ietekme uz ceritiniba biopieejamību koncentrācijas līdzsvara stāvoklī, nav veikts. Ja vienlaicīgi tiek lietoti protonu sūkņa inhibitori, jāievēro piesardzība, jo ceritiniba iedarbība var būt samazināta. Nav datu par vienlaicīgu H2-receptoru blokatoru vai antacīdo līdzekļu lietošanu. Tomēr risks, ka ceritiniba samazinātā biopieejamība izpaudīsies klīniski nozīmīgā apjomā, ir mazāks, ja, vienlaicīgas H2-receptoru blokatoru lietošanas gadījumā, tos lieto 10 stundas pirms vai 2 stundas pēc ceritiniba devas un antacīdos līdzekļus lieto 2 stundas pirms vai 2 stundas pēc ceritiniba devas.

Zāles, kuru koncentrāciju plazmā var ietekmēt ceritinibs

CYP3A un CYP2C9 substrāti

Ņemot vērā *in vitro* iegūtos datus, ceritinibs konkurējoši inhibē CYP3A substrāta midazolāma un CYP2C9 substrāta diklofenaka metabolismu. Ir novērota arī no laika atkarīga CYP3A inhibīcija.

Ceritinibs *in vivo* ir klasificēts kā spēcīgs CYP3A4 inhibitors un tam piemīt potenciāls mijiedarboties ar zālēm, ko metabolizē CYP3A4, kas var izraisīt citu zāļu paaugstinātu koncentrāciju serumā. Vienlaicīga midazolāma (jutīgs CYP3A4 substrāts) vienas devas lietošana pēc 3 nedēļu ceritiniba lietošanas pacientiem (750 mg dienā tukšā dūšā) izraisīja midazolāma AUC_{inf} (90% TI) 5,4-kārtīgu (4,6; 6,3) palielināšanos, salīdzinot ar viena paša midazolāma lietošanu. No vienlaicīgas ceritiniba un substrātu, ko primāri metabolizē CYP3A4, vai CYP3A substrātu, kam raksturīgs šaurs terapeitiskais indekss, piemēram, alfuzosīna, amiodarona, cisaprīda, ciklosporīna, dihidroergotamīna, ergotamīna, fentanila, pimožīda, kvetiapīna, hinidīna, lovastatīna, simvastatīna, sildenafilā, midazolāma, triazolāma, takrolīma, alfentanila un sirolīma lietošanas jāizvairās, un, ja iespējams, jālieto citas zāles, kas ir mazāk jutīgas pret CYP3A4 inhibīciju. Ja nav iespējams izvairīties no vienlaicīgas lietošanas, jāapsver devas samazināšana vienlaicīgi lietotām zālēm, kas ir CYP3A4 substrāti ar šauru terapeitisko indeksu.

Ceritinibs *in vivo* ir klasificēts kā vājš CYP2C9 inhibitors. Vienlaicīga varfarīna (CYP2C9 substrāts) vienas devas lietošana pēc 3 nedēļu ceritiniba lietošanas pacientiem (750 mg dienā tukšā dūšā) izraisīja s-varfarīna AUC_{inf} (90% TI) palielināšanos par 54% (36%; 75%), salīdzinot ar viena paša varfarīna lietošanu. No vienlaicīgas ceritiniba un substrātu, ko primāri metabolizē CYP2C9, vai CYP2C9 substrātu, kam raksturīgs šaurs terapeitiskais indekss, piemēram, fenitoīna un varfarīna, lietošanas ir jāizvairās. Ja nav iespējams izvairīties no vienlaicīgas lietošanas, jāapsver devas samazināšana vienlaicīgi lietotām zālēm, kas ir CYP2C9 substrāti ar šauru terapeitisko indeksu. Jāapsver biežāka starptautiskā standartizētā koeficienta (INR) noteikšana, ja nevar izvairīties no vienlaicīgas varfarīna lietošanas.

CYP2A6 un CYP2E1 substrāti

Ņemot vērā *in vitro* iegūtos datus, klīniski nozīmīgā koncentrācijā ceritinibs inhibē arī CYP2A6 un CYP2E1. Tādēļ ceritinibs var paaugstināt vienlaicīgi lietotu zāļu, ko galvenokārt metabolizē šie enzīmi, koncentrāciju plazmā. Ja vienlaicīgi tiek lietoti vidēji spēcīgi CYP2A6 un CYP2E1 substrāti, jāievēro piesardzība, un pacienti jākontrolē, vai nerodas nevēlamas blakusparādības.

Ne tikai CYP3A4 indukcijas, bet arī citu PXR (pregnāna X receptoru) regulēto enzīmu indukcijas risku pilnībā izslēgt nevar. Vienlaicīgi lietotu perorālo kontracepcijas līdzekļu efektivitāte var samazināties.

Zāles, kas ir transportsistēmu substrāti

Ņemot vērā *in vitro* iegūtos datus, ceritinibs klīniski nozīmīgā koncentrācijā neinhibē proksimālo efluksa transportsistēmu MRP-2, aknu uzsūkšanās transportsistēmu OATP1B1 vai OATP1B3, nieru organisko anjonu uzsūkšanās transportsistēmu OAT1 un OAT3 vai organisko katjonu uzsūkšanās transportsistēmu OCT1 vai OCT2. Tādēļ klīniska zāļu mijiedarbība ceritiniba pastarpinātas šo transportsistēmu substrātu inhibīcijas dēļ ir maz ticama. Ņemot vērā *in vitro* iegūtos datus, var prognozēt, ka ceritinibs klīniski nozīmīgā koncentrācijā inhibēs zarnu P-gp un BCRP. Tādējādi ceritinibs var paaugstināt vienlaicīgi lietotu zāļu, ko transportē šie proteīni, koncentrāciju plazmā. Vienlaicīgi lietojot BCRP substrātus (piemēram, rosuvastatīnu, topotekānu, sulfasalazīnu) un P-gp substrātus (digoksīnu, dabigatrānu, kolhicīnu, pravastatīnu) ir jāievēro piesardzība un jākontrolē, vai nerodas nevēlamas zāļu izraisītas blakusparādības.

Farmakodinamiskā mijiedarbība

Ceritinība klīniskajos pētījumos ir novērota QT intervāla pagarināšanās. Tādēļ ceritinibs piesardzīgi jālieto pacientiem, kuriem ir pagarināts vai var pagarināties QT intervāls, arī tiem pacientiem, kuri lieto I klases antiaritmiskos līdzekļus (piemēram, hinidīnu, prokaīnamīdu, dizopiramīdu) vai III klases antiaritmiskos līdzekļus (piemēram, amiodaronu, sotalolu, dofetilīdu, ibutilīdu) vai citas zāles, kas var izraisīt QT intervāla pagarināšanos, piemēram, domperidonu, droperidolu, hlorohīnu, halofantrīnu, klaritromicīnu, haloperidolu, metadonu, cisapriīdu vai moksifloksacīnu. Gadījumā, ja tiek lietotas šo zāļu kombinācijas, nepieciešama QT intervāla kontrole (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Mijiedarbība ar uzturu vai dzērienu

Ceritinību jālieto kopā ar ēdienu. Uzturs palielina ceritinība biopieejamību.

Pacienti, kuriem rodas pavadoša slimība un kuri nespēj lietot ceritinību kopā ar ēdienu, ceritinību var lietot tukšā dūšā kā alternatīvu ilgstošas terapijas režīmu, kad vismaz divas stundas pirms un vienu stundu pēc devas lietošanas netiek lietots nekāda veida ēdiens. Pacientiem nevajadzētu aizvietot lietošanu tukšā dūšā ar lietošanu pēc ēšanas. Deva jāpielāgo pareizi, t.i., pacientiem, kurus ārstēja ar 450 mg vai 300 mg kopā ar ēdienu, deva jāpalielina attiecīgi līdz 750 mg vai 450 mg, ko lieto tukšā dūšā (skatīt 5.2. apakšpunktu) un pacientiem, kurus ārstēja ar 150 mg kopā ar ēdienu, ārstēšana ir jāpārtrauc. Turpmāku devas pielāgošanu un nevēlamo blakusparādību ārstēšanu skatīt 1. tabulā (skatīt 4.2. apakšpunktu). Maksimālā pieļaujamā deva tukšā dūšā ir 750 mg (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pacienti jāinformē, ka viņiem jāizvairās no greipfrūtu un greipfrūtu sulas lietošanas, jo tā zarnu sienā var inhibēt CYP3A un palielināt ceritinība biopieejamību.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā/Kontracepcija

Sievietēm reproduktīvā vecumā jāiesaka ceritinība lietošanas laikā un līdz trim mēnešiem pēc tā lietošanas pārtraukšanas izmantot ļoti efektīvu kontracepcijas metodi (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Grūtniecība

Dati par ceritinība lietošanu grūtniecības laikā ir ierobežoti vai nav pieejami.

Pētījumi ar dzīvniekiem, kas pierāda reproduktīvo toksicitāti, nav pietiekami (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Ceritinību grūtniecības laikā nevajadzētu lietot, ja vien sievietes klīniskā stāvokļa dēļ nav nepieciešama ārstēšana ar ceritinību.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai ceritinibs/metabolīti izdalās cilvēka pienā. Nevar izslēgt risku jaundzimušajam/zīdaiņim.

Lēmums pārtraukt bērna barošanu ar krūti vai pārtraukt/atturēties no terapijas ar ceritinību, jāpieņem izvērtējot krūts barošanas ieguvumu bērnam un ieguvumu no terapijas sievietei (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Fertilitāte

Ceritinība spēja izraisīt neauglību sieviešu un vīriešu dzimuma pacientiem nav noskaidrota (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Zykadia maz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Ārstēšanas laikā vadot transportlīdzekli vai apkalpojot mehānismus, jāievēro piesardzība, jo pacientiem ir iespējams nogurums vai redzes traucējumi.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Tālāk aprakstītās nevēlamās blakusparādības (NBP) ataino ceritiniba 750 mg vienu reizi dienā tukšā dūšā iedarbību 925 pacientiem, kuriem bija ALK-pozitīvs progresējošs NSŠPV apkopotos septiņos klīniskajos pētījumos, tajā skaitā divos randomizētos, ar aktīvo vielu kontrolētos 3 fāzes (A2301 un A2303 pētījums) pētījumos.

Ceritiniba 750 mg tukšā dūšā lietošanas ilguma mediāna bija 44,9 nedēļas (diapazons: no 0,1 līdz 200,1 nedēļai).

Pacientiem, kurus ārstēja ar ceritinibu 750 mg tukšā dūšā, NBP ar sastopamību $\geq 10\%$ bija caureja, slikta dūša, vemšana, nogurums, aknu darbības laboratorisko izmeklējumu novirzes, sāpes vēderā, samazināta ēstgriba, samazināta ķermeņa masa, aizcietējums, paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs, izsitumi, anēmija un barības vada patoloģijas.

Pacientiem, kurus ārstēja ar ceritinibu 750 mg tukšā dūšā, 3.-4. smaguma pakāpes NBP ar sastopamību $\geq 5\%$ bija aknu darbības laboratorisko izmeklējumu novirzes, nogurums, vemšana, hiperglikēmija, slikta dūša un caureja.

Devas pielāgošanas pētījumā A2112 (ASCEND-8) gan iepriekš ārstētiem, gan iepriekš neārstētiem pacientiem ar ALK-pozitīvu progresējošu NSŠPV ceritiniba kopējais drošuma profils, lietojot ieteicamo 450 mg devu kopā ar ēdienu (N=108), bija līdzīgs kā lietojot ceritinibu 750 mg tukšā dūšā (N=110), izņemot kuņģa-zarnu trakta nevēlamo blakusparādību skaita samazinājumu periodā, kamēr sasniedz salīdzināmu iedarbības līdzsvara stāvokli (skatīt 5.1. apakšpunktu un apakšsadaļu “Kuņģa-zarnu trakta nevēlamās reakcijas” zemāk).

NBP saraksts tabulas veidā

2. tabulā norādītas NBP biežuma grupas, par kurām ziņots septiņos klīniskajos pētījumos ar ceritinibu ārstētiem pacientiem, lietojot 750 mg devu tukšā dūšā (N=925). Uzskaitīto kuņģa-zarnu trakta NBP (caureja, slikta dūša un vemšana) biežums ir pacientiem, kurus ārstēja ar 450 mg devu vienu reizi dienā kopā ar ēdienu (N=108).

NBP ir uzskaitītas atbilstoši MedDRA orgānu sistēmu klasifikācijai. Katrā orgānu sistēmā NBP ir sakārtotas pēc sastopamības biežuma, vispirms norādot visbiežākās. Turklāt visām NBP ir norādīta atbilstošā sastopamības grupa, izmantojot šādus CIOMS III apzīmējumus: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1\ 000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1000$), ļoti reti ($< 1/10\ 000$) un nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības ir norādītas to nopietnības samazināšanās secībā.

2. tabula. NBP pacientiem, kuri ārstēti ar ceritinibu

Orgānu sistēmu klasifikācija	Ceritinibs n=925 %	Sastopamības biežuma grupa
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi		
Anēmija	15,2	Ļoti bieži
Vielmaiņas un uztures traucējumi		
Samazināta ēstgriba	39,5	Ļoti bieži
Hiperglikēmija	9,4	Bieži
Hipofosfatēmija	5,3	Bieži
Acu bojājumi		
Redzes traucējumi ^a	7,0	Bieži
Sirds funkcijas traucējumi		
Perikardīts ^b	5,8	Bieži
Bradikardija ^c	2,3	Bieži
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības		
Pneimonīts ^d	2,1	Bieži
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi		
Caureja ^e	59,3	Ļoti bieži
Slikta dūša ^e	42,6	Ļoti bieži
Vemšana ^e	38,0	Ļoti bieži
Sāpes vēderā ^f	46,1	Ļoti bieži
Aizcietējums	24,0	Ļoti bieži
Barības vada patoloģijas ^f	14,1	Ļoti bieži
Pankreatīts	0,5	Retāk
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi		
Izmaiņas aknu darbības izmeklējumu rezultātos ^h	2,2	Bieži
Hepatotoksicitāte ⁱ	1,1	Bieži
Ādas un zemādas audu bojājumi		
Izsitumi ^j	19,6	Ļoti bieži
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi		
Nieru mazspēja ^k	1,8	Bieži
Nieru darbības traucējumi ^l	1,0	Bieži
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadišanas vietā		
Nogurums ^m	48,4	Ļoti bieži

Izmeklējumi		
Izmaiņas aknu darbības izmeklējumu rezultātos ⁿ	60,5	Ļoti bieži
Samazināta ķermeņa masa	27,6	Ļoti bieži
Paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs	22,1	Ļoti bieži
QT intervāla pagarināšanās elektrokardiogrammā	9,7	Bieži
Paaugstināts lipāzes līmenis	4,8	Bieži
Pazemināts amilāzes līmenis	7,0	Bieži
Ietver gadījumus, kad ir attiecināma terminu grupa: a redzes defekti (redzes traucējumi, neskaidra redze, fotopsija, kustīgi stiklveida ķermeņa apduļķojumi, redzes asuma samazināšanās, akomodācijas traucējumi un tālredzība); b perikardīts (perikarda infiltrācija un perikardīts); c bradikardija (bradikardija un sinusa bradikardija); d pneimonīts (intersticiāla plaušu slimība un pneimonīts); e Šo atsevišķo kuņģa-zarnu trakta NBP (caureja, slikta dūša un vemšana) biežums ir pacientiem, kurus pētījumā A2112 (ASCEND-8) ārstēja ar ieteicamo ceritinību 450 mg devu kopa ar ēdienu (N=108) (skatīt apakšsadaļu “Kuņģa –zarnu trakta nevēlamās reakcijas” zemāk); f sāpes vēderā (sāpes vēderā, sāpes vēdera augšdaļā, diskomforta sajūta vēderā un diskomforta sajūta kuņģa rajonā); g barības vada patoloģijas (dispepsija, gastroezofageālā atvīļņa slimība un disfāģija); h izmainīti aknu darbības izmeklējumu rezultāti (aknu darbības traucējumi un hiperbilirubinēmija); i hepatotoksicitāte (zāļu radīti aknu bojājumi, holestātisks hepatīts, aknu šūnu bojājumi un hepatotoksicitāte); j izsitumi (izsitumi, aknei līdzīgs dermatīts un makulopapulozī izsitumi); k nieru mazspēja (akūts nieru bojājums un nieru mazspēja); l nieru darbības traucējumi (azotēmija un nieru darbības traucējumi); m nogurums (vājums un astēnija); n izmaiņas aknu darbības laboratorisko izmeklējumu rezultātos (paaugstināts alanīnaminotransferāzes līmenis, paaugstināts aspartāminotransferāzes līmenis, paaugstināts gamma-glutamīltransferāzes līmenis, paaugstināts bilirubīna līmenis asinīs, paaugstināts transamināžu līmenis, paaugstināts aknu enzīmu līmenis, izmaiņas aknu darbības izmeklējumu rezultātos, paaugstināti aknu darbības izmeklējumu rezultātu rādītāji, paaugstināts sārmainās fosfatāzes līmenis asinīs)		

Gados vecāki (65 gadus veci un vecāki)

Visos septiņos klīniskajos pētījumos 168 no 925 (18,2%) ar ceritinību ārstēto pacientu bija 65 gadus veci un vecāki. Zykadia drošuma profils 65 gadus veciem un vecākiem pacientiem bija līdzīgs tam, kas novērots pacientiem līdz 65 gadu vecumam (skatīt 4.2. apakšpunktu). Dati par pacientiem, kuri vecāki par 85 gadiem, nav pieejami.

Hepatotoksicitāte

Ceritinība klīniskajos pētījumos ALAT vai AsAT paaugstināšanos vairāk kā 3 reizes pārsniedzot normas augšējo robežu vienlaicīgi ar kopējā bilirubīna paaugstināšanos vairāk kā 2 reizes pārsniedzot normas augšējo robežu konstatēja mazāk kā 1% pacientu. 3. vai 4. smaguma pakāpes ALAT līmeņa paaugstināšanās ir novērota 25% pacientu, kuri saņēma ceritinību. Hepatotoksicitātes gadījumi tika kontrolēti ar devas lietošanas pārtraukšanu vai devas samazināšanu 40,6% pacientu. Pilnīga ārstēšanas pārtraukšana bija nepieciešama 1% pacientu ceritinība klīniskajos pētījumos (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Pirms ārstēšanas uzsākšanas ar ceritinību, katras 2 nedēļas pirmajos trīs ārstēšanas mēnešos un turpmāk ik mēnesi, ar biežākām pārbaudēm 2., 3. vai 4. smaguma pakāpes ALAT līmeņa paaugstināšanās gadījumā, jāveic aknu laboratoriskās pārbaudes, ieskaitot ALAT, AsAT un kopējo bilirubīnu. Pacienti jānovēro, vai nerodas novirzes aknu laboratoriskajos testos, tās jākontrolē kā norādīts 4.2. un 4.4. apakšpunktā.

Kuņģa-zarnu trakta nevēlamās reakcijas

Starp visbiežāk ziņotām kuņģa-zarnu trakta blakusparādībām bija slikta dūša, caureja un vemšana. Devu pielāgošanas pētījumā A2112 (ASCEND-8) gan iepriekš ārstētiem, gan iepriekš neārstētiem pacientiem ar ALK-pozitīvu progresējošu NSSPV, kurus ārstēja ar ieteicamo Zykadia 450 mg devu kopā ar ēdienu (N=108), nevēlamie notikumi caureja, slikta dūša un vemšana pārsvarā bija 1. smaguma pakāpes notikumi (52,8%) un 2. smaguma pakāpes notikumi (22,2%). 3. smaguma pakāpes notikumi caureja un vemšana bija ziņoti diviem dažādiem pacientam (1,9%). Kuņģa-zarnu trakta blakusparādības primāri tika ārstētas ar vienlaicīgi lietotām zālēm, ieskaitot pretvemšanas/pretaurejas zāles. Deviņiem pacientiem (8,3%) bija nepieciešams uz laiku pārtraukt pētījuma zāles caurejas, sliktas dūšas vai vemšanas dēļ. Vienam pacientam (0,9%) vemšanas dēļ bija jāpielāgo deva. Apakšgrupās, kas saņēma 450 mg kopā ar ēdienu un 750 mg tukšā dūšā, nevienam pacientam nebija tāda caureja, slikta dūša vai vemšana, kuras dēļ būtu nepieciešama pilnīga pētījuma zāļu lietošanas pārtraukšana. Tajā pašā pētījumā kuņģa-zarnu trakta nevēlamo reakciju sastopamības biežums un smaguma pakāpe bija mazāka pacientiem, kurus ārstēja ar ceritinibu 450 mg devu kopā ar ēdienu (caureja 59,3%, slikta dūša 42,6%, vemšana 38,0%; 1,9% ziņoja par 3. smaguma pakāpes notikumu), salīdzinot ar zāļu 750 mg lietošanu tukšā dūšā (caureja 80,0%, slikta dūša 60,0%, vemšana 65,5%; 17,3% ziņoja par 3. smaguma pakāpes notikumu). Pacienti jāārstē kā norādīts 4.2. un 4.4. apakšpunktā.

QT intervāla pagarināšanās

Pacientiem, kurus ārstēja ar ceritinibu, novēroja pagarinātu QTc intervālu. Septiņos klīniskajos pētījumos 9,7% pacientu, kurus ārstēja ar ceritinibu, bija QT pagarināšanās (dažādu pakāpju) gadījumi, ieskaitot 3. vai 4. pakāpes gadījumus 2,1% pacientu. 2,1% pacientu šajos gadījumos bija nepieciešama devas samazināšana vai zāļu lietošanas pārtraukšana, un zāļu lietošanu pilnībā pārtrauca 0,2% pacientu.

Pacientiem ar iedzimtu pagarinātu QT sindromu vai pacientiem, kuri lieto zāles, par kurām zināms, ka tās pagarina QTc intervālu, ārstēšana ar ceritinibu nav ieteicama (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu). Piesardzība jāievēro, nozīmējot ceritinibu pacientiem, kuriem ir paaugstināts *torsade de pointes* rašanās risks, lietojot zāles, kuras pagarina QTc intervālu.

Pacienti jānovēro, vai nerodas QT intervāla pagarināšanās, tā jākontrolē kā norādīts 4.2. un 4.4. apakšpunktā.

Bradikardija

Bradikardija un/vai sinusa bradikardijas (sirdsdarbības ritms mazāks par 60 sitieniem minūtē) gadījumi (visi 1. pakāpes) bija ziņoti 2,3% pacientu septiņos klīniskajos pētījumos. Šajos gadījumos bija nepieciešama devas samazināšana vai zāļu lietošanas pārtraukšana 0,2% pacientu. Nevienam no šiem gadījumiem neizraisīja ārstēšanas ar ceritinibu pilnīgu pārtraukšanu. Rūpīgi jāizvērtē zāļu, kas saistītas ar bradikardiju, vienlaicīga lietošana. Pacienti, kuriem attīstās simptomātiska bradikardija, jāārstē, kā norādīts 4.2. un 4.4. apakšpunktā.

Intersticiāla plaušu slimība/pneimonīts

Pacientiem, kurus ārstēja ar ceritinibu, novēroja smagu, dzīvībai bīstamu vai letālu intersticiālu plaušu slimību (ILD – *interstitial lung disease*)/pneimonītu. Septiņos klīniskajos pētījumos par jebkuras pakāpes ILD/pneimonītu ziņots 2,1% pacientu, kurus ārstēja ar ceritinibu, un par 3. un 4. pakāpes ILD/pneimonīta gadījumiem ziņots 1,2% pacientu. Šajos gadījumos devas samazināšana vai zāļu lietošanas pārtraukšana bija nepieciešama 1,1% pacientu, un zāļu lietošanu pilnībā pārtrauca 0,9% pacientu. Pacienti ar plaušu simptomiem, kas liecina par ILD/pneimonītu, jānovēro. Jāizslēdz citi iespējamie ILD/pneimonīta iemesli (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Hiperglikēmija

Par hiperglikēmiju (jebkuras pakāpes) ziņots 9,4% pacientu, kurus ārstēja ar ceritinibu septiņos klīniskajos pētījumos; 3. vai 4. pakāpes gadījumi ziņoti 5,4% pacientu. Šajos gadījumos devas samazināšana vai zāļu lietošanas pārtraukšana bija nepieciešama 1,4% pacientu un zāļu lietošanu pilnībā pārtrauca 0,1% pacientu. Pacienti ar cukura diabētu un/vai vienlaicīgu steroīdu lietošanu hiperglikēmijas risks bija augstāks. Pirms ārstēšanas ar ceritinibu uzsākšanas un turpmāk periodiski atbilstoši klīniskajām indikācijām jākontrolē glikozes līmenis plazmā tukšā dūšā. Hipoglikemizējošu līdzekļu lietošana jāuzsāk vai jāpielāgo atbilstoši indikācijām (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Pieredze par pārdozēšanu cilvēkiem nav aprakstīta. Visos pārdozēšanas gadījumos jāsāk vispārēji uzturoši pasākumi.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretaudzēju līdzekļi, anaplastiskās limfomas kināzes (ALK) inhibitori, ATĶ kods: L01ED02.

Darbības mehānisms

Ceritinibs ir iekšķīgi lietojams, ļoti selektīvs un spēcīgs ALK inhibitors. Ceritinibs gan *in vitro*, gan *in vivo* inhibē ALK autofosforilēšanos, ALK pastarpināto lejupejošo signālsistēmu nodrošinošo proteīnu fosforilēšanos un no ALK atkarīgo vēža šūnu proliferāciju.

NSŠPV gadījumos ALK translokācija nosaka sintezētā saplūšanas proteīna ekspresiju un tai sekojošo patoloģisko ALK signālu pārraidi. Vairumā NSŠPV gadījumu ALK translokācija notiek kopā ar EML4. Šajā procesā veidojas hibrīdproteīns EML4-ALK, kas satur ar EML N-terminālo daļu savienotu ALK proteīnkināzes domēnu. Ir pierādīta ceritiniba efektivitāte pret EML4-ALK aktivitāti NSŠPV šūnu līnijā H2228, un tā iedarbība *in vitro* inhibē šūnu proliferāciju, kā arī pelēm un žurkām nodrošina H2228 šūnu ksenotransplantātu izraisītu audzēju regresiju.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Iepriekš neārstēts ALK-pozitīvs progresējošs NSŠPV – randomizēts 3. fāzes pētījums A2301 (ASCEND-4)

Ceritiniba efektivitāte un drošums, ārstējot pacientus ar progresējošu ALK-pozitīvu NSŠPV, kuri iepriekš nav saņēmuši sistēmisku pretvēža terapiju (tai skaitā ALK inhibitorus), izņemot neoadjuvantu vai adjuvantu terapiju, tika pierādīta globālā daudzcentru, randomizētā, atklātā 3. fāzes pētījumā A2301.

Kopumā 376 pacienti tika randomizēti attiecībā 1:1 (stratificēti pēc PVO veiktspējas statusa, iepriekšējas adjuvantu/neoadjuvantu ķīmijterapijas un skrīninga atklātām/neatklātām metastāzēm smadzenēs) saņemot vai nu ceritinibu (750 mg dienā tukšā dūšā) vai ķīmijterapiju (pamatojoties uz pētnieka izvēli – pemetrekseds [500 mg/m²] un cisplatīns [75 mg/m²] vai karboplatīns [AUC 5-6], lietojot ik pēc 21 dienas). Pacienti, kuri pabeidza 4 ķīmijterapijas ciklus (indukcija) bez slimības progresijas, turpmāk saņēma pemetreksedu (500 mg/m²) kā uzturošo monoterapiju ik pēc 21 dienas. Simt astoņdesmit deviņi (189) pacienti tika randomizēti ceritiniba grupā un simt astoņdesmit septiņi (187) pacienti tika randomizēti ķīmijterapijas grupā.

Vecuma mediāna bija 54 gadi (diapazons: 22 līdz 81 gads); 78,5% pacientu bija jaunāki par 65 gadiem. Kopumā 57,4% pacientu bija sievietes. 53,7% no pētījuma populācijas bija baltās rases pārstāvji, 42,0% aziātu izcelsmes, 1,6% melnās un 2,6% citas rases pārstāvju. Lielākajai daļai pacientu bija adenokarcinoma (96,5%), un viņi vai nu nekad nebija smēķējuši, vai arī bija bijušie smēķētāji (92,0%). Austrumu Kooperatīvās Onkoloģijas Grupas (*Eastern Cooperative Oncology Group* – ECOG) veiktspējas statuss 0/1/2 bija 37,0%/56,4%/6,4% pacientu, un 32,2% sākotnēji bija metastāzes smadzenēs. 59,5% pacientu ar metastāzēm smadzenēs sākotnēji nesaņēma iepriekšēju staru terapiju smadzenēm. Pacienti ar metastāzēm CNS (centrālā nervu sistēmā), kuru neiroloģiskais stāvoklis nebija stabils vai 2 nedēļas pirms skrīninga bija nepieciešama steroīdu devas palielināšana, no pētījuma tika izslēgti.

Pacienti varēja turpināt nozīmēto pētījuma ārstēšanu pēc sākotnējās progresijas, ja, pēc pētnieka domām, saglabājās klīniskais ieguvums. Pacienti, kuri randomizēti ķīmijterapijas grupā, var pāriet uz ceritiniba saņemšanu pēc RECIST noteiktas slimības progresijas, ko apstiprinājusi maskēta neatkarīga pārskata komiteja (BIRC – *blinded independent review committee*). Viens simts pieci (105) pacienti no 145 pacientiem (72,4%), kuri pārtrauca ārstēšanu ķīmijterapijas grupā, turpmāk saņēma ALK inhibitoru kā pirmo antineoplastisko terapiju. No šiem pacientiem 81 saņēma ceritinibu.

Primārajā analīzē novērojuma ilguma mediāna bija 19,7 mēneši (no randomizācijas līdz pārtraukšanas datumam).

Pētījumā tika sasniegts primārais mērķis, uzrādot statistiski nozīmīgu dzīvildzes bez slimības progresēšanas (PFS – *progression free survival*) uzlabojumu saskaņā ar BIRC (skatīt 3. tabulu un 1. attēlu). PFS ieguvums no ceritiniba lietošanas saskanēja ar pētnieka vērtējumu un dažādās apakšgrupās, tai skaitā vecuma, dzimuma, rases, smēķēšanas klases, ECOG veiktspējas statusa un slimības sloga.

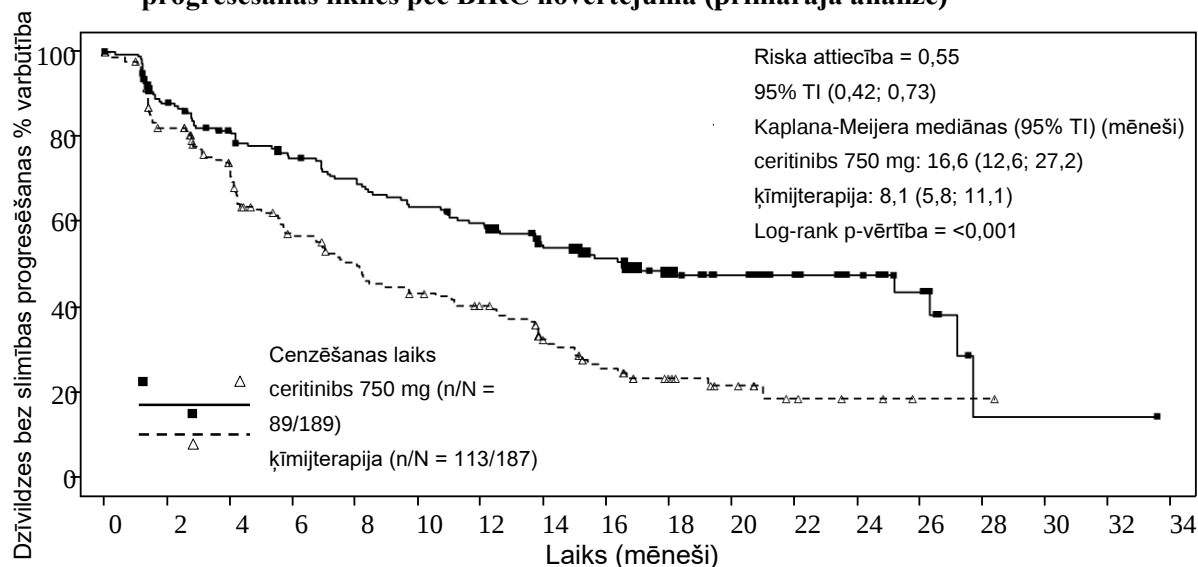
Primārās analīzes laikā kopējās dzīvildzes (OS) dati nebija pilnīgi ar 107 nāves gadījumiem, kas veido apmēram 42,3% no nepieciešamā notikumu skaita galīgajai OS analīzei.

Efektivitātes dati no pētījuma A2301 ir apkopoti 3. tabulā un PFS un OS Kaplana-Meijera līknes sniegtas attiecīgi 1. attēlā un 2. attēlā.

3. tabula ASCEND-4 (pētījums A2301) – efektivitātes rezultāti pacientiem ar iepriekš neārstētu ALK-pozitīvu NSSPV (primārajā analizē)

	Ceritinibs (N=189)	Ķīmijterapija (N=187)
Dzīvildze bez slimības progresēšanas (pamatojoties uz BIRC)		
notikumu skaits, n (%)	89 (47,1)	113 (60,4)
mediāna, mēneši ^d (95% TI)	16,6 (12,6; 27,2)	8,1 (5,8; 11,1)
HR (95% TI) ^a	0,55 (0,42; 0,73)	
p-vērtība ^b	<0,001	
Kopējā dzīvildze ^c		
notikumu skaits, n (%)	48 (25,4)	59 (31,6)
mediāna, mēneši ^d (95% TI)	NE (29,3; NE)	26,2 (22,8; NE)
OS rādītājs 24 mēnešos ^d , % (95% TI)	70,6 (62,2; 77,5)	58,2 (47,6; 67,5)
HR (95% TI) ^a	0,73 (0,50;1,08)	
p-vērtība ^b	0,056	
Audzēja atbildes reakcija (pamatojoties uz BIRC)		
Kopējais atbildes reakcijas rādītājs (95% TI)	72,5% (65,5; 78,7)	26,7% (20,5; 33,7)
Atbildes reakcijas ilgums (pamatojoties uz BIRC)		
Pacientu ar atbildes reakciju skaits	137	50
mediāna, mēneši ^d (95% TI)	23,9 (16,6; NE)	11,1 (7,8; 16,4)
Bez slimības pazīmēm biežums 18 mēnešos ^d , % (95% TI)	59,0 (49,3; 67,4)	30,4 (14,1; 48,6)
HR=riska attiecība; TI=ticamības intervāls; BIRC=maskēta neatkarīga pārskata komiteja (Blinded Independent Review Committee); NE=nav aprēķināms		
^a Pamatojoties uz Koksa (Cox) proporcionālā riska stratificēto analīzi.		
^b Pamatojoties uz stratificēto log-rank testu.		
^c OS analīze nebija pielāgota ietekmei, mainot ārstēšanas grupas.		
^d Aprēķināts, izmantojot Kaplana-Meijera metodi.		

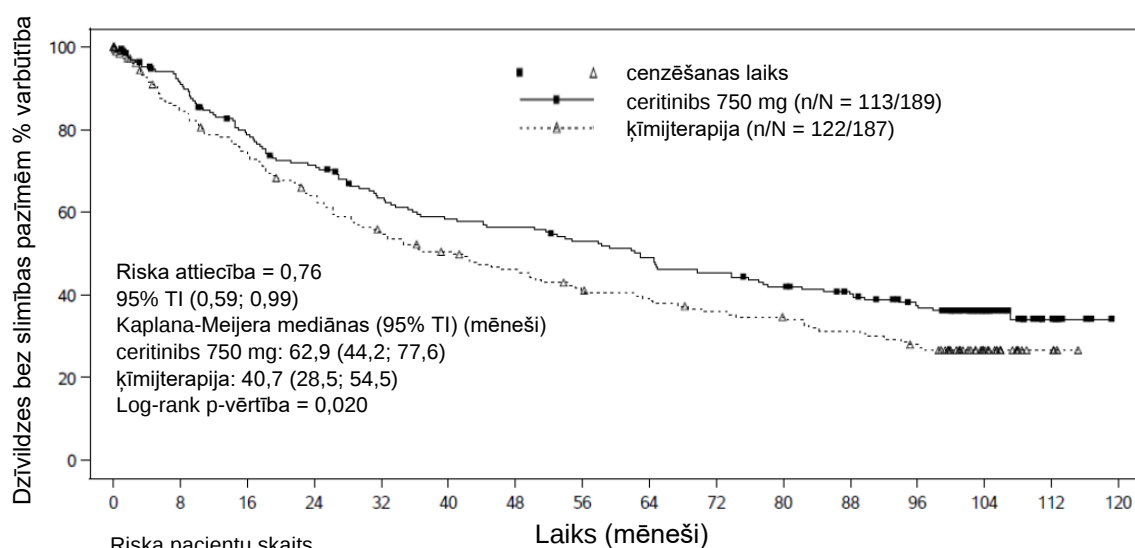
1. attēls ASCEND-4 (pētījums A2301) - Kaplana-Meijera dzīvildzes bez slimības progresēšanas līknes pēc BIRC novērtējuma (primārajā analizē)



Riska pacientu skaits																		
Laiks (mēneši)	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34
Ceritinibs 750 mg	189	155	139	125	116	105	98	76	59	43	32	23	16	11	1	1	1	0
Ķīmijterapija	187	136	114	82	71	60	53	35	24	16	11	5	3	1	1	0	0	0

Galīgajā OS analizē 113 (59,8%) pacienti bija miruši ceritiniba grupā un 122 (65,2%) ķīmijterapijas grupā. OS mediāna bija 62,9 mēneši (95% TI: 44,2; 77,6) un 40,7 mēneši (95% TI: 28,5; 54,5) attiecīgi ceritiniba grupā un ķīmijterapijas grupā. Ceritiniba grupā novēroja statistiski nozīmīgu nāves riska samazinājumu par 24%, salīdzinot ar ķīmijterapijas grupu (RA 0,76; 95% TI: 0,59; 0,99; $p=0,020$). Ķīmijterapijas grupā 61,5% pacientu pārgāja uz ceritiniba lietošanu. Turklāt pacienti abās grupās saņēma nākamās līnijas pretaudzēju terapiju, ieskaitot citus ALK inhibitorus, kas ietekmēja OS iznākumu.

2. attēls ASCEND-4 (pētījums A2301) - Kaplana-Meijera kopējās dzīvildzes dati atbilstoši ārstēšanas grupām (galīgajā OS analizē)



Riska pacientu skaits		Laiks (mēneši)																															
Laiks (mēneši)	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		
Ceritinibs 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		
Ķīmijterapija	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		

Pētījumā A2301 44 pacientiem ar sākotnēji noteiktām metastāzēm smadzenēs un vismaz vienu smadzeņu radioloģisko izmeklējumu pēc sākotnējā (22 pacienti ceritiniba grupā un 22 pacienti ķīmijterapijas grupā) BIRC neiroradiologs novērtēja intrakraniālo atbildes reakciju atbilstoši RECIST 1.1 (t.i., līdz 5 bojājumi smadzenēs). Kopējais intrakraniālais atbildes reakcijas rādītājs (*overall intracranial response rate* - OIRR) bija augstāks ceritiniba grupā (72,7%, 95% TI: 49,8; 89,3) nekā ķīmijterapijas grupā (27,3%, 95% TI: 10,7; 50,2).

PFS mediāna atbilstoši BIRC noteiktajam, lietojot RECIST 1.1, bija garāks ceritiniba grupā, salīdzinot ar ķīmijterapijas grupu, abās pacientu apakšgrupās ar smadzeņu metastāzēm un bez smadzeņu metastāzēm. PFS mediāna pacientiem ar metastāzēm smadzenēs bija 10,7 mēneši (95% TI: 8,1; 16,4), salīdzinot ar 6,7 mēneši (95% TI: 4,1; 10,6) ceritiniba un ķīmijterapijas grupās, attiecīgi ar HR 0,70 (95% TI: 0,44; 1,12). PFS mediāna pacientiem bez metastāzēm smadzenēs bija 26,3 mēneši (95% TI: 15,4; 27,7), salīdzinot ar 6,7 mēneši (95% TI: 6,0; 13,7) ceritiniba un ķīmijterapijas grupās, attiecīgi ar HR 0,48 (95% TI: 0,33; 0,69).

Iepriekš ārstēts ALK-pozitīvs progresējošs NSŠPV – randomizēts 3. fāzes pētījums A2303 (ASCEND-5)

Ceritiniba efektivitāte un drošums, ārstējot pacientus ar ALK-pozitīvu progresējošu NSŠPV, kuri iepriekš ir saņēmuši ārstēšanu ar krizotinibu, tika pierādīta globālā daudzcentru, randomizētā, atklātā 3. fāzes pētījumā A2303.

Analīzē tika iekļauts kopumā 231 pacients ar progresējošu ALK-pozitīvu NSŠPV, kuri saņēmuši iepriekšēju ārstēšanu ar krizotinibu un ķīmijterapiju (vienu vai divas shēmas, ieskaitot uz platīnu balstītu ķīmijterapiju). Simt piecpadsmit (115) pacienti tika randomizēti saņemt ceritinibu un simt sešpadsmit (116) tika randomizēti saņemt ķīmijterapiju (vai nu pemetreksedu, vai docetakselu). Septiņdesmit trīs (73) pacienti saņēma docetakselu un 40 saņēma pemetreksedu. Ceritiniba grupā tika ārstēti 115 pacienti ar 750 mg vienu reizi dienā tukšā dūšā. Vecuma mediāna bija 54 gadi (diapazons: 28 līdz 84 gadi); 77,1% pacientu bija jaunāki par 65 gadiem. Kopumā 55,8% pacientu bija sievietes. 64,5% no pētījuma populācijas bija baltās rases pārstāvji, 29,4% aziātu izcelsmes, 0,4% melnās un 2,6% citas rases pārstāvji. Lielākajai daļai pacientu bija adenokarcinoma (97,0%), un viņi vai nu nekad nebija smēķējuši, vai arī bija bijušie smēķētāji (96,1%). ECOG veiktspējas statuss 0/1/2 bija 46,3%/47,6%/6,1% pacientu, un 58,0% sākotnēji bija metastāzes smadzenēs. Visi pacienti tika iepriekš ārstēti ar krizotinibu. Visi, izņemot vienu pacientu, iepriekš bija saņēmuši ķīmijterapiju (ieskaitot platīna ķīmijterapiju) progresējošas slimības dēļ; 11,3% pacientu ceritiniba grupā un 12,1% pacientu ķīmijterapijas grupā iepriekš bija ārstēti ar diviem ķīmijterapijas kursiem progresējošas slimības dēļ.

Pacienti varēja turpināt nozīmēto pētījuma ārstēšanu pēc sākotnējas progresijas, ja, pēc pētnieka domām, saglabājās klīniskais ieguvums. Pacienti, kuri randomizēti ķīmijterapijas grupā, varēja pāriet uz ceritiniba saņemšanu pēc RECIST noteiktas slimības progresijas, ko apstiprinājusi BIRC.

Novērojuma ilguma mediāna primārajā analīzē bija 16,5 mēneši (no randomizācijas līdz pārtraukšanas datumam).

Pētījumā tika sasniegts primārais mērķis, uzrādot statistiski nozīmīgu PFS uzlabojumu saskaņā ar BIRC novērtēto riska samazinājumu par 51% ceritiniba grupā, salīdzinot ar ķīmijterapijas grupu (skatīt 4. tabulu un 3. attēlu). PFS ieguvums no ceritiniba bija konsekvents dažādās apakšgrupās, tai skaitā vecuma, dzimuma, rases, smēķēšanas klases, ECOG veiktspējas statusa un metastāzēm smadzenēs vai iepriekšējās atbildes reakcijas uz krizotinibu. Ieguvumu vēl atbalstīja vietējā pētnieka vērtējums un kopējais atbildes reakcijas rādītājs (*overall response rate* – ORR) un slimības kontroles rādītājs (*disease control rate* - DCR) analīze.

Primārajā analīzē OS dati nebija pilnīgi ar 48 (41,7%) nāves gadījumiem ceritiniba grupā un 50 (43,1%) ķīmijterapijas grupā, kas atbilst apmēram 50% no nepieciešamā notikumu skaita galīgajai OS analīzei. Turklāt 81 pacients (69,8%) ķīmijterapijas grupā pēc pētījuma ārstēšanas pārtraukšanas turpmāk saņēma ceritinibu kā pirmo antineoplastisko terapiju.

Efektivitātes dati no pētījuma A2303 ir apkopoti 4. tabulā un PFS un OS Kaplana-Meijera līknes sniegtas attiecīgi 3. attēlā un 4. attēlā.

4. tabula ASCEND-5 (pētījums A2303) – efektivitātes rezultāti iepriekš ārstētiem pacientiem ar ALK-pozitīvu NSŠPV (primārā analīze)

	Ceritinibs (N=115)	Ķīmijterapija (N=116)
Novērošanas ilgums		16,5
Mediāna (mēneši) (min – max)		(2,8 – 30,9)
Dzīvildze bez slimības progresēšanas (pamatojoties uz BIRC)		
notikumu skaits, n (%)	83 (72,2%)	89 (76,7%)
mediāna, mēneši (95% TI)	5,4 (4,1; 6,9)	1,6 (1,4; 2,8)
HR (95% TI) ^a		0,49 (0,36; 0,67)
p-vērtība ^b		<0,001
Kopējā dzīvildze ^c		
notikumu skaits, n (%)	48 (41,7%)	50 (43,1%)
mediāna, mēneši (95% TI)	18,1 (13,4; 23,9)	20,1 (11,9; 25,1)
HR (95% TI) ^a		1,00 (0,67; 1,49)
p-vērtība ^b		0,496
Audzēja atbildes reakcijas (pamatojoties uz BIRC)		
Objektīvais atbildes reakcijas rādītājs (95% TI)	39,1% (30,2; 48,7)	6,9% (3,0; 13,1)
Atbildes reakcijas ilgums		
Pacientu ar atbildes reakciju skaits	45	8
mediāna, mēneši ^d (95% TI)	6,9 (5,4; 8,9)	8,3 (3,5; NE)
Dzīvildzes bez slimības pazīmēm iespējamība 9 mēnešos ^d (95% TI)	31,5% (16,7%; 47,3%)	45,7% (6,9%; 79,5%)

HR= riska attiecība; TI=ticamības intervāls; BIRC=maskēta neatkarīga pārskata komiteja
(Blinded Independent Review Committee); NE=nav aprēķināms

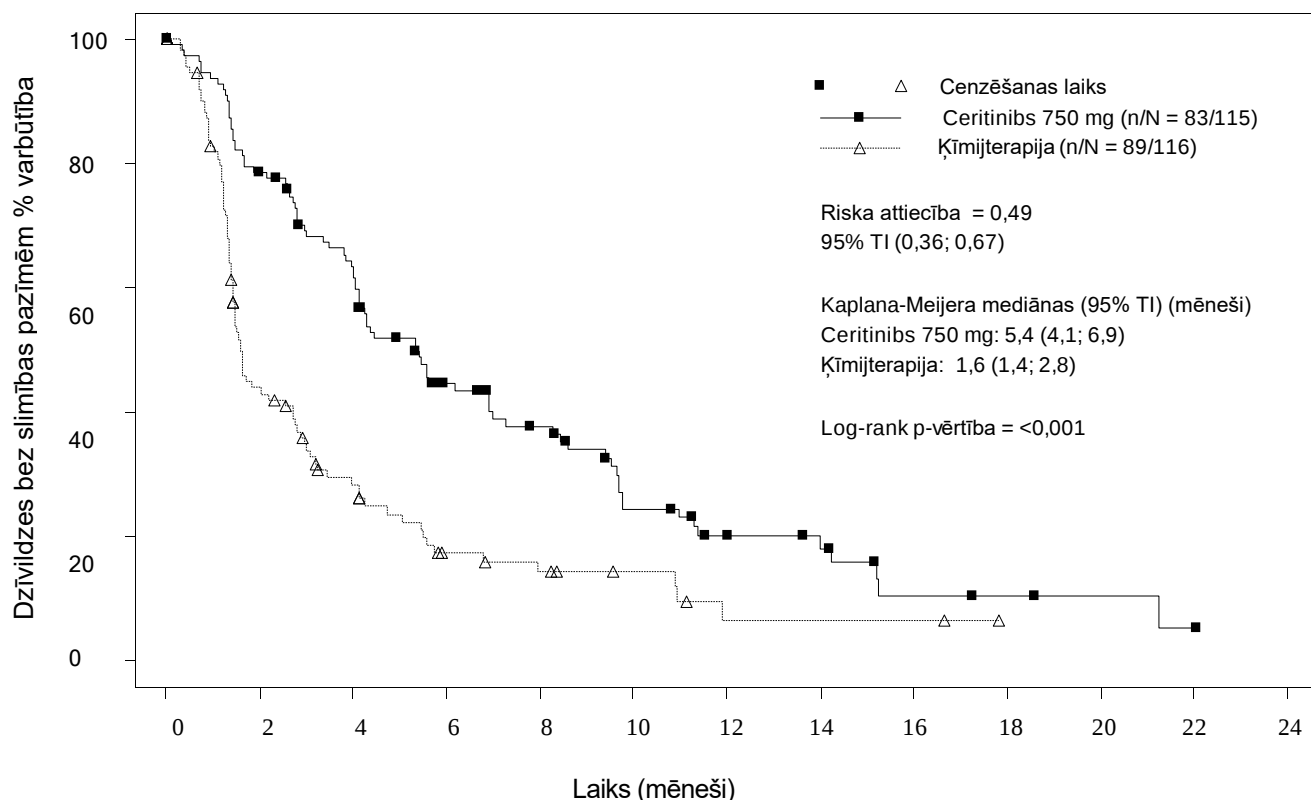
^a Pamatojoties uz Koksa (Cox) proporcionālā riska stratificēto analīzi.

^b Pamatojoties uz stratificēto log-rank testu.

^c OS analīze nebija pielāgota iespējamai papildu ietekmei, mainot ārstēšanas grupas.

^d Aprēķināts, izmantojot Kaplana-Meijera metodi.

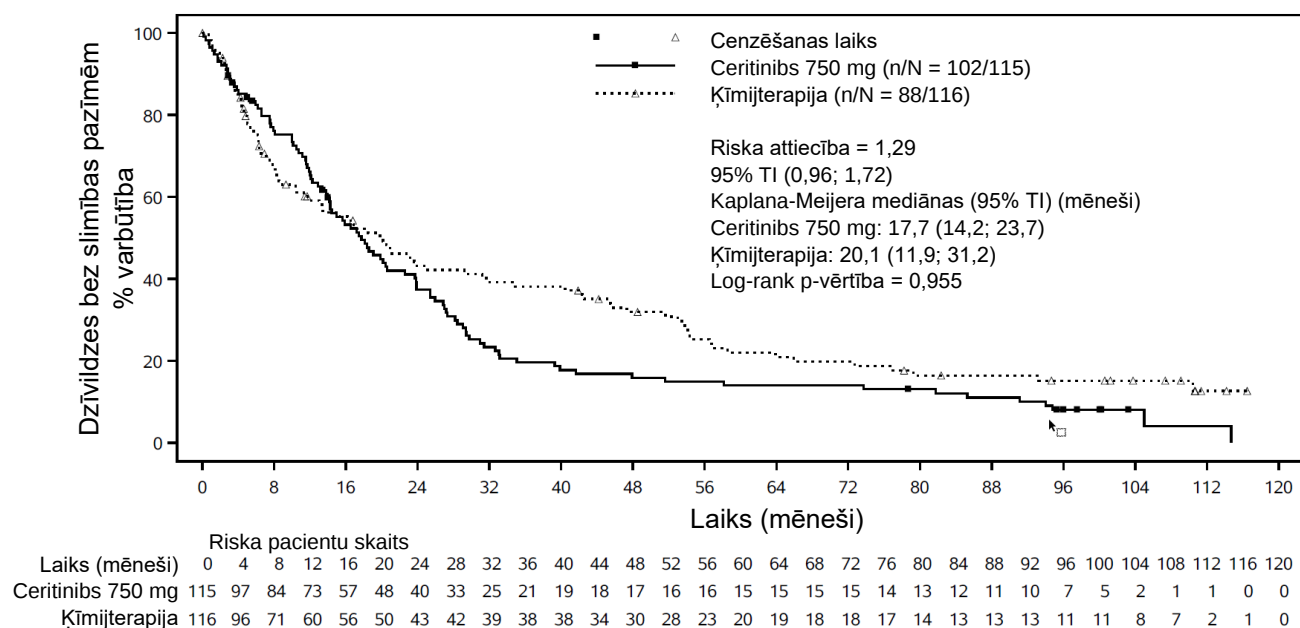
3. attēls ASCEND-5 (pētījums A2303) – Kaplana-Meijera dzīvildzes bez slimības progresēšanas dati pēc BIRC novērtējuma (primārā analīze)



Laiks (mēneši)	Riska pacientu skaits												
	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24
Ceritinibs 750 mg	115	87	68	40	31	18	12	9	4	3	2	1	0
Ķīmijterapija	116	45	26	12	9	6	2	2	2	0	0	0	0

Galīgajā OS analīzē ar novērošanas ilguma mediānu 110 mēneši 102 (88,7%) pacienti bija miruši ceritiniba grupā un 88 (75,9%) ķīmijterapijas grupā. OS mediāna bija 17,7 mēneši (95% TI: 14,2; 23,7) un 20,1 mēnesis (95%TI: 11,9; 31,2) attiecīgi ceritiniba un ķīmijterapijas grupā. Nebija statistiski nozīmīgas atšķirības OS starp abām ārstēšanas grupām (HR 1,29; 95% TI: 0,96; 1,72; $p=0,955$). Bija liels agrīnas terapijas maiņas skaits, un 88 (76%) pacienti ķīmijterapijas grupā pārgāja uz ceritiniba lietošanu. Turklāt pacienti abās grupās saņēma nākamās līnijas pretaudzēju terapiju, tostarp citus ALK inhibitorus. Kopumā terapijas maiņa un nākamās līnijas terapija bija galvenais maldinošais faktors, kas varēja mazināt iespējamās OS atšķirības starp ārstēšanas grupām.

4. attēls ASCEND-5 (pētījums A2303) – Kaplana-Meijera kopējās dzīvildzes dati atbilstoši ārstēšanas grupai (galīgā OS analīze)



Pētījumā A2303 133 pacientiem ar sākotnēji noteiktām metastāzēm smadzenēs (66 pacienti ceritiniba grupā un 67 pacienti ķīmijterapijas grupā) BIRC neiroradiologs novērtēja intrakraniālo atbildes reakciju atbilstoši modificētam RECIST 1.1 (t.i., līdz 5 bojājumi smadzenēs). OIRR pacientiem ar sākotnēji noteiktām metastāzēm smadzenēs un vismaz vienu smadzeņu radioloģisko izmeklējumu pēc sākotnējā bija augstāks ceritiniba grupā (35,5%, 95% TI: 14,2; 61,7) salīdzinot ar ķīmijterapijas grupu (5,0%, 95% TI: 0,1; 24,9). PFS mediāna atbilstoši BIRC noteiktajam, lietojot RECIST 1.1, bija garāks ceritiniba grupā, salīdzinot ar ķīmijterapijas grupu, abās pacientu apakšgrupās ar metastāzēm smadzenēs un bez metastāzēm smadzenēs. PFS mediāna pacientiem ar metastāzēm smadzenēs attiecīgi ceritiniba un ķīmijterapijas grupā bija 4,4 mēneši (95% TI: 3,4; 6,2) un 1,5 mēneši (95% TI: 1,3; 1,8) ar HR 0,54 (95% TI: 0,36; 0,80). PFS mediāna pacientiem bez metastāzēm smadzenēs attiecīgi ceritiniba un ķīmijterapijas grupā bija 8,3 mēneši (95% TI: 4,1; 14,0) un 2,8 mēneši (95% TI: 1,4; 4,1) ar HR 0,41 (95% TI: 0,24; 0,69).

Devas pielāgošanas pētījums A2112 (ASCEND-8)

Ceritiniba 450 mg devas efektivitāti, to lietojot kopā ar ēdienu, vērtēja daudzcentru, atvērta tipa devas pielāgošanas pētījumā A2112 (ASCEND-8). Kopā 147 iepriekš neārstēti pacienti ar ALK-pozitīvu lokāli progresējošu vai metastātisku NSŠPV bija randomizēti, lai saņemtu ceritinibu 450 mg vienu reizi dienā (N=173) vai ceritinibu 750 mg vienu reizi dienā tukšā dūšā (N=74). Galvenais sekundārais mērķa kritērijs bija ORR atbilstoši RECIST 1.1 pēc BIRC novērtējuma.

Populācijas raksturlielumi abās grupās iepriekš neārstētiem pacientiem ar ALK-pozitīvu lokāli progresējošu vai metastātisku NSŠPV (450 mg kopā ar ēdienu (N=73) un 750 mg tukšā dūšā (N=74)) bija: attiecīgi vidējais vecums 54,3 un 51,3 gadi, vecums mazāk par 65 (78,1% un 83,8%), sievietes (56,2% un 47,3%), baltā rase (49,3% un 54,1%), aziāti (39,7% un 35,1%), nesmēķētāji vai bijušie smēķētāji (90,4% un 95,9%), PVO veikspējas statuss 0 vai 1 (91,7% un 91,9%), histoloģiski adenokarcinoma (98,6% un 93,2%) un metastāzes smadzenēs (32,9% un 28,4%).

Efektivitātes rezultāti no ASCEND-8 ir apkopoti 5. tabulā zemāk.

5. tabula ASCEND-8 (pētījums A2112) – Efektivitātes rezultāti pacientiem ar iepriekš neārstētu ALK-pozitīvu lokāli progresējošu vai metastātisku NSŠPV atbilstoši BIRC

Efektivitātes kritērijs	Ceritinibs 450 mg kopā ar ēdienu (N=73)	Ceritinibs 750 mg tukšā dūšā (N=74)
Kopējais atbildes reakcijas rādītājs (ORR: CR+PR), n (%) (95% TI) ^a	57 (78,1) (66,9; 86,9)	56 (75,7) (64,3; 84,9)

TI: ticamības intervāls.

Pilnīga atbildes reakcija (*Complete Response* - CR), daļēja atbildes reakcija (*Partial Response* - PR), kas apstiprināta pēc atkārtotiem izvērtējumiem ne mazāk kā 4 nedēļas pēc pirmo atbildes reakciju kritēriju sasniegšanas.

Kopējais atbildes reakcijas rādītājs, kas noteikts pamatojoties uz BIRC novērtējumu atbilstoši RECIST 1.1.

^aPrecīzs binomiāls 95% ticamības intervāls.

Vienas grupas pētījumi X2101 un A2201

Ceritiniba lietošana iepriekš ALK inhibitoru saņēmušu ALK-pozitīvu NSŠPV pacientu ārstēšanai tika pētīta divos pasaules mēroga daudzcentru, atklātos, vienas grupas 1/2 fāzes pētījumos (X2101 un A2201 pētījums).

X2101 pētījumā kopumā ar ceritiniba 750 mg devu vienu reizi dienā tukšā dūšā tika ārstēti 246 ALK-pozitīvi NSŠPV pacienti – 163 no viņiem jau bija ārstēti ar ALK inhibitoriem, bet 83 no viņiem ALK inhibitorus vēl nebija saņēmuši. Mediānais vecums 163 ALK-pozitīviem NSŠPV pacientiem, kuri iepriekš bija saņēmuši ārstēšanu ar ALK inhibitoru, bija 52 gadi (vecuma diapazons: 24-80 gadi), par 65 gadiem jaunāki bija 86,5% un 54% bija sievietes. Vairums pacientu bija baltās rases pārstāvji (66,3%) vai aziātu izcelsmes (28,8%). 93,3% bija adenokarcinoma un 96,9% vai nu nekad nebija smēķējuši, vai bija smēķēšanu atmetuši. Pirms iekļaušanas pētījumā visi pacienti bija saņēmuši vismaz vienu ārstēšanas shēmu un 84,0% - divas vai vairāk shēmas.

A2201 pētījumā bija iekļauti 140 pacienti, kuri iepriekš bija ārstēti ar 1-3 izvēles citotoksisku ķīmijterapiju, kam sekoja ārstēšana ar krizotinibu, un kuriem krizotiniba lietošanas laikā slimības progresēja. Mediānais vecums bija 51 gads (vecuma diapazons: 29-80 gadi); par 65 gadiem jaunāki bija 87,1% pacientu un 50,0% bija sievietes. Vairums pacientu bija baltās rases pārstāvji (60,0%) vai aziātu izcelsmes (37,9%). 92,1% bija adenokarcinoma.

Galvenie efektivitāti raksturojošie rezultāti abos pētījumos ir apkopoti 6. tabulā. Gala kopējās dzīvildzes (OS) dati ir uzrādīti A2201 pētījumam. X2101 pētījuma dati analīzes laikā vēl nebija pilnīgi.

6. tabula. ALK-pozitīvs progresējošs NSŠPV – efektivitātes rezultātu pārskats X2101 un A2201 pētījumā

	X2101 pētījums ceritinibs 750 mg n=163	A2201 pētījums ceritinibs 750 mg n=140
Novērojumu ilgums Mediāna (mēneši) (min.-maks.)	10,2 (0,1 – 24,1)	14,1 (0,1 – 35,5)
Kopējais atbildes reakcijas rādītājs		
Pētnieks (95% TI)	56,4% (48,5; 64,2)	40,7% (32,5; 49,3)
BIRC 95% TI)	46,0% (38,2; 54,0)	35,7% (27,8; 44,2)
Atbildes reakcijas ilgums*		
Pētnieks (mēneši, 95% TI)	8,3 (6,8; 9,7)	10,6 (7,4; 14,7)
BIRC (mēneši, 95% TI)	8,8 (6,0; 13,1)	12,9 (9,3; 18,4)
Dzīvildze bez slimības progresēšanas		
Pētnieks (mēneši, 95% TI)	6,9 (5,6; 8,7)	5,8 (5,4; 7,6)
BIRC (mēneši, 95% TI)	7,0 (5,7; 8,7)	7,4 (5,6; 10,9)
Kopējā dzīvildze (mēneši, 95% TI)	16,7 (14,8; NE)	15,6 (13,6; 24,2)
NA – nav aprēķināms		
X2101 pētījums: atbildes reakciju vērtēja saskaņā ar RECIST 1.0		
A2201 pētījums: atbildes reakciju vērtēja saskaņā ar RECIST 1. 1		
*Iekļauti tikai pacienti ar apstiprinātu CR un PR		

X2101 un A2201 pētījumā metastāzes smadzenēs bija attiecīgi 60,1% un 71,4% pacientu. ORR, DOR un PFS (pēc BIRC novērtējuma) pacientiem, kuriem sākumā bija metastāzes smadzenēs, bija atbilstoši ziņotajam par šo pētījumu kopējo populāciju.

Neadenokarcinomas histoloģija

Pieejamā informācija par ALK-pozitīviem NSŠPV pacientiem, kuriem ir neadenokarcinomas histoloģiskā atrade, ir ierobežota.

Gados vecāki cilvēki

Pieejamie efektivitātes dati par gados vecākiem pacientiem ir ierobežoti. Par pacientiem, kuri ir vecāki par 85 gadiem, efektivitātes dati nav pieejami.

Pediatriiskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt ceritiniba pētījumu rezultātus visās pediatriiskās populācijas apakšgrupās plaušu karcinomas indikāciju gadījumos (sīkšūnu un nesīkšūnu karcinomas indikāciju gadījumos) (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Pēc vienreizējas iekšķīgas lietošanas ceritiniba maksimālais līmenis plazmā (C_{max}) tiek sasniegts aptuveni 4-6 stundu laikā. Pamatojoties uz metabolītu daudzumu izkārnījumos, ir aprēķināts, ka pēc iekšķīgas lietošanas uzsūcas $\geq 25\%$ ceritiniba. Ceritiniba absolūtā biopieejamība nav noteikta.

Ja ceritinibs tika lietots kopā ar ēdienu, sistēmiskā iedarbība palielinājās. Pēc vienreizējas 500 mg ceritiniba devas lietošanas kopā ar mazu taukvielu daudzumu (satur aptuveni 330 kilokalorijas un 9 gramus tauku) vai lielu (satur aptuveni 1000 kilokalorijas un 58 gramus tauku) taukvielu daudzumu saturošu ēdienu veseliem subjektiem AUC_{inf} vērtības bija attiecīgi par aptuveni 58% un 73% lielākas (C_{max} vērtības bija attiecīgi par aptuveni 43% un 41% lielākas), salīdzinot ar lietošanu tukšā dūšā.

Devas pielāgošanas pētījumā A2112 (ASCEND-8) pacientiem, salīdzinot ceritinību 450 mg vai 600 mg dienā kopā ar ēdienu (aptuveni 100 līdz 500 kilokalorijas un 1,5 līdz 15 gramu tauku) ar 750 mg dienā tukšā dūšā (devas un ēdiena lietošana sākotnēji apstiprināta), nebija klīniski nozīmīgas atšķirības sistēmiskā iedarbībā līdzsvara stāvoklī grupā, kas lietoja ceritinību 450 mg devu kopā ar ēdienu ($N=36$), salīdzinot ar grupu, kas lietoja 750 mg tukšā dūšā ($N=31$); izņemot nelielu AUC līdzsvara stāvoklī (90% TI) pieaugumu par 4% (-13%; 24%) un C_{max} (90% TI) palielināšanos par 3% (-14%; 22%). Pretēji, AUC līdzsvara stāvoklī (90% TI) un C_{max} (90% TI) grupā, kura lietoja 600 mg kopā ar ēdienu ($N=30$), attiecīgi palielinājās par 24% (3%; 49%) un 25% (4%; 49%), salīdzinot ar grupu, kura lietoja 750 mg tukšā dūšā. Maksimālā ieteicamā ceritiniba deva ir 450 mg iekšķīgi vienu reizi dienā kopā ar ēdienu (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Pēc vienas pacientiem iekšķīgi lietotas 50-750 mg ceritiniba devas tukšā dūšā tā iedarbība plazmā, kas izteikta kā C_{max} un AUC_{last} , palielinājās proporcionāli devas lielumam, turpretim koncentrācija pirms nākamās devas (C_{min}), lietojot atkārtotas dienas devas, palielinājās vairāk nekā proporcionāli devas lielumam.

Izkliede

In vitro ar plazmas proteīniem saistās aptuveni 97% ceritiniba, un, ja tā koncentrācija ir 50-10 000 ng/ml, saistīšanās nav atkarīga no koncentrācijas. Ceritinibam ir raksturīga arī neliela izteiktāka tieksme izkļaidēties eritrocītos, nevis plazmā, un *in vitro* vidējā attiecība starp eritrocītos un plazmā izkļaidēto daudzumu ir 1,35:1. *In vitro* veikto pētījumu rezultāti liecina, ka ceritinibs ir P-glikoproteīna (P-gp) substrāts, bet ne krūts vēža rezistences (BCRP) vai multirezistences proteīna-2 (MRP-2) substrāts. *In vitro* noteiktā ceritiniba šķietamā pasīvās iekļuves spēja ir maza.

Žurkām ceritinibs šķērso veselu hematoencefālisko barjeru, un smadzenēs un asinīs novērotās iedarbības (AUC_{inf}) attiecība ir aptuveni 15%. Dati par iedarbības attiecību cilvēka smadzenēs un asinīs nav pieejami.

Biotransformācija

In vitro veikto pētījumu rezultāti liecina, ka galvenais ar ceritiniba metabolisko klīrensu saistītais enzīms ir CYP3A.

Pēc vienas 750 mg radioaktīvi iezīmētas ceritiniba devas lietošanas tukšā dūšā cilvēka plazmā cirkulējošais galvenais komponents bija ceritinibs. Kopumā plazmā ir konstatēti 11 cirkulējoši metabolīti, kuru koncentrācija ir maza, un katra metabolīta vidējais ieguldījums radioaktivitātes AUC ir $\leq 2,3\%$. Veselu cilvēku organismā identificētais galvenais biotransformācijas process ir monooksigenācija, O-dealkilēšana un N-formilēšana. Sekundārie biotransformācijas procesi, kam pakļauti primārie biotransformācijas produkti, ir glikuronizācija un dehidrogenācija. Ir novērota arī tiola grupas pievienošanās O-dealkilētajam ceritinibam.

Eliminācija

Pacientiem pēc vienas perorālas 400 -750 mg ceritiniba devas lietošanas tukšā dūšā tā ģeometriskais vidējais šķietamais terminālais eliminācijas pusperiods plazmā jeb $T_{1/2}$ bija 31-41 stunda. Ja ceritinibs tiek lietots katru dienu, pēc aptuveni 15 dienām tiek sasniegts līdzsvara stāvoklis, kas vēlāk ir pastāvīgs, un pēc zāļu lietošanas katru dienu 3 nedēļu garumā vidējais uzkrāšanās koeficients ir 6,2. Ceritiniba ģeometriski vidējais šķietamais klīrens (CL/F) pēc 750 mg devu perorālas lietošanas vienu reizi dienā bija lēnāks (33,2 litri stundā) nekā pēc vienreizējas 750 mg lielas devas lietošanas (88,5 litri stundā), un tas liecina, ka ceritiniba farmakokinētika ar laiku kļūst nelineāra.

Ceritiniba un tā metabolītu ekskrecija galvenokārt notiek kopā ar izkārnījumiem. No izkārnījumiem neizmainīta ceritiniba veidā var izdalīt vidēji 68% no perorāli lietotas devas. No urīna ir izdalīti tikai 1,3% no perorāli lietotas devas.

Īpašas pacientu grupas

Aknu darbības traucējumi

Aknu darbības traucējumu ietekme uz ceritiniba (750 mg tukšā dūšā) vienreizējas devas farmakokinētiku bija vērtēta subjektīviem ar viegliem (A klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas; N=8), vidēji smagiem (B klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas; N=7) vai smagiem (C klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas; N=7) aknu darbības traucējumiem un 8 veselīgiem subjektīviem ar normālu aknu funkciju. Vidējais ģeometriskais ceritiniba AUC_{inf} (nesaistītais AUC_{inf}) bija palielināts par 18% (35%) un 2% (22%) attiecīgi subjektīviem ar viegliem un vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem, salīdzinot ar subjektīviem, kuriem bija normāla aknu funkcija.

Vidējais ģeometriskais ceritiniba AUC_{inf} (nesaistītais AUC_{inf}) bija palielināts par 66% (108%) subjektīviem ar smagiem aknu darbības traucējumiem, salīdzinot ar subjektīviem, kuriem bija normāla aknu darbība (skatīt 4.2. apakšpunktu). Īpašs farmakokinētikas pētījums līdzsvara stāvoklī pacientiem ar aknu darbības traucējumiem nav veikts.

Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīžu rezultātiem 140 pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem (kopējā bilirubīna līmenis $\leq$ NAR un AsAT līmenis $>$ NAR vai kopējā bilirubīna līmenis $>1,0$ -1,5 reizes augstāks par NAR un jebkāda AsAT līmeņa paaugstināšanās), un 832 pacientu populāciju ar normālu aknu darbību (kopējā bilirubīna un AsAT līmenis $\leq$ NAR), ceritiniba iedarbība pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem bija līdzīga tai, kas novērota pacientiem bez aknu darbības traucējumiem. Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīzes rezultātiem, pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem devas pielāgošana nav ieteicama. Ceritiniba farmakokinētika pacientiem ar vidēji smagiem vai smagiem aknu darbības traucējumiem nav pētīta. Šiem pacientiem ceritiniba lietošana nav ieteicama (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Īpašs farmakokinētikas pētījums pacientiem ar nieru darbības traucējumiem nav veikts. Tomēr, pamatojoties uz pieejamajiem datiem, ceritiniba eliminācija caur nierēm ir maznozīmīga – caur nierēm eliminējas 1,3% vienreizējas perorālas devas.

Pamatojoties uz farmakokinētikas analīžu rezultātiem 345 pacientiem ar viegliem nieru darbības traucējumiem (KrKl 60–<90 ml/min), 82 pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (KrKl 30–<60 ml/min) un 546 pacientiem ar normālu nieru darbību (KrKl $\geq$ 90 ml/min), ceritiniba iedarbība pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem un pacientiem ar normālu nieru darbību ir līdzīga. Tas liecina, ka pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo. Ceritiniba klīniskajos pētījumos netika iekļauti pacienti ar smagiem nieru darbības traucējumiem (KrKl <30 ml/min) (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Vecuma, dzimuma un rases piederības ietekme

Populācijas farmakokinētikas analīžu rezultāti ir pierādījuši, ka vecumam, dzimumam un rases piederībai nav klīniski nozīmīgas ietekmes uz ceritiniba iedarbību.

Sirds elektrofizioloģija

Spēja pagarināt QT intervālu ir vērtēta septiņos ceritiniba klīniskajos pētījumos. Lai novērtētu ceritiniba ietekmi uz QT intervālu, pēc vienreizēju devu lietošanas un līdzsvara koncentrācijā tika pierakstītas sērijveida EKG 925 pacientiem, kurus ārstēja ar ceritinibu 750 mg vienu reizi dienā tukšā dūšā. Analizējot absolūti izslēgto EKG datus, tika konstatēts pirmreizējs QTc >500 msek 12 pacientiem (1,3%). 58 pacientiem (6,3%) sākotnējais QTc bija pagarinājies par >60 msek. Analizējot QTc intervāla datu centrālo tendenci līdzsvara koncentrācijā, pamatojoties uz pētījuma A2301 datiem, konstatēja, ka, lietojot 750 mg ceritiniba tukšā dūšā, QTc pagarināšanās, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli, divpusēja 90% TI augšējā robeža bija 15,3 msek. Farmakokinētisko datu analīze liecina, ka ceritinibs atkarībā no tā koncentrācijas izraisa QTc intervāla pagarināšanos (skatīt 4.4. apakšpunktu).

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Farmakoloģiskā drošuma pētījumu rezultāti norāda, ka ceritiniba izraisītu elpošanas un centrālās nervu sistēmas vitāli svarīgo funkciju traucējumu iespējamība ir maz ticama. *In vitro* dati liecina, ka saistībā ar hERG kālija kanālu inhibīciju ceritiniba IC_{50} ir 0,4 mikromoli. *In vivo* telemetriskā pētījumā ar pērtiķiem pēc vislielākās ceritiniba devas lietošanas vienam no četriem dzīvniekiem mēreni pagarinājās QT intervāls. Analizējot pērtiķu EKG pēc ceritiniba lietošanas 4 vai 13 nedēļu garumā, netika novērota QT intervāla pagarināšanās vai EKG novirzes.

Mikrokodoliņu testa rezultāti TK6 šūnās bija pozitīvi. Citos *in vitro* un *in vivo* ceritiniba genotoksicitātes pētījumos mutagenitātes vai klastogenitātes pazīmes nav novērotas, tādēļ cilvēkam genotoksicitātes risks nav paredzams.

Ceritiniba kancerogenitātes pētījumi nav veikti.

Pētījumos par toksisku ietekmi uz reproduktivitāti (t. i., embrija un augļa attīstības pētījumos) ar grūsnām žurkām un trušiem pēc ceritiniba lietošanas organoģenēzes periodā fetotoksicitātes vai teratogenitātes pazīmes nav novērotas, tomēr šajos pētījumos aktīvās vielas iedarbība mātītes plazmā bija mazāka par to, kas novērota pēc ieteicamās devas cilvēkiem lietošanas. Formāli neklīniskie pētījumi par ceritiniba iespējamo ietekmi uz fertilitāti nav veikti.

Galvenās ar ceritiniba lietošanu saistītās toksicitātes izpausmes žurkām un pērtiķiem bija ekstrahepatisko žultsvadu iekaisums kopā ar neitrofilo leukocītu skaita palielināšanos perifērajās asinīs. Pēc lielāku devu lietošanas jaukta tipa šūnu un neitrofils ekstrahepatisko žultsvadu iekaisums skāra arī aizkuņģa dziedzeri un divpadsmitpirkstu zarnu. Abu sugu dzīvniekiem tika novērotas toksicitātes izpausmes kuņģa-zarnu traktā, un tām bija raksturīga ķermeņa masas samazināšanās, apēstā barības daudzuma samazināšanās, vemšana (pērtiķiem) un caureja, bet, lietojot lielas devas, histopatoloģiskas izmaiņas, tajā skaitā erozijas, gļotādas iekaisums un putu makrofāgi divpadsmitpirkstu zarnas kriptās un zem gļotādas. Abu sugu dzīvniekiem novēroja arī toksisku ietekmi uz aknām, lietojot devas, kas izraisa līdzīgu klīnisku iedarbību, kā lietojot ieteicamo devu cilvēkiem. Tā izpaužas kā minimāla aknu transamināžu līmeņa paaugstināšanās dažiem dzīvniekiem un intrahepatisko žultsvadu epitēlija vakuolizācija. Žurku, bet ne pērtiķu plaušu alveolās novēroja putu makrofāgus (apstiprināta fosfolipidoze), žurku un pērtiķu limfmezglos bija makrofāgu agregāti. Ietekme uz mērķa orgāniem bija daļēji vai pilnīgi atgriezeniska.

Ietekme uz vairogdziedzeri tika novērota gan žurkām (nedaudz palielināta vairogdziedzeri stimulējošā hormona un trijodtironīna/tiroksīna T3/T4 koncentrācija bez korelācijas ar mikroskopisko atradni) un pērtiķiem (koloīda samazināšanās tēviņiem 4 nedēļu pētījumā, un vienam pērtiķim, lietojot lielas devas, ar difūzu folikulāro šūnu hiperplāziju un paaugstinātu vairogdziedzeri stimulējošā hormona līmeni 13 nedēļu pētījumā). Tā kā šī neklīniskā ietekme bija viegli izteikta, mainīga un nepastāvīga, saistība starp ceritinibu un izmaiņām vairogdziedzerī dzīvniekiem nav skaidra.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Kapsulas saturs

Mikrokristāliska celuloze
Mazaizvietota hidroksipropilceluloze
Nātrija cietes glikolāts (A tipa)
Magnija stearāts
Koloidālais bezūdens silīcija dioksīds

Kapsulas apvalks

Želatīns
Indigotīns (E132)
Titāna dioksīds (E171)

Iespiedkrāsa

Šellaka (balināta, attīrīta no vaska) glazūra (45%)
Melnais dzelzs oksīds (E172)
Propilēnglikols
Amonija hidroksīds (28%)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

PVH/PHTFE (polivinilhlorīda/polihlortrifluoretilēna)-alumīnija blisteri pa 10 cietajām kapsulām.

Iepakojumi pa 40, 90 vai 150 cietajām kapsulām (3 kastītes pa 50 cietajām kapsulām).

PVH/PE/PVDH (polivinilhlorīda/polietilēna/polivinilidēna hlorīda)-alumīnija blisteri pa 10 cietajām kapsulām.

Iepakojumi pa 90 vai 150 cietajām kapsulām (3 kastītes pa 50 cietajām kapsulām).

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURSI

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

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2015. gada 6. maijs
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2022. gada 16. februāris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Zykadia 150 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra apvalkotā tablete satur 150 mg ceritiniba (*ceritinibum*).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete (tablete)

Gaiši zila, apaļa, abpusēji izliekta apvalkotā tablete ar nošķeltām malām, bez dalījuma līnijas, ar iespaidumu "NVR" vienā pusē un "ZY1" otrā pusē. Aptuvenais diametrs: 9,1 mm.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Zykadia kā pirmās izvēles zāles ir paredzētas lietošanai monoterapijā pieaugušiem pacientiem ar anaplastiskās limfomas kināzes (ALK)-pozitīvu, progresējošu nesīkšūnu plaušu vēzi (NSŠPV).

Zykadia ir paredzēts lietošanai monoterapijā pieaugušiem pacientiem ar anaplastiskās limfomas kināzes (ALK)-pozitīvu, progresējošu nesīkšūnu plaušu vēzi (NSŠPV) pēc iepriekšējas ārstēšanas ar krizotinību.

4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšana ar ceritinību jāuzsāk un jāuzrauga ārstam, kuram ir pieredze pretvēža līdzekļu lietošanā.

ALK testēšana

Lai atlasītu pacientus ar ALK-pozitīvu NSŠPV, ir nepieciešama precīza un apstiprināta ALK noteikšanas metode (skatīt 5.1. apakšpunktu).

ALK-pozitīvais NSŠPV statuss jānosaka pirms ceritiniba terapijas uzsākšanas. ALK-pozitīvā NSŠPV statusa noteikšana jāveic laboratorijās, kurām ir pierādīta pieredze šīs specifiskās tehnoloģijas izmantošanā.

Devas

Ceritiniba ieteicamā deva ir 450 mg iekšķīgi vienu reizi dienā kopā ar ēdienu, katru dienu vienā un tajā pašā laikā.

Maksimālā ieteicamā deva kopā ar ēdienu ir 450 mg iekšķīgi vienu reizi dienā. Ārstēšana jāturpina tik ilgi, kamēr tiek novērots klīnisks ieguvums.

Ja deva ir izlaista, pacientam tā jālieto, ja vien nākošā deva nav tuvāko 12 stundu laikā.

Ja ārstēšanās kursa laikā rodas vemšana, pacients nedrīkst lietot papildus devu, bet jāturpina lietot nākamā deva iepilnnotajā laikā.

Ceritiniba lietošana jāpārtrauc pacientiem, kuri nepanes 150 mg dienas devu, lietojot kopā ēdienu.

Devas pielāgošana nevēlamo blakusparādību dēļ

Individuālā drošuma un zāļu panesamības apsvērumu dēļ var būt uz laiku jāpārtrauc ceritiniba lietošana un/vai jāsamazina tā deva. Ja 1. tabulā neuzskaitītas nevēlamas zāļu izraisītas blakusparādības (NBP) dēļ jāsamazina dienas deva, tas jā dara ar 150 mg lielu soli. Jāapsver NBP agrīna atklāšana un novēršana, izmantojot uzturošas aprūpes standartpasākumus.

No visiem pacientiem, kurus ārstēja ar ceritiniba 450 mg kopā ar ēdienu, 24,1% pacientu bija nevēlams notikums, kura dēļ bija nepieciešama vismaz viena devas samazināšana un 55,6% pacientu bija nevēlams notikums, kura dēļ bija nepieciešama vismaz vienas devas lietošanas pārtraukšana. Mediānais laiks līdz pirmajai devas pielāgošanai jebkāda iemesla dēļ bija 9,7 nedēļas.

1. tabulā ir apkopoti ieteikumi par ceritiniba lietošanas īslaicīgu pārtraukšanu, devas samazināšanu vai pilnīgu lietošanas pārtraukšanu atsevišķu NBP kontrolei.

1. tabula. Ceritiniba devas pielāgošana un ieteikumi par NBP kontroli

Kritēriji	Ceritiniba lietošana
Smaga vai nepanesama slikta dūša, vemšana vai caureja, lai gan tiek izmantota optimāla terapijas shēma vemšanas vai caurejas novēršanai	Ceritiniba lietošana uz laiku jāpārtrauc, līdz stāvoklis uzlabojas. Pēc tam ceritiniba lietošana jāatsāk, izmantojot par 150 mg mazāku devu.
Alanīna aminotransferāzes (AlAT) vai aspartāta aminotransferāzes (AsAT) līmenis ir >5 reizes augstāks par normas augšējo robežu (NAR), un vienlaicīgi kopējais bilirubīna līmenis ir ≤2 reizes augstāks par NAR	Ceritiniba lietošana jāpārtrauc, līdz atjaunojas sākotnējais AlAT/AsAT līmenis, vai to līmenis ir ≤3 reizes augstāks par NAR. Pēc tam lietošana jāatsāk, izmantojot par 150 mg mazāku devu.
AlAT vai AsAT līmenis ir >3 reizes augstāks par NAR, un kopējā bilirubīna līmenis vienlaikus ir >2 reizes augstāks par NAR (ja nav holestāzes vai hemolīzes)	Ceritiniba lietošana pilnībā jāpārtrauc.
Ārstēšanas izraisīta jebkuras smaguma pakāpes intersticiāla plaušu slimība (IPS)/pneimonīts	Ceritiniba lietošana pilnībā jāpārtrauc.
Vismaz divās dažādos laikos pierakstītās elektrokardiogrammās (EKG) pēc sirds darbības ātruma koriģētais QT intervāls (QTc) ir >500 msek	Ceritiniba lietošana jāatliek, līdz atjaunojas sākotnējais QTc vai tas ir ≤480 msek, jāpārbauda un, ja nepieciešams, jākorrigē elektrolītu līmenis. Pēc tam lietošana jāatsāk, lietojot par 150 mg mazāku devu.
QTc ir >500 msek vai par >60 msek atšķiras no sākotnējā kopā ar <i>torsades de pointes</i> , polimorfu ventrikulāru tahikardiju vai nopietnas aritmijas pazīmēm vai simptomiem	Ceritiniba lietošana pilnībā jāpārtrauc.

Bradikardija ^a (simptomātiska, var būt gan smaga, gan klīniski nozīmīga, indicēta medicīniska palīdzība)	Ceritiniba lietošana uz laiku jāpārtrauc, līdz bradikardija samazinās līdz asimptomātiskai (≤ 1 pakāpei) vai sirdsdarbības ātrums palielinās līdz vismaz 60 sitieniem minūtē (<i>bpm</i>). Jāvērtē vienlaicīgi lietotās zāles, par kurām zināms, ka tās izraisa bradikardiju, kā arī prethipertensijas līdzekļi. Ja ir identificētas vienlaicīgi lietotas bradikardiju veicinošas zāles, un to lietošana ir pārtraukta vai pielāgota, pēc tam, kad bradikardija ir samazinājusies līdz asimptomātiskai, vai sirdsdarbības ātrums ir palielinājies līdz vismaz 60 <i>bpm</i>, jāatsāk iepriekšējās ceritiniba devas lietošana. Ja nav identificētas vienlaicīgi lietotas bradikardiju veicinošas zāles vai to lietošana nav pārtraukta vai pielāgota, pēc tam, kad bradikardija ir samazinājusies līdz asimptomātiskai, vai sirdsdarbības ātrums ir palielinājies līdz vismaz 60 <i>bpm</i>, jāatsāk iepriekšējās ceritiniba devas lietošana, izmantojot par 150 mg mazāku devu.
Bradikardija ^a (dzīvībai bīstamas sekas, indicēta neatliekama iejaukšanās)	Ja nav identificētas vienlaicīgi lietotas bradikardiju veicinošas zāles, ceritiniba lietošana pilnībā jāpārtrauc. Ja ir identificētas vienlaicīgi lietotas bradikardiju veicinošas zāles, un to lietošana ir pārtraukta vai pielāgota, pēc tam, kad bradikardija ir samazinājusies līdz asimptomātiskai, vai sirdsdarbības ātrums ir palielinājies līdz vismaz 60 <i>bpm</i>, ceritiniba lietošana jāatsāk, izmantojot par 150 mg mazāku devu un pacientu bieži kontrolējot^b.
Pastāvīga hiperglikēmija >250 mg/dl, lai gan tiek izmantota optimāla hipoglikemizējošas terapijas shēma	Ceritiniba lietošana uz laiku jāpārtrauc, līdz hiperglikēmija tiek pietiekami kontrolēta. Pēc tam ceritiniba lietošana jāatsāk, izmantojot par 150 mg mazāku devu. Ja ar optimālas farmakoterapijas palīdzību nav iespējams sasniegt pietiekamu glikozes līmeņa kontroli, ceritiniba lietošana pilnībā jāpārtrauc.
Lipāzes vai amilāzes līmenis paaugstinājies līdz ≥ 3 . pakāpei	Ceritiniba lietošana uz laiku jāpārtrauc, līdz lipāzes vai amilāzes līmenis atjaunojas līdz ≤ 1 pakāpei. Pēc tam lietošana jāatsāk, izmantojot par 150 mg mazāku devu.
^a	Sirdsdarbība lēnāka par 60 sitieniem minūtē (<i>bpm</i>).
^b	Recidīva gadījumā Zykadia lietošana pilnībā jāpārtrauc.

Spēcīgi CYP3A inhibitori

Ārstēšanās laikā jāizvairās no spēcīgu CYP3A inhibitoru vienlaicīgas lietošanas (skatīt 4.5. apakšpunktu). Ja nevar izvairīties no vienlaicīgas spēcīga CYP3A inhibitora lietošanas, jāsamazina ceritiniba deva par apmēram vienu trešdaļu (deva nav klīniski pārbaudīta), ko noapaļo līdz tuvākajam 150 mg devas stiprumam. Drošuma dēļ pacienti rūpīgi jānovēro.

Ja ir nepieciešama ilgtermiņa vienlaicīga ārstēšana ar spēcīgu CYP3A inhibitoru, un pacients labi panes samazināto devu, to var atkal palielināt, drošuma dēļ rūpīgi novērojot, lai izvairītos no iespējamās nepietiekamas ārstēšanas.

Pēc spēcīga CYP3A inhibitora lietošanas pārtraukšanas jāatgriežas pie devas, kas tika lietota pirms spēcīga CYP3A inhibitora lietošanas uzsākšanas.

CYP3A substrāti

Ceritinibu vienlaicīgi lietojot ar citām zālēm, jāizlasa ieteikumi citu zāļu aprakstā par vienlaicīgu lietošanu ar CYP3A4 inhibitoriem.

Jāizvairās no ceritiniba vienlaicīgas lietošanas ar substrātiem, ko primāri metabolizē CYP3A vai CYP3A substrāti ar zināmu šauru terapeitisko indeksu (piemēram, alfuzosīns, amiodarons, cisapīds, ciklosporīns, dihidroergotamīns, ergotamīns, fentanils, pimozijs, kvetiapīns, hinidīns, lovastatīns, simvastatīns, sildenafilis, midazolāms, triazolāms, takrolīms, alfentanils un sirolīms), un, ja iespējams, jālieto citas zāles, kas ir mazāk jutīgas pret CYP3A4 inhibīciju. Ja nav iespējams izvairīties no vienlaicīgas lietošanas, jāapsver devas samazināšana vienlaicīgi lietotām zālēm, kas ir CYP3A4 substrāti ar šauru terapeitisko indeksu.

Īpašas pacientu grupas

Nieru darbības traucējumi

Īpašs farmakokinētikas pētījums pacientiem ar nieru darbības traucējumiem nav veikts. Tomēr saskaņā ar pieejamajiem datiem ceritiniba eliminācija caur nierēm ir maznozīmīga. Tādēļ pacientiem ar viegliem un vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo. Piesardzība jāievēro attiecībā uz pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem, jo nav pieredzes par ceritiniba lietošanu šajā populācijā (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Pamatojoties uz pieejamajiem datiem, ceritiniba eliminācija galvenokārt notiek caur aknām. Īpaša piesardzība jāievēro, ārstējot pacientus ar smagiem aknu darbības traucējumiem un deva jāsamazina par aptuveni vienu trešdaļu, ko noapaļo līdz tuvākajam stiprumam, ko veido 150 mg deva (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu). Devu pielāgošana pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem nav nepieciešama.

Gados vecāki (65 gadus veci un vecāki) pacienti

Ierobežotie dati par ceritiniba drošumu un efektivitāti 65 gadus veciem un vecākiem pacientiem neliecina, ka gados vecākiem pacientiem būtu jāpielāgo zāļu deva (skatīt 5.2. apakšpunktu). Dati par pacientiem, kuri vecāki par 85 gadiem, nav pieejami.

Pediatriskā populācija

Drošums un efektivitāte, lietojot bērniem un pusaudžiem vecumā līdz 18 gadu vecumam, nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Ceritinibs paredzēts iekšķīgai lietošanai. Tabletes jālieto iekšķīgi vienu reizi dienā kopā ar ēdienu, katru dienu vienā un tajā pašā laikā. Svarīgi ceritinibu lietot kopā ar ēdienu, lai sasniegtu vajadzīgo iedarbību. Ēdiens var būt sākot no nelielas līdz pilnvērtīgai ēdienreizei (skatīt 5.2. apakšpunktu). Tabletes jānorij veselas, uzdzerot ūdeni, un tabletes nedrīkst košļāt vai sasmalcināt.

Par pacientiem, kuriem rodas pavadoša slimība un kuri nespēj lietot ceritinibu kopā ar ēdienu, lūdzu skatīt 4.5. apakšpunktu.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Hepatotoksicitāte

Klīniskajos pētījumos hepatotoksicitātes gadījumi ir aprakstīti 1,1% ceritinibu saņemušajiem pacientiem. 3. vai 4. smaguma pakāpes ALAT līmeņa paaugstināšanās ir novērota 25% pacientu. Lielākā daļa gadījumu bija kontrolējami, uz laiku pārtraucot lietošanu un/vai samazinot devu. Dažos gadījumos lietošana bija jāpārtrauc pilnībā.

Pirms terapijas uzsākšanas, katras 2 nedēļas pirmajos trīs ārstēšanas mēnešos un turpmāk vienu reizi mēnesī pēc ārstēšanas uzsākšanas pacienti jākontrolē ar laboratorisku aknu darbības analīžu palīdzību (ieskaitot ALAT, AsAT un kopējā bilirubīna līmeni). Pacientiem, kuriem paaugstinās transamināžu līmenis, atbilstoši klīniskajām indikācijām biežāk jākontrolē aknu transamināžu un kopējā bilirubīna līmenis (skatīt 4.2. un 4.8. apakšpunktu). Īpaša piesardzība jāievēro, ārstējot pacientus ar smagiem aknu darbības traucējumiem, un deva ir jāpielāgo (skatīt 4.2. apakšpunktu). Ierobežotā pieredze ar šiem pacientiem liecina par pamatslimības (aknu encefalopātijas) pasliktināšanos 2 no 10 pacientiem, kuri tukšā dūšā lietoja vienreizējas 750 mg ceritiniba devas (skatīt 4.2., 4.8. un 5.2. apakšpunktu). Arī citiem faktoriem, neskaitot pētījuma zāles, varēja būt ietekme uz novērotajiem aknu encefalopātijas gadījumiem, tomēr pilnībā nevar izslēgt saistību starp pētījuma zālēm un šiem notikumiem. Devu pielāgošana pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem nav nepieciešama (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Intersticiāla plaušu slimība/pneimonīts

Klīnisko pētījumu laikā ar ceritinibu ārstētajiem pacientiem ir novērota smaga, dzīvībai bīstama vai letāla IPS/pneimonīts. Vairumā šie smagie/dzīvību apdraudošie gadījumi pēc terapijas pārtraukšanas kļuva vieglāki vai pārgāja.

Pacienti jānovēro, vai nerodas IPS/pneimonīta simptomi plaušās. Jāizslēdz IPS/pneimonīta iespējamība citu iemeslu dēļ, un pacientiem, kuriem diagnosticēta ar ceritiniba lietošanu saistīta jebkādas pakāpes IPS/pneimonīts, tā lietošana pilnībā jāpārtrauc (skatīt 4.2. un 4.8. apakšpunktu).

QT intervāla pagarināšanās

Klīnisko pētījumu laikā ar ceritinibu ārstētajiem pacientiem ir novērota QTc intervāla pagarināšanās (skatīt 4.8. un 5.2. apakšpunktu), kas var paaugstināt ventrikulāru tahiaritmiju (piemēram, *torsades de pointes*) vai pēkšņas nāves risku.

Jāizvairās lietot ceritinibu pacientiem ar iedzimtu pagarināta QT intervāla sindromu. Pacientiem ar bradikardiju (sirdsdarbības ritms mazāks par 60 sitieniem minūtē [sitieni minūtē]), pacientiem, kuri ir predisponēti pagarinātam QTc intervālam, pacientiem, kuri lieto antiaritmiskos līdzekļus vai citas zāles, par kurām zināms, ka tās pagarina QTc intervālu un pacientiem ar nozīmīgām iepriekš esošām sirds slimībām un/vai elektrolītu līdzsvara traucējumiem ceritiniba lietošanas ieguvumi un potenciālie riski ir jāapsver pirms ārstēšanas uzsākšanas. Šiem pacientiem ieteicams periodiski kontrolēt EKG un elektrolītu (piemēram, kālija jonu) līmeni. Pacientiem, kuriem ir vemšana, caureja, organisma dehidratācija vai nieru darbības traucējumi, atbilstoši klīniskajām indikācijām jākorrigē elektrolītu līmenis. Ceritiniba lietošana pilnībā jāpārtrauc pacientiem, kuriem QTc ir >500 msek vai par >60 msek atšķiras no sākotnējā un vienlaikus ir *torsades de pointes*, polimorfa ventrikulāra tahikardija vai nopietnas aritmijas pazīmes vai simptomi. Pacientiem, kuriem vismaz divos dažādos laikos pierakstītās EKG QTc intervāls ir >500 msek, uz laiku, līdz tas saīsinās līdz sākotnējam vai ≤480 msek, Zykadia lietošana ir jāpārtrauc. Pēc tam ceritiniba lietošana jāatsāk, izmantojot par 150 mg mazāku devu (skatīt 4.2., 4.8. un 5.2. apakšpunktu).

Bradikardija

Klīnisko pētījumu laikā 21 no 925 ar ceritinibu ārstētajiem pacientiem (2,3% pacientu) ir novēroti asimptomātiskas bradikardijas (sirdsdarbības ritms mazāks par 60 sitieniem minūtē) gadījumi.

Pēc iespējas ir jāizvairās no ceritiniba lietošanas kopā ar citām zālēm (piemēram, bēta blokatoriem, nedihidropiridīna tipa kalcija kanālu blokatoriem, klonidīnu un digoksīnu), par kurām ir zināms, ka tās izraisa bradikardiju. Regulāri jākontrolē sirdsdarbības ātrums un asinsspiediens. Simptomātiskas, dzīvību neapdraudošas bradikardijas gadījumos ceritiniba lietošana uz laiku jāpārtrauc, līdz bradikardija samazinās līdz asimptomātiskai, vai sirdsdarbības ātrums atjaunojas līdz vismaz 60 sitieniem minūtē, turklāt jāizvērtē vienlaikus lietojamo zāļu nepieciešamība un jāpielāgo ceritiniba deva, ja tas nepieciešams. Dzīvībai bīstamas bradikardijas gadījumos, kad nav identificētas to veicinošas vienlaicīgi lietotas zāles, ceritiniba lietošana pilnībā jāpārtrauc. Tomēr tad, ja bradikardija ir saistīta ar vienlaicīgi lietotām zālēm, par kurām zināms, ka tās izraisa bradikardiju vai hipotensiju, ceritiniba lietošana uz laiku jāpārtrauc, līdz bradikardija samazinās līdz asimptomātiskai, vai sirdsdarbības ātrums atjaunojas līdz vismaz 60 sitieniem minūtē. Ja ir iespējama vienlaicīgi lietoto zāļu devas pielāgošana vai lietošanas pārtraukšana, pēc pacienta atlabšanas līdz asimptomātiskai bradikardijai vai sirdsdarbības ātruma atjaunošanās līdz vismaz 60 sitieniem minūtē ceritiniba lietošana jāatsāk, izmantojot par 150 mg mazāku devu (skatīt 4.2. un 4.8. apakšpunktu).

Kuņģa-zarnu trakta nevēlamas reakcijas

Devu pielāgošanas pētījumā 76,9% no 108 pacientiem, kurus ārstēja ar ieteicamo ceritiniba 450 mg devu kopā ar ēdienu, radās caureja, slikta dūša vai vemšana, kas pārsvarā bija 1. smaguma pakāpes notikumi (52,8%) un 2. pakāpes notikumi (22,2%). Diviem pacientiem (1,9%) katram bija viens 3. smaguma pakāpes notikums (attiecīgi caureja un vemšana). Deviņiem pacientiem (8,3%) bija nepieciešams uz laiku pārtraukt zāļu lietošanu caurejas, sliktas dūšas vai vemšanas dēļ. Vienam pacientam (0,9%) vemšanas dēļ bija jāpielāgo deva. Tajā pašā pētījumā kuņģa-zarnu trakta nevēlamo blakusparādību sastopamība un smaguma pakāpe bija lielāka pacientiem, kurus ārstēja ar ceritiniba 750 mg tukšā dūšā (caureja 80,0%, slikta dūša 60,0%, vemšana 65,5%; 17,3% ziņoja par 3. smaguma pakāpes notikumu), salīdzinot ar pacientiem, kuri lietoja 450 mg kopā ar ēdienu (caureja 59,3%, slikta dūša 42,6%, vemšana 38,0%; 1,9% ziņoja par 3. smaguma pakāpes notikumu).

Šajā devas optimizācijas pētījumā apakšgrupās, kas saņēma 450 mg kopā ar ēdienu un 750 mg tukšā dūšā, nevienam pacientam nebija nepieciešama pilnīga ceritiniba lietošanas pārtraukšana caurejas, sliktas dūšas vai vemšanas dēļ (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pacientu uzraudzība un ārstēšana jānodrošina saskaņā ar standartaprūpes prasībām, tai skaitā atbilstoši klīniskajām indikācijām, izmantojot līdzekļus pret caureju un vemšanu, kā arī šķidruma aizstāšanu. Ja nepieciešams, uz laiku jāpārtrauc zāļu lietošana vai jāsamazina to deva (skatīt 4.2. un 4.8. apakšpunktu). Ja ārstēšanās kursa laikā rodas vemšana, pacients nedrīkst lietot papildu devu, bet jāturpina lietot nākamā paredzētā deva.

Hiperglikēmija

Ceritiniba klīniskajos pētījumos mazāk kā 10% pacientu ir aprakstīta visu smaguma pakāpju hiperglikēmija, un 5,4% pacientu ir aprakstīta trešās un ceturtās smaguma pakāpes hiperglikēmija. Hiperglikēmijas risks bija augstāks cukura diabēta pacientiem un/vai vienlaicīgi lietojot steroīdos līdzekļus.

Pirms ceritiniba terapijas uzsākšanas, kā arī vēlāk saskaņā ar klīniskajām indikācijām pacientiem jākontrolē glikozes līmenis tukšā dūšā. Pēc nepieciešamības jāsāk lietot hipoglikemizējošos līdzekļus vai jāpielāgo to deva (skatīt 4.2. un 4.8. apakšpunktu).

Lipāzes un/vai amilāzes līmeņa paaugstināšanās

Lipāzes un/vai amilāzes līmenis paaugstinājās pacientiem, kuri klīniskajos pētījumos bija ārstēti ar ceritinibu. Pirms ārstēšanas uzsākšanas ar ceritinibu un periodiski pēc tam atbilstoši klīniskām indikācijām pacienti jānovēro, vai nav lipāzes un amilāzes līmeņa paaugstināšanās (skatīt 4.2. un 4.8. apakšpunktu). Pacientiem, kuri ārstēti ar ceritinibu, ziņots par pankreatīta gadījumiem (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Nātrijs saturs

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā apvalkotajā tabletē, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Zāles, kas var paaugstināt ceritiniba koncentrāciju plazmā

Spēcīgi CYP3A inhibitori

Veseliem cilvēkiem vienlaicīga vienas 450 mg ceritiniba devas tukšā dūšā un spēcīgā CYP3A un P-gp inhibitora ketokonazola (14 dienas 200 mg divas reizes dienā) lietošana salīdzinājumā ar ceritiniba monoterapiju attiecīgi 2,9 un 1,2 reizes palielināja ceritiniba AUC_{inf} un C_{max}. Simulācijās bija paredzams, ka, lietojot samazinātas devas pēc vienlaicīgas lietošanas ar 200 mg ketokonazola divas reizes dienā 14 dienas ilgi, ceritiniba AUC līdzsvara koncentrācijā būs līdzīgs kā lietojot ceritinibu vienu pašu. Ārstēšanas laikā ar ceritinibu jāizvairās no vienlaicīgas spēcīgu CYP3A inhibitoru lietošanas. Ja nav iespējams izvairīties no vienlaicīgas spēcīgu CYP3A inhibitoru lietošanas (ieskaitot, bet neaprobežojoties ar ritonavīru, sakvinavīru, telitromicīnu, ketokonazolu, itrakonazolu, vorikonazolu, pozakonazolu, nefazodonu), jāsamazina ceritiniba deva par apmēram vienu trešdaļu, ko noapaļo līdz tuvākajam 150 mg devas stiprumam. Pēc spēcīga CYP3A inhibitora lietošanas pārtraukšanas jāatgriežas pie ceritiniba devas, kas tika lietota pirms spēcīga CYP3A inhibitora lietošanas uzsākšanas.

P-gp inhibitori

Ņemot vērā *in vitro* iegūtos datus, ceritinibs ir efluksa transportvielas P-glikoproteīna jeb P-gp substrāts. Ja ceritinibs tiek lietots vienlaikus ar P-gp inhibitoriem, ir iespējama ceritiniba koncentrācijas paaugstināšanās. Ja vienlaicīgi tiek lietoti P-gp inhibitori, jāievēro piesardzība un pacienti jākontrolē, vai nerodas nevēlamas blakusparādības.

Zāles, kas var pazemināt ceritiniba koncentrāciju plazmā

Spēcīgi CYP3A un P-gp induktori

Veseliem cilvēkiem vienlaicīga vienas 750 mg ceritiniba devas tukšā dūšā un spēcīgā CYP3A un P-gp induktora rifampicīna (14 dienas 600 mg vienu reizi dienā) lietošana salīdzinājumā ar ceritiniba monoterapiju attiecīgi par 70% un 44% samazināja ceritiniba AUC_{inf} un C_{max}. Ceritiniba lietošana vienlaicīgi ar spēcīgiem CYP3A un P-gp induktoriem pazemina ceritiniba koncentrāciju plazmā. No vienlaicīgas spēcīgu CYP3A induktoru lietošanas ir jāizvairās. Tas attiecas uz karbamazepīnu, fenobarbitālu, fenitoīnu, rifabutīnu, rifampicīnu, asinszāli (*Hypericum perforatum*), kā arī citām zālēm. Piesardzība jāievēro, vienlaicīgi lietojot P-gp induktorus.

Kuņģa pH ietekmējoši līdzekļi

Ceritinibs *in vitro* uzrāda pH-atkarīgu šķīdību un kļūst vāji šķīstošs, ja pH paaugstinās. Skābi samazinošas vielas (piemēram, protonu sūkņa inhibitori, H₂-receptoru antagonisti, antacīdie līdzekļi) var ietekmēt ceritiniba šķīdību un samazināt tā biopieejamību. Veseliem cilvēkiem vienlaicīga vienas 750 mg ceritiniba devas tukšā dūšā un 40 mg protonu sūkņa inhibitora (esomeprazola) (6 dienas) lietošana tukšā dūšā samazināja ceritiniba AUC par 76% un C_{max} par 79%. Zāļu mijiedarbības pētījuma dizains bija veidots, lai novērtētu protona sūkņa inhibitoru ietekmi sliktākajā variantā, bet, lietojot klīnikā, protonu sūkņa inhibitora ietekme uz ceritiniba iedarbību bija mazāk izteikta. Īpašs pētījums, kurā izvērtēta kuņģa skābi samazinošu vielu ietekme uz ceritiniba biopieejamību koncentrācijas līdzsvara stāvoklī, nav veikts. Ja vienlaicīgi tiek lietoti protonu sūkņa inhibitori, jāievēro piesardzība, jo ceritiniba iedarbība var būt samazināta. Nav datu par vienlaicīgu H₂-receptoru blokatoru vai antacīdo līdzekļu lietošanu. Tomēr risks, ka ceritiniba samazinātā biopieejamība izpaudīsies klīniski nozīmīgā apjomā, ir mazāks, ja, vienlaicīgas H₂-receptoru blokatoru lietošanas gadījumā, tos lieto 10 stundas pirms vai 2 stundas pēc ceritiniba devas un antacīdos līdzekļus lieto 2 stundas pirms vai 2 stundas pēc ceritiniba devas.

Zāles, kuru koncentrāciju plazmā var ietekmēt ceritinibs

CYP3A un CYP2C9 substrāti

Ņemot vērā *in vitro* iegūtos datus, ceritinibs konkurējoši inhibē CYP3A substrāta midazolāma un CYP2C9 substrāta diklofenaka metabolismu. Ir novērota arī no laika atkarīga CYP3A inhibīcija.

Ceritinibs *in vivo* ir klasificēts kā spēcīgs CYP3A4 inhibitors un tam piemīt potenciāls mijiedarboties ar zālēm, ko metabolizē CYP3A4, kas var izraisīt citu zāļu paaugstinātu koncentrāciju serumā. Vienlaicīga midazolāma (jutīgs CYP3A4 substrāts) vienas devas lietošana pēc 3 nedēļu ceritiniba lietošanas pacientiem (750 mg dienā tukšā dūšā) izraisīja midazolāma AUC_{inf} (90% TI) 5,4-kārtīgu (4,6; 6,3) palielināšanos, salīdzinot ar viena paša midazolāma lietošanu. No vienlaicīgas ceritiniba un substrātu, ko primāri metabolizē CYP3A4 vai CYP3A substrātu, kam raksturīgs šaurs terapeitiskais indekss, piemēram, alfuzosīna, amiodarona, cisaprīda, ciklosporīna, dihidroergotamīna, ergotamīna, fentanila, pimožīda, kvetiapīna, hinidīna, lovastatīna, simvastatīna, sildenafilā, midazolāma, triazolāma, takrolīma, alfentanila un sirolīma lietošanas jāizvairās un, ja iespējams, jālieto citas zāles, kas ir mazāk jutīgas pret CYP3A4 inhibīciju. Ja nav iespējams izvairīties no vienlaicīgas lietošanas, jāapsver devas samazināšana vienlaicīgi lietotām zālēm, kas ir CYP3A4 substrāti ar šauru terapeitisko indeksu.

Ceritinibs *in vivo* ir klasificēts kā vājš CYP2C9 inhibitors. Vienlaicīga varfarīna (CYP2C9 substrāts) vienas devas lietošana pēc 3 nedēļu ceritiniba lietošanas pacientiem (750 mg dienā tukšā dūšā) izraisīja s-varfarīna AUC_{inf} (90% TI) palielināšanos par 54% (36%; 75%), salīdzinot ar viena paša varfarīna lietošanu. No vienlaicīgas ceritiniba un substrātu, ko primāri metabolizē CYP2C9, vai CYP2C9 substrātu, kam raksturīgs šaurs terapeitiskais indekss, piemēram, fenitoīna un varfarīna, lietošanas ir jāizvairās. Ja nav iespējams izvairīties no vienlaicīgas lietošanas, jāapsver devas samazināšana vienlaicīgi lietotām zālēm, kas ir CYP2C9 substrāti ar šauru terapeitisko indeksu. Jāapsver biežāka starptautiskā standartizētā koeficienta (INR) noteikšana, ja nevar izvairīties no vienlaicīgas varfarīna lietošanas.

CYP2A6 un CYP2E1 substrāti

Ņemot vērā *in vitro* iegūtos datus, klīniski nozīmīgā koncentrācijā ceritinibs inhibē arī CYP2A6 un CYP2E1. Tādēļ ceritinibs var paaugstināt vienlaicīgi lietotu zāļu, ko galvenokārt metabolizē šie enzīmi, koncentrāciju plazmā. Ja vienlaicīgi tiek lietoti vidēji spēcīgi CYP2A6 un CYP2E1 substrāti, jāievēro piesardzība, un pacienti jākontrolē, vai nerodas nevēlamas blakusparādības.

Ne tikai CYP3A4 indukcijas, bet arī citu PXR (pregnāna X receptoru) regulēto enzīmu indukcijas risku pilnībā izslēgt nevar. Vienlaicīgi lietotu perorālo kontracepcijas līdzekļu efektivitāte var samazināties.

Zāles, kas ir transportsistēmu substrāti

Ņemot vērā *in vitro* iegūtos datus, ceritinibs klīniski nozīmīgā koncentrācijā neinhibē proksimālo efluksa transportsistēmu MRP-2, aknu uzsūkšanās transportsistēmu OATP1B1 vai OATP1B3, nieru organisko anjonu uzsūkšanās transportsistēmu OAT1 un OAT3 vai organisko katjonu uzsūkšanās transportsistēmu OCT1 vai OCT2. Tādēļ klīniska zāļu mijiedarbība ceritiniba pastarpinātas šo transportsistēmu substrātu inhibīcijas dēļ ir maz ticama. Ņemot vērā *in vitro* iegūtos datus, var prognozēt, ka ceritinibs klīniski nozīmīgā koncentrācijā inhibēs zarnu P-gp un BCRP. Tādējādi ceritinibs var paaugstināt vienlaicīgi lietotu zāļu, ko transportē šie proteīni, koncentrāciju plazmā. Vienlaicīgi lietojot BCRP substrātus (piemēram, rosuvastatīnu, topotekānu, sulfasalazīnu) un P-gp substrātus (digoksīnu, dabigatrānu, kolhicīnu, pravastatīnu) ir jāievēro piesardzība un jākontrolē, vai nerodas nevēlamas zāļu izraisītas blakusparādības.

Farmakodinamiskā mijiedarbība

Ceritiniba klīniskajos pētījumos ir novērota QT intervāla pagarināšanās. Tādēļ ceritinibs piesardzīgi jālieto pacientiem, kuriem ir pagarināts vai var pagarināties QT intervāls, arī tiem pacientiem, kuri lieto I klases antiaritmiskos līdzekļus (piemēram, hinidīnu, prokaīnamīdu, dizopiramīdu) vai III klases antiaritmiskos līdzekļus (piemēram, amiodaronu, sotalolu, dofetilīdu, ibutilīdu) vai citas zāles, kas var izraisīt QT intervāla pagarināšanos, piemēram, domperidonu, droperidolu, hlorohīnu, halofantrīnu, klaritromicīnu, haloperidolu, metadonu, cisaprižu vai moksifloksacīnu. Gadījumā, ja tiek lietotas šo zāļu kombinācijas, nepieciešama QT intervāla kontrole (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Mijiedarbība ar uzturu vai dzērienu

Ceritinibs jālieto kopā ar ēdienu. Uzturs palielina ceritiniba biopieejamību.

Pacienti, kuriem rodas pavadoša slimība un kuri nespēj lietot ceritinibu kopā ar ēdienu, ceritinibu var lietot tukšā dūšā kā alternatīvu ilgstošas terapijas režīmu, kad vismaz divas stundas pirms un vienu stundu pēc devas lietošanas netiek lietots nekāda veida ēdiens. Pacientiem nevajadzētu aizvietot lietošanu tukšā dūšā ar lietošanu pēc ēšanas. Deva jāpielāgo pareizi, t.i., pacientiem, kurus ārstēja ar 450 mg vai 300 mg kopā ar ēdienu, deva jāpalielina attiecīgi līdz 750 mg vai 450 mg, ko lieto tukšā dūšā (skatīt 5.2. apakšpunktu) un pacientiem, kurus ārstēja ar 150 mg kopā ar ēdienu, ārstēšana ir jāpārtrauc. Turpmāku devas pielāgošanu un nevēlamo blakusparādību ārstēšanu skatīt 1. tabulā (skatīt 4.2. apakšpunktu). Maksimālā pieļaujamā deva tukšā dūšā ir 750 mg (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pacienti jāinformē, ka viņiem jāizvairās no greipfrūtu un greipfrūtu sulas lietošanas, jo tā zarnu sienā var inhibēt CYP3A un palielināt ceritiniba biopieejamību.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā/Kontracepcija

Sievietēm reproduktīvā vecumā jāiesaka ceritiniba lietošanas laikā un līdz trim mēnešiem pēc tā lietošanas pārtraukšanas izmantot ļoti efektīvu kontracepcijas metodi (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Grūtniecība

Dati par ceritiniba lietošanu grūtniecības laikā ir ierobežoti vai nav pieejami.

Pētījumi ar dzīvniekiem, kas pierāda reproduktīvo toksicitāti, nav pietiekami (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Ceritinibu grūtniecības laikā nevajadzētu lietot, ja vien sievietes klīniskā stāvokļa dēļ nav nepieciešama ārstēšana ar ceritinibu.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai ceritinibs/metabolīti izdalās cilvēka pienā. Nevar izslēgt risku jaundzimušajam/zīdainim.

Lēmums pārtraukt bērna barošanu ar krūti vai pārtraukt/atturēties no terapijas ar ceritinibu, jāpieņem izvērtējot krūts barošanas ieguvumu bērnam un ieguvumu no terapijas sievietei (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Fertilitāte

Ceritiniba spēja izraisīt neauglību sieviešu un vīriešu dzimuma pacientiem nav noskaidrota (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Zykadia maz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Ārstēšanas laikā vadot transportlīdzekli vai apkalpojot mehānismus, jāievēro piesardzība, jo pacientiem ir iespējams nogurums vai redzes traucējumi.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Tālāk aprakstītās nevēlamās blakusparādības (NBP) ataino ceritiniba 750 mg vienu reizi dienā tukšā dūšā iedarbību 925 pacientiem, kuriem bija ALK-pozitīvs progresējošs NSŠPV apkopotos septiņos klīniskajos pētījumos, tajā skaitā divos randomizētos, ar aktīvo vielu kontrolētos 3 fāzes (A2301 un A2303 pētījums) pētījumos.

Ceritiniba 750 mg tukšā dūšā lietošanas ilguma mediāna bija 44,9 nedēļas (diapazons: no 0,1 līdz 200,1 nedēļai).

Pacientiem, kurus ārstēja ar ceritinibu 750 mg tukšā dūšā, NBP ar sastopamību $\geq 10\%$ bija caureja, slikta dūša, vemšana, nogurums, aknu darbības laboratorisko izmeklējumu novirzes, sāpes vēderā, samazināta ēstgriba, samazināta ķermeņa masa, aizcietējums, paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs, izsitumi, anēmija un barības vada patoloģijas.

Pacientiem, kurus ārstēja ar ceritinibu 750 mg tukšā dūšā, 3.-4. smaguma pakāpes NBP ar sastopamību $\geq 5\%$ bija aknu darbības laboratorisko izmeklējumu novirzes, nogurums, vemšana, hiperglikēmija, slikta dūša un caureja.

Devas pielāgošanas pētījumā A2112 (ASCEND-8) gan iepriekš ārstētiem, gan iepriekš neārstētiem pacientiem ar ALK-pozitīvu progresējošu NSŠPV ceritiniba kopējais drošuma profils, lietojot ieteicamo 450 mg devu kopā ar ēdienu (N=108), bija līdzīgs kā lietojot ceritinibu 750 mg tukšā dūšā (N=110), izņemot kuņģa-zarnu trakta nevēlamo blakusparādību skaita samazinājumu periodā, kamēr sasniedz salīdzināmu iedarbības līdzsvara stāvokli (skatīt 5.1. apakšpunktu un apakšsadaļu “Kuņģa-zarnu trakta nevēlamās reakcijas” zemāk).

NBP saraksts tabulas veidā

2. tabulā norādītas NBP biežuma grupas, par kurām ziņots septiņos klīniskajos pētījumos ar ceritinibu ārstētiem pacientiem, lietojot 750 mg devu tukšā dūšā (N=925). Uzskaitīto kuņģa-zarnu trakta NBP (caureja, slikta dūša un vemšana) biežums ir pacientiem, kurus ārstēja ar 450 mg devu vienu reizi dienā kopā ar ēdienu (N=108).

NBP ir uzskaitītas atbilstoši MedDRA orgānu sistēmu klasifikācijai. Katrā orgānu sistēmā NBP ir sakārtotas pēc sastopamības biežuma, vispirms norādot visbiežākās. Turklāt visām NBP ir norādīta atbilstošā sastopamības grupa, izmantojot šādus CIOMS III apzīmējumus: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1\ 000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1\ 000$), ļoti reti ($< 1/10\ 000$) un nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības ir norādītas to nopietnības samazināšanās secībā.

2. tabula. NBP pacientiem, kuri ārstēti ar ceritinibu

Orgānu sistēmu klasifikācija	Ceritinibs n=925 %	Sastopamības biežuma grupa
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi		
Anēmija	15,2	Ļoti bieži
Vielmaiņas un uztures traucējumi		
Samazināta ēstgriba	39,5	Ļoti bieži
Hiperglikēmija	9,4	Bieži
Hipofosfatēmija	5,3	Bieži
Acu bojājumi		
Redzes traucējumi ^a	7,0	Bieži
Sirds funkcijas traucējumi		
Perikardīts ^b	5,8	Bieži
Bradikardija ^c	2,3	Bieži
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības		
Pneimonīts ^d	2,1	Bieži
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi		
Caureja ^e	59,3	Ļoti bieži
Slikta dūša ^e	42,6	Ļoti bieži
Vemšana ^e	38,0	Ļoti bieži
Sāpes vēderā ^f	46,1	Ļoti bieži
Aizcietējums	24,0	Ļoti bieži
Barības vada patoloģijas ^f	14,1	Ļoti bieži
Pankreatīts	0,5	Retāk
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi		
Izmaiņas aknu darbības izmeklējumu rezultātos ^h	2,2	Bieži
Hepatotoksicitāte ⁱ	1,1	Bieži
Ādas un zemādas audu bojājumi		
Izsitumi ^j	19,6	Ļoti bieži
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi		
Nieru mazspēja ^k	1,8	Bieži
Nieru darbības traucējumi ^l	1,0	Bieži
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadišanas vietā		
Nogurums ^m	48,4	Ļoti bieži

Izmeklējumi		
Izmaiņas aknu darbības izmeklējumu rezultātos ⁿ	60,5	Ļoti bieži
Samazināta ķermeņa masa	27,6	Ļoti bieži
Paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs	22,1	Ļoti bieži
QT intervāla pagarināšanās elektrokardiogrammā	9,7	Bieži
Paaugstināts lipāzes līmenis	4,8	Bieži
Pazemināts amilāzes līmenis	7,0	Bieži
Ietver gadījumus, kad ir attiecināma terminu grupa: a redzes defekti (redzes traucējumi, neskaidra redze, fotopsija, kustīgi stiklveida ķermeņa apduļķojumi, redzes asuma samazināšanās, akomodācijas traucējumi un tālredzība); b perikardīts (perikarda infiltrācija un perikardīts); c bradikardija (bradikardija un sinusa bradikardija); d pneimonīts (intersticiāla plaušu slimība un pneimonīts); e Šo atsevišķo kuņģa-zarnu trakta NBP (caureja, slikta dūša un vemšana) biežums ir pacientiem, kurus pētījumā A2112 (ASCEND-8) ārstēja ar ieteicamo ceritinību 450 mg devu kopa ar ēdienu (N=108) (skatīt apakšsadaļu “Kuņģa –zarnu trakta nevēlamās reakcijas” zemāk); f sāpes vēderā (sāpes vēderā, sāpes vēdera augšdaļā, diskomforta sajūta vēderā un diskomforta sajūta kuņģa rajonā); g barības vada patoloģijas (dispepsija, gastroezofageālā atvīļņa slimība un disfāģija); h izmainīti aknu darbības izmeklējumu rezultāti (aknu darbības traucējumi un hiperbilirubinēmija); i hepatotoksicitāte (zāļu radīti aknu bojājumi, holestātisks hepatīts, aknu šūnu bojājumi un hepatotoksicitāte); j izsitumi (izsitumi, aknei līdzīgs dermatīts un makulopapulozī izsitumi); k nieru mazspēja (akūts nieru bojājums un nieru mazspēja); l nieru darbības traucējumi (azotēmija un nieru darbības traucējumi); m nogurums (vājums un astēnija); n izmaiņas aknu darbības laboratorisko izmeklējumu rezultātos (paaugstināts alanīnamīnotransferāzes līmenis, paaugstināts aspartātamīnotransferāzes līmenis, paaugstināts gamma-glutamīltransferāzes līmenis, paaugstināts bilirubīna līmenis asinīs, paaugstināts transamināžu līmenis, paaugstināts aknu enzīmu līmenis, izmaiņas aknu darbības izmeklējumu rezultātos, paaugstināti aknu darbības izmeklējumu rezultātu rādītāji, paaugstināts sārmainās fosfatāzes līmenis asinīs)		

Gados vecāki (65 gadus veci un vecāki)

Visos septiņos klīniskajos pētījumos 168 no 925 (18,2%) ar ceritinību ārstēto pacientu bija 65 gadus veci un vecāki. Zykadia drošuma profils 65 gadus veciem un vecākiem pacientiem bija līdzīgs tam, kas novērots pacientiem līdz 65 gadu vecumam (skatīt 4.2. apakšpunktu). Dati par pacientiem, kuri vecāki par 85 gadiem, nav pieejami.

Hepatotoksicitāte

Ceritinība klīniskajos pētījumos ALAT vai AsAT paaugstināšanos vairāk kā 3 reizes pārsniedzot normas augšējo robežu vienlaicīgi ar kopējā bilirubīna paaugstināšanos vairāk kā 2 reizes pārsniedzot normas augšējo robežu konstatēja mazāk kā 1% pacientu. 3. vai 4. smaguma pakāpes ALAT līmeņa paaugstināšanās ir novērota 25% pacientu, kuri saņēma ceritinību. Hepatotoksicitātes gadījumi tika kontrolēti ar devas lietošanas pārtraukšanu vai devas samazināšanu 40,6% pacientu. Pilnīga ārstēšanas pārtraukšana bija nepieciešama 1% pacientu ceritinība klīniskajos pētījumos (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Pirms ārstēšanas uzsākšanas ar ceritinību, katras 2 nedēļas pirmajos trīs ārstēšanas mēnešos un turpmāk ik mēnesi, ar biežākām pārbaudēm 2., 3. vai 4. smaguma pakāpes ALAT līmeņa paaugstināšanās gadījumā, jāveic aknu laboratoriskās pārbaudes, ieskaitot ALAT, AsAT un kopējo bilirubīnu. Pacienti jānovēro, vai nerodas novirzes aknu laboratoriskajos testos, tās jākontrolē kā norādīts 4.2. un 4.4. apakšpunktā.

Kuņģa-zarnu trakta nevēlamās reakcijas

Starp visbiežāk ziņotām kuņģa-zarnu trakta blakusparādībām bija slikta dūša, caureja un vemšana. Devu pielāgošanas pētījumā A2112 (ASCEND-8) gan iepriekš ārstētiem, gan iepriekš neārstētiem pacientiem ar ALK-pozitīvu progresējošu NSSPV, kurus ārstēja ar ieteicamo Zykadia 450 mg devu kopā ar ēdienu (N=108), nevēlamie notikumi caureja, slikta dūša un vemšana pārsvarā bija 1. smaguma pakāpes notikumi (52,8%) un 2. smaguma pakāpes notikumi (22,2%). 3. smaguma pakāpes notikumi caureja un vemšana bija ziņoti diviem dažādiem pacientiem (1,9%). Kuņģa-zarnu trakta blakusparādības primāri tika ārstētas ar vienlaicīgi lietotām zālēm, ieskaitot pretvemšanas/pretaurejas zāles. Deviņiem pacientiem (8,3%) bija nepieciešams uz laiku pārtraukt pētījuma zāles caurejas, sliktas dūšas vai vemšanas dēļ. Vienam pacientam (0,9%) vemšanas dēļ bija jāpielāgo deva. Apakšgrupās, kas saņēma 450 mg kopā ar ēdienu un 750 mg tukšā dūšā, nevienam pacientam nebija tāda caureja, slikta dūša vai vemšana, kuras dēļ būtu nepieciešama pilnīga pētījuma zāļu lietošanas pārtraukšana. Tajā pašā pētījumā kuņģa-zarnu trakta nevēlamo reakciju sastopamības biežums un smaguma pakāpe bija mazāka pacientiem, kurus ārstēja ar ceritinibu 450 mg devu kopā ar ēdienu (caureja 59,3%, slikta dūša 4,6%, vemšana 38,0%; 1,9% ziņoja par 3. smaguma pakāpes notikumu), salīdzinot ar zāļu 750 mg lietošanu tukšā dūšā (caureja 80,0%, slikta dūša 60,0%, vemšana 65,5%; 17,3% ziņoja par 3. smaguma pakāpes notikumu). Pacienti jāārstē kā norādīts 4.2. un 4.4. apakšpunktā.

QT intervāla pagarināšanās

Pacientiem, kurus ārstēja ar ceritinibu, novēroja pagarinātu QTc intervālu. Septiņos klīniskajos pētījumos 9,7% pacientu, kurus ārstēja ar ceritinibu, bija QT pagarināšanās (dažādu pakāpju) gadījumi, ieskaitot 3. vai 4. pakāpes gadījumus 2,1% pacientu. 2,1% pacientu šajos gadījumos bija nepieciešama devas samazināšana vai zāļu lietošanas pārtraukšana, un zāļu lietošanu pilnībā pārtrauca 0,2% pacientu.

Pacientiem ar iedzimtu pagarinātu QT sindromu vai pacientiem, kuri lieto zāles, par kurām zināms, ka tās pagarina QTc intervālu, ārstēšana ar ceritinibu nav ieteicama (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu). Piesardzība jāievēro, nozīmējot ceritinibu pacientiem, kuriem ir paaugstināts *torsade de pointes* rašanās risks, lietojot zāles, kuras pagarina QTc intervālu.

Pacienti jānovēro, vai nerodas QT intervāla pagarināšanās, tā jākontrolē kā norādīts 4.2. un 4.4. apakšpunktā.

Bradikardija

Bradikardija un/vai sinusa bradikardijas (sirdsdarbības ritms mazāks par 60 sitieniem minūtē) gadījumi (visi 1. pakāpes) bija ziņoti 2,3% pacientu septiņos klīniskajos pētījumos. Šajos gadījumos bija nepieciešama devas samazināšana vai zāļu lietošanas pārtraukšana 0,2% pacientu. Nevienam no šiem gadījumiem neizraisīja ārstēšanas ar ceritinibu pilnīgu pārtraukšanu. Rūpīgi jāizvērtē zāļu, kas saistītas ar bradikardiju, vienlaicīga lietošana. Pacienti, kuriem attīstās simptomātiska bradikardija, jāārstē, kā norādīts 4.2. un 4.4. apakšpunktā.

Intersticiāla plaušu slimība/pneimonīts

Pacientiem, kurus ārstēja ar ceritinibu, novēroja smagu, dzīvībai bīstamu vai letālu intersticiālu plaušu slimību (ILD – *interstitial lung disease*)/pneimonītu. Septiņos klīniskajos pētījumos par jebkuras pakāpes ILD/pneimonītu ziņots 2,1% pacientu, kurus ārstēja ar ceritinibu, un par 3. un 4. pakāpes ILD/pneimonīta gadījumiem ziņots 1,2% pacientu. Šajos gadījumos devas samazināšana vai zāļu lietošanas pārtraukšana bija nepieciešama 1,1% pacientu, un zāļu lietošanu pilnībā pārtrauca 0,9% pacientu. Pacienti ar plaušu simptomiem, kas liecina par ILD/pneimonītu, jānovēro. Jāizslēdz citi iespējamie ILD/pneimonīta iemesli (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Hiperglikēmija

Par hiperglikēmiju (jebkuras pakāpes) ziņots 9,4% pacientu, kurus ārstēja ar ceritinibu septiņos klīniskajos pētījumos; 3. vai 4. pakāpes gadījumi ziņoti 5,4% pacientu. Šajos gadījumos devas samazināšana vai zāļu lietošanas pārtraukšana bija nepieciešama 1,4% pacientu un zāļu lietošanu pilnībā pārtrauca 0,1% pacientu. Pacienti ar cukura diabētu un/vai vienlaicīgu steroīdu lietošanu hiperglikēmijas risks bija augstāks. Pirms ārstēšanas ar ceritinibu uzsākšanas un turpmāk periodiski atbilstoši klīniskajām indikācijām jākontrolē glikozes līmenis plazmā tukšā dūšā. Hipoglikemizējošu līdzekļu lietošana jāuzsāk vai jāpielāgo atbilstoši indikācijām (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Pieredze par pārdozēšanu cilvēkiem nav aprakstīta. Visos pārdozēšanas gadījumos jāsāk vispārēji uzturoši pasākumi.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretaudzēju līdzekļi, anaplastiskās limfomas kināzes (ALK) inhibitori, ATĶ kods: L01ED02.

Darbības mehānisms

Ceritinibs ir iekšķīgi lietojams, ļoti selektīvs un spēcīgs ALK inhibitors. Ceritinibs gan *in vitro*, gan *in vivo* inhibē ALK autofosforilēšanos, ALK pastarpināto lejupejošo signālsistēmu nodrošinošo proteīnu fosforilēšanos un no ALK atkarīgo vēža šūnu proliferāciju.

NSŠPV gadījumos ALK translokācija nosaka sintezētā saplūšanas proteīna ekspresiju un tai sekojošo patoloģisko ALK signālu pārraidi. Vairumā NSŠPV gadījumu ALK translokācija notiek kopā ar EML4. Šajā procesā veidojas hibrīdproteīns EML4-ALK, kas satur ar EML N-terminālo daļu savienotu ALK proteīnkināzes domēnu. Ir pierādīta ceritiniba efektivitāte pret EML4-ALK aktivitāti NSŠPV šūnu līnijā H2228, un tā iedarbība *in vitro* inhibē šūnu proliferāciju, kā arī pelēm un žurkām nodrošina H2228 šūnu ksenotransplantātu izraisītu audzēju regresiju.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Iepriekš neārstēts ALK-pozitīvs progresējošs NSŠPV – randomizēts 3. fāzes pētījums A2301 (ASCEND-4)

Ceritiniba efektivitāte un drošums, ārstējot pacientus ar progresējošu ALK-pozitīvu NSŠPV, kuri iepriekš nav saņēmuši sistēmisku pretvēža terapiju (tai skaitā ALK inhibitorus), izņemot neoadjuvantu vai adjuvantu terapiju, tika pierādīta globālā daudzcentru, randomizētā, atklātā 3. fāzes pētījumā A2301.

Kopumā 376 pacienti tika randomizēti attiecībā 1:1 (stratificēti pēc PVO veiktspējas statusa, iepriekšējas adjuvantu/neoadjuvantu ķīmijterapijas un skrīninga atklātām/neatklātām metastāzēm smadzenēs) saņemot vai nu ceritinibu (750 mg dienā tukšā dūšā) vai ķīmijterapiju (pamatojoties uz pētnieka izvēli – pemetrekseds [500 mg/m²] un cisplatīns [75 mg/m²] vai karboplatīns [AUC 5-6], lietojot ik pēc 21 dienas). Pacienti, kuri pabeidza 4 ķīmijterapijas ciklus (indukcija) bez slimības progresijas, turpmāk saņēma pemetreksedu (500 mg/m²) kā uzturošo monoterapiju ik pēc 21 dienas. Simt astoņdesmit deviņi (189) pacienti tika randomizēti ceritiniba grupā un simt astoņdesmit septiņi (187) pacienti tika randomizēti ķīmijterapijas grupā.

Vecuma mediāna bija 54 gadi (diapazons: 22 līdz 81 gads); 78,5% pacientu bija jaunāki par 65 gadiem. Kopumā 57,4% pacientu bija sievietes. 53,7% no pētījuma populācijas bija baltās rases pārstāvji, 42,0% aziātu izcelsmes, 1,6% melnās un 2,6% citas rases pārstāvju. Lielākajai daļai pacientu bija adenokarcinoma (96,5%), un viņi vai nu nekad nebija smēķējuši, vai arī bija bijušie smēķētāji (92,0%). Austrumu Kooperatīvās Onkoloģijas Grupas (*Eastern Cooperative Oncology Group* – ECOG) veiktspējas statuss 0/1/2 bija 37,0%/56,4%/6,4% pacientu, un 32,2% sākotnēji bija metastāzes smadzenēs. 59,5% pacientu ar metastāzēm smadzenēs sākotnēji nesaņēma iepriekšēju staru terapiju smadzenēm. Pacienti ar metastāzēm CNS (centrālā nervu sistēmā), kuru neiroloģiskais stāvoklis nebija stabils vai 2 nedēļas pirms skrīninga bija nepieciešama steroīdu devas palielināšana, no pētījuma tika izslēgti.

Pacienti varēja turpināt nozīmēto pētījuma ārstēšanu pēc sākotnējās progresijas, ja, pēc pētnieka domām, saglabājās klīniskais ieguvums. Pacienti, kuri randomizēti ķīmijterapijas grupā, var pāriet uz ceritiniba saņemšanu pēc RECIST noteiktas slimības progresijas, ko apstiprinājusi maskēta neatkarīga pārskata komiteja (BIRC – *blinded independent review committee*). Viens simts pieci (105) pacienti no 145 pacientiem (72,4%), kuri pārtrauca ārstēšanu ķīmijterapijas grupā, turpmāk saņēma ALK inhibitoru kā pirmo antineoplastisko terapiju. No šiem pacientiem 81 saņēma ceritinibu.

Primārajā analīzē novērojuma ilguma mediāna bija 19,7 mēneši (no randomizācijas līdz pārtraukšanas datumam).

Pētījumā tika sasniegts primārais mērķis, uzrādot statistiski nozīmīgu dzīvildzes bez slimības progresēšanas (PFS – *progression free survival*) uzlabojumu saskaņā ar BIRC (skatīt 3. tabulu un 1. attēlu). PFS ieguvums no ceritiniba lietošanas saskanēja ar pētnieka vērtējumu un dažādās apakšgrupās, tai skaitā vecuma, dzimuma, rases, smēķēšanas klases, ECOG veiktspējas statusa un slimības sloga.

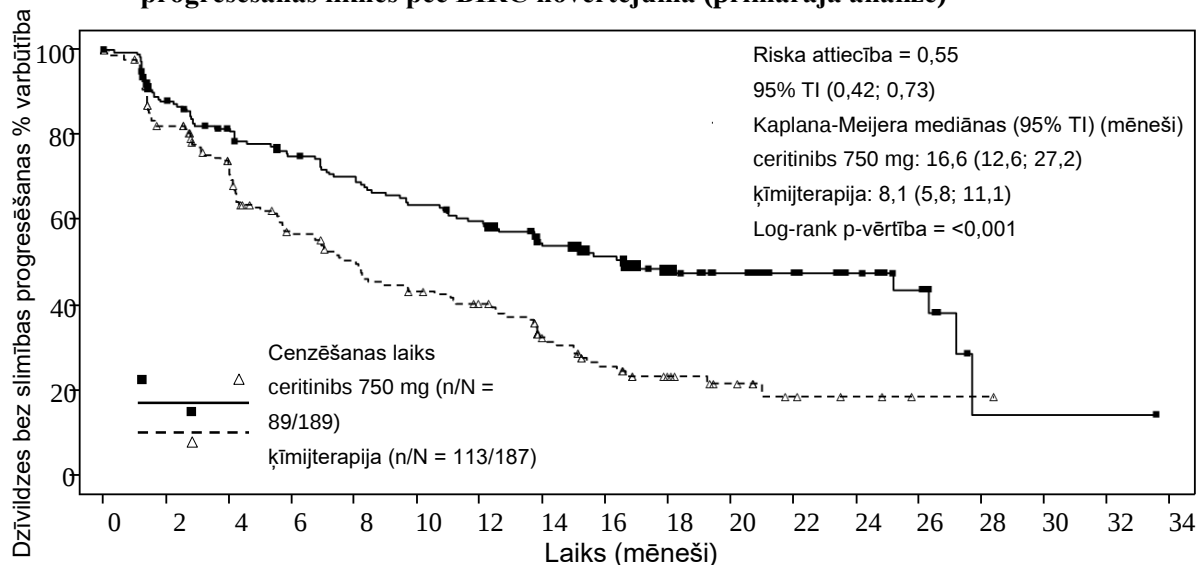
Primārās analīzes laikā kopējās dzīvildzes (OS) dati nebija pilnīgi ar 107 nāves gadījumiem, kas veido apmēram 42,3% no nepieciešamā notikumu skaita galīgajai OS analīzei.

Efektivitātes dati no pētījuma A2301 ir apkopoti 3. tabulā un PFS un OS Kaplana-Meijera līknes sniegtas attiecīgi 1. attēlā un 2. attēlā.

3. tabula ASCEND-4 (pētījums A2301) – efektivitātes rezultāti pacientiem ar iepriekš neārstētu ALK-pozitīvu NSSPV (primārajā analizē)

	Ceritinibs (N=189)	Ķīmijterapija (N=187)
Dzīvildze bez slimības progresēšanas (pamatojoties uz BIRC)		
notikumu skaits, n (%)	89 (47,1)	113 (60,4)
mediāna, mēneši ^d (95% TI)	16,6 (12,6; 27,2)	8,1 (5,8; 11,1)
HR (95% TI) ^a	0,55 (0,42; 0,73)	
p-vērtība ^b	<0,001	
Kopējā dzīvildze ^c		
notikumu skaits, n (%)	48 (25,4)	59 (31,6)
mediāna, mēneši ^d (95% TI)	NE (29,3; NE)	26,2 (22,8; NE)
OS rādītājs 24 mēnešos ^d , % (95% TI)	70,6 (62,2; 77,5)	58,2 (47,6; 67,5)
HR (95% TI) ^a	0,73 (0,50;1,08)	
p-vērtība ^b	0,056	
Audzēja atbildes reakcija (pamatojoties uz BIRC)		
Kopējais atbildes reakcijas rādītājs (95% TI)	72,5% (65,5; 78,7)	26,7% (20,5; 33,7)
Atbildes reakcijas ilgums (pamatojoties uz BIRC)		
Pacientu ar atbildes reakciju skaits	137	50
mediāna, mēneši ^d (95% TI)	23,9 (16,6; NE)	11,1 (7,8; 16,4)
Bez slimības pazīmēm biežums 18 mēnešos ^d , % (95% TI)	59,0 (49,3; 67,4)	30,4 (14,1; 48,6)
HR=riska attiecība; TI=ticamības intervāls; BIRC=maskēta neatkarīga pārskata komiteja (Blinded Independent Review Committee); NE=nav aprēķināms		
^a Pamatojoties uz Koksa (Cox) proporcionālā riska stratificēto analīzi.		
^b Pamatojoties uz stratificēto log-rank testu.		
^c OS analīze nebija pielāgota ietekmei, mainot ārstēšanas grupas.		
^d Aprēķināts, izmantojot Kaplana-Meijera metodi.		

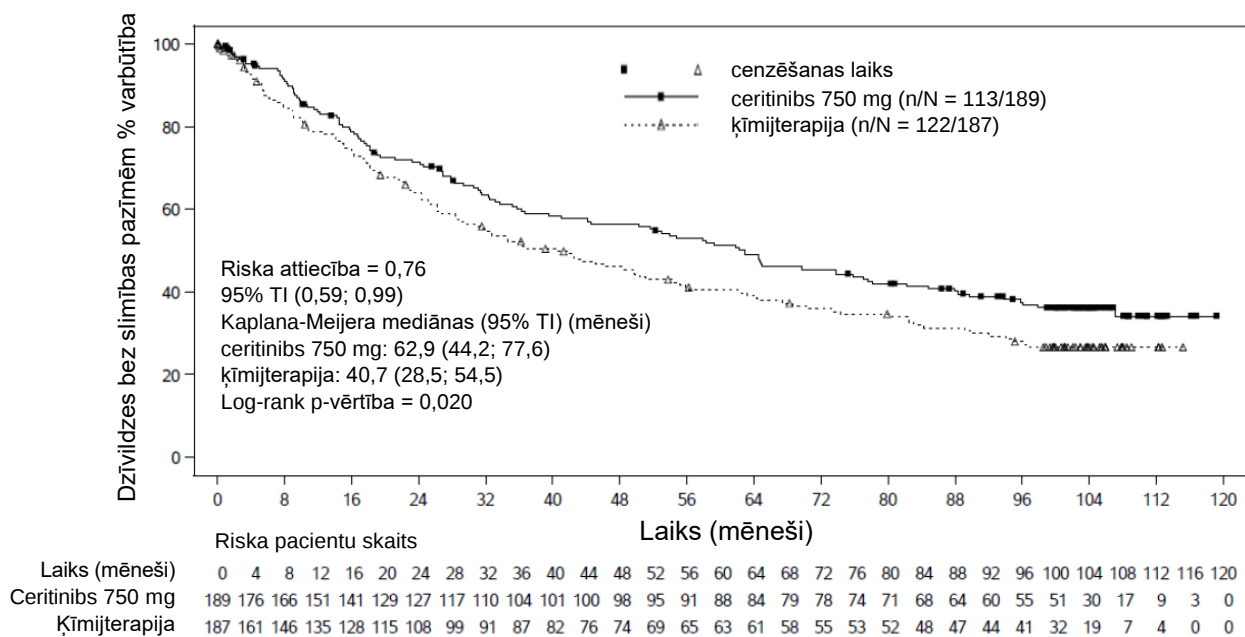
1. attēls ASCEND-4 (pētījums A2301) - Kaplana-Meijera dzīvildzes bez slimības progresēšanas līknes pēc BIRC novērtējuma (primārajā analizē)



	Riska pacientu skaits																	
Laiks (mēneši)	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34
Ceritinibs 750 mg	189	155	139	125	116	105	98	76	59	43	32	23	16	11	1	1	1	0
Ķīmijterapija	187	136	114	82	71	60	53	35	24	16	11	5	3	1	1	0	0	0

Galīgajā OS analizē 113 (59,8%) pacienti bija miruši ceritiniba grupā un 122 (65,2%) ķīmijterapijas grupā. OS mediāna bija 62,9 mēneši (95% TI: 44,2; 77,6) un 40,7 mēneši (95% TI: 28,5; 54,5) attiecīgi ceritiniba grupā un ķīmijterapijas grupā. Ceritiniba grupā novēroja statistiski nozīmīgu nāves riska samazinājumu par 24%, salīdzinot ar ķīmijterapijas grupu (RA 0,76; 95% TI: 0,59; 0,99; $p=0,020$). Ķīmijterapijas grupā 61,5% pacientu pārgāja uz ceritiniba lietošanu. Turklāt pacienti abās grupās saņēma nākamās līnijas pretaudzēju terapiju, ieskaitot citus ALK inhibitorus, kas ietekmēja OS iznākumu.

2. attēls ASCEND-4 (pētījums A2301) - Kaplana-Meijera kopējās dzīvildzes dati atbilstoši ārstēšanas grupām (galīgajā OS analizē)



Pētījumā A2301 44 pacientiem ar sākotnēji noteiktām metastāzēm smadzenēs un vismaz vienu smadzeņu radioloģisko izmeklējumu pēc sākotnējā (22 pacienti ceritiniba grupā un 22 pacienti ķīmijterapijas grupā) BIRC neiroradiologs novērtēja intrakraniālo atbildes reakciju atbilstoši RECIST 1.1 (t.i., līdz 5 bojājumi smadzenēs). Kopējais intrakraniālais atbildes reakcijas rādītājs (*overall intracranial response rate* - OIRR) bija augstāks ceritiniba grupā (72,7%, 95% TI: 49,8; 89,3) nekā ķīmijterapijas grupā (27,3%, 95% TI: 10,7; 50,2).

PFS mediāna atbilstoši BIRC noteiktajam, lietojot RECIST 1.1, bija garāks ceritiniba grupā, salīdzinot ar ķīmijterapijas grupu, abās pacientu apakšgrupās ar smadzeņu metastāzēm un bez smadzeņu metastāzēm. PFS mediāna pacientiem ar metastāzēm smadzenēs bija 10,7 mēneši (95% TI: 8,1; 16,4), salīdzinot ar 6,7 mēneši (95% TI: 4,1; 10,6) ceritiniba un ķīmijterapijas grupās, attiecīgi ar HR 0,70 (95% TI: 0,44; 1,12). PFS mediāna pacientiem bez metastāzēm smadzenēs bija 26,3 mēneši (95% TI: 15,4; 27,7), salīdzinot ar 6,7 mēneši (95% TI: 6,0; 13,7) ceritiniba un ķīmijterapijas grupās, attiecīgi ar HR 0,48 (95% TI: 0,33; 0,69).

Iepriekš ārstēts ALK-pozitīvs progresējošs NSŠPV – randomizēts 3. fāzes pētījums A2303 (ASCEND-5)

Ceritiniba efektivitāte un drošums, ārstējot pacientus ar ALK-pozitīvu progresējošu NSŠPV, kuri iepriekš ir saņēmuši ārstēšanu ar krizotinibu, tika pierādīta globālā daudzcentru, randomizētā, atklātā 3. fāzes pētījumā A2303.

Analīzē tika iekļauts kopumā 231 pacients ar progresējošu ALK-pozitīvu NSŠPV, kuri saņēmuši iepriekšēju ārstēšanu ar krizotinibu un ķīmijterapiju (vienu vai divas shēmas, ieskaitot uz platīnu balstītu ķīmijterapiju). Simt piecpadsmit (115) pacienti tika randomizēti saņemt ceritinibu un simt sešpadsmit (116) tika randomizēti saņemt ķīmijterapiju (vai nu pemetreksedu, vai docetakselu). Septiņdesmit trīs (73) pacienti saņēma docetakselu un 40 saņēma pemetreksedu. Ceritiniba grupā tika ārstēti 115 pacienti ar 750 mg vienu reizi dienā tukšā dūšā. Vecuma mediāna bija 54 gadi (diapazons: 28 līdz 84 gadi); 77,1% pacientu bija jaunāki par 65 gadiem. Kopumā 55,8% pacientu bija sievietes. 64,5% no pētījuma populācijas bija baltās rases pārstāvji, 29,4% aziātu izcelsmes, 0,4% melnās un 2,6% citas rases pārstāvji. Lielākajai daļai pacientu bija adenokarcinoma (97,0%), un viņi vai nu nekad nebija smēķējuši, vai arī bija bijušie smēķētāji (96,1%). ECOG veiktspējas statuss 0/1/2 bija 46,3%/47,6%/6,1% pacientu, un 58,0% sākotnēji bija metastāzes smadzenēs. Visi pacienti tika iepriekš ārstēti ar krizotinibu. Visi, izņemot vienu pacientu, iepriekš bija saņēmuši ķīmijterapiju (ieskaitot platīna ķīmijterapiju) progresējošas slimības dēļ; 11,3% pacientu ceritiniba grupā un 12,1% pacientu ķīmijterapijas grupā iepriekš bija ārstēti ar diviem ķīmijterapijas kursiem progresējošas slimības dēļ.

Pacienti varēja turpināt nozīmēto pētījuma ārstēšanu pēc sākotnējās progresijas, ja, pēc pētnieka domām, saglabājās klīniskais ieguvums. Pacienti, kuri randomizēti ķīmijterapijas grupā, varēja pāriet uz ceritiniba saņemšanu pēc RECIST noteiktas slimības progresijas, ko apstiprinājusi BIRC.

Novērojuma ilguma mediāna primārajā analīzē bija 16,5 mēneši (no randomizācijas līdz pārtraukšanas datumam).

Pētījumā tika sasniegts primārais mērķis, uzrādot statistiski nozīmīgu PFS uzlabojumu saskaņā ar BIRC novērtēto riska samazinājumu par 51% ceritiniba grupā, salīdzinot ar ķīmijterapijas grupu (skatīt 4. tabulu un 3. attēlu). PFS ieguvums no ceritiniba bija konsekvents dažādās apakšgrupās, tai skaitā vecuma, dzimuma, rases, smēķēšanas klases, ECOG veiktspējas statusa un metastāzēm smadzenēs vai iepriekšējās atbildes reakcijas uz krizotinibu. Ieguvumu vēl atbalstīja vietējā pētnieka vērtējums un kopējais atbildes reakcijas rādītājs (*overall response rate* – ORR) un slimības kontroles rādītājs (*disease control rate* - DCR) analīze.

Primārajā analīzē OS dati nebija pilnīgi ar 48 (41,7%) nāves gadījumiem ceritiniba grupā un 50 (43,1%) ķīmijterapijas grupā, kas atbilst apmēram 50% no nepieciešamā notikumu skaita galīgajai OS analīzei. Turklāt 81 pacients (69,8%) ķīmijterapijas grupā pēc pētījuma ārstēšanas pārtraukšanas turpmāk saņēma ceritinibu kā pirmo antineoplastisko terapiju.

Efektivitātes dati no pētījuma A2303 ir apkopoti 4. tabulā un PFS un OS Kaplana-Meijera līknes sniegtas attiecīgi 3. attēlā un 4. attēlā.

4. tabula ASCEND-5 (pētījums A2303) – efektivitātes rezultāti iepriekš ārstētiem pacientiem ar ALK-pozitīvu NSŠPV (primārā analīze)

	Ceritinibs (N=115)	Ķīmijterapija (N=116)
Novērošanas ilgums		16,5
Mediāna (mēneši) (min – max)		(2,8 – 30,9)
Dzīvildze bez slimības progresēšanas (pamatojoties uz BIRC)		
notikumu skaits, n (%)	83 (72,2%)	89 (76,7%)
mediāna, mēneši (95% TI)	5,4 (4,1; 6,9)	1,6 (1,4; 2,8)
HR (95% TI) ^a		0,49 (0,36; 0,67)
p-vērtība ^b		<0,001
Kopējā dzīvildze ^c		
notikumu skaits, n (%)	48 (41,7%)	50 (43,1%)
mediāna, mēneši (95% TI)	18,1 (13,4; 23,9)	20,1 (11,9; 25,1)
HR (95% TI) ^a		1,00 (0,67; 1,49)
p-vērtība ^b		0,496
Audzēja atbildes reakcijas (pamatojoties uz BIRC)		
Objektīvais atbildes reakcijas rādītājs (95% TI)	39,1% (30,2; 48,7)	6,9% (3,0; 13,1)
Atbildes reakcijas ilgums		
Pacientu ar atbildes reakciju skaits	45	8
mediāna, mēneši ^d (95% TI)	6,9 (5,4; 8,9)	8,3 (3,5; NE)
Dzīvildzes bez slimības pazīmēm iespējamība 9 mēnešos ^d (95% TI)	31,5% (16,7%; 47,3%)	45,7% (6,9%; 79,5%)

HR= riska attiecība; TI=ticamības intervāls; BIRC=maskēta neatkarīga pārskata komiteja (*Blinded Independent Review Committee*); NE=nav aprēķināms

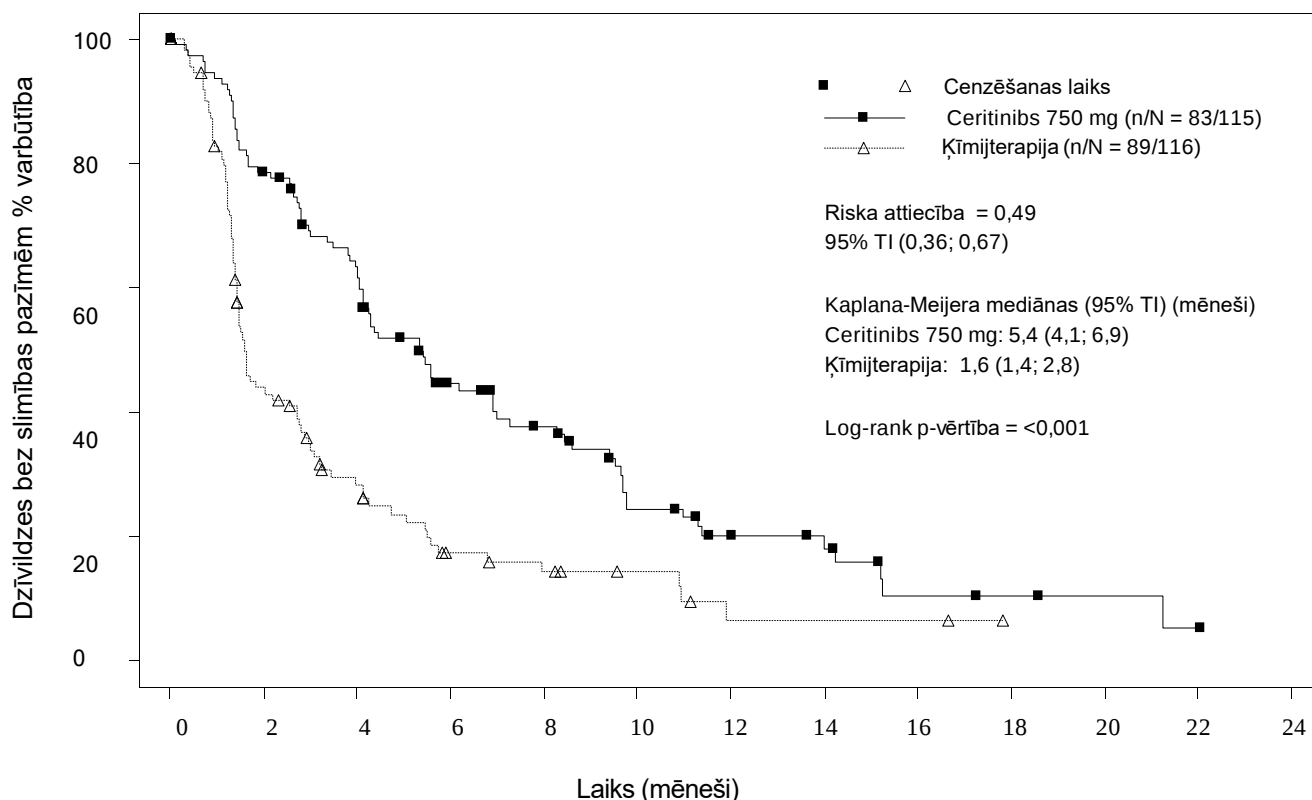
^a Pamatojoties uz Koksa (Cox) proporcionālā riska stratificēto analīzi.

^b Pamatojoties uz stratificēto log-rank testu.

^c OS analīze nebija pielāgota iespējamai papildu ietekmei, mainot ārstēšanas grupas.

^d Aprēķināts, izmantojot Kaplana-Meijera metodi.

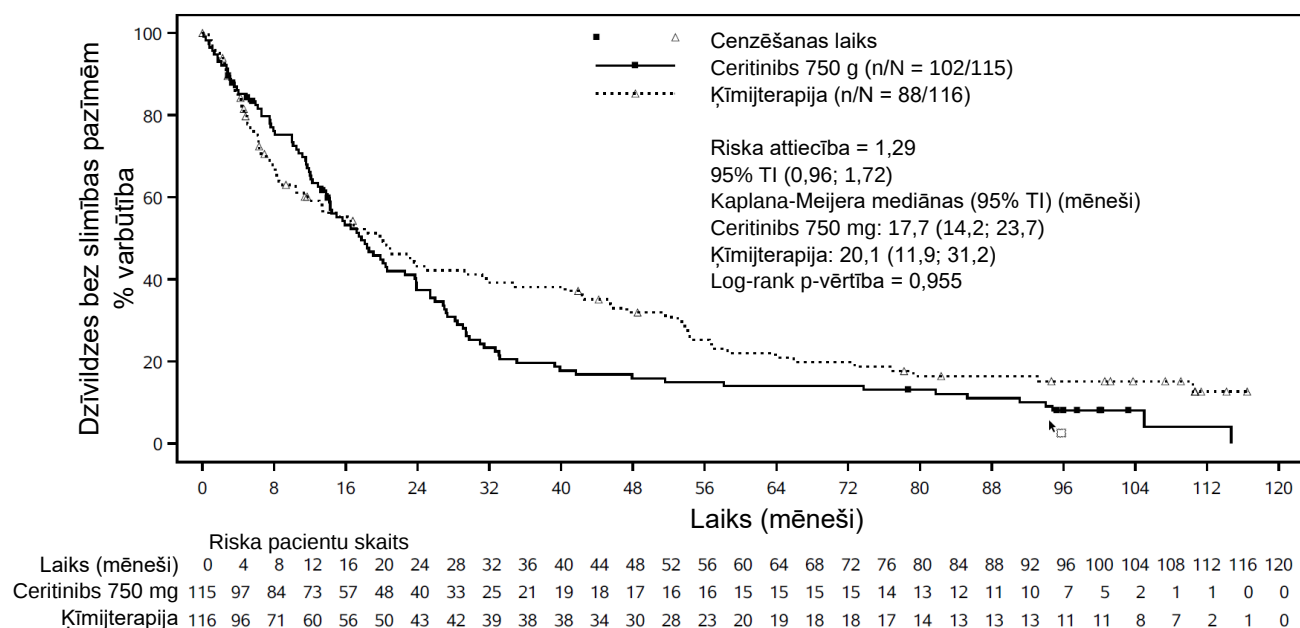
3. attēls ASCEND-5 (pētījums A2303) – Kaplana-Meijera dzīvildzes bez slimības progresēšanas dati pēc BIRC novērtējuma (primārā analīze)



Laiks (mēneši)	Riska pacientu skaits												
	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24
Ceritinibs 750 mg	115	87	68	40	31	18	12	9	4	3	2	1	0
Ķīmijterapija	116	45	26	12	9	6	2	2	2	0	0	0	0

Galīgajā OS analīzē ar novērošanas ilguma mediānu 110 mēneši 102 (88,7%) pacienti bija miruši ceritiniba grupā un 88 (75,9%) ķīmijterapijas grupā. OS mediāna bija 17,7 mēneši (95% TI: 14,2; 23,7) un 20,1 mēnesis (95% TI: 11,9; 31,2) attiecīgi ceritiniba un ķīmijterapijas grupā. Nebija statistiski nozīmīgas atšķirības OS starp abām ārstēšanas grupām (HR 1,29; 95% TI: 0,96; 1,72; $p=0,955$). Bija liels agrīnas terapijas maiņas skaits, un 88 (76%) pacientu ķīmijterapijas grupā pārgāja uz ceritiniba lietošanu. Turklāt pacienti abās grupās saņēma nākamās līnijas pretaudzēju terapiju, tostarp citus ALK inhibitorus. Kopumā terapijas maiņa un nākamās līnijas terapija bija galvenais maldinošais faktors, kas varēja mazināt iespējamās OS atšķirības starp ārstēšanas grupām.

4. attēls ASCEND-5 (pētījums A2303) – Kaplana-Meijera kopējās dzīvildzes dati atbilstoši ārstēšanas grupai (galīgā OS analīze)



Pētījumā A2303 133 pacientiem ar sākotnēji noteiktām metastāzēm smadzenēs (66 pacienti ceritiniba grupā un 67 pacienti ķīmijterapijas grupā) BIRC neiroradiologs novērtēja intrakraniālo atbildes reakciju atbilstoši modificētam RECIST 1.1 (t.i., līdz 5 bojājumi smadzenēs). OIRR pacientiem ar sākotnēji noteiktām metastāzēm smadzenēs un vismaz vienu smadzeņu radioloģisko izmeklējumu pēc sākotnējā bija augstāks ceritiniba grupā (35,5%, 95% TI: 14,2; 61,7) salīdzinot ar ķīmijterapijas grupu (5,0%, 95% TI: 0,1; 24,9). PFS mediāna atbilstoši BIRC noteiktajam, lietojot RECIST 1.1, bija garāks ceritiniba grupā, salīdzinot ar ķīmijterapijas grupu, abās pacientu apakšgrupās ar metastāzēm smadzenēs un bez metastāzēm smadzenēs. PFS mediāna pacientiem ar metastāzēm smadzenēs attiecīgi ceritiniba un ķīmijterapijas grupā bija 4,4 mēneši (95% TI: 3,4; 6,2) un 1,5 mēneši (95% TI: 1,3; 1,8) ar HR 0,54 (95% TI: 0,36; 0,80). PFS mediāna pacientiem bez metastāzēm smadzenēs attiecīgi ceritiniba un ķīmijterapijas grupā bija 8,3 mēneši (95% TI: 4,1; 14,0) un 2,8 mēneši (95% TI: 1,4; 4,1) ar HR 0,41 (95% TI: 0,24; 0,69).

Devas pielāgošanas pētījums A2112 (ASCEND-8)

Ceritiniba 450 mg devas efektivitāti, to lietojot kopā ar ēdienu, vērtēja daudzcentru, atvērta tipa devas pielāgošanas pētījumā A2112 (ASCEND-8). Kopā 147 iepriekš neārstēti pacienti ar ALK-pozitīvu lokāli progresējošu vai metastātisku NSŠPV bija randomizēti, lai saņemtu ceritinibu 450 mg vienu reizi dienā (N=73) vai ceritinibu 750 mg vienu reizi dienā tukšā dūšā (N=74). Galvenais sekundārais mērķa kritērijs bija ORR atbilstoši RECIST 1.1 pēc BIRC novērtējuma.

Populācijas raksturlielumi abās grupās iepriekš neārstētiem pacientiem ar ALK-pozitīvu lokāli progresējošu vai metastātisku NSŠPV (450 mg kopā ar ēdienu (N=73) un 750 mg tukšā dūšā (N=74)) bija: attiecīgi vidējais vecums 54,3 un 51,3 gadi, vecums mazāk par 65 (78,1% un 83,8%), sievietes (56,2% un 47,3%), baltā rase (49,3% un 54,1%), aziāti (39,7% un 35,1%), nesmēķētāji vai bijušie smēķētāji (90,4% un 95,9%), PVO veikspējas statuss 0 vai 1 (91,7% un 91,9%), histoloģiski adenokarcinoma (98,6% un 93,2%) un metastāzes smadzenēs (32,9% un 28,4%).

Efektivitātes rezultāti no ASCEND-8 ir apkopoti 5. tabulā zemāk.

5. tabula ASCEND-8 (pētījums A2112) – Efektivitātes rezultāti pacientiem ar iepriekš neārstētu ALK-pozitīvu lokāli progresējošu vai metastātisku NSŠPV atbilstoši BIRC

Efektivitātes kritērijs	Ceritinibs 450 mg kopā ar ēdienu (N=73)	Ceritinibs 750 mg tukšā dūšā (N=74)
Kopējais atbildes reakcijas rādītājs (ORR: CR+PR), n (%) (95% TI) ^a	57 (78,1) (66,9; 86,9)	56 (75,7) (64,3; 84,9)

TI: ticamības intervāls.

Pilnīga atbildes reakcija (*Complete Response* - CR), daļēja atbildes reakcija (*Partial Response* - PR), kas apstiprināta pēc atkārtotiem izvērtējumiem ne mazāk kā 4 nedēļas pēc pirmo atbildes reakciju kritēriju sasniegšanas.

Kopējais atbildes reakcijas rādītājs, kas noteikts pamatojoties uz BIRC novērtējumu atbilstoši RECIST 1.1.

^aPrecīzs binomiāls 95% ticamības intervāls.

Vienas grupas pētījumi X2101 un A2201

Ceritiniba lietošana iepriekš ALK inhibitoru saņēmušu ALK-pozitīvu NSŠPV pacientu ārstēšanai tika pētīta divos pasaules mēroga daudzcentru, atklātos, vienas grupas 1/2 fāzes pētījumos (X2101 un A2201 pētījums).

X2101 pētījumā kopumā ar ceritiniba 750 mg devu vienu reizi dienā tukšā dūšā tika ārstēti 246 ALK-pozitīvi NSŠPV pacienti – 163 no viņiem jau bija ārstēti ar ALK inhibitoriem, bet 83 no viņiem ALK inhibitorus vēl nebija saņēmuši. Mediānais vecums 163 ALK-pozitīviem NSŠPV pacientiem, kuri iepriekš bija saņēmuši ārstēšanu ar ALK inhibitoru, bija 52 gadi (vecuma diapazons: 24-80 gadi), par 65 gadiem jaunāki bija 86,5% un 54% bija sievietes. Vairums pacientu bija baltās rases pārstāvji (66,3%) vai aziātu izcelsmes (28,8%). 93,3% bija adenokarcinoma un 96,9% vai nu nekad nebija smēķējuši, vai bija smēķēšanu atmetuši. Pirms iekļaušanas pētījumā visi pacienti bija saņēmuši vismaz vienu ārstēšanas shēmu un 84,0% - divas vai vairāk shēmas.

A2201 pētījumā bija iekļauti 140 pacienti, kuri iepriekš bija ārstēti ar 1-3 izvēles citotoksisku ķīmijterapiju, kam sekoja ārstēšana ar krizotinibu, un kuriem krizotiniba lietošanas laikā slimības progresēja. Mediānais vecums bija 51 gads (vecuma diapazons: 29-80 gadi); par 65 gadiem jaunāki bija 87,1% pacientu un 50,0% bija sievietes. Vairums pacientu bija baltās rases pārstāvji (60,0%) vai aziātu izcelsmes (37,9%). 92,1% bija adenokarcinoma.

Galvenie efektivitāti raksturojošie rezultāti abos pētījumos ir apkopoti 6. tabulā. Gala kopējās dzīvildzes (OS) dati ir uzrādīti A2201 pētījumam. X2101 pētījuma dati analīzes laikā vēl nebija pilnīgi.

6. tabula. ALK-pozitīvs progresējošs NSŠPV – efektivitātes rezultātu pārskats X2101 un A2201 pētījumā

	X2101 pētījums ceritinibs 750 mg n=163	A2201 pētījums ceritinibs 750 mg n=140
Novērojumu ilgums Mediāna (mēneši) (min.-maks.)	10,2 (0,1 – 24,1)	14,1 (0,1 – 35,5)
Kopējais atbildes reakcijas rādītājs		
Pētnieks (95% TI)	56,4% (48,5; 64,2)	40,7% (32,5; 49,3)
BIRC 95% TI)	46,0% (38,2; 54,0)	35,7% (27,8; 44,2)
Atbildes reakcijas ilgums*		
Pētnieks (mēneši, 95% TI)	8,3 (6,8; 9,7)	10,6 (7,4; 14,7)
BIRC (mēneši, 95% TI)	8,8 (6,0; 13,1)	12,9 (9,3; 18,4)
Dzīvildze bez slimības progresēšanas		
Pētnieks (mēneši, 95% TI)	6,9 (5,6; 8,7)	5,8 (5,4; 7,6)
BIRC (mēneši, 95% TI)	7,0 (5,7; 8,7)	7,4 (5,6; 10,9)
Kopējā dzīvildze (mēneši, 95% TI)	16,7 (14,8; NE)	15,6 (13,6; 24,2)
NA – nav aprēķināms		
X2101 pētījums: atbildes reakciju vērtēja saskaņā ar RECIST 1.0		
A2201 pētījums: atbildes reakciju vērtēja saskaņā ar RECIST 1. 1		
*Iekļauti tikai pacienti ar apstiprinātu CR un PR		

X2101 un A2201 pētījumā metastāzes smadzenēs bija attiecīgi 60,1% un 71,4% pacientu. ORR, DOR un PFS (pēc BIRC novērtējuma) pacientiem, kuriem sākumā bija metastāzes smadzenēs, bija atbilstoši ziņotajam par šo pētījumu kopējo populāciju.

Neadenokarcinomas histoloģija

Pieejamā informācija par ALK-pozitīviem NSŠPV pacientiem, kuriem ir neadenokarcinomas histoloģiskā atrade, ir ierobežota.

Gados vecāki cilvēki

Pieejamie efektivitātes dati par gados vecākiem pacientiem ir ierobežoti. Par pacientiem, kuri ir vecāki par 85 gadiem, efektivitātes dati nav pieejami.

Pediatriiskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt ceritiniba pētījumu rezultātus visās pediatriiskās populācijas apakšgrupās plaušu karcinomas indikāciju gadījumos (sīkšūnu un nesīkšūnu karcinomas indikāciju gadījumos) (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Pēc vienreizējas iekšķīgas lietošanas ceritiniba maksimālais līmenis plazmā (C_{max}) tiek sasniegts aptuveni 4-6 stundu laikā. Pamatojoties uz metabolītu daudzumu izkārnījumos, ir aprēķināts, ka pēc iekšķīgas lietošanas uzsūcas $\geq 25\%$ ceritiniba. Ceritiniba absolūtā biopieejamība nav noteikta.

Ja ceritinibs tika lietots kopā ar ēdienu, sistēmiskā iedarbība palielinājās. Pēc vienreizējas 750 mg ceritiniba devas (tabletes) lietošanas kopā ar mazu taukvielu daudzumu (satur aptuveni 330 kilokalorijas un 9 gramus tauku) vai lielu (satur aptuveni 1000 kilokalorijas un 58 gramus tauku) taukvielu daudzumu saturošu ēdienu veseliem subjektiem AUC_{inf} vērtības bija attiecīgi par aptuveni 39% un 64% lielākas (C_{max} vērtības bija attiecīgi par aptuveni 42% un 58% lielākas), salīdzinot ar lietošanu tukšā dūšā.

Devas pielāgošanas pētījumā A2112 (ASCEND-8) pacientiem, salīdzinot ceritinibu 450 mg vai 600 mg dienā kopā ar ēdienu (aptuveni 100 līdz 500 kilokalorijas un 1,5 līdz 15 gramu tauku) ar 750 mg dienā tukšā dūšā (devas un ēdiena lietošana sākotnēji apstiprināta), nebija klīniski nozīmīgas atšķirības sistēmiskā iedarbībā līdzsvara stāvoklī grupā, kas lietoja ceritinibu 450 mg devu kopā ar ēdienu ($N=36$), salīdzinot ar grupu, kas lietoja 750 mg tukšā dūšā ($N=31$); izņemot nelielu AUC līdzsvara stāvoklī (90% TI) pieaugumu par 4% (-13%; 24%) un C_{max} (90% TI) palielināšanos par 3% (-14%; 22%). Pretēji, AUC līdzsvara stāvoklī (90% TI) un C_{max} (90% TI) grupā, kura lietoja 600 mg kopā ar ēdienu ($N=30$), attiecīgi palielinājās par 24% (3%; 49%) un 25% (4%; 49%), salīdzinot ar grupu, kura lietoja 750 mg tukšā dūšā. Maksimālā ieteicamā ceritiniba deva ir 450 mg iekšķīgi vienu reizi dienā kopā ar ēdienu (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Pēc vienas pacientiem iekšķīgi lietotas 50 -750 mg ceritiniba devas tukšā dūšā tā iedarbība plazmā, kas izteikta kā C_{max} un AUC_{last} , palielinājās proporcionāli devas lielumam, turpretim koncentrācija pirms nākamās devas (C_{min}), lietojot atkārtotas dienas devas, palielinājās vairāk nekā proporcionāli devas lielumam.

Izkliede

In vitro ar plazmas proteīniem saistās aptuveni 97% ceritiniba, un, ja tā koncentrācija ir 50-10 000 ng/ml, saistīšanās nav atkarīga no koncentrācijas. Ceritinibam ir raksturīga arī neliela izteiktāka tieksme izkļaidēties eritrocītos, nevis plazmā, un *in vitro* vidējā attiecība starp eritrocītos un plazmā izkļaidēto daudzumu ir 1,35:1. *In vitro* veikto pētījumu rezultāti liecina, ka ceritinibs ir P-glikoproteīna (P-gp) substrāts, bet ne krūts vēža rezistences (BCRP) vai multirezistences proteīna-2 (MRP-2) substrāts. *In vitro* noteiktā ceritiniba šķietamā pasīvās iekļuves spēja ir maza.

Žurkām ceritinibs šķērso veselu hematoencefālisko barjeru, un smadzenēs un asinīs novērotās iedarbības (AUC_{inf}) attiecība ir aptuveni 15%. Dati par iedarbības attiecību cilvēka smadzenēs un asinīs nav pieejami.

Biotransformācija

In vitro veikto pētījumu rezultāti liecina, ka galvenais ar ceritiniba metabolisko klīrensu saistītais enzīms ir CYP3A.

Pēc vienas 750 mg radioaktīvi iezīmētas ceritiniba devas lietošanas tukšā dūšā cilvēka plazmā cirkulējošais galvenais komponents bija ceritinibs. Kopumā plazmā ir konstatēti 11 cirkulējoši metabolīti, kuru koncentrācija ir maza, un katra metabolīta vidējais ieguldījums radioaktivitātes AUC ir $\leq 2,3\%$. Veselu cilvēku organismā identificētais galvenais biotransformācijas process ir monooksigenācija, O-dealkilēšana un N-formilēšana. Sekundārie biotransformācijas procesi, kam pakļauti primārie biotransformācijas produkti, ir glikuronizācija un dehidrogenācija. Ir novērota arī tiola grupas pievienošanās O-dealkilētajam ceritinibam.

Eliminācija

Pacientiem pēc vienas perorālas 400 -750 mg ceritiniba devas lietošanas tukšā dūšā tā ģeometriskais vidējais šķietamais terminālais eliminācijas pusperiods plazmā jeb $T_{1/2}$ bija 31-41 stunda. Ja ceritinibs tiek lietots katru dienu, pēc aptuveni 15 dienām tiek sasniegts līdzsvara stāvoklis, kas vēlāk ir pastāvīgs, un pēc zāļu lietošanas katru dienu 3 nedēļu garumā vidējais uzkrāšanās koeficients ir 6,2. Ceritiniba ģeometriski vidējais šķietamais klīrens (CL/F) pēc 750 mg devu perorālas lietošanas vienu reizi dienā bija lēnāks (33,2 litri stundā) nekā pēc vienreizējas 750 mg lielas devas lietošanas (88,5 litri stundā), un tas liecina, ka ceritiniba farmakokinētika ar laiku kļūst nelineāra.

Ceritiniba un tā metabolītu ekskrecija galvenokārt notiek kopā ar izkārnījumiem. No izkārnījumiem neizmainīta ceritiniba veidā var izdalīt vidēji 68% no perorāli lietotas devas. No urīna ir izdalīti tikai 1,3% no perorāli lietotas devas.

Īpašas pacientu grupas

Aknu darbības traucējumi

Aknu darbības traucējumu ietekme uz ceritiniba (750 mg tukšā dūšā) vienreizējas devas farmakokinētiku bija vērtēta subjektiem ar viegliem (A klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas; N=8), vidēji smagiem (B klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas; N=7) vai smagiem (C klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas; N=7) aknu darbības traucējumiem un 8 veselīgiem subjektiem ar normālu aknu funkciju. Vidējais ģeometriskais ceritiniba AUC_{inf} (nesaistītais AUC_{inf}) bija palielināts par 18% (35%) un 2% (22%) attiecīgi subjektiem ar viegliem un vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem, salīdzinot ar subjektiem, kuriem bija normāla aknu funkcija.

Vidējais ģeometriskais ceritiniba AUC_{inf} (nesaistītais AUC_{inf}) bija palielināts par 66% (108%) subjektiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem, salīdzinot ar subjektiem, kuriem bija normāla aknu darbība (skatīt 4.2. apakšpunktu). Īpašs farmakokinētikas pētījums līdzsvara stāvoklī pacientiem ar aknu darbības traucējumiem nav veikts.

Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīžu rezultātiem 140 pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem (kopējā bilirubīna līmenis $\leq$ NAR un AsAT līmenis $>$ NAR vai kopējā bilirubīna līmenis $>1,0$ -1,5 reizes augstāks par NAR un jebkāda AsAT līmeņa paaugstināšanās), un 832 pacientu populāciju ar normālu aknu darbību (kopējā bilirubīna un AsAT līmenis $\leq$ NAR), ceritiniba iedarbība pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem bija līdzīga tai, kas novērota pacientiem bez aknu darbības traucējumiem. Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīzes rezultātiem, pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem devas pielāgošana nav ieteicama. Ceritiniba farmakokinētika pacientiem ar vidēji smagiem vai smagiem aknu darbības traucējumiem nav pētīta. Šiem pacientiem ceritiniba lietošana nav ieteicama (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Īpašs farmakokinētikas pētījums pacientiem ar nieru darbības traucējumiem nav veikts. Tomēr, pamatojoties uz pieejamajiem datiem, ceritiniba eliminācija caur nierēm ir maznozīmīga – caur nierēm eliminējas 1,3% vienreizējas perorālas devas.

Pamatojoties uz farmakokinētikas analīžu rezultātiem 345 pacientiem ar viegliem nieru darbības traucējumiem (KrKl 60–<90 ml/min), 82 pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (KrKl 30–<60 ml/min) un 546 pacientiem ar normālu nieru darbību (KrKl $\geq$ 90 ml/min), ceritiniba iedarbība pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem un pacientiem ar normālu nieru darbību ir līdzīga. Tas liecina, ka pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo. Ceritiniba klīniskajos pētījumos netika iekļauti pacienti ar smagiem nieru darbības traucējumiem (KrKl <30 ml/min) (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Vecuma, dzimuma un rases piederības ietekme

Populācijas farmakokinētikas analīžu rezultāti ir pierādījuši, ka vecumam, dzimumam un rases piederībai nav klīniski nozīmīgas ietekmes uz ceritiniba iedarbību.

Sirds elektrofizioloģija

Spēja pagarināt QT intervālu ir vērtēta septiņos ceritiniba klīniskajos pētījumos. Lai novērtētu ceritiniba ietekmi uz QT intervālu, pēc vienreizēju devu lietošanas un līdzsvara koncentrācijā tika pierakstītas sērijveida EKG 925 pacientiem, kurus ārstēja ar ceritinibu 750 mg vienu reizi dienā tukšā dūšā. Analizējot absolūti izslēgto EKG datus, tika konstatēts pirmreizējs QTc >500 msek 12 pacientiem (1,3%). 58 pacientiem (6,3%) sākotnējais QTc bija pagarinājies par >60 msek. Analizējot QTc intervāla datu centrālo tendenci līdzsvara koncentrācijā, pamatojoties uz pētījuma A2301 datiem, konstatēja, ka, lietojot 750 mg ceritiniba tukšā dūšā, QTc pagarināšanās, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli, divpusēja 90% TI augšējā robeža bija 15,3 msek. Farmakokinētisko datu analīze liecina, ka ceritinibs atkarībā no tā koncentrācijas izraisa QTc intervāla pagarināšanos (skatīt 4.4. apakšpunktu).

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Farmakoloģiskā drošuma pētījumu rezultāti norāda, ka ceritiniba izraisītu elpošanas un centrālās nervu sistēmas vitāli svarīgo funkciju traucējumu iespējamība ir maz ticama. *In vitro* dati liecina, ka saistībā ar hERG kālija kanālu inhibīciju ceritiniba IC_{50} ir 0,4 mikromoli. *In vivo* telemetriskā pētījumā ar pērtiķiem pēc vislielākās ceritiniba devas lietošanas vienam no četriem dzīvniekiem mēreni pagarinājās QT intervāls. Analizējot pērtiķu EKG pēc ceritiniba lietošanas 4 vai 13 nedēļu garumā, netika novērota QT intervāla pagarināšanās vai EKG novirzes.

Mikrokodoliņu testa rezultāti TK6 šūnās bija pozitīvi. Citos *in vitro* un *in vivo* ceritiniba genotoksicitātes pētījumos mutagenitātes vai klastogenitātes pazīmes nav novērotas, tādēļ cilvēkam genotoksicitātes risks nav paredzams.

Ceritiniba kancerogenitātes pētījumi nav veikti.

Pētījumos par toksisku ietekmi uz reproduktivitāti (t. i., embrija un augļa attīstības pētījumos) ar grūsnām žurkām un trušiem pēc ceritiniba lietošanas organoģenēzes periodā fetotoksicitātes vai teratogenitātes pazīmes nav novērotas, tomēr šajos pētījumos aktīvās vielas iedarbība mātītes plazmā bija mazāka par to, kas novērota pēc ieteicamās devas cilvēkiem lietošanas. Formāli neklīniskie pētījumi par ceritiniba iespējamo ietekmi uz fertilitāti nav veikti.

Galvenās ar ceritiniba lietošanu saistītās toksicitātes izpausmes žurkām un pērtiķiem bija ekstrahepatisko žultsvadu iekaisums kopā ar neitrofilo leukocītu skaita palielināšanos perifērajās asinīs. Pēc lielāku devu lietošanas jaukta tipa šūnu un neitrofils ekstrahepatisko žultsvadu iekaisums skāra arī aizkuņģa dziedzeri un divpadsmitpirkstu zarnu. Abu sugu dzīvniekiem tika novērotas toksicitātes izpausmes kuņģa-zarnu traktā, un tām bija raksturīga ķermeņa masas samazināšanās, apēstā barības daudzuma samazināšanās, vemšana (pērtiķiem) un caureja, bet, lietojot lielas devas, histopatoloģiskas izmaiņas, tajā skaitā erozijas, gļotādas iekaisums un putu makrofāgi divpadsmitpirkstu zarnas kriptās un zem gļotādas. Abu sugu dzīvniekiem novēroja arī toksisku ietekmi uz aknām, lietojot devas, kas izraisa līdzīgu klīnisku iedarbību, kā lietojot ieteicamo devu cilvēkiem. Tā izpaužas kā minimāla aknu transamināžu līmeņa paaugstināšanās dažiem dzīvniekiem un intrahepatisko žultsvadu epitēlija vakuolizācija. Žurku, bet ne pērtiķu plaušu alveolās novēroja putu makrofāgus (apstiprināta fosfolipidoze), žurku un pērtiķu limfmezglos bija makrofāgu agregāti. Ietekme uz mērķa orgāniem bija daļēji vai pilnīgi atgriezeniska.

Ietekme uz vairogdziedzeri tika novērota gan žurkām (nē daudz palielināta vairogdziedzeri stimulējošā hormona un trijodtironīna/tiroksīna T3/T4 koncentrācija bez korelācijas ar mikroskopisko atradni) un pērtiķiem (koloīda samazināšanās tēviņiem 4 nedēļu pētījumā, un vienam pērtiķim, lietojot lielas devas, ar difūzu folikulāro šūnu hiperplāziju un paaugstinātu vairogdziedzeri stimulējošā hormona līmeni 13 nedēļu pētījumā). Tā kā šī neklīniskā ietekme bija viegli izteikta, mainīga un nepastāvīga, saistība starp ceritinibu un izmaiņām vairogdziedzerī dzīvniekiem nav skaidra.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols

Mikrokristāliska celuloze
Mazaizvietota hidroksipropilceluloze
Povidons
Kroskarmelozes nātrija sāls
Magnija stearāts
Koloidālais bezūdens silīcija dioksīds

Tabletes apvalks

Hipromeloze
Titāna dioksīds (E171)
Makrogols
Talks
Indigo karmīna alumīnija laka (E132)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

PVH/PHTFE (polivinilhlorīda/polihlortrifluoretilēna)-alumīnija blisteri pa 21 apvalkotajai tabletei.

Iepakojums pa 84 apvalkotajām tabletēm (4 blisteri iepakojumā).

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURSI

EU/1/15/999/004

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2015. gada 6. maijs

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2022. gada 16. februāris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē

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

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJI, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJI, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāju, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

150 mg cietās kapsulas

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

Novartis Pharmaceuticals S.R.L.
Str. Livezeni nr. 7A
540472 Targu Mures
Rumānija

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nuremberg
Vācija

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

150 mg apvalkotās tabletes

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovškova ulica 57
1000 Ljubljana
Slovēnija

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nuremberg
Vācija

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

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

- **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KARTONA KASTĪTE ATSEVIŠĶAM IEPAKOJUMAM AR 40 VAI 90 CIETAJĀM KAPSULĀM

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Zykadia 150 mg cietās kapsulas
ceritinibum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra cietā kapsula satur 150 mg ceritiniba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Cietā kapsula

40 cietās kapsulas

90 cietās kapsulas

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/15/999/002	40 cietās kapsulas (PVH/PCTFE/alu)
EU/1/15/999/003	90 cietās kapsulas (PVH/PCTFE/alu)
EU/1/15/999/005	90 cietās kapsulas (PVH/PE/PVDH/alu)

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Zykadia 150 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KASTĪTE IEPAKOJUMAM (AR BLUE BOX) AR 150 (3 KASTĪTES PA 50)
CIETAJĀM KAPSULĀM

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Zykadia 150 mg cietās kapsulas
ceritinibum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra cietā kapsula satur 150 mg ceritiniba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Cietā kapsula

150 (3 kastītes pa 50) cietās kapsulas.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

150 (3 kastītes pa 50) cietās kapsulas (PVH/PCTFE/alu)
150 (3 kastītes pa 50) cietās kapsulas (PVH/PE/PVDH/alu)

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Zykadia 150 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**IEPAKOJUMA AR 50 CIETAJĀM KAPSULĀM STARPIEPAKOJUMS (BEZ BLUE BOX)****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Zykadia 150 mg cietās kapsulas
ceritinibum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra cietā kapsula satur 150 mg ceritiniba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Cietā kapsula

50 cietās kapsulas. Nepārdot atsevišķi.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

150 (3 kastītes pa 50) cietās kapsulas (PVH/PCTFE/alu)
150 (3 kastītes pa 50) cietās kapsulas (PVH/PE/PVDH/alu)

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Zykadia 150 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES BLISTERI

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Zykadia 150 mg cietās kapsulas
ceritinibum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS
--

Novartis Europharm Limited

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Zykadia 150 mg apvalkotās tabletes
ceritinibum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur 150 mg ceritiniba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotā tablete

84 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/15/999/004

84 apvalkotās tabletes

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Zykadia 150 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES BLISTERI

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Zykadia 150 mg tabletes
ceritinibum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS
--

Novartis Europharm Limited

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Zykadia 150 mg cietās kapsulas *ceritinibum*

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiest ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Zykadia un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Zykadia lietošanas
3. Kā lietot Zykadia
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Zykadia
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Zykadia un kādam nolūkam to lieto

Kas ir Zykadia

Zykadia ir pretaudzēju zāles, kas satur aktīvo vielu ceritinību. To lieto, lai pieaugušajiem ārstētu plaušu vēža veidu, ko sauc par nesīkšūnu plaušu vēzi (NSŠPV), progresējošā stadijā. Zykadia lieto tikai tiem pacientiem, kuru slimību ir izraisījis ALK (anaplastiskas limfomas kināzes) gēna defekts.

Kā Zykadia darbojas

Pacientiem ar ALK defektu veidojas izmainīta olbaltumviela, kas veicina vēža šūnu augšanu. Zykadia bloķē izmainītās olbaltumvielas darbību, tā palēninot NSŠPV augšanu un izplatīšanos.

Ja Jums ir kādi jautājumi par Zykadia iedarbību vai to, kādēļ Jums nozīmētas šīs zāles, vaicājiest savam ārstam vai farmaceitam.

2. Kas Jums jāzina pirms Zykadia lietošanas

Nelietojiet Zykadia šādos gadījumos

- ja Jums ir alerģija pret ceritinību vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Zykadia lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu:

- ja Jums ir aknu darbības traucējumi;
- ja Jums ir plaušu darbības traucējumi vai elpošanas traucējumi;
- ja Jums ir sirdsdarbības traucējumi, ieskaitot palēninātu sirdsdarbību, vai ja Jūsu elektrokardiogrammas (EKG) rezultāti uzrāda, ka Jums ir sirds elektriskās aktivitātes traucējumi, ko sauc par „pagarinātu QT intervālu”;
- ja Jums ir cukura diabēts (augsts cukura līmenis asinīs);
- ja Jums ir aizkuņģa dziedzera darbības traucējumi;
- ja Jūs pašlaik lietojat steroīdus.

Nekavējoties pastāstiet savam ārstam vai farmaceitam, ja Zykadia lietošanas laikā Jums ir kāda no tālāk minētajām pazīmēm vai simptomiem:

- nogurums, ādas nieze, ādas vai acu baltumu dzelte, slikta dūša (nelabums) vai vemšana, vājāka ēstgriba, sāpes vēdera labajā pusē, tumšs vai brūns urīns, asiņošana vai pastiprināta zilumu rašanās. Tās var būt aknu darbības traucējumu pazīmes vai simptomi;
- klepus vai tā pastiprināšanās kopā ar krēpām vai bez tām, drudzis, sāpes krūškurvī, apgrūtināta elpošana vai elpas trūkums. Tās var būt plaušu patoloģijas pazīmes;
- sāpes vai diskomforta sajūta krūškurvī, sirdsdarbības pārmaiņas (paātrināšanās vai palēnināšanās), viegls reibonis, ģībšana, reibonis, lūpu zilganums, elpas trūkums un kāju vai ādas tūska. Tās var būt sirdsdarbības traucējumu pazīmes vai simptomi;
- stipra caureja, slikta dūša vai vemšana. Tie ir gremošanas traucējumu simptomi;
- ļoti stipras slāpes vai biežāka urinēšana. Šie simptomi var norādīt uz augstu cukura līmeni asinīs.

Jūsu ārstam var būt jāpielāgo ārstēšana vai jāpārtrauc ārstēšana ar Zykadia uz laiku vai pastāvīgi.

Asins analīzes Zykadia lietošanas laikā

Pirms ārstēšanas uzsākšanas, kā arī katras 2 nedēļas pirmajos trīs ārstēšanās mēnešos un turpmāk katru mēnesi ārsts Jums veiks asins analīzes. Tas nepieciešams tādēļ, lai kontrolētu Jūsu aknu darbību. Ārstam jāveic Jums asins analīzes, lai pārlicinātos par Jūsu aizkuņģa dziedzera darbību un cukura līmeni Jūsu asinīs pirms ārstēšanas ar Zykadia uzsākšanas un regulāri ārstēšanās laikā.

Bērni un pusaudži

Zykadia lietošana bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam nav ieteicama.

Citas zāles un Zykadia

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot. Tas attiecas arī uz zālēm, kas saņemtas bez receptes, piemēram, vitamīniem vai augu izcelsmes uztura bagātinātājiem, jo ir iespējama to mijiedarbība ar Zykadia. Ir īpaši svarīgi pastāstīt par tālāk minēto zāļu lietošanu.

Zāles, kas var paaugstināt Zykadia izraisītu blakusparādību risku:

- zāles AIDS/HIV ārstēšanai (piemēram, ritonavīrs un sakvinavīrs);
- zāles infekciju ārstēšanai. Tās ir zāles sēnīšu infekciju ārstēšanai (piemēram, ketokonazols, itraconazols, vorikonazols un posakonazols) un zāles noteiktu bakteriālu infekciju veidu ārstēšanai (antibiotiskie līdzekļi, piemēram, telitromicīns).

Zāles, kas var samazināt Zykadia efektivitāti:

- asinszāles preparāti - augu valsts līdzekļi depresijas ārstēšanai;
- zāles krampju vai to lēkmju novēršanai (pretepilepsijas līdzekļi, piemēram, fenitoīns, karbamazepīns vai fenobarbitāls);
- zāles tuberkulozes ārstēšanai (piemēram, rifampicīns vai rifabutīns).

Zykadia var pastiprināt blakusparādības, kuras izraisa tālāk minētās zāles:

- zāles neregulāras sirdsdarbības vai citu sirds funkciju traucējumu ārstēšanai (piemēram, amiodarons, dizopiramīds, prokaīnamīds, hinidīns, sotalols, dofetilīds, ibutilīds un digoksīns);
- zāles kuņģa darbības traucējumu ārstēšanai (piemēram, cisaprīds);
- zāles psihisko slimību ārstēšanai (piemēram, haloperidols, droperidols vai pimozijs);
- zāles depresijas ārstēšanai (piemēram, nefazodons);
- midazolāms, ko lieto akūtu krampju ārstēšanai vai kā miega līdzeklis pirms ķirurģiskām operācijām vai medicīniskām procedūrām;
- varfarīns un dabigatrans, ko lieto asins trombu profilaksei;
- diklofenaks, ko lieto locītavu sāpju un iekaisumu ārstēšanai;
- alfentanils un fentanils, ko lieto pret stiprām sāpēm;
- ciklosporīns, sirolīms un takrolīms – zāles, ko pēc orgānu transplantācijas lieto transplantāta atgrūšanas profilaksei;
- dihidroergotamīns un ergotamīns - zāles, ko lieto migrēnas ārstēšanai;

- domperidons, ko lieto sliktas dūšas un caurejas ārstēšanai;
- moksifloksacīns un klaritromicīns – zāles, ko lieto bakteriālu infekciju ārstēšanai;
- metadons, ko lieto pret sāpēm un opiātu atkarības ārstēšanai;
- hlorohīns un halofantrīns – zāles, ko lieto malārijas ārstēšanai;
- topotekāns, ko lieto noteiktu audzēju ārstēšanai;
- kolhicīns, ko lieto podagras ārstēšanai;
- pravastatīns un rosuvastatīns – zāles, ko lieto holesterīna līmeņa samazināšanai;
- sulfasalazīns, ko lieto iekaisīgas zarnu slimības un reimatoīdā artrīta ārstēšanai.

Ja neesat pārliecināts, vai lietojat kādas no iepriekšminētajām zālēm, jautājiet savam ārstam vai farmaceitam.

Zykadia lietošanas laikā šīs zāles jālieto piesardzīgi vai arī no to lietošanas ir jāizvairās. Ja lietojat jebkuras no šīm zālēm, ārstam var būt to vietā jānozīmē Jums citas zāles.

Jums jāinformē savs ārsts arī tad, ja Zykadia lietošanas laikā Jums tiek nozīmētas jaunas zāles, kuras vēl neesat lietojis vienlaicīgi ar Zykadia.

Iekšķīgi lietojamie kontracepcijas līdzekļi

Ja Zykadia lietošanas laikā izmantojat iekšķīgi lietojamās kontracepcijas līdzekļus, tie var kļūt neefektīvi.

Zykadia kopā ar uzturu un dzērienu

Ārstēšanas laikā Jūs nedrīkstat ēst greipfrūtus vai dzert to sulu. Zykadia līmenis Jūsu asinīs var paaugstināties līdz kaitīgam līmenim.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Zykadia lietošanas laikā un trīs mēnešus pēc tās pārtraukšanas Jums jāizmanto ļoti efektīva kontracepcijas metode. Par sev piemērotām kontracepcijas metodēm konsultējieties ar savu ārstu.

Grūtniecības laikā Zykadia nav ieteicams, ja vien iespējamaais ieguvums neatsver iespējamo risku bērnam. Ja Jūs esat grūtniece, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu. Ārsts ar Jums apspriedīs iespējamo risku, kas saistīts ar Zykadia lietošanu grūtniecības laikā.

Bērna barošanas ar krūti laikā Zykadia lietot nedrīkst. Jums kopā ar savu ārstu jālemj, vai barosiet bērnu ar krūti, vai lietosiet Zykadia. Zykadia lietošanas laikā barot bērnu ar krūti nedrīkst.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Zykadia lietošanas laikā vadot transportlīdzekli vai apkalpojot mehānismus, jāievēro īpaša piesardzība, jo Jums ir iespējami redzes traucējumi vai nogurums.

Zykadia satur nātriju

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā kapsulā, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

3. Kā lietot Zykadia

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiēt ārstam.

Cik daudz lietot

Ieteicamā deva ir 450 mg (trīs kapsulas), lietojot vienu reizi dienā kopā ar ēdienu, tomēr ārsts var mainīt šos ieteikumus, ja nepieciešams. Jūsu ārsts Jums pastāstīs, tieši cik daudz kapsulu Jums jālieto. Nemainiet zāļu devu bez konsultēšanās ar ārstu.

- Zykadia jālieto vienu reizi dienā katru dienu aptuveni vienā un tajā pašā laikā kopā ar ēdienu (piemēram, ar uz kodu vai pilnvērtīgu maltīti). Ja Jūs nevarat uzņemt ēdienu Zykadia lietošanas laikā, konsultējieties ar ārstu.

- Kapsulas jānorij veselas, uzdzerot ūdeni. Tās nedrīkst sakošļāt un sasmalcināt.
- Ja pēc Zykadia kapsulu lietošanas Jums ir vemšana, nelietojiet vairāk kapsulas līdz nākošās paredzētās zāļu devas lietošanas laikam.

Cik ilgi lietot Zykadia

- Turpiniet lietot Zykadia tik ilgi, cik to noteicis Jūsu ārsts.
- Ārstēšana ir ilgstoša, un ir iespējams, ka tā ilgs vairākus mēnešus. Ārsts kontrolēs Jūsu stāvokli, lai pārliecinātos, vai ārstēšanai ir vēlamā iedarbība.

Ja Jums ir jautājumi par to, cik ilgi jālieto Zykadia, konsultējieties ar savu ārstu vai farmaceitu.

Ja esat lietojis Zykadia vairāk nekā noteikts

Ja nejauši esat lietojis pārāk daudz kapsulu vai ja kāds cits nejauši ir lietojis Jūsu zāles, nekavējoties sazinieties ar ārstu vai slimnīcu, lai saņemtu padomu. Var būt nepieciešama ārstēšana.

Ja esat aizmirsis lietot Zykadia

Ja esat aizmirsis lietot devu, rīcība ir atkarīga no tā, pēc cik ilga laika jālieto nākamā deva.

- Ja Jūsu nākamā deva ir jālieto pēc 12 stundām vai vēlāk, lietojiet aizmirstās kapsulas, ko līdz atceraties. Lietojiet nākamās kapsulas paredzētajā laikā.
- Ja Jūsu nākamā deva ir jālieto pēc mazāk kā 12 stundām, izlaidiet aizmirsto kapsulu lietošanu. Lietojiet nākamās kapsulas paredzētajā laikā.

Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

Ja pārtraucat lietot Zykadia

Nepārtrauciet zāļu lietošanu bez konsultēšanās ar ārstu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Nekavējoties PĀRTRAUCIET Zykadia lietošanu un lūdziet medicīnisku palīdzību, ja Jums rodas jebkurš no tālāk minētajiem simptomiem, kas var būt alerģiskas reakcijas pazīme:

- apgrūtināta elpošana vai rīšana;
- sejas, lūpu, mēles vai rīkles tūska;
- stipra ādas nieze kopā ar sarkaniem vai reljefiem izsitumiem.

Dažas blakusparādības var būt nopietnas.

Nekavējoties informējiet savu ārstu vai farmaceitu, ja Jums ir jebkura no tālāk minētajām blakusparādībām:

- sāpes vai diskomforta sajūta krūškurvī, sirdsdarbības pārmaiņas (paātrināšanās vai palēnināšanās), viegls reibonis, ģībšana, reibonis, lūpu zilganums, elpas trūkums un kāju vai ādas tūska (tās ir iespējamu sirdsdarbības traucējumu pazīmes vai simptomi);
- klepus vai tā pastiprināšanās kopā ar krēpām vai bez tām, drudzis, sāpes krūškurvī, apgrūtināta elpošana vai elpas trūkums (tās ir iespējamu plaušu darbības traucējumu pazīmes);
- nogurums, ādas nieze, ādas vai acu baltumu dzelte, slikta dūša (nelabums) vai vemšana, samazināta ēstgriba, sāpes vēdera labajā pusē, tumšs vai brūns urīns, asiņošana vai pastiprināta zilumu rašanās (tās ir iespējamu aknu darbības traucējumu pazīmes);
- ļoti stipra caureja, slikta dūša vai vemšana;
- ļoti stipras slāpes un biežāka urinēšana (simptomi, kas liecina par augstu cukura līmeni asinīs);
- ļoti stipras sāpes vēdera augšējā daļā (aizkuņģa dziedzera iekaisuma, ko sauc arī par pankreatītu, pazīme).

Citas iespējamās blakusparādības

Tālāk ir aprakstītas citas blakusparādības. Ja tās kļūst smagas, lūdzu, informējiet par to savu ārstu vai farmaceitu.

Ļoti bieži (var rasties vairāk nekā vienam no katriem 10 cilvēkiem):

- nogurums (nespēks un astēnija);
- novirzes aknu darbības izmeklēšanai paredzēto asins analīžu rezultātos (augsts enzīma alanīna aminotransferāzes un/vai aspartāta aminotransferāzes līmenis un/vai gamma glutamilttransferāzes un/vai sārmainās fosfatāzes līmenis, augsts bilirubīna līmenis);
- sāpes vēderā;
- samazināta ēstgriba;
- samazināta ķermeņa masa;
- aizcietējums;
- izsitumi;
- novirzes nieru darbības izmeklēšanai paredzēto asinsanalīžu rezultātos (augsts kreatinīna līmenis);
- dedzināšana aiz krūškaula (iespējamo gremošanas traucējumu pazīme);
- eritrocītu skaita samazināšanās (anēmija).

Bieži (var rasties ne vairāk kā vienam no katriem 10 cilvēkiem):

- redzes traucējumi;
- zems fosfātu līmenis asinīs (konstatējams asins analīžu laikā);
- augsts enzīmu – lipāzes un/vai amilāzes līmenis asinīs (konstatējams asins analīžu laikā);
- ievērojami vājāka urīna izdalīšanās (iespējamu nieru darbības traucējumu pazīme).

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Zykadia

- Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.
- Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un blistera (pēc apzīmējuma “EXP”). Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.
- Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.
- Nelietot šīs zāles, ja ir redzami jebkādi to iepakojuma bojājumi vai tā atvēršanas pazīmes.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiēt farmaceutam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Zykadia satur

- Zykadia aktīvā viela ir ceritinibs. Katra cietā kapsula satur 150 mg ceritiniba.
- Citas sastāvdaļas ir:
 - Kapsulas saturs: koloidālais bezūdens silīcija dioksīds, mazaizvietota hidroksipropilceluloze, nātrija cietes glikolāts (A tipa) (skatīt 2. punktā “Zykadia satur nātriju”), magnija stearāts, mikrokristāliska celuloze.
 - Kapsulas apvalks: želatīns, indigotīns (E132) un titāna dioksīds (E171).
 - Apdrukas tinte: šellaka (balināta, attīrīta no vaska) glazūra (45%), melnais dzelzs oksīds (E172), propilēnglikols un amonija hidroksīds (28%).

Zykadia ārējais izskats un iepakojums

Zykadia cietajām kapsulām ir balts necaurspīdīgs korpuss un zils necaurspīdīgs vāciņš un tās ir aptuveni 23,3 mm garas. Uz vāciņa ir uzdrukāta "LDK 150MG", un uz korpusa ir uzdrukāta "NVR". Kapsulās ir balts vai gandrīz balts pulveris.

Kapsulas ir iepakotas blisteros, un tās ir pieejamas iepakojumos pa 40, 90 vai 150 (3 kastītes pa 50) kapsulām. Visi iepakojuma lielumi Jūsu valsts tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

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

Novartis Pharmaceuticals S.R.L.
Str. Livezeni nr. 7A
540472 Targu Mures
Rumānija

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nuremberg
Vācija

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

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

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Nederland

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Zykadia 150 mg apvalkotās tabletes *ceritinibum*

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiēt ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Zykadia un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Zykadia lietošanas
3. Kā lietot Zykadia
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Zykadia
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Zykadia un kādam nolūkam to lieto

Kas ir Zykadia

Zykadia ir pretaudzēju zāles, kas satur aktīvo vielu ceritinibu. To lieto, lai pieaugušajiem ārstētu plaušu vēža veidu, ko sauc par nesīkšūnu plaušu vēzi (NSŠPV), progresējošā stadijā. Zykadia lieto tikai tiem pacientiem, kuru slimību ir izraisījis ALK (anaplastiskas limfomas kināzes) gēna defekts.

Kā Zykadia darbojas

Pacientiem ar ALK defektu veidojas izmainīta olbaltumviela, kas veicina vēža šūnu augšanu. Zykadia bloķē izmainītās olbaltumvielas darbību, tā palēninot NSŠPV augšanu un izplatīšanos.

Ja Jums ir kādi jautājumi par Zykadia iedarbību vai to, kādēļ Jums nozīmētas šīs zāles, vaicājiēt savam ārstam vai farmaceitam.

2. Kas Jums jāzina pirms Zykadia lietošanas

Nelietojiet Zykadia šādos gadījumos

- ja Jums ir alerģija pret ceritinibu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Zykadia lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu:

- ja Jums ir aknu darbības traucējumi;
- ja Jums ir plaušu darbības traucējumi vai elpošanas traucējumi;
- ja Jums ir sirdsdarbības traucējumi, ieskaitot palēninātu sirdsdarbību, vai ja Jūsu elektrokardiogrammas (EKG) rezultāti uzrāda, ka Jums ir sirds elektriskās aktivitātes traucējumi, ko sauc par „pagarinātu QT intervālu”;
- ja Jums ir cukura diabēts (augsts cukura līmenis asinīs);
- ja Jums ir aizkuņģa dziedzera darbības traucējumi;
- ja Jūs pašlaik lietojat steroīdus.

Nekavējoties pastāstiet savam ārstam vai farmaceitam, ja Zykadia lietošanas laikā Jums ir kāda no tālāk minētajām pazīmēm vai simptomiem:

- nogurums, ādas nieze, ādas vai acu baltumu dzelte, slikta dūša (nelabums) vai vemšana, vājāka ēstgriba, sāpes vēdera labajā pusē, tumšs vai brūns urīns, asiņošana vai pastiprināta zilumu rašanās. Tās var būt aknu darbības traucējumu pazīmes vai simptomi;
- klepus vai tā pastiprināšanās kopā ar krēpām vai bez tām, drudzis, sāpes krūškurvī, apgrūtināta elpošana vai elpas trūkums. Tās var būt plaušu patoloģijas pazīmes;
- sāpes vai diskomforta sajūta krūškurvī, sirdsdarbības pārmaiņas (paātrināšanās vai palēnināšanās), viegls reibonis, ģībšana, reibonis, lūpu zilganums, elpas trūkums un kāju vai ādas tūska. Tās var būt sirdsdarbības traucējumu pazīmes vai simptomi;
- stipra caureja, slikta dūša vai vemšana. Tie ir gremošanas traucējumu simptomi;
- ļoti stipras slāpes vai biežāka urinēšana. Šie simptomi var norādīt uz augstu cukura līmeni asinīs.

Jūsu ārstam var būt jāpielāgo ārstēšana vai jāpārtrauc ārstēšana ar Zykadia uz laiku vai pastāvīgi.

Asins analīzes Zykadia lietošanas laikā

Pirms ārstēšanas uzsākšanas, kā arī katras 2 nedēļas pirmajos trīs ārstēšanās mēnešos un turpmāk katru mēnesi ārsts Jums veiks asins analīzes. Tas nepieciešams tādēļ, lai kontrolētu Jūsu aknu darbību. Ārstam jāveic Jums asins analīzes, lai pārlicinātos par Jūsu aizkuņģa dziedzera darbību un cukura līmeni Jūsu asinīs pirms ārstēšanas ar Zykadia uzsākšanas un regulāri ārstēšanās laikā.

Bērni un pusaudži

Zykadia lietošana bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam nav ieteicama.

Citas zāles un Zykadia

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot. Tas attiecas arī uz zālēm, kas saņemtas bez receptes, piemēram, vitamīniem vai augu izcelsmes uztura bagātinātājiem, jo ir iespējama to mijiedarbība ar Zykadia. Ir īpaši svarīgi pastāstīt par tālāk minēto zāļu lietošanu.

Zāles, kas var paaugstināt Zykadia izraisītu blakusparādību risku:

- zāles AIDS/HIV ārstēšanai (piemēram, ritonavīrs un sakvinavīrs);
- zāles infekciju ārstēšanai. Tās ir zāles sēnīšu infekciju ārstēšanai (piemēram, ketokonazols, itrakonazols, vorikonazols un posakonazols) un zāles noteiktu bakteriālu infekciju veidu ārstēšanai (antibiotiskie līdzekļi, piemēram, telitromicīns).

Zāles, kas var samazināt Zykadia efektivitāti:

- asinszāles preparāti - augu valsts līdzekļi depresijas ārstēšanai;
- zāles krampju vai to lēkmju novēršanai (pretepilepsijas līdzekļi, piemēram, fenitoīns, karbamazepīns vai fenobarbitāls);
- zāles tuberkulozes ārstēšanai (piemēram, rifampicīns vai rifabutīns).

Zykadia var pastiprināt blakusparādības, kuras izraisa tālāk minētās zāles:

- zāles neregulāras sirdsdarbības vai citu sirds funkciju traucējumu ārstēšanai (piemēram, amiodarons, dizopiramīds, prokaīnamīds, hinidīns, sotalols, dofetilīds, ibutilīds un digoksīns);
- zāles kuņģa darbības traucējumu ārstēšanai (piemēram, cisaprīds);
- zāles psihisko slimību ārstēšanai (piemēram, haloperidols, droperidols vai pimozijs);
- zāles depresijas ārstēšanai (piemēram, nefazodons);
- midazolāms, ko lieto akūtu krampju ārstēšanai vai kā miega līdzeklis pirms ķirurģiskām operācijām vai medicīniskām procedūrām;
- varfarīns un dabigatrans, ko lieto asins trombu profilaksei;
- diklofenaks, ko lieto locītavu sāpju un iekaisumu ārstēšanai;
- alfentanils un fentanils, ko lieto pret stiprām sāpēm;
- ciklosporīns, sirolīms un takrolīms – zāles, ko pēc orgānu transplantācijas lieto transplantāta atgrūšanas profilaksei;
- dihidroergotamīns un ergotamīns - zāles, ko lieto migrēnas ārstēšanai;

- domperidons, ko lieto sliktas dūšas un caurejas ārstēšanai;
- moksifloksacīns un klaritromicīns – zāles, ko lieto bakteriālu infekciju ārstēšanai;
- metadons, ko lieto pret sāpēm un opiātu atkarības ārstēšanai;
- hlorohīns un halofantrīns – zāles, ko lieto malārijas ārstēšanai;
- topotekāns, ko lieto noteiktu audzēju ārstēšanai;
- kolhicīns, ko lieto podagras ārstēšanai;
- pravastatīns un rosuvastatīns – zāles, ko lieto holesterīna līmeņa samazināšanai;
- sulfasalazīns, ko lieto iekaisīgas zarnu slimības un reimatoīdā artrīta ārstēšanai.

Ja neesat pārliecināts, vai lietojat kādas no iepriekšminētajām zālēm, jautājiet savam ārstam vai farmaceitam.

Zykadia lietošanas laikā šīs zāles jālieto piesardzīgi vai arī no to lietošanas ir jāizvairās. Ja lietojat jebkuras no šīm zālēm, ārstam var būt to vietā jānozīmē Jums citas zāles.

Jums jāinformē savs ārsts arī tad, ja Zykadia lietošanas laikā Jums tiek nozīmētas jaunas zāles, kuras vēl neesat lietojis vienlaicīgi ar Zykadia.

Iekšķīgi lietojamie kontracepcijas līdzekļi

Ja Zykadia lietošanas laikā izmantojat iekšķīgi lietojamus kontracepcijas līdzekļus, tie var kļūt neefektīvi.

Zykadia kopā ar uzturu un dzērienu

Ārstēšanas laikā Jūs nedrīkstat ēst greipfrūtus vai dzert to sulu. Zykadia līmenis Jūsu asinīs var paaugstināties līdz kaitīgam līmenim.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Zykadia lietošanas laikā un trīs mēnešus pēc tās pārtraukšanas Jums jāizmanto ļoti efektīva kontracepcijas metode. Par sev piemērotām kontracepcijas metodēm konsultējieties ar savu ārstu.

Grūtniecības laikā Zykadia nav ieteicams, ja vien iespējamaais ieguvums neatsver iespējamo risku bērnam. Ja Jūs esat grūtniece, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu. Ārsts ar Jums apspriedīs iespējamo risku, kas saistīts ar Zykadia lietošanu grūtniecības laikā.

Bērna barošanas ar krūti laikā Zykadia lietot nedrīkst. Jums kopā ar savu ārstu jālemj, vai barosiet bērnu ar krūti, vai lietosiet Zykadia. Zykadia lietošanas laikā barot bērnu ar krūti nedrīkst.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Zykadia lietošanas laikā vadot transportlīdzekli vai apkalpojot mehānismus, jāievēro īpaša piesardzība, jo Jums ir iespējami redzes traucējumi vai nogurums.

Zykadia satur nātriju

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

3. Kā lietot Zykadia

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiēt ārstam.

Cik daudz lietot

Ieteicamā deva ir 450 mg (trīs tabletes), lietojot vienu reizi dienā kopā ar ēdienu, tomēr ārsts var mainīt šos ieteikumus, ja nepieciešams. Jūsu ārsts Jums pastāstīs, tieši cik daudz tablešu Jums jālieto. Nemainiet zāļu devu bez konsultēšanās ar ārstu.

- Zykadia jālieto vienu reizi dienā katru dienu aptuveni vienā un tajā pašā laikā kopā ar ēdienu (piemēram, ar uz kodu vai pilnvērtīgu maltīti). Ja Jūs nevarat uzņemt ēdienu Zykadia lietošanas laikā, konsultējieties ar ārstu.

- Tabletes jānorij veselas, uzdzerot ūdeni. Tās nedrīkst sakošļāt un sasmalcināt.
- Ja pēc Zykadia tablešu lietošanas Jums ir vemšana, nelietojiet vairāk tabletes līdz nākošās paredzētās zāļu devas lietošanas laikam.

Cik ilgi lietot Zykadia

- Turpiniet lietot Zykadia tik ilgi, cik to noteicis Jūsu ārsts.
- Ārstēšana ir ilgstoša, un ir iespējams, ka tā ilgs vairākus mēnešus. Ārsts kontrolēs Jūsu stāvokli, lai pārliecinātos, vai ārstēšanai ir vēlamā iedarbība.

Ja Jums ir jautājumi par to, cik ilgi jālieto Zykadia, konsultējieties ar savu ārstu vai farmaceitu.

Ja esat lietojis Zykadia vairāk nekā noteikts

Ja nejauši esat lietojis pārāk daudz tablešu vai ja kāds cits nejauši ir lietojis Jūsu zāles, nekavējoties sazinieties ar ārstu vai slimnīcu, lai saņemtu padomu. Var būt nepieciešama ārstēšana.

Ja esat aizmirsis lietot Zykadia

Ja esat aizmirsis lietot devu, rīcība ir atkarīga no tā, pēc cik ilga laika jālieto nākamā deva.

- Ja Jūsu nākamā deva ir jālieto pēc 12 stundām vai vēlāk, lietojiet aizmirstās tabletes, ko līdz atceraties. Lietojiet nākamās tabletes paredzētajā laikā.
- Ja Jūsu nākamā deva ir jālieto pēc mazāk kā 12 stundām, izlaidiet aizmirsto tablešu lietošanu. Lietojiet nākamās tabletes paredzētajā laikā.

Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

Ja pārtraucat lietot Zykadia

Nepārtrauciet zāļu lietošanu bez konsultēšanās ar ārstu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Nekavējoties PĀRTRAUCIET Zykadia lietošanu un lūdziet medicīnisku palīdzību, ja Jums rodas jebkurš no tālāk minētajiem simptomiem, kas var būt alerģiskas reakcijas pazīme:

- apgrūtināta elpošana vai rīšana;
- sejas, lūpu, mēles vai rīkles tūska;
- stipra ādas nieze kopā ar sarkaniem vai reljefiem izsitumiem.

Dažas blakusparādības var būt nopietnas.

Nekavējoties informējiet savu ārstu vai farmaceitu, ja Jums ir jebkura no tālāk minētajām blakusparādībām:

- sāpes vai diskomforta sajūta krūškurvī, sirdsdarbības pārmaiņas (paātrināšanās vai palēnināšanās), viegls reibonis, ģībšana, reibonis, lūpu zilganums, elpas trūkums un kāju vai ādas tūska (tās ir iespējamu sirdsdarbības traucējumu pazīmes vai simptomi);
- klepus vai tā pastiprināšanās kopā ar krēpām vai bez tām, drudzis, sāpes krūškurvī, apgrūtināta elpošana vai elpas trūkums (tās ir iespējamu plaušu darbības traucējumu pazīmes);
- nogurums, ādas nieze, ādas vai acu baltumu dzelte, slikta dūša (nelabums) vai vemšana, samazināta ēstgriba, sāpes vēdera labajā pusē, tumšs vai brūns urīns, asiņošana vai pastiprināta zilumu rašanās (tās ir iespējamu aknu darbības traucējumu pazīmes);
- ļoti stipra caureja, slikta dūša vai vemšana;
- ļoti stipras slāpes un biežāka urinēšana (simptomi, kas liecina par augstu cukura līmeni asinīs);
- ļoti stipras sāpes vēdera augšējā daļā (aizkuņģa dziedzera iekaisuma, ko sauc arī par pankreatītu, pazīme).

Citas iespējamās blakusparādības

Tālāk ir aprakstītas citas blakusparādības. Ja tās kļūst smagas, lūdzu, informējiet par to savu ārstu vai farmaceitu.

Ļoti bieži (var rasties vairāk nekā vienam no katriem 10 cilvēkiem):

- nogurums (nespēks un astēnija);
- novirzes aknu darbības izmeklēšanai paredzēto asins analīžu rezultātos (augsts enzīma alanīna aminotransferāzes un/vai aspartāta aminotransferāzes līmenis un/vai gamma glutamilttransferāzes un/vai sārmainās fosfatāzes līmenis, augsts bilirubīna līmenis);
- sāpes vēderā;
- samazināta ēstgriba;
- samazināta ķermeņa masa;
- aizcietējums;
- izsitumi;
- novirzes nieru darbības izmeklēšanai paredzēto asinsanalīžu rezultātos (augsts kreatinīna līmenis);
- dedzināšana aiz krūškaula (iespējamo gremošanas traucējumu pazīme);
- eritrocītu skaita samazināšanās (anēmija).

Bieži (var rasties ne vairāk kā vienam no katriem 10 cilvēkiem):

- redzes traucējumi;
- zems fosfātu līmenis asinīs (konstatējams asins analīžu laikā);
- augsts enzīmu – lipāzes un/vai amilāzes līmenis asinīs (konstatējams asins analīžu laikā);
- ievērojami vājāka urīna izdalīšanās (iespējamu nieru darbības traucējumu pazīme).

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Zykadia

- Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.
- Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un blistera (pēc apzīmējuma “EXP”). Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.
- Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.
- Nelietot šīs zāles, ja ir redzami jebkādi to iepakojuma bojājumi vai tā atvēršanas pazīmes.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiēt farmaceutam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Zykadia satur

- Zykadia aktīvā viela ir ceritinibs. Katra apvalkotā tablete satur 150 mg ceritiniba.
- Citas sastāvdaļas ir:
 - Tabletes kodols: mikrokristāliska celuloze, mazaizvietota hidroksipropilceluloze, povidons, kroskarmelozes nātrija sāls (skatīt 2. punktā “Zykadia satur nātriju”), magnija stearāts, koloidālais bezūdens silīcija dioksīds.
 - Tabletes apvalks: hipromeloze, titāna dioksīds (E171), makrogols, talks, indigo karmīna alumīnija laka (E132).

Zykadia ārējais izskats un iepakojums

Zykadia apvalkotā tabletes (tabletes) ir gaiši zilas, apaļas (aptuvenais diametrs: 9,1 mm), abpusēji izliektas ar nošķeltām malām, bez dalījuma līnijas, ar iespaidumu “NVR” vienā pusē un “ZY1” otrā pusē.

Tabletes ir iepakotas blisteros, un tās ir pieejamas iepakojumā pa 84 tabletēm (4 blisteri pa 21 tabletei).

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovškova ulica 57
1000 Ljubljana
Slovēnija

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nuremberg
Vācija

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Nederland

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.