

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zykadia 150 mg kapsułki twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda twarda kapsułka zawiera 150 mg cerytynibu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka twarda

Kapsułka z białym, nieprzeźroczystym denkiem i nieprzeźroczystym niebieskim wieczkiem, rozmiaru 00 (przybliżona długość: 23,3 mm), z nadrukiem „LDK 150MG” na wieczku kapsułki i „NVR” na denku kapsułki, zawierająca biały lub prawie biały proszek.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Zykadia w monoterapii jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim (ALK, kinaza chłoniaka anaplastycznego), zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP).

Produkt leczniczy Zykadia w monoterapii jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim (ALK, kinaza chłoniaka anaplastycznego), zaawansowanym rakiem niedrobnokomórkowym płuca (NDRP, niedrobnokomórkowy rak płuca), wcześniej leczonych kryzotynibem.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie cerytynibem powinno być rozpoczynane i nadzorowane przez lekarza doświadczonego w stosowaniu przeciwnowotworowych produktów leczniczych.

Badanie ALK

Potwierdzenie ALK-dodatniego NDRP powinno opierać się na przeprowadzeniu dokładnego i zwalidowanego testu na obecność ALK (patrz punkt 5.1).

Przed rozpoczęciem leczenia cerytynibem należy potwierdzić, że u danego pacjenta występuje ALK-dodatni NDRP. Badania na obecność ALK powinny być wykonywane w laboratoriach posiadających udokumentowane kompetencje w zakresie prowadzenia testów z wykorzystaniem danej techniki badania.

Dawkowanie

Zalecana dawka cerytynibu wynosi 450 mg, przyjmowana doustnie raz na dobę z pożywieniem, o tej samej porze każdego dnia.

Maksymalna zalecana dawka wynosi 450 mg, przyjmowana doustnie raz na dobę. Leczenie należy kontynuować tak długo, jak długo obserwuje się korzyści kliniczne.

W przypadku pominięcia dawki, pacjent powinien przyjąć pominiętą dawkę, chyba, że kolejna dawka przypada w ciągu 12 godzin.

W razie wystąpienia wymiotów w trakcie leczenia nie należy przyjmować dodatkowej dawki, ale kontynuować leczenie przyjmując kolejną dawkę o wyznaczonej porze.

Należy przerwać podawanie cerytynibu u pacjentów nietolerujących dawki 150 mg na dobę przyjmowanej z pożywieniem.

Dostosowanie dawki z powodu działań niepożądanych

W zależności od indywidualnego profilu bezpieczeństwa i tolerancji leczenia może zajść konieczność czasowego przerwania leczenia i (lub) zmniejszenia dawki cerytynibu. Jeśli konieczne będzie zmniejszenie dawki z powodu działań niepożądanych leku niewymienionych w Tabeli 1, dawkę należy zmniejszać stopniowo, o 150 mg na dobę. Należy wziąć pod uwagę wczesne rozpoznanie i leczenie działań niepożądanych z użyciem standardowych metod leczenia wspomagającego.

Wśród pacjentów leczonych cerytynibem w dawce 450 mg przyjmowanej z pożywieniem u 24,1% pacjentów wystąpiło zdarzenie niepożądane, które wymagało przynajmniej raz zmniejszenia dawki, a u 55,6% pacjentów wystąpiło zdarzenie niepożądane, które wymagało przynajmniej raz przerwania leczenia. Mediana czasu do pierwszego zmniejszenia dawki z dowolnej przyczyny wynosiła 9,7 tygodnia.

W Tabeli 1 przedstawiono zalecenia dotyczące czasowego wstrzymania leczenia, zmniejszenia dawki lub przerwania leczenia cerytynibem w ramach postępowania z wybranymi działaniami niepożądanymi.

Tabela 1 Dostosowanie dawki cerytynibu i zalecenia dotyczące postępowania w przypadku wystąpienia działań niepożądanych

Kryteria	Dawkowanie cerytynibu
Ciężkie lub nietolerowane nudności, wymioty lub biegunka pomimo optymalnego leczenia przeciwwymiotnego lub przeciwbiegunkowego	Wstrzymać podawanie cerytynibu do uzyskania poprawy, a następnie wznowić podawanie cerytynibu dawką mniejszą o 150 mg.
Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT) lub aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) >5-krotności górnej granicy normy (GGN) przy jednoczesnym stężeniu bilirubiny całkowitej $\leq$ 2-krotności GGN	Wstrzymać podawanie cerytynibu do powrotu aktywności AlAT/AspAT do wartości początkowych lub do wartości $\leq$ 3 razy GGN, następnie wznowić leczenie dawką mniejszą o 150 mg.
Zwiększenie aktywności AlAT lub AspAT >3-krotności GGN z jednoczesnym wzrostem stężenia bilirubiny całkowitej >2-krotności GGN (przy braku cholestazy lub hemolizy)	Na stałe przerwać leczenie cerytynibem.
Śródmiąższowa choroba płuc (ILD)/zapalenie płuc związane z leczeniem, jakiegokolwiek stopnia	Na stałe przerwać leczenie cerytynibem.

Wartość odstępu QT skorygowanego względem częstości akcji serca (QTc) >500 ms w przynajmniej 2 oddzielnych badaniach elektrokardiograficznych (EKG)	Wstrzymać podawanie certynibu do powrotu do wartości początkowych lub do czasu, gdy QTc będzie wynosić ≤ 480 ms, należy sprawdzić i w razie konieczności skorygować stężenie elektrolitów, a następnie wznowić leczenie dawką mniejszą o 150 mg.
QTc >500 ms lub zmiana w QTc >60 ms względem wartości początkowych i częstoskurcz typu <i>torsade de pointes</i> lub polimorficzny częstoskurcz komorowy lub przedmiotowe/podmiotowe objawy poważnej niemiaryowości	Na stałe przerwać leczenie certynibem.
Bradykardia ^a (objawowa, może być ciężka i klinicznie istotna, wskazana interwencja kliniczna)	Wstrzymać podawanie certynibu do powrotu do bradykardii bezobjawowej (stopnia ≤ 1) lub do czasu, gdy częstość akcji serca osiągnie wartość 60 uderzeń na minutę (ang. bpm, beats per minute) lub większą. Należy dokonać oceny jednocześnie przyjmowanych produktów leczniczych mogących powodować bradykardię, a także leków przeciwnadciśnieniowych. Jeśli zidentyfikowano i odstawiono produkt leczniczy, który powodował bradykardię lub jeśli jego dawka została dostosowana, należy wznowić leczenie certynibem w poprzednio stosowanej dawce po uzyskaniu bradykardii bezobjawowej lub częstości akcji serca wynoszącej 60 bpm lub więcej. Jeśli nie ustalono, który z jednocześnie przyjmowanych produktów leczniczych jest przyczyną bradykardii lub jeśli nie przzerwano jednoczesnego stosowania leku powodującego bradykardię ani nie dostosowano jego dawki, należy wznowić podawanie certynibu w dawce zmniejszonej o 150 mg, po uzyskaniu bradykardii bezobjawowej lub częstości akcji serca wynoszącej 60 bpm lub więcej.
Bradykardia ^a (następstwa zagrażające życiu, wskazana pilna interwencja)	Jeśli nie ustalono, który z jednocześnie przyjmowanych produktów leczniczych jest przyczyną bradykardii, należy na stałe przerwać stosowanie certynibu. Jeśli zidentyfikowano i odstawiono jednocześnie stosowany produkt leczniczy wywołujący bradykardię lub jeśli jego dawka została dostosowana, należy wznowić leczenie certynibem w dawce zmniejszonej o 150 mg po powrocie do bradykardii bezobjawowej lub do częstości akcji serca wynoszącej 60 bpm lub więcej, z częstym monitorowaniem stanu pacjenta ^b .

Utrzymująca się hiperglikemia powyżej 250 mg/dl pomimo optymalnego leczenia hipoglikemizującego	Wstrzymać podawanie certynibu aż do uzyskania odpowiedniej kontroli hiperglikemii, a następnie wznowić leczenie certynibem w dawce zmniejszonej o 150 mg. Jeśli odpowiednie postępowanie medyczne nie skutkuje wystarczającą kontrolą glikemii, należy na stałe przerwać stosowanie certynibu .
Wzrost aktywności lipazy lub amylazy ≥ 3	Wstrzymać podawanie certynibu do czasu, aż aktywność lipazy lub amylazy powróci do stopnia <1 , po czym wznowić leczenie dawką zmniejszoną o 150 mg.
^a Częstość akcji serca poniżej 60 uderzeń na minutę (bpm) ^b Przerwać na stałe w przypadku nawrotu.	

Silne inhibitory CYP3A

Należy unikać jednoczesnego stosowania silnych inhibitorów CYP3A (patrz punkt 4.5). Jeśli jednoczesne stosowanie silnego inhibitora CYP3A jest nieuniknione, dawkę certynibu należy zmniejszyć o około jedną trzecią (dawka niepotwierdzona klinicznie), w zaokrągleniu do najbliższej wielokrotności dawki 150 mg. Pacjenci powinni być uważnie monitorowani w celu zapewnienia bezpieczeństwa.

Jeśli konieczne jest jednoczesne długotrwałe leczenie silnym inhibitorem CYP3A, a pacjent dobrze toleruje zmniejszoną dawkę leku, dawkę można ponownie zwiększyć uważnie monitorując bezpieczeństwo stosowania leku, aby uniknąć potencjalnego zbyt słabego efektu leczenia.

Po zakończeniu podawania silnego inhibitora CYP3A należy wznowić leczenie w dawce stosowanej przed rozpoczęciem podawania silnego inhibitora CYP3A.

Substraty CYP3A

Gdy certynib jest podawany jednocześnie z innymi produktami leczniczymi, należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) tych produktów leczniczych w celu zapoznania się z zaleceniami dotyczącymi ich jednoczesnego podawania z inhibitorami CYP3A4.

Należy unikać jednoczesnego podawania certynibu z substratami metabolizowanymi głównie przez CYP3A lub substratami CYP3A, o których wiadomo, że mają wąski indeks terapeutyczny (np. alfuzosyną, amiodaronem, cyzaprydem, cyklosporyną, dihydroergotaminą, ergotaminą, fentanyl, pimozydem, kwetiapią, chinidyną, lowastatyną, symwastatyną, sildenafilem, midazolamem, triazolamem, takrolimusem, alfentanylem i syrolimusem); o ile to możliwe, należy zastosować alternatywne produkty lecznicze, które są mniej wrażliwe na zahamowanie CYP3A4. Jeśli takiej sytuacji nie można uniknąć, należy rozważyć zmniejszenie dawki jednocześnie podawanych produktów leczniczych będących substratami CYP3A4 o wąskim indeksie terapeutycznym.

Szczególne populacje pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

Nie przeprowadzono specjalnego badania farmakokinetyki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Jednak, z dostępnych danych wynika, że wydalanie certynibu przez nerki jest znikome. Dlatego nie ma konieczności dostosowywania dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek w stopniu łagodnym do umiarkowanego. Należy zachować ostrożność u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, z uwagi na brak doświadczenia ze stosowaniem certynibu w tej populacji (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Na podstawie dostępnych danych można stwierdzić, że cerytynib jest wydalany głównie przez wątrobę. Należy zachować szczególną ostrożność podczas leczenia pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby; dawkę należy zmniejszyć o około jedną trzecią, w zaokrągleniu do najbliższej wielokrotności dawki 150 mg (patrz punkt 4.4 i 5.2). Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby.

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

Z ograniczonych danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności cerytynibu u pacjentów w wieku 65 lat i starszych nie wynika konieczność dostosowania dawki u tych osób (patrz punkt 5.2). Nie ma dostępnych danych dotyczących pacjentów w wieku powyżej 85 lat.

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności cerytynibu u dzieci i młodzieży w wieku do 18 lat. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Cerytynib jest przeznaczony do podania doustnego. Kapsułki należy przyjmować doustnie, raz na dobę z pożywieniem, o tej samej porze każdego dnia. Ważne jest przyjmowanie cerytynibu z pożywieniem, aby osiągnąć odpowiednią ekspozycję na lek. Pożywieniem może być lekki lub pełny posiłek (patrz punkt 5.2). Kapsułki należy połykać w całości popijając wodą i nie należy ich żuć ani kruszyć.

Pacjenci z chorobami współistniejącymi, którzy nie mogą przyjmować cerytynibu z pożywieniem powinni zapoznać się z punktem 4.5.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Hepatotoksyczność

W badaniach klinicznych przypadki hepatotoksyczności występowały u 1,1% pacjentów otrzymujących cerytynib. Wzrost aktywności ALAT do stopnia 3. lub 4. obserwowano u 25% pacjentów. W większości przypadków wystarczającym działaniem było wstrzymanie podawania leku i (lub) zmniejszenie dawki. Niewiele zdarzeń wymagało przerwania leczenia.

Należy monitorować stan pacjentów wykonując badania laboratoryjne wątroby (w tym oznaczenie ALAT, AspAT i bilirubiny całkowitej) przed rozpoczęciem leczenia, co 2 tygodnie w pierwszych trzech miesiącach leczenia, a następnie co miesiąc. U pacjentów, u których dojdzie do zwiększenia aktywności aminotransferaz, należy wprowadzić częstsze monitorowanie aktywności aminotransferaz wątrobowych i bilirubiny całkowitej, w zależności od wskazań klinicznych (patrz punkt 4.2 i 4.8). Należy zachować szczególną ostrożność lecząc pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, u których należy dostosować dawkę (patrz punkt 4.2). Ograniczone doświadczenie z leczeniem tych pacjentów wykazało pogorszenie choroby podstawowej (encefalopatia wątrobowa) u 2 z 10 pacjentów narażonych na pojedyncze dawki 750 mg cerytynibu podawane na czczo (patrz punkt 4.2, 4.8 i 5.2). Inne czynniki oprócz badanego leczenia mogły mieć wpływ na obserwowane zdarzenia encefalopatii wątrobowej, jednak nie można całkowicie wykluczyć związku między badanym leczeniem a wspomnianymi zdarzeniami. Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.2).

Śródmiąższowa choroba płuc/Zapalenie płuc

W badaniach klinicznych obserwowano ciężkie, zagrażające życiu lub śmiertelne przypadki ILD/zapalenia płuc u pacjentów leczonych certynibem. W większości tych ciężkich/zagrażających życiu przypadków przerwanie leczenia spowodowało poprawę lub ustąpienie objawów.

Należy monitorować stan pacjentów w celu wykrycia objawów płucnych wskazujących na ILD/zapalenie płuc. Należy wykluczyć inne potencjalne przyczyny ILD/zapalenia płuc, a u pacjentów z rozpoznaniem dowolnego stopnia ILD/zapalenia płuc związanego z leczeniem, stosowanie certynibu należy przerwać na stałe (patrz punkt 4.2 i 4.8).

Wydłużenie odstępu QT

W badaniach klinicznych, u pacjentów leczonych certynibem obserwowano wydłużenie odstępu QTc (patrz punkt 4.8 i 5.2), mogące powodować zwiększone ryzyko tachyarytmii komorowych (np. *torsade de pointes*) lub nagłego zgonu.

Należy unikać stosowania certynibu u pacjentów z wrodzonym zespołem wydłużonego QT. Przed rozpoczęciem leczenia należy rozważyć korzyści i możliwe ryzyko związane ze stosowaniem certynibu u pacjentów ze współistniejącą bradykardią (częstość akcji serca poniżej 60 uderzeń na minutę [bpm]), pacjentów z wydłużeniem QTc w wywiadzie lub skłonnością do wydłużenia QTc, pacjentów przyjmujących leki antyarytmiczne lub inne produkty lecznicze, o których wiadomo, że wydłużają odstęp QT oraz u pacjentów z istotną współistniejącą chorobą serca i (lub) zaburzeniami elektrolitów. Zaleca się okresowe monitorowanie stanu pacjenta badaniem EKG oraz okresową kontrolę stężenia elektrolitów (np. potasu) u tych pacjentów. W przypadku wystąpienia wymiotów, biegunki, odwodnienia lub zaburzeń czynności nerek, należy skorygować stężenie elektrolitów, zgodnie ze wskazaniami klinicznymi. U pacjentów, u których dojdzie do wydłużenia QTc >500 ms lub zmiany o >60 ms względem wartości początkowych i tachykardii typu *torsade de pointes* lub polimorficznej tachykardii komorowej bądź przedmiotowych lub podmiotowych objawów poważnej niemiarowości należy przerwać stosowanie certynibu na stałe. U pacjentów, u których dojdzie do wydłużenia QTc >500 ms w co najmniej dwóch oddzielnych badaniach EKG należy wstrzymać podawanie certynibu do czasu powrotu do wartości początkowych lub do uzyskania QTc ≤480 ms, a następnie wznowić leczenie dawką zmniejszoną o 150 mg (patrz punkt 4.2, 4.8 i 5.2).

Bradykardia

U 21 z 925 (2,3%) pacjentów leczonych certynibem w badaniach klinicznych obserwowano bezobjawowe przypadki bradykardii (częstość akcji serca poniżej 60 bpm).

O ile to możliwe, należy unikać stosowania certynibu jednocześnie z innymi lekami, o których wiadomo, że wywołują bradykardię (np. lekami beta-adrenolitycznymi, niedihydropirydynowymi blokerami kanału wapniowego, klonidyną i digoksyną). Należy regularnie kontrolować częstość akcji serca i ciśnienie krwi. W przypadku objawów bradykardii niestanowiącej zagrożenia życia, należy wstrzymać podawanie certynibu do chwili uzyskania bradykardii bezobjawowej lub do czasu, gdy częstość akcji serca wyniesie 60 bpm lub więcej, należy dokonać oceny jednocześnie stosowanych produktów leczniczych i w razie konieczności dostosować dawkę certynibu. W przypadku bradykardii stanowiącej zagrożenie życia, certynib należy na trwałe odstawić, jeśli nie ustalono, który z jednocześnie przyjmowanych produktów leczniczych mógł powodować bradykardię; jeśli, jednak, występowanie bradykardii ma związek z jednocześnie przyjmowanym produktem leczniczym, o którym wiadomo, że wywołuje bradykardię lub niedociśnienie, podawanie certynibu należy wstrzymać do uzyskania bradykardii bezobjawowej lub do czasu, gdy częstość akcji serca będzie wynosiła 60 bpm lub więcej. Jeśli istnieje możliwość przerwania leczenia lub zmodyfikowania dawki jednocześnie stosowanego leku, leczenie certynibem należy wznowić w dawce zmniejszonej o 150 mg po powrocie do bradykardii bezobjawowej lub gdy częstość akcji serca wróci do wartości co najmniej 60 bpm, monitorując często stan pacjenta (patrz punkt 4.2 i 4.8).

Działania niepożądane ze strony układu pokarmowego

Biegunka, nudności lub wymioty występowały u 76,9% ze 108 pacjentów leczonych cerytynibem w zalecanej dawce 450 mg przyjmowanej z pożywieniem w badaniu nad ustaleniem optymalnej dawki i były to zazwyczaj zdarzenia w 1. (52,8%) i 2. (22,2%) stopniu nasilenia. U dwóch pacjentów (1,9%) wystąpiło po jednym zdarzeniu w 3. stopniu nasilenia (odpowiednio biegunka i wymioty).

U dziewięciu pacjentów (8,3%) było konieczne przerwanie podawania leku badanego z powodu biegunki, nudności lub wymiotów. Jeden pacjent (0,9%) wymagał dostosowania dawki z powodu wymiotów. W tym samym badaniu częstość i intensywność działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego była większa u pacjentów leczonych cerytynibem w dawce 750 mg na czczo (biegunka 80,0%, nudności 60,0%, wymioty 65,5%, 17,3% pacjentów zgłosiło zdarzenia stopnia 3.) w porównaniu do pacjentów leczonych cerytynibem w dawce 450 mg przyjmowanej z pożywieniem (biegunka 59,3%, nudności 42,6%, wymioty 38,0%; 1,9% pacjentów zgłosiło zdarzenia stopnia 3.).

W grupie przyjmującej dawkę 450 mg z pożywieniem i w grupie przyjmującej dawkę 750 mg na czczo w ramach tego badania nad ustaleniem optymalnej dawki u żadnego pacjenta nie było konieczne zakończenie podawania cerytynibu z powodu biegunki, nudności lub wymiotów (patrz punkt 4.8).

Należy monitorować stan pacjentów i wdrożyć standardowe postępowanie, w tym podawanie leków przeciwbiegunkowych, przeciwwymiotnych lub uzupełnianie płynów, w zależności od wskazań klinicznych. W razie konieczności należy przerwać podawanie cerytynibu lub zmniejszyć jego dawkę (patrz punkt 4.2 i 4.8). Jeśli podczas leczenia wystąpią wymioty, pacjent nie powinien przyjmować dodatkowej dawki, ale kontynuować leczenie przyjmując kolejną zaplanowaną dawkę produktu leczniczego.

Hiperglikemia

Przypadki hiperglikemii (wszystkich stopni) były zgłaszane u mniej niż 10% pacjentów leczonych cerytynibem w badaniach klinicznych; hiperglikemię stopnia 3.-4. zgłaszano u 5,4% pacjentów. Ryzyko wystąpienia hiperglikemii było większe u pacjentów z cukrzycą i (lub) u pacjentów stosujących jednocześnie steroidy.

Należy kontrolować glikemię na czczo przed rozpoczęciem leczenia cerytynibem, a następnie okresowo, według wskazań klinicznych. Należy rozpocząć lub zoptymalizować leczenie lekami hipoglikemizującymi według wskazań (patrz punkt 4.2 i 4.8).

Wzrost aktywności lipazy i (lub) amylazy

U pacjentów leczonych cerytynibem w badaniach klinicznych wystąpił wzrost aktywności lipazy i (lub) amylazy. Należy monitorować pacjentów w celu wykrycia wzrostu aktywności lipazy i amylazy przed rozpoczęciem leczenia cerytynibem, a następnie okresowo, w zależności od wskazań klinicznych (patrz punkt 4.2 i 4.8). U pacjentów leczonych cerytynibem zgłaszano przypadki zapalenia trzustki (patrz punkt 4.8).

Zawartość sodu

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na kapsułkę, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Substancje mogące zwiększać stężenie cerytynibu w osoczu

Silne inhibitory CYP3A

U osób zdrowych jednoczesne podawanie na czczo pojedynczej dawki 450 mg cerytynibu z ketokonazolem (w dawce 200 mg dwa razy na dobę przez 14 dni), silnym inhibitorem CYP3A/P-gp, spowodowało 2,9-krotny i 1,2-krotny wzrost wartości odpowiednio AUC_{inf} i C_{max} cerytynibu w porównaniu do sytuacji, gdy cerytynib był stosowany w monoterapii. Na podstawie symulacji przewidywano, że w stanie stacjonarnym AUC cerytynibu w zmniejszonych dawkach po jednoczesnym podawaniu z ketokonazolem w dawce 200 mg dwa razy na dobę przez 14 dni jest podobne, jak AUC cerytynibu w stanie stacjonarnym, podawanego w monoterapii. Należy unikać jednoczesnego podawania silnych inhibitorów CYP3A podczas leczenia cerytynibem. Jeśli jednoczesne stosowanie silnych inhibitorów CYP3A (w tym między innymi rytonawiru, sakwinawiru, telitromycyny, ketokonazolu, itakonazolu, worykonazolu, posakonazolu i nefazodonu), jest nieuniknione, dawkę cerytynibu należy zmniejszyć o około jedną trzecią, zaokrąglając do najbliższej wielokrotności dawki 150 mg. Po zakończeniu podawania silnego inhibitora CYP3A leczenie cerytynibem należy wznowić w dawce stosowanej przed rozpoczęciem podawania silnego inhibitora CYP3A.

Inhibitory P-gp

Na podstawie danych z badań *in vitro* można stwierdzić, że cerytynib jest substratem transportera pompy lekowej glikoproteiny P (P-gp). W przypadku podawania cerytynibu z produktami leczniczymi hamującymi P-gp, istnieje prawdopodobieństwo zwiększenia stężenia cerytynibu. Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania inhibitorów P-gp i uważnie monitorować pacjenta w celu wykrycia działań niepożądanych.

Substancje mogące zmniejszać stężenie cerytynibu w osoczu

Silne induktory CYP3A i P-gp

U osób zdrowych jednoczesne podawanie na czczo pojedynczej dawki 750 mg cerytynibu z ryfampicyną (w dawce 600 mg na dobę przez 14 dni), silnym induktorem CYP3A/P-gp spowodowało zmniejszenie AUC_{inf} i C_{max} cerytynibu odpowiednio o 70% i 44% w porównaniu do sytuacji, gdy cerytynib był stosowany w monoterapii. Jednoczesne stosowanie cerytynibu z silnymi induktorami CYP3A/P-gp zmniejsza stężenie cerytynibu w osoczu. Należy unikać jednoczesnego stosowania silnych induktorów CYP3A; odnosi się to między innymi do: karbamazepiny, fenobarbitalu, fenytoiny, ryfabutyliny, ryfampicyny oraz ziela dziurawca (*Hypericum perforatum*). Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania induktorów P-gp.

Leki wpływające na odczyn pH w żołądku

Certynib wykazuje rozpuszczalność zależną od pH, a w warunkach *in vitro*, gdy pH wzrasta, staje się słabo rozpuszczalny. Leki zmniejszające stężenie kwasu (np. inhibitory pompy protonowej, antagoniści receptora H_2 , leki zobojętniające kwas żołądkowy) mogą zmieniać rozpuszczalność certynibu i zmniejszać jego biodostępność. Jednoczesne podanie na czczo pojedynczej dawki certynibu w wysokości 750 mg z inhibitorem pompy protonowej (esomeprazolem) w dawce 40 mg na dobę podawanym przez 6 dni na czczo zdrowym uczestnikom badania spowodowało zmniejszenie AUC certynibu o 76% i C_{max} o 79%. Badanie interakcji między lekami zostało przeprowadzone w celu zaobserwowania wpływu inhibitora pompy protonowej na ekspozycję na certynib w najgorszym wypadku, ale w praktyce klinicznej wpływ inhibitora pompy protonowej wydaje się mniej wyraźny. Nie przeprowadzono specjalnego badania nad wpływem środków zmniejszających stężenie kwasu żołądkowego na biodostępność certynibu w stanie stacjonarnym. Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania z inhibitorami pompy protonowej, ponieważ ekspozycja na certynib może być zmniejszona. Nie ma danych dotyczących jednoczesnego stosowania z antagonistami receptora H_2 oraz z lekami zobojętniającymi kwas żołądkowy. Jednak ryzyko klinicznie istotnego zmniejszenia biodostępności certynibu podczas jednoczesnego stosowania antagonistów receptora H_2 jest prawdopodobnie mniejsze, jeśli podawane są 10 godzin przed oraz 2 godziny po podaniu dawki certynibu oraz w przypadku podania leków zobojętniających kwas żołądkowy 2 godziny przed oraz 2 godziny po podaniu dawki certynibu.

Substancje, których stężenie w osoczu może ulec zmianie pod wpływem certynibu

Substraty CYP3A i CYP2C9

Dane *in vitro* wskazują, że certynib kompetycyjnie hamuje metabolizm substratu CYP3A, midazolamu oraz substratu CYP2C9, diklofenaku. Obserwowano również zależne od czasu hamowanie CYP3A.

Certynib został zaliczony w warunkach *in vivo* do silnych inhibitorów CYP3A4 i ma potencjał wchodzenia w interakcje z produktami leczniczymi metabolizowanymi przez CYP3A, co może prowadzić do zwiększenia stężenia innego produktu w surowicy. Jednoczesne podanie pojedynczej dawki midazolamu (wrażliwego substratu CYP3A) po 3-tygodniowym podawaniu certynibu pacjentom (w dawce 750 mg na dobę, na czczo) zwiększyło AUC_{inf} midazolamu (90% CI) 5,4-krotnie (4,6; 6,3) w porównaniu z podawaniem samego midazolamu. Należy unikać jednoczesnego podawania certynibu z substratami metabolizowanymi głównie przez CYP3A lub substratami CYP3A, o których wiadomo, że mają wąskie indeksy terapeutyczne (np. alfuzosyną, amiodaronem, cyzaprydem, cyklosporyną, dihydroergotaminą, ergotaminą, fentanylem, pimozydem, kwetiapiną, chinidyną, lowastatyną, symwastatyną, sildenafilem, midazolamem, triazolamem, takrolimusem, alfentanylem i syrolimusem); o ile to możliwe, należy zastosować alternatywne produkty lecznicze, które są mniej wrażliwe na zahamowanie CYP3A4. Jeśli takiej sytuacji nie można uniknąć, należy rozważyć zmniejszenie dawki jednocześnie podawanych produktów leczniczych będących substratami CYP3A4 o wąskim indeksie terapeutycznym.

Certynib został zaliczony w warunkach *in vivo* do słabych inhibitorów CYP2C9. Jednoczesne podanie pojedynczej dawki warfaryny (substratu CYP2C9) po 3 tygodniach podawania certynibu pacjentom (w dawce 750 mg na dobę, na czczo) zwiększyło AUC_{inf} S-warfaryny (90% CI) o 54% (36%, 75%) w porównaniu z podawaniem samej warfaryny. Należy unikać jednoczesnego podawania certynibu z substratami metabolizowanymi głównie przez CYP2C9 lub substratami CYP2C9, o których wiadomo, że mają wąski indeks terapeutyczny (np. fenytoiną i warfaryną). Jeśli takiej sytuacji nie można uniknąć, należy rozważyć zmniejszenie dawki jednocześnie podawanych produktów leczniczych będących substratami CYP2C9 o wąskim indeksie terapeutycznym. Można rozważyć częstsze monitorowanie międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (INR), jeśli jednoczesne podawanie warfaryny jest konieczne.

Substraty CYP2A6 i CYP2E1

Dane *in vitro* wskazują, że certynib hamuje także CYP2A6 i CYP2E1 w klinicznie istotnych stężeniach. Dlatego certynib może zwiększać osoczowe stężenia jednocześnie podawanych produktów leczniczych, metabolizowanych głównie przez te enzymy. Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania substratów CYP2A6 i CYP2E1 oraz uważnie monitorować pacjenta w celu wykrycia działań niepożądanych.

Nie można całkowicie wykluczyć ryzyka indukcji innych enzymów regulowanych przez PXR, oprócz CYP3A4. Skuteczność stosowanych jednocześnie doustnych środków antykoncepcyjnych może być zmniejszona.

Substancje będące substratami białek nośników

Według danych *in vitro* certynib nie hamuje działania nośnika pompy lekowej przez szczytową część błony komórkowej MRP2, nośników wychwyty wątrobowego OATP1B1 lub OATP1B3, nerkowych nośników wychwyty anionów organicznych OAT1 i OAT3 lub nośników wychwyty kationów organicznych OCT1 lub OCT2 w klinicznie istotnych stężeniach. Z tego względu wystąpienie klinicznie istotnych interakcji typu lek-lek w wyniku zahamowania przez certynib substratów dla tych nośników jest mało prawdopodobne. Na podstawie danych z badań *in vitro* przewiduje się, że certynib będzie hamował P-gp i BCRP w jelicie, w klinicznie istotnych stężeniach. Z tego względu, certynib może potencjalnie zwiększać osoczowe stężenia jednocześnie stosowanych produktów leczniczych transportowanych przez te białka. Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania substratów BCRP (np. rozuwastatyny, topotekanu, sulfasalazyny) i substratów P-gp (digoksyny, dabigatranu, kolchicyny, prawastatyny) oraz uważnie monitorować działania niepożądane.

Interakcje farmakodynamiczne

W badaniach klinicznych obserwowano wydłużenie odstępu QT po zastosowaniu certynibu. Dlatego należy zachować ostrożność stosując certynib u pacjentów, u których występuje lub może wystąpić wydłużenie odstępu QT, w tym u pacjentów przyjmujących antyarytmiczne produkty lecznicze klasy I takie jak (np. chinidyna, prokainamid, dyzopiramid) lub antyarytmiczne produkty lecznicze klasy III (np. amiodaron, sotalol, dofetylid, ibutylid) lub inne produkty lecznicze mogące powodować wydłużenie odstępu QT takie jak domperidon, droperydol, chlorochina, halofantryna, klarytromycyna, haloperydol, metadon, cisapryd i moksyflokscyna. Wskazane jest monitorowanie odstępu QT w przypadku leczenia skojarzonego tymi produktami leczniczymi (patrz punkt 4.2 i 4.4).

Interakcje z jedzeniem/piciem

Certynib należy przyjmować z pożywieniem. Biodostępność certynibu wzrasta w sytuacji jednoczesnego spożywania posiłku.

U pacjentów z współistniejącymi chorobami, którzy nie mogą przyjmować certynibu z pożywieniem, certynib może być przyjmowany na pusty żołądek w alternatywnym schemacie leczenia, w którym pokarm nie powinien być spożywany przez co najmniej dwie godziny przed i jedną godzinę po podaniu dawki certynibu. Pacjenci nie powinni przyjmować produktu na czczo zamiennie z przyjmowaniem produktu z pożywieniem. Dawkę należy odpowiednio dostosować, tj. u pacjentów leczonych dawką 450 mg lub 300 mg przyjmowaną z pożywieniem, należy ją zwiększyć odpowiednio do 750 mg lub 450 mg, gdy jest przyjmowana na pusty żołądek (patrz punkt 5.2), a u pacjentów leczonych dawką 150 mg podawaną z pożywieniem, należy przerwać stosowanie produktu. W celu dalszego dostosowania dawki certynibu i zaleceń dotyczących postępowania w przypadku wystąpienia działań niepożądanych należy postępować zgodnie z Tabelą 1 (patrz punkt 4.2). Maksymalna dopuszczalna dawka na czczo wynosi 750 mg (patrz punkt 5.2).

Należy pouczyć pacjentów, by unikali spożywania grejpfruta i soku grejpfrutowego, ponieważ mogą one hamować CYP3A w ścianie jelita i zwiększyć biodostępność certynibu.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym/Antykoncepcja

Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie przyjmowania certynibu i do 3 miesięcy po okresie leczenia (patrz punkt 4.5).

Ciąża

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania certynibu u kobiet w okresie ciąży.

Badania na zwierzętach dotyczące szkodliwego wpływu na reprodukcję są niewystarczające (patrz punkt 5.3).

Certynibu nie należy stosować w okresie ciąży, chyba że stan kliniczny kobiety wymaga podawania certynibu.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy certynib/metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Nie można wykluczyć ryzyka dla noworodka/niemowlęcia.

Należy podjąć decyzję czy przerwać karmienie piersią czy przerwać podawanie certynibu biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki (patrz punkt 5.3).

Płodność

Potencjalne ryzyko niepłodności u mężczyzn i kobiet pod wpływem certynibu nie jest znane (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Zykadia wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Należy zachować ostrożność prowadząc pojazdy lub obsługując maszyny podczas leczenia, ponieważ u pacjentów może wystąpić uczucie zmęczenia lub zaburzenia widzenia.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Opisane poniżej działania niepożądane dotyczą ekspozycji na certynib w dawce 750 mg przyjmowanej raz na dobę na czczo przez 925 pacjentów z ALK-dodatnim zaawansowanym NDRP w puli siedmiu badań klinicznych, w tym dwóch randomizowanych badaniach klinicznych III fazy z grupą kontrolną z substancją czynną (badania A2301 i A2302).

Mediana czasu trwania ekspozycji na certynib przyjmowany na czczo w dawce 750 mg wyniosła 44,9 tygodnia (zakres: 0,1 do 200,1 tygodni).

Działania niepożądane leku o częstości występowania $\geq 10\%$ u pacjentów leczonych certynibem podawanym na czczo w dawce 750 mg obejmowały biegunkę, nudności, wymioty, uczucie zmęczenia, nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych wątroby, ból w jamie brzusznej, zmniejszony apetyt, zmniejszenie masy ciała, zaparcie, wzrost stężenia kreatyniny we krwi, wysypkę, niedokrwistość i zaburzenia przełyku.

Działania niepożądane stopnia 3-4 występujące z częstością $\geq 5\%$ u pacjentów leczonych cerytynibem podawanym na czczo w dawce 750 mg obejmowały nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych wątroby, uczucie zmęczenia, wymioty, hiperglikemię, nudności i biegunkę.

W badaniu A2112 (ASCEND-8) nad ustaleniem optymalnej dawki produktu z udziałem zarówno wcześniej leczonych, jak i nieleczonych pacjentów z ALK-dodatnim zaawansowanym NDRP ogólny profil bezpieczeństwa stosowania cerytynibu podawanego w zalecanej dawce 450 mg z pożywieniem (n=108) był spójny z profilem bezpieczeństwa stosowania cerytynibu podawanym na czczo w dawce 750 mg (n=110), z wyjątkiem zmniejszenia liczby działań niepożądanych ze strony układu pokarmowego, przy uzyskaniu porównywalnej ekspozycji w stanie stacjonarnym (patrz punkt 5.1 i podpunkt „Działania niepożądane ze strony układu pokarmowego” niżej).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Tabela 2 przedstawia działania niepożądane z uwzględnieniem częstości ich występowania, zgłaszane u pacjentów leczonych dawką 750 mg cerytynibu podawaną na czczo (n=925) w siedmiu badaniach klinicznych. Częstość występowania wybranych działań niepożądanych ze strony układu pokarmowego (biegunki, nudności i wymiotów) opiera się na danych od pacjentów leczonych dawką 450 mg podawaną raz na dobę z pożywieniem (n=108).

Działania niepożądane zostały wymienione według klasyfikacji układów i narządów MedDRA. W obrębie każdego układu działania niepożądane wymieniono według częstości występowania, poczynając od działań najczęstszych. Ponadto, przy każdym działaniu niepożądanym zaznaczono kategorię częstości występowania zgodnie z następującą konwencją (CIOMS III): bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $<1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\,000$ do $<1/100$); rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $<1/1\,000$); bardzo rzadko ($<1/10\,000$); i częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W każdej z grup o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 2 Działania niepożądane u pacjentów leczonych cerytynibem

Klasyfikacja układów i narządów	Cerytynib n=925 %	Częstość występowania
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		
Niedokrwistość	15,2	Bardzo często
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		
Zmniejszony apetyt	39,5	Bardzo często
Hiperglikemia	9,4	Często
Hipofosfatemia	5,3	Często
Zaburzenia oka		
Zaburzenia widzenia ^a	7,0	Często
Zaburzenia serca		
Zapalenie osierdzia ^b	5,8	Często
Bradykardia ^c	2,3	Często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		
Zapalenie płuc ^d	2,1	Często
Zaburzenia żołądka i jelit		
Biegunka ^e	59,3	Bardzo często
Nudności ^e	42,6	Bardzo często
Wymioty ^e	38,0	Bardzo często
Ból w jamie brzusznej ^f	46,1	Bardzo często
Zaparcie	24,0	Bardzo często
Zaburzenia przełyku ^g	14,1	Bardzo często
Zapalenie trzustki	0,5	Niezbyt często

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		
Nieprawidłowe wyniki prób czynnościowych wątroby ^h	2,2	Często
Hepatotoksyczność ⁱ	1,1	Często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		
Wysypka ^j	19,6	Bardzo często
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		
Niewydolność nerek ^k	1,8	Często
Zaburzenia czynności nerek ^l	1,0	Często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		
Uczucie zmęczenia ^m	48,4	Bardzo często
Badania diagnostyczne		
Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych wątroby ⁿ	60,5	Bardzo często
Zmniejszenie masy ciała	27,6	Bardzo często
Wzrost stężenia kreatyniny we krwi	22,1	Bardzo często
Wydłużenie odstępu QT w badaniu elektrokardiograficznym	9,7	Często
Wzrost aktywności lipazy	4,8	Często
Wzrost aktywności amylazy	7,0	Często
Obejmuje przypadki zgłaszane w obrębie grup objawów:		
a	Zaburzenia widzenia (upośledzenie widzenia, nieostre widzenie, błyski, zmętnienia w ciele szklistym, zmniejszenie ostrości widzenia, zaburzenia akomodacji, starczowzroczność)	
b	Zapalenie osierdzia (wysięk osierdziowy, zapalenie osierdzia)	
c	Bradykardia (bradykardia, bradykardia zatokowa)	
d	Zapalenie płuc (choroba śródmiąższowa płuc, zapalenie płuc)	
e	Częstość występowania wybranych działań niepożądanych ze strony układu pokarmowego (biegunki, nudności i wymiotów) opiera się na danych pochodzących od pacjentów leczonych zalecaną dawką 450 mg certynibu podawaną z pożywieniem (n=108) w badaniu A2112 (ASCEND-8) (patrz podpunkt „Działania niepożądane ze strony układu pokarmowego”)	
f	Ból w jamie brzusznej (ból w jamie brzusznej, ból w nadbrzuszu, dyskomfort w jamie brzusznej, dyskomfort w nadbrzuszu)	
g	Zaburzenia przełyku (niestrawność, choroba refluksowa przełyku, dysfagia)	
h	Nieprawidłowe wyniki prób czynnościowych wątroby (nieprawidłowa czynność wątroby, hiperbilirubinemia)	
i	Hepatotoksyczność (polekowe uszkodzenie wątroby, cholestatyczne zapalenie wątroby, uszkodzenie komórek wątroby, hepatotoksyczność)	
j	Wysypka (wysypka, trądzikopodobne zapalenie skóry, wysypka grudkowo-plamkowa)	
k	Niewydolność nerek (ostre uszkodzenie nerek, niewydolność nerek)	
l	Zaburzenia czynności nerek (azotemia, zaburzenia czynności nerek)	
m	Uczucie zmęczenia (uczucie zmęczenia, osłabienie)	
n	Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych wątroby (zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi, zwiększenie aktywności aminotransferaz, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, nieprawidłowe wyniki prób czynnościowych wątroby, zwiększenie wyników prób czynnościowych wątroby, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej)	

Pacjenci w podeszłym wieku (≥65 lat)

W siedmiu badaniach klinicznych wiek 168 z 925 pacjentów (18,2%) leczonych certynibem wynosił co najmniej 65 lat. Profil bezpieczeństwa u pacjentów w wieku 65 lat i starszych był podobny do profilu bezpieczeństwa u pacjentów w wieku poniżej 65 lat (patrz punkt 4.2). Nie ma danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania u pacjentów w wieku powyżej 85 lat.

Hepatotoksyczność

W badaniach klinicznych z certynibem u mniej niż 1% pacjentów obserwowano jednocześnie zwiększenie aktywności AlAT lub AspAT przekraczające 3-krotność GGN oraz zwiększenie stężenia bilirubiny całkowitej powyżej 2-krotności GGN przy braku zwiększonej aktywności fosfatazy alkalicznej. Zwiększenie aktywności AlAT do stopnia 3. lub 4. obserwowano u 25% pacjentów otrzymujących certynib. Postępowanie w przypadku objawów hepatotoksyczności obejmowało przerwanie podawania leku lub zmniejszenie dawki u 40,6% pacjentów. W badaniach klinicznych z certynibem u 1% pacjentów było konieczne trwałe przerwanie leczenia (patrz punkt 4.2 i 4.4).

Przed rozpoczęciem leczenia certynibem, co 2 tygodnie przez pierwsze trzy miesiące leczenia, a następnie co miesiąc należy wykonywać badania laboratoryjne wątroby, w tym oznaczenie AlAT, AspAT i bilirubiny całkowitej, a ich częstość należy zwiększyć, jeśli dojdzie do wzrostu tych parametrów do stopnia 2., 3. lub 4. Należy monitorować pacjentów w celu wykrycia nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych wątroby i postępować zgodnie z zaleceniami podanymi w punkcie 4.2 i 4.4.

Działania niepożądane ze strony układu pokarmowego

Wśród najczęściej zgłaszanych działań ze strony układu pokarmowego były nudności, biegunka i wymioty. W badaniu A2112 (ASCEND-8) nad ustaleniem optymalnej dawki, prowadzonym z udziałem zarówno wcześniej leczonych, jak i nieleczonych pacjentów z ALK-dodatnim zaawansowanym NDRP, przyjmujących zalecaną dawkę certynibu 450 mg z pożywieniem (n=108), zdarzenia niepożądane w postaci biegunki, nudności i wymiotów były na ogół stopnia 1. (52,8%) i stopnia 2. (22,2%). Zdarzenia stopnia 3. w postaci biegunki i wymiotów zgłoszono u dwóch różnych pacjentów (1,9%). Zdarzenia w obrębie układu pokarmowego leczono głównie przez jednoczesne podanie odpowiednich produktów leczniczych, w tym leków przeciwwymiotnych/przeciwbiegunkowych. U dziewięciu pacjentów (8,3%) było konieczne przerwanie podawania leku badanego z powodu biegunki, nudności lub wymiotów. Jeden pacjent (0,9%) wymagał dostosowania dawki. W grupie przyjmującej dawkę 450 mg z pożywieniem oraz w grupie przyjmującej dawkę 750 mg na czczo u żadnego pacjenta nie wystąpiła biegunka, nudności lub wymioty powodujące konieczność zakończenia podawania leku badanego. W tym samym badaniu częstość występowania i nasilenie działań niepożądanych ze strony układu pokarmowego zmniejszyły się u pacjentów leczonych certynibem przyjmowanym w dawce 450 mg z pożywieniem (biegunka 59,3%, nudności 42,6%, wymioty 38,0%; u 1,9% zgłoszono zdarzenia stopnia 3.) w porównaniu z dawką 750 mg przyjmowaną na czczo (biegunka 80,0%, nudności 60,0%, wymioty 65,5%; u 17,3% zgłoszono zdarzenia stopnia 3.). Należy zastosować postępowanie zalecane w punkcie 4.2 i 4.4.

Wydłużenie odstępu QT

U pacjentów leczonych certynibem obserwowano wydłużenie odstępu QTc. W siedmiu badaniach klinicznych, u 9,7% pacjentów leczonych certynibem wystąpiły zdarzenia polegające na wydłużeniu odstępu QT (dowolnego stopnia), w tym zdarzenia stopnia 3. lub 4., które wystąpiły u 2,1% pacjentów. Zdarzenia te powodowały konieczność zmniejszenia dawki lub przerwania leczenia u 2,1% pacjentów i były przyczyną odstawienia leku u 0,2% pacjentów.

Leczenie certynibem nie jest zalecane u pacjentów z wrodzonym zespołem długiego QT lub u pacjentów przyjmujących produkty lecznicze, o których wiadomo, że wydłużają odstęp QTc (patrz punkt 4.4 i 4.5). Należy zachować szczególną ostrożność podając certynib pacjentom podlegającym zwiększonemu ryzyku wystąpienia częstoskurczu typu *torsade de pointes* podczas leczenia produktem leczniczym powodującym wydłużenie QTc.

Należy monitorować pacjentów w celu wykrycia wydłużenia odstępu QT i postępować zgodnie z zaleceniami podanymi w punkcie 4.2 i 4.4.

Bradykardia

We wszystkich siedmiu badaniach klinicznych zdarzenia dotyczące bradykardii i (lub) bradykardii zatokowej (wszystkie stopnia 1) (częstość akcji serca poniżej 60 bpm) były zgłaszane u 2,3% pacjentów. Te zdarzenia powodowały konieczność zmniejszenia dawki lub przerwania leczenia u 0,2% pacjentów. Żadne z tych zdarzeń nie doprowadziło do zakończenia leczenia certynibem. Należy dokonać starannej oceny jednoczesnego stosowania produktów leczniczych związanych z występowaniem bradykardii. U pacjentów z objawami bradykardii należy wdrożyć postępowanie zalecane w punkcie 4.2 i 4.4.

Śródmiąższowa choroba płuc/Zapalenie płuc

U pacjentów leczonych certynibem obserwowano ciężkie, zagrażające życiu lub śmiertelne przypadki śródmiąższowej choroby płuc (ang. interstitial lung disease, ILD)/zapalenia płuc. We wszystkich siedmiu badaniach klinicznych ILD/zapalenie płuc dowolnego stopnia zgłaszano u 2,1% pacjentów leczonych certynibem, a zdarzenia stopnia 3. lub 4. zgłaszano u 1,2% pacjentów. Zdarzenia te wymagały zmniejszenia dawki lub przerwania leczenia u 1,1% pacjentów i były przyczyną zakończenia stosowania leku u 0,9% pacjentów. Pacjenci z objawami płucnymi wskazującymi na ILD/zapalenie płuc powinni być monitorowani. Należy wykluczyć inne potencjalne przyczyny ILD/zapalenia płuc (patrz punkt 4.2 i 4.4).

Hiperglikemia

Hiperglikemię (wszystkich stopni) zgłaszano u 9,4% pacjentów leczonych certynibem w siedmiu badaniach klinicznych; zdarzenia stopnia 3. lub 4. zgłaszano u 5,4% pacjentów. Zdarzenia te powodowały konieczność zmniejszenia dawki lub przerwania leczenia u 1,4% pacjentów i były przyczyną zakończenia leczenia u 0,1% pacjentów. Ryzyko hiperglikemii było większe u pacjentów z cukrzycą i (lub) jednocześnie stosujących steroidy. Przed rozpoczęciem leczenia certynibem, a następnie okresowo, w zależności od wskazań klinicznych konieczne jest monitorowanie glikemii na czczo. Jeśli wystąpią wskazania, należy rozpocząć lub zoptymalizować podawanie leków hipoglikemizujących (patrz punkt 4.2 i 4.4).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Nie ma zgłoszeń o przypadkach przedawkowania u ludzi. We wszystkich przypadkach przedawkowania należy rozpocząć ogólne postępowanie wspomagające.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinazy chłoniaka anaplastycznego (ALK), kod ATC: L01ED02.

Mechanizm działania

Cerytynib jest doustnym, wysoce selektywnym i silnym inhibitorem ALK. Cerytynib hamuje autofosforylację ALK, fosforylację białek sygnałowych położonych niżej w kaskadzie sygnałowej, przebiegającą za pośrednictwem ALK oraz proliferację zależnych od ALK komórek rakowych zarówno *in vitro*, jak i *in vivo*.

Translokacja ALK determinuje ekspresję powstałych w jej wyniku białek fuzyjnych i w konsekwencji aberrację szlaku sygnałowego ALK w NDRP. W większości przypadków NDRP partnerem dla ALK w translokacji jest białko EML4; w jej wyniku powstaje białko fuzyjne EML4-ALK zawierające domenę kinazy proteinowej ALK połączoną z N-terminalną częścią EML4. Wykazano skuteczność cerytynibu przeciwko aktywności EML4-ALK w linii komórkowej NDRP (H2228), powodującą zahamowanie proliferacji komórek *in vitro* oraz regresję guzów w obcogatunkowych przeszczepach z komórek H2228 u myszy i szczurów.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Wcześniej nieleczony ALK-dodatni zaawansowany NDRP – randomizowane badanie III fazy A2301 (ASCEND-4)

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania cerytynibu w leczeniu pacjentów z zaawansowanym ALK-dodatnim NDRP, którzy wcześniej nie otrzymywali systemowego leczenia przeciwnowotworowego (w tym inhibitorem ALK) poza terapią neoadjuwantową lub adjuwantową wykazano w wieloośrodkowym, randomizowanym, otwartym badaniu III fazy A2301 o zasięgu globalnym.

Ogółem 376 pacjentów przydzielono losowo w proporcji 1:1 do grup badawczych (dobór warstwowy w zależności od stanu sprawności wg Światowej Organizacji Zdrowia (WHO), wcześniejszej chemioterapii adjuwantowej/neoadjuwantowej oraz obecności/braku przerzutu do mózgu w fazie przesiewowej) otrzymujących cerytynib (w dawce 750 mg na dobę, na czczo) lub chemioterapię (wybraną przez badacza - pemetreksed [w dawce 500 mg/m² pc.] w skojarzeniu z cisplatyną [w dawce 75 mg/m² pc.] lub karboplatiną [AUC 5-6], podawaną co 21 dni). Po zakończeniu 4 cykli chemioterapii (indukcja) pacjenci bez progresji choroby otrzymywali następnie pemetreksed (w dawce 500 mg/m² pc.) w ramach jednolekowego leczenia podtrzymującego co 21 dni. Grupa przyjmująca cerytynib liczyła stu osiemdziesięciu dziewięciu (189) pacjentów, a do grupy przyjmującej chemioterapię przydzielono losowo stu osiemdziesięciu siedmiu (187) pacjentów.

Mediana wieku wyniosła 54 lata (zakres 22 do 81 lat); 78,5% pacjentów było młodszych niż 65 lat. Łącznie 57,4% pacjentów stanowiły kobiety. Pięćdziesiąt trzy i siedem dziesiątych procent (53,7%) badanej populacji należało do rasy kaukaskiej, 42% do rasy żółtej, 1,6% do rasy czarnej, a 2,6% do innych ras. Większość pacjentów chorowała na gruczolakoraka (96,5%) i nigdy nie paliła tytoniu lub paliła go w przeszłości (92%). Stan sprawności w skali ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) wyniósł 0/1/2 u 37%/56,4%/6,4% pacjentów, a 32,2% pacjentów przed rozpoczęciem udziału w badaniu miało przerzut do mózgu. Pięćdziesiąt dziewięć i pięć dziesiątych procent (59,5%) pacjentów z przerzutem do mózgu przed rozpoczęciem udziału w badaniu nie otrzymywało wcześniej radioterapii w obrębie mózgu. Pacjenci z objawowymi przerzutami do OUN (ośrodkowego układu nerwowego), którzy byli niestabilni neurologicznie lub wymagali coraz większych dawek steroidów w okresie 2 tygodni poprzedzających fazę przesiewu w celu opanowania objawów ze strony OUN byli wykluczeni z badania.

Pacjenci mogli kontynuować przydzielone leczenie poza początkową progresję w przypadku utrzymywania się korzyści klinicznych w ocenie badacza. Pacjenci losowo przydzieleni do grupy leczonej chemioterapią mogli przejść do grupy przyjmującej certynib po stwierdzeniu progresji choroby przez zaślepioną niezależną komisję (ang. BIRC, Blinded Independent Review Committee) na podstawie kryteriów RECIST. Stu pięciu (105) pacjentów spośród 145 (72,4%), u których przerwano leczenie w grupie chemioterapii, przyjmowało następnie inhibitor ALK jako pierwsze leczenie przeciwnowotworowe. W tej grupie pacjentów, 81 przyjmowało certynib.

Mediana czasu trwania obserwacji wyniosła 19,7 miesiąca (od randomizacji do daty zakończenia zbierania danych) w analizie pierwotnej.

W badaniu osiągnięto pierwszorzędowy cel, wykazując statystycznie istotną poprawę przeżycia bez progresji choroby (PFS) wg BIRC (patrz Tabela 3 i Rycina 1). Korzystny wpływ certynibu na PFS był zgodny z oceną badacza oraz spójny w ramach różnych podgrup, m.in. ze względu na wiek, płeć, rasę, palenie tytoniu, stopień sprawności w skali ECOG i obciążenie chorobą.

W trakcie analizy pierwotnej, dane dotyczące przeżycia całkowitego (OS) nie były gotowe, ponieważ obejmowały 107 zgonów, co stanowiło około 42,3% zdarzeń wymaganych do przeprowadzenia ostatecznej analizy OS.

Dane dotyczące skuteczności w badaniu A2301 podsumowano w Tabeli 3, a na Rycinach 1 i 2 przedstawiono krzywe Kaplana-Meiera odpowiednio dla PFS i OS.

Tabela 3 ASCEND-4 (Badanie A2301) - Wyniki dotyczące skuteczności u pacjentów z nieleczonym wcześniej ALK-dodatnim zaawansowanym NDRP (analiza pierwotna)

	Certynib (n=189)	Chemioterapia (n=187)
Przeżycie bez progresji choroby (wg BIRC)		
Liczba zdarzeń, n (%)	89 (47,1)	113 (60,4)
Mediana, miesiące ^d (95% CI)	16,6 (12,6; 27,2)	8,1 (5,8; 11,1)
HR (95% CI) ^a	0,55 (0,42; 0,73)	
Wartość p ^b	<0,001	
Przeżycie całkowite ^c		
Liczba zdarzeń, n (%)	48 (25,4)	59 (31,6)
Mediana, miesiące ^d (95% CI)	NE (29,3; NE)	26,2 (22,8; NE)
Odsetek OS po 24 miesiącach ^d , % (95% CI)	70,6 (62,2; 77,5)	58,2 (47,6; 67,5)
HR (95% CI) ^a	0,73 (0,50; 1,08)	
Wartość p ^b	0,056	
Odpowiedź guza (wg BIRC)		
Całkowity wskaźnik odpowiedzi (95% CI)	72,5% (65,5; 78,7)	26,7% (20,5; 33,7)
Czas trwania odpowiedzi (wg BIRC)		
Liczba pacjentów z odpowiedzią	137	50
Mediana, miesiące ^d (95% CI)	23,9 (16,6; NE)	11,1 (7,8; 16,4)
Odsetek braku zdarzeń po 18 miesiącach ^d , % (95% CI)	59 (49,3; 67,4)	30,4 (14,1; 48,6)

HR=wsółczynnik ryzyka; CI=przedział ufności; BIRC=zaślepiąa niezależna komisja;
NE=niemożliwe do oszacowania

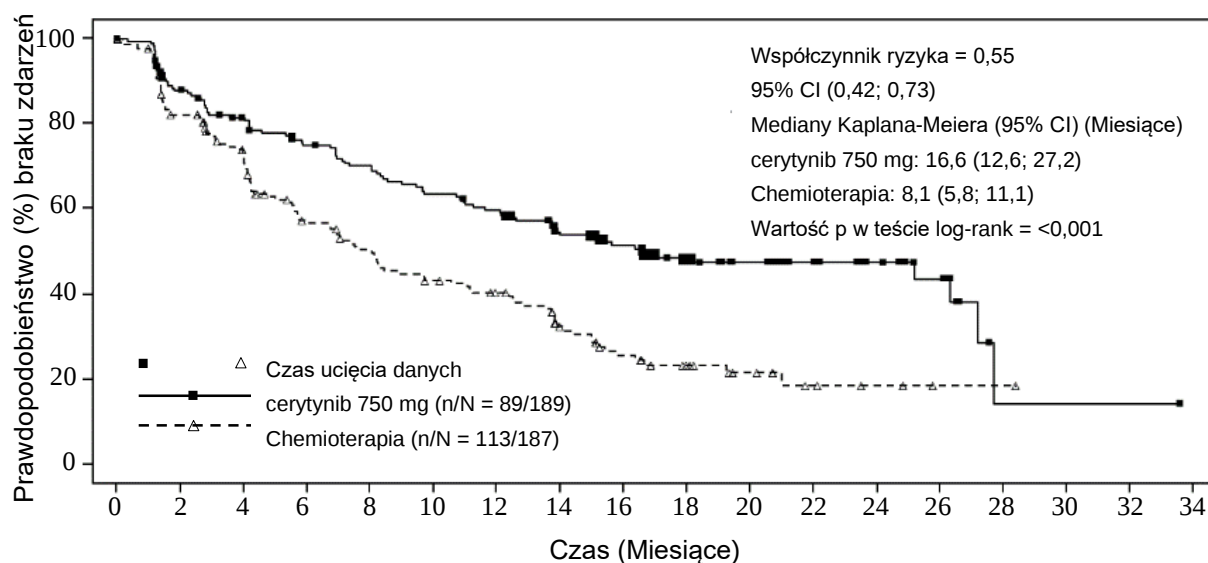
^a Na podstawie modeli proporcjonalnego hazardu Coxa ze stratyfikacją.

^b Na podstawie logarytmicznego testu rang ze stratyfikacją.

^c W analizie OS nie uwzględniono wpływu zmiany grup.

^d Oszacowane przy użyciu metody Kaplana-Meiera.

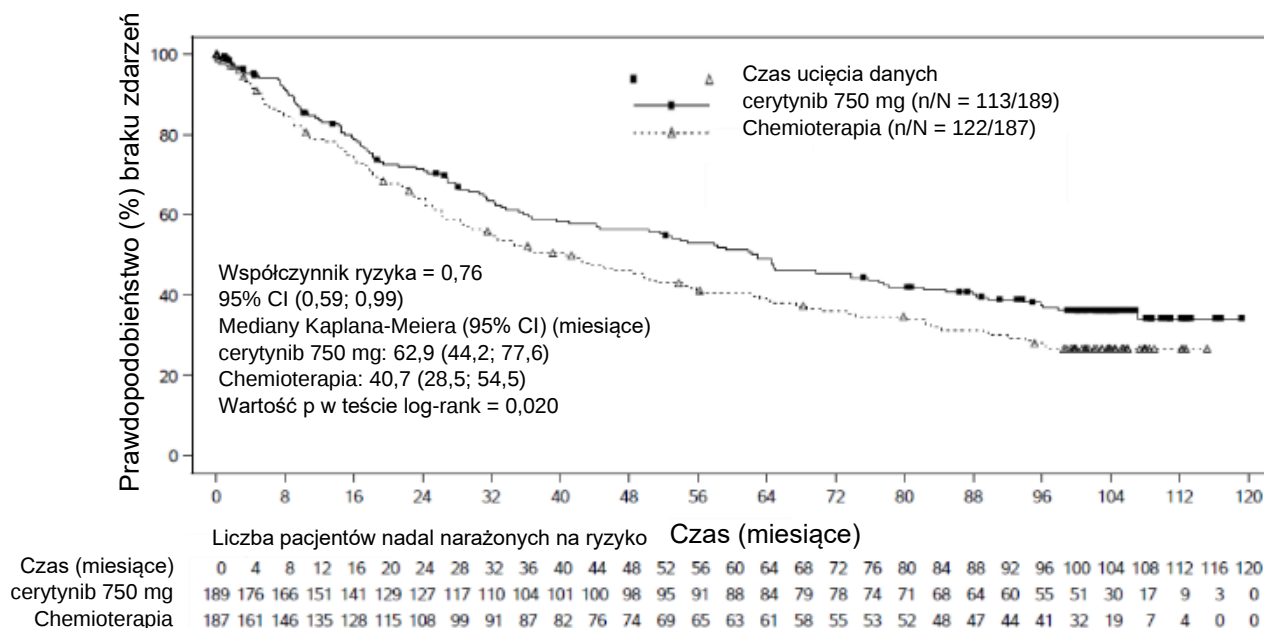
Rycina 1 ASCEND-4 (Badanie A2301) – Krzywe Kaplana-Meiera dla przeżycia bez progresji choroby wg BIRC (analiza pierwotna)



	Liczba pacjentów nadal narażonych na ryzyko																	
Czas (Miesiące)	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34
certynib 750 mg	189	155	139	125	116	105	98	76	59	43	32	23	16	11	1	1	1	0
Chemioterapia	187	136	114	82	71	60	53	35	24	16	11	5	3	1	1	0	0	0

W analizie końcowej OS, w grupie leczonej certynibem zmarło 113 (59,8%) pacjentów, a w grupie otrzymującej chemioterapię zmarło 122 (65,2%) pacjentów. Mediana OS wyniosła 62,9 miesiąca (95% CI: 44,2; 77,6) oraz 40,7 miesiąca (95% CI: 28,5; 54,5) odpowiednio w grupie przyjmującej certynib i w grupie stosującej chemioterapię. Stwierdzono statystycznie istotne zmniejszenie ryzyka zgonu o 24% w grupie przyjmującej certynib w porównaniu z grupą przyjmującą chemioterapię (HR 0,76; 95% CI: 0,59; 0,99; p=0,020). Odnotowano duży odsetek przypadków zmiany leczenia pomiędzy grupami, w tym 61,5% pacjentów z grupy stosującej chemioterapię przeszło do grupy otrzymującej certynib. Ponadto, pacjenci z obu grup otrzymali kolejne linie leczenia przeciwnowotworowego, w tym inne inhibitory ALK, co miało wpływ na wynik OS.

Rycina 2 ASCEND-4 (Badanie A2301) - wykres Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego wg grupy badawczej (analiza końcowa OS)



W badaniu A2301 u 44 pacjentów z mierzalnym przerzutem do mózgu przed rozpoczęciem udziału w badaniu i przynajmniej jedną oceną radiologiczną po rozpoczęciu udziału w badaniu (22 pacjentów z grupy przyjmującej certynib i 22 pacjentów z grupy przyjmującej chemioterapię) przeprowadzono ocenę odpowiedzi w obrębie czaszki przez neuroradiologów z BIRC na podstawie zmodyfikowanych kryteriów RECIST 1.1 (tj. do 5 zmian w mózgu). Całkowity wskaźnik odpowiedzi w obrębie czaszki (OIRR) był wyższy w grupie stosującej certynib (72,7%; 95% CI: 49,8; 89,3) w porównaniu z grupą stosującą chemioterapię (27,3%; 95% CI: 10,7; 50,2).

Mediana PFS w ocenie BIRC według kryteriów RECIST 1.1 była dłuższa w przypadku grupy stosującej certynib niż w grupie chemioterapii w obu podgrupach pacjentów z przerzutami do mózgu i bez przerzutów do mózgu. Mediana PFS u pacjentów z przerzutami do mózgu wyniosła 10,7 miesiąca (95% CI: 8,1; 16,4) w porównaniu z 6,7 miesiąca (95% CI: 4,1; 10,6) odpowiednio w grupach certynibu i chemioterapii, przy HR 0,70 (95% CI: 0,44; 1,12). Mediana PFS u pacjentów bez przerzutów do mózgu wyniosła 26,3 miesiąca (95% CI: 15,4; 27,7) w porównaniu z 8,3 miesiąca (95% CI: 6,0; 13,7) odpowiednio w grupie certynibu i chemioterapii, przy HR 0,48 (95% CI: 0,33; 0,69).

Wcześniej leczony ALK-dodatni zaawansowany NDRP – randomizowane badanie III fazy A2303 (ASCEND-5)

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania certynibu w leczeniu pacjentów z ALK-dodatnim zaawansowanym NDRP, którzy wcześniej otrzymali leczenie kryzotynibem wykazano w wieloośrodkowym, randomizowanym, otwartym badaniu III fazy A2303 o zasięgu globalnym.

Analizą objęto łącznie 231 pacjentów z zaawansowanym ALK-dodatnim NDRP leczonych wcześniej kryzotynibem i chemioterapią (jeden lub dwa schematy, w tym terapia dwulekowa oparta na pochodnych platyny). Stu piętnastu (115) pacjentów przydzielono losowo do grupy przyjmującej certynib, a stu szesnastu (116) pacjentów przydzielono losowo do grupy przyjmującej chemioterapię (pemetreksed lub docetaksel). Siedemdziesięciu trzem (73) pacjentom podawano docetaksel, a 40 pacjentom podawano pemetreksed. W grupie przyjmującej certynib 115 pacjentów leczono dawką 750 mg przyjmowaną raz na dobę na czczo. Mediana wieku wyniosła 54 lata (zakres: 28 do 84 lat); 77,1% pacjentów było w wieku poniżej 65 lat. Łącznie 55,8% pacjentów stanowiły kobiety. Sześćdziesiąt cztery i pięć dziesiątych procent (64,5%) badanej populacji należało do rasy kaukaskiej, 29,4% do rasy żółtej, 0,4% do rasy czarnej, a 2,6% do innych ras. Większość pacjentów chorowała na gruczolakoraka (97,0%) i nigdy nie paliła tytoniu lub paliła go w przeszłości (96,1%). Stan sprawności w skali ECOG wyniósł 0/1/2 odpowiednio u 46,3%/47,6%/6,1% pacjentów, a u 58,0% pacjentów obecny był przerzut do mózgu przed rozpoczęciem udziału w badaniu. Wszyscy pacjenci przeszli wcześniej leczenie kryzotynibem. Poza jednym pacjentem, wszyscy pozostali zostali wcześniej poddani chemioterapii (w tym terapii dwulekowej opartej na pochodnych platyny) z powodu choroby zaawansowanej; u 11,3% pacjentów w grupie leczonej certynibem i 12,1% pacjentów w grupie poddanej chemioterapii zastosowano wcześniej dwa schematy chemioterapii z powodu choroby zaawansowanej.

Pacjenci mogli kontynuować przydzielone leczenie po początkowej progresji choroby w przypadku utrzymywania się korzyści klinicznych w ocenie badacza. Pacjenci losowo przydzieleni do grupy chemioterapii mogli przejść do grupy przyjmującej certynib po stwierdzeniu progresji choroby potwierdzonej przez BIRC na podstawie kryteriów RECIST.

Mediana czasu trwania obserwacji wyniosła 16,5 miesiąca (od randomizacji do zakończenia zbierania danych) w analizie pierwotnej.

W badaniu osiągnięto pierwszorzędowy cel wykazując statystycznie istotną poprawę PFS wg BIRC przy szacowanej 51% redukcji ryzyka w grupie przyjmującej certynib w porównaniu z grupą stosującą chemioterapię (patrz Tabela 4 i Rycina 3). Korzystny wpływ certynibu na PFS był spójny w różnych podgrupach, m.in. ze względu na wiek, płeć, rasę, palenie tytoniu, stan sprawności w skali ECOG i obecność przerzutów do mózgu lub wcześniejszą odpowiedź na leczenie kryzotynibem. Korzystny wpływ na PFS został dalej potwierdzony w ocenie lokalnego badacza oraz analizach całkowitego wskaźnika odpowiedzi (ORR) i wskaźnika kontroli choroby (DCR).

W analizie pierwotnej dane dotyczące OS nie były gotowe przy 48 (41,7%) zdarzeniach w grupie stosującej certynib i 50 (43,1%) zdarzeniach w grupie leczonej chemioterapią, co odpowiadało około 50% zdarzeń wymaganych do ostatecznej analizy OS. Ponadto, u 81 pacjentów (69,8%) z grupy leczonej chemioterapią stosowano później certynib jako pierwsze leczenie przeciwnowotworowe po zakończeniu udziału w badaniu.

Dane dotyczące skuteczności uzyskane w badaniu A2303 podsumowano w Tabeli 4, a na Rycinach 3 i 4 przedstawiono krzywe Kaplana-Meiera odpowiednio dla PFS i OS.

Tabela 4 ASCEND-5 (badanie A2303) – Wyniki dotyczące skuteczności u pacjentów z wcześniej leczonym ALK-dodatnim przerzutującym/zaawansowanym NDRP (analiza pierwotna)

	Cerytynib (n=115)	Chemioterapia (n=116)
Czas trwania okresu obserwacji		16,5
Mediana (miesiące) (min – maks)		(2,8 – 30,9)
Przeżycie bez progresji choroby (wg BIRC)		
Liczba zdarzeń, n (%)	83 (72,2%)	89 (76,7%)
Mediana, miesiące (95% CI)	5,4 (4,1; 6,9)	1,6 (1,4; 2,8)
HR (95% CI) ^a		0,49 (0,36; 0,67)
Wartość p ^b		<0,001
Przeżycie całkowite ^c		
Liczba zdarzeń, n (%)	48 (41,7%)	50 (43,1%)
Mediana, miesiące (95% CI)	18,1 (13,4; 23,9)	20,1 (11,9; 25,1)
HR (95% CI) ^a		1 (0,67; 1,49)
Wartość p ^b		0,496
Odpowiedzi guza (wg BIRC)		
Odsetek obiektywnych odpowiedzi (95% CI)	39,1% (30,2; 48,7)	6,9% (3; 13,1)
Czas trwania odpowiedzi		
Liczba pacjentów z odpowiedzią	45	8
Mediana, miesiące ^d (95% CI)	6,9 (5,4; 8,9)	8,3 (3,5; NE)
Szacowane prawdopodobieństwo braku zdarzeń po 9 miesiącach ^d (95% CI)	31,5% (16,7%; 47,3%)	45,7% (6,9%; 79,5%)

HR=współczynnik ryzyka; CI=przedział ufności; BIRC=zaślepienia niezależna komisja;
NE=niemożliwe do oszacowania

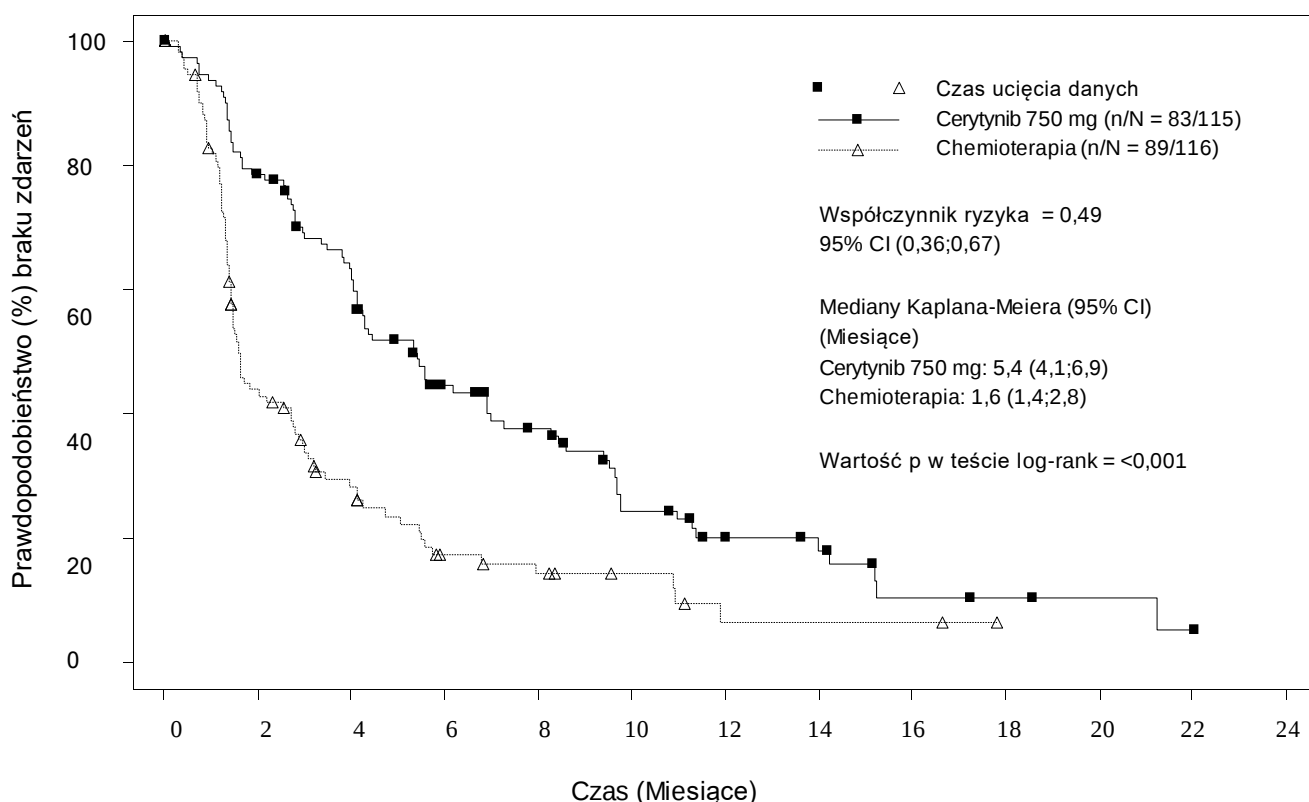
^a Na podstawie modeli proporcjonalnego hazardu Coxa ze stratyfikacją.

^b Na podstawie logarytmicznego testu rang ze stratyfikacją.

^c W analizie OS nie uwzględniono potencjalnie mylącego wpływu zmiany grup.

^d Oszacowane przy użyciu metody Kaplana-Meiera.

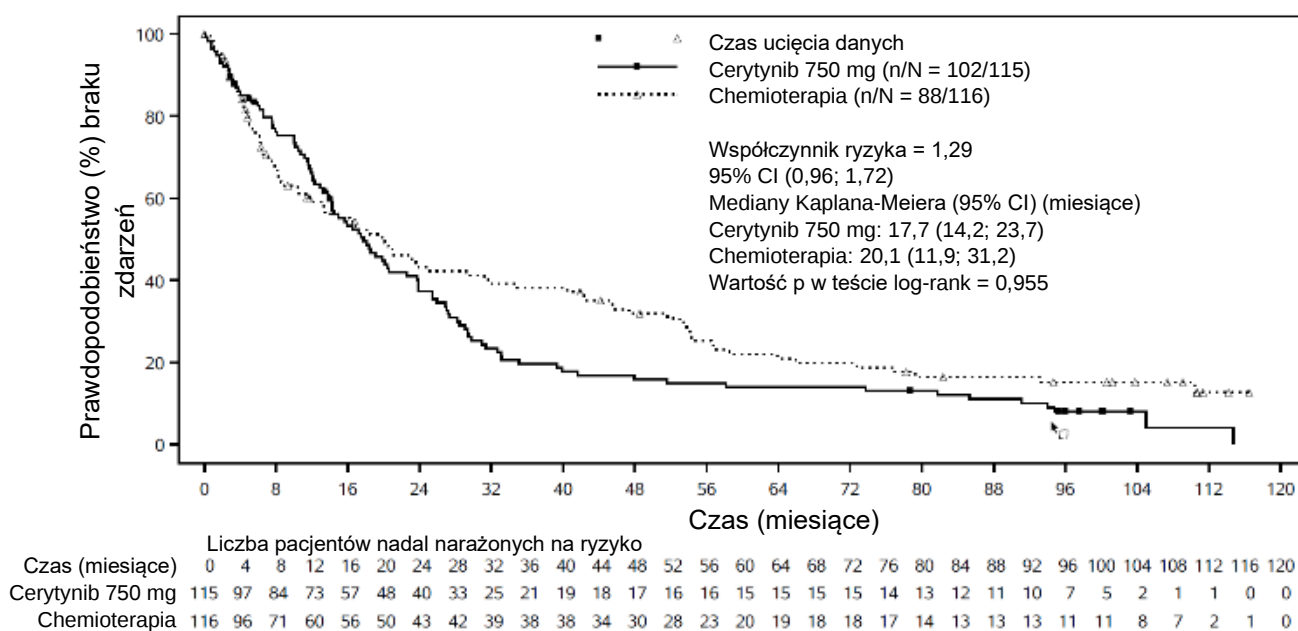
Rycina 3 ASCEND-5 (badanie A2303) – Wykres Kaplana-Meiera dla przeżycia bez progresji choroby na podstawie oceny BIRC (analiza pierwotna)



	Liczba pacjentów nadal narażonych na ryzyko												
Czas (Miesiące)	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24
Certynib 750 mg	115	87	68	40	31	18	12	9	4	3	2	1	0
Chemioterapia	116	45	26	12	9	6	2	2	2	0	0	0	0

W analizie końcowej OS, przy medianie czasu obserwacji wynoszącej 110 miesięcy, w grupie leczonej certynibem zmarło 102 (88,7%) pacjentów, a w grupie otrzymującej chemioterapię zmarło 88 (75,9%) pacjentów. Mediana OS wyniosła 17,7 miesiąca (95% CI: 14,2; 23,7) oraz 20,1 miesiąca (95% CI: 11,9; 31,2) odpowiednio w grupie otrzymującej certynib i w grupie stosującej chemioterapię. Nie stwierdzono statystycznie istotnej różnicy w OS pomiędzy dwiema grupami terapeutycznymi (HR 1,29; 95% CI: 0,96; 1,72; $p=0,955$). Odnotowano duży odsetek przypadków wczesnej zmiany leczenia pomiędzy grupami, w tym 88 (76%) pacjentów z grupy stosującej chemioterapię przeszło do grupy otrzymującej certynib. Ponadto, pacjenci z obu grup otrzymali kolejne linie leczenia przeciwnowotworowego, w tym inne inhibitory ALK. Ogólnie rzecz biorąc zmiana grupy terapeutycznej i zastosowanie kolejnych linii terapii były głównym czynnikiem zakłócającym, który mógł zatrzeć potencjalną różnicę w OS pomiędzy grupami terapeutycznymi.

Rycina 4 ASCEND-5 (badanie A2303) – Wykres Kaplana-Meiera przeżycia całkowitego według grup badawczych (analiza końcowa OS)



W badaniu A2303 u 133 pacjentów z przerzutem do mózgu przed rozpoczęciem udziału w badaniu (66 pacjentów z grupy przyjmującej cerytynib i 67 pacjentów z grupy leczonej chemioterapią) przeprowadzono ocenę odpowiedzi w obrębie czaszki przez neuroradiologów z BIRC na podstawie zmodyfikowanych kryteriów RECIST 1.1 (tj. do 5 zmian w mózgu). Wśród pacjentów z mierzalnymi przerzutami do mózgu w badaniu początkowym i przynajmniej jednym po rozpoczęciu udziału w badaniu, OIRR był wyższy w grupie cerytynibu (35,3%; 95% CI: 14,2; 61,7) w porównaniu z grupą chemioterapii (5%; 95% CI: 0,1; 24,9). Mediana PFS w ocenie BIRC według kryteriów RECIST 1.1 była dłuższa w grupie stosującej cerytynib w porównaniu z chemioterapią w obu podgrupach pacjentów z przerzutami do mózgu i bez przerzutów do mózgu. Mediana PFS u pacjentów z przerzutami do mózgu wyniosła 4,4 miesiąca (95% CI: 3,4; 6,2) w porównaniu z 1,5 miesiąca (95% CI: 1,3; 1,8) w grupie stosującej odpowiednio cerytynib i chemioterapię przy HR 0,54 (95% CI: 0,36; 0,80). Mediana PFS u pacjentów bez przerzutów do mózgu wyniosła 8,3 miesiąca (95% CI: 4,1; 14) w porównaniu z 2,8 miesiąca (95% CI: 1,4; 4,1) w grupie stosującej odpowiednio cerytynib i chemioterapię przy HR 0,41 (95% CI: 0,24; 0,69).

Badanie A2112 (ASCEND-8) nad ustaleniem optymalnej dawki leku

Skuteczność cerytynibu podawanego w dawce 450 mg z pożywieniem oceniano w wieloośrodkowym, otwartym badaniu nad ustaleniem optymalnej dawki leku, A2112 (ASCEND-8). Łącznie 147 wcześniej nieleczonych pacjentów z ALK-dodatnim miejscowo zaawansowanym lub rozsiałym NDRP zostało losowo przydzielonych do grupy otrzymującej cerytynib w dawce 450 mg raz na dobę z pożywieniem (n=73) lub cerytynib w dawce 750 mg raz na dobę na czczo (n=74). Kluczowym drugorzędowym punktem końcowym oceny skuteczności był ORR według kryteriów RECIST 1.1, oceniany przez BIRC.

Charakterystyka populacji wcześniej nieleczonych pacjentów z ALK-dodatnim miejscowo zaawansowanym lub rozsiałym NDRP w dwóch grupach badanych, grupie dawki 450 mg przyjmowanej z pożywieniem (N=73) i grupie dawki 750 mg przyjmowanej na czczo (N=74) obejmowała odpowiednio: średnią wieku 54,3 i 51,3 lata, wiek poniżej 65 lat (78,1% i 83,8), płeć żeńską (56,2% i 47,3%), rasę białą (49,3% i 54,1%), rasę żółtą (39,7% i 35,1%), brak palenia w wywiadzie lub palenie w przeszłości (90,4% i 95,9%), stan sprawności wg WHO 0 lub 1 (91,7% i 91,9%), występowanie gruczolakoraka (98,6% i 93,2%) i obecność przerzutów do mózgu (32,9% i 28,4%).

Wyniki dotyczące skuteczności uzyskane w badaniu ASCEND-8 zostały podsumowane w Tabeli 5 poniżej.

Tabela 5 ASCEND-8 (badanie A2112) – Wyniki dotyczące skuteczności u pacjentów z wcześniej nieleczonym, ALK-dodatnim miejscowo zaawansowanym lub rozsiałym NDRP wg BIRC

Parametr skuteczności	Cerytynib 450 mg z pożywieniem (n=73)	Cerytynib 750 mg na czczo (n=74)
Całkowity wskaźnik odpowiedzi (ORR: CR+PR), n (%) (95% CI) ^a	57 (78,1) (66,9; 86,9)	56 (75,7) (64,3; 84,9)
CI: przedział ufności Odpowiedź całkowita (CR), odpowiedź częściowa (PR) potwierdzona w powtórnych ocenach wykonywanych po nie mniej niż 4 tygodniach od pierwszego spełnienia kryteriów odpowiedzi Całkowity wskaźnik odpowiedzi był określany na podstawie oceny BIRC według kryteriów RECIST 1.1 ^a Dokładny 95% przedział ufności z rozkładu dwumianowego		

Badania z jedną grupą leczenia X2101 i A2201

Stosowanie cerytynibu w leczeniu pacjentów z ALK-dodatnim NDRP, wcześniej leczonych inhibitorem ALK było badane w dwóch wieloośrodkowych, otwartych badaniach I/II fazy o zasięgu globalnym, z jedną grupą leczenia (badanie X2101 i badanie A2201).

W badaniu X2101 ogółem 246 pacjentów z ALK-dodatnim NDRP otrzymywało cerytynib w dawce 750 mg podawanej raz na dobę na czczo: 163 z nich stosowało wcześniej leczenie inhibitorem ALK, a 83 pacjentów nie otrzymywało wcześniej takiego leczenia. W grupie 163 pacjentów z ALK-dodatnim NDRP, którzy byli wcześniej leczeni inhibitorem ALK, mediana wieku wyniosła 52 lata (zakres: 24-80 lat); 86,5% było w wieku poniżej 65 lat, a 54% stanowiły kobiety. Większość pacjentów było rasy białej (66,3%) lub żółtej (28,8%). U 93,3% pacjentów występował gruczolakorak i w 96,9% były to albo osoby nigdy niepalące, albo osoby palące w przeszłości. Wszyscy pacjenci byli leczeni przynajmniej jednym schematem leczenia przed włączeniem do badania, a 84,0% otrzymywało dwa lub więcej schematów leczenia.

W badaniu A2201 uczestniczyło 140 pacjentów, których wcześniej leczono 1-3 schematami chemioterapii cytotoksycznej, a następnie kryzotynibem i doszło u nich do progresji choroby podczas leczenia kryzotynibem. Mediana wieku wyniosła 51 lat (zakres: 29-80 lat); 87,1% pacjentów było w wieku poniżej 65 lat, a 50% stanowiły kobiety. Większość pacjentów była rasy białej (60,0%) lub żółtej (37,9%). U 92,1% pacjentów występował gruczolakorak.

Tabela 6 zawiera zestawienie danych dotyczących skuteczności dla obydwóch badań. Ostateczne dane dotyczące przeżycia całkowitego (OS) są przedstawione dla badania A2201. Dane dotyczące przeżycia całkowitego (OS) nie były jeszcze ostateczne w czasie analiz w badaniu X2101.

Tabela 6 ALK-dodatni NDRP - przegląd danych dotyczących skuteczności w Badaniach X2101 i A2201

	Badanie X2101 certynib 750 mg n=163	Badanie A2201 certynib 750 mg n=140
Czas trwania obserwacji	10,2	14,1
Mediana (miesiące) (min. – maks.)	(0,1 – 24,1)	(0,1 – 35,5)
Całkowity wskaźnik odpowiedzi (ORR)		
Badacz (95% CI)	56,4% (48,5; 64,2)	40,7% (32,5; 49,3)
BIRC (95% CI)	46,0% (38,2; 54,0)	35,7% (27,8; 44,2)
Czas trwania odpowiedzi (DOR)*		
Badacz (miesiące 95% CI)	8,3 (6,8; 9,7)	10,6 (7,4; 14,7)
BIRC (miesiące, 95% CI)	8,8 (6,0; 13,1)	12,9 (9,3; 18,4)
Przeżycie bez progresji choroby (PFS)		
Badacz (miesiące, 95% CI)	6,9 (5,6; 8,7)	5,8 (5,4; 7,6)
BIRC (miesiące, 95% CI)	7,0 (5,7; 8,7)	7,4 (5,6; 10,9)
Przeżycie całkowite (OS) (miesiące, 95% CI)	16,7 (14,8; NE)	15,6 (13,6; 24,2)
NE = niemożliwy do oszacowania		
Badanie X2101: Odpowiedź oceniana wg kryteriów RECIST 1.0		
Badania A2201: Odpowiedź oceniana wg kryteriów RECIST 1.1		
*Obejmuje tylko pacjentów z potwierdzoną CR, PR		

W badaniach X2101 i A2201, przerzuty do mózgu obserwowano odpowiednio u 60,1%, i 71,4% pacjentów. Wartości ORR, DOR oraz PFS (po ocenie zaślepionej niezależnej komisji (BIRC)) u pacjentów z przerzutami do mózgu na początku badania były zgodne z wartościami zgłaszanymi dla populacji całkowitej w tych badaniach.

Rozpoznanie histologiczne inne niż gruczolakorak

Dostępne informacje dotyczące pacjentów z ALK-dodatnim NDRP i rozpoznaniem histologicznym innym niż gruczolakorak są ograniczone.

Osoby w podeszłym wieku

Dostępne są ograniczone dane dotyczące skuteczności u pacjentów w podeszłym wieku. Nie ma danych dotyczących skuteczności u pacjentów w wieku powyżej 85 lat.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań certynibu we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w raku płuc (raku drobnokomórkowym i niedrobnokomórkowym) (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Maksymalne stężenie cerytynibu w osoczu ($C_{\max}$) jest osiągane po około 4 do 6 godzinach od doustnego jednorazowego podania leku pacjentom. Na podstawie odsetka metabolitów w kale oszacowano, że wchłanianie po podaniu doustnym wynosi $\geq 25\%$. Bezwzględna biodostępność cerytynibu nie została określona.

Ekspozycja ogólnoustrojowa cerytynibu wzrastała, gdy lek jest podawany z pożywieniem. Wartości AUC_{inf} cerytynibu były o około 58% i 73% większe (wartości $C_{\max}$ były o około 43% i 41% większe) u osób zdrowych, gdy pojedynczą dawkę 500 mg cerytynibu podawano odpowiednio z posiłkiem niskotłuszczowym (zawierającym około 330 kalorii i 9 gramów tłuszczu) i wysokotłuszczowym (zawierającym około 1000 kalorii i 58 gramów tłuszczu).

W badaniu A2112 (ASCEND-8) nad ustaleniem optymalnego dawkowania u pacjentów, porównującym cerytynib w dawce 450 mg lub 600 mg na dobę przyjmowanej z pożywieniem (około 100 do 500 kalorii i 1,5 do 15 gramów tłuszczu) z dawką 750 mg na dobę przyjmowaną na czczo (dawka i przyjmowanie cerytynibu z pożywieniem lub na czczo ustalone początkowo), nie obserwowano klinicznie znaczącej różnicy w ogólnoustrojowej ekspozycji cerytynibu w stanie stacjonarnym w grupie dawki 450 mg przyjmowanej z pożywieniem ($n=36$) i grupie dawki 750 mg przyjmowanej na czczo ($n=31$), stwierdzając jedynie niewielkie zwiększenie AUC w stanie stacjonarnym (90% CI) o 4% (-13%, 24%) i $C_{\max}$ (90% CI) o 3% (-14%, 22%). Natomiast AUC w stanie stacjonarnym (90% CI) i $C_{\max}$ (90% CI) dla grupy dawki 600 mg przyjmowanej z pożywieniem ($n=30$) wzrosły odpowiednio o 24% (3%, 49%) i 25% (4%, 49%) w porównaniu z grupą dawki 750 mg przyjmowanej na czczo. Maksymalna zalecana dawka cerytynibu wynosi 450 mg przyjmowana doustnie raz na dobę z pożywieniem (patrz punkt 4.2).

Po pojedynczym doustnym podaniu cerytynibu pacjentom ekspozycja na cerytynib w osoczu, wyrażona wartościami $C_{\max}$ i AUC_{last} , wzrastała proporcjonalnie do dawki w zakresie dawek od 50 do 750 mg podawanych na czczo. W przeciwieństwie do danych po zastosowaniu pojedynczej dawki leku, jego stężenia przed podaniem dawki ($C_{\min}$) po wielokrotnym codziennym stosowaniu wydawały się wzrastać w większym stopniu niż proporcjonalnie do dawki.

Dystrybucja

Wiązanie cerytynibu z białkami osocza ludzkiego *in vitro* wynosi około 97% i jest niezależne od stężenia, w zakresie stężeń od 50 ng/ml do 10 000 ng/ml. Cerytynib wykazuje także niewielką preferencyjność dystrybucji do krwinek czerwonych w porównaniu z osoczem, przy średnim stosunku stężenia we krwi do stężenia w osoczu *in vitro* wynoszącym 1,35. Badania *in vitro* sugerują, że cerytynib jest substratem glikoproteiny P (P-gp), ale nie jest nim dla białka oporności raka piersi (BCRP) lub białka multioporności 2 (MRP2). Ustalono, że wykrywalna bierna przenikalność cerytynibu *in vitro* była mała.

U szczurów cerytynib przenika przez nieuszkodzoną barierę krew-mózg, a stosunek ekspozycji mózgu do ekspozycji krwi (AUC_{inf}) wynosi około 15%. Nie ma danych dotyczących stosunku ekspozycji mózgu do ekspozycji krwi u ludzi.

Metabolizm

Badania *in vitro* wykazały, że CYP3A był głównym enzymem odpowiedzialnym za klirens metaboliczny certynibu.

Po pojedynczym doustnym podaniu certynibu znakowanego radioaktywnie w dawce 750 mg na czczo, certynib był głównym składnikiem krążącym w osoczu krwi człowieka. Łącznie stwierdzono 11 metabolitów krążących w osoczu w małych stężeniach, a średni udział każdego z nich w AUC radioaktywności wynosił $\leq 2,3\%$. Główne szlaki przemian metabolicznych zidentyfikowane u osób zdrowych obejmowały monooksygenację, O-dealkilację i N-formylację. Do szlaków wtórnej biotransformacji z udziałem produktów pierwotnych przemian metabolicznych należała glukuronidacja i dehydrogenacja. Obserwowano również przyłączanie grupy tiolowej do O-dealkilowanego certynibu.

Eliminacja

Po podaniu na czczo pojedynczych doustnych dawek certynibu średnia geometryczna pozornego okresu półtrwania w osoczu w końcowej fazie eliminacji ($T_{1/2}$) certynibu wahała się od 31 do 41 godzin u pacjentów przyjmujących dawki z zakresu 400 do 750 mg. Podczas codziennego doustnego podawania certynibu stan stacjonarny osiągany jest po około 15 dobach i następnie pozostaje stabilny, przy średniej geometrycznej wskaźnika kumulacji wynoszącej 6,2 po 3 tygodniach codziennego podawania. Średnia geometryczna pozornego klirensu (CL/F) certynibu była mniejsza w stanie stacjonarnym (33,2 litry/godzinę) po codziennym doustnym przyjmowaniu dawki 750 mg niż po przyjęciu pojedynczej dawki doustnej 750 mg (88,5 litrów/godzinę), co sugeruje, że certynib wykazuje farmakokinetykę nieliniową w miarę upływu czasu.

Certynib i jego metabolity są wydalone głównie z kałem. Średnio 68% doustnej dawki certynibu było obecne w kale w postaci niezmienionej. Zaledwie 1,3% podanej dawki doustnej było odzyskiwane z moczu.

Szczególne populacje pacjentów

Zaburzenia czynności wątroby

Wpływ zaburzeń czynności wątroby na farmakokinetykę pojedynczej dawki certynibu (750 mg na czczo) oceniano u pacjentów z łagodnymi (stopnia A w skali Child-Pugh; $n = 8$), umiarkowanymi (stopnia B w skali Child-Pugh; $n = 7$) lub ciężkimi (stopnia C w skali Child-Pugh; $n = 7$) zaburzeniami czynności wątroby oraz u 8 osób zdrowych z prawidłową czynnością wątroby. Średnia geometryczna AUC_{inf} (niezwiązane AUC_{inf}) certynibu zwiększyła się o 18% (35%) i 2% (22%) odpowiednio u pacjentów z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby w porównaniu z osobami z prawidłową czynnością wątroby.

Średnia geometryczna AUC_{inf} (niezwiązane AUC_{inf}) certynibu zwiększyła się o 66% (108%) u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby w porównaniu z osobami z prawidłową czynnością wątroby (patrz punkt 4.2). Nie przeprowadzono specjalnego badania farmakokinetyki w stanie stacjonarnym z udziałem pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

Zaburzenia czynności nerek

Nie przeprowadzono specjalnego badania farmakokinetyki z udziałem pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Jednak dostępne dane wskazują, że wydalenie certynibu przez nerki jest znikome (1,3% pojedynczej dawki podanej doustnie).

Analiza farmakokinetyki populacyjnej u 345 pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 60 do <90 ml/min), 82 pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 30 do <60 ml/min) i 546 pacjentów z prawidłową czynnością nerek (≥ 90 ml/min) wykazała, że ekspozycja na certynib była podobna u pacjentów z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek, jak u pacjentów z prawidłową czynnością nerek, sugerując brak konieczności dostosowywania dawki leku u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek w stopniu łagodnym do umiarkowanego. W badaniach klinicznych z certynibem nie uczestniczyli pacjenci z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min) (patrz punkt 4.2).

Wpływ wieku, płci i rasy

Analizy farmakokinetyki populacyjnej wykazały, że wiek, płeć i rasa pacjentów nie mają klinicznie istotnego wpływu na ekspozycję na certynib.

Elektrofizjologia serca

Ryzyko wydłużenia odstępu QT pod wpływem certynibu oceniano w siedmiu badaniach klinicznych z certynibem. Wykonywano seryjne zapisy EKG po podaniu pojedynczej dawki leku oraz w stanie stacjonarnym, aby ocenić wpływ certynibu na odstęp QT u 925 pacjentów leczonych certynibem w dawce 750 mg podawanej raz na dobę na czczo. Analiza kategorialna wartości odstających dotycząca danych z EKG wykazała wystąpienie nowego przypadku odstępu QTc >500 ms u 12 pacjentów (1,3%). U 58 pacjentów (6,3%) nastąpiło wydłużenie QTc o >60 ms względem wartości początkowych. Centralna analiza tendencji w danych dotyczących QTc przy przeciętnych stężeniach w stanie stacjonarnym z badania A2301 wykazała, że górna granica 2-stronnego 90% CI dla wydłużenia odstępu QTc względem wartości początkowych wyniosła 15,3 ms po podaniu certynibu w dawce 750 mg na czczo. Z analizy farmakokinetyki wynika, że certynib powoduje zależne od stężenia wydłużenie odstępu QTc (patrz punkt 4.4).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Farmakologiczne badania bezpieczeństwa wskazują, że wpływ certynibu na najważniejsze funkcje układu oddechowego i ośrodkowego układu nerwowego jest mało prawdopodobny. Dane *in vitro* wykazują, że wartość IC₅₀ dla hamującego działania certynibu na kanał potasowy hERG wyniosła 0,4 μ M. Badanie telemetryczne *in vivo* prowadzone na małpach wykazało niewielkie wydłużenie odstępu QT u 1 z 4 zwierząt po podaniu największej dawki certynibu. Badania EKG u małp po podawaniu certynibu przez 4 lub 13 tygodni nie wykazały wydłużenia odstępu QT, ani nieprawidłowych zapisów EKG.

Test mikrojądrowy na komórkach TK6 dał wynik dodatni. Nie obserwowano oznak działania mutagennego lub klastrogennego w innych badaniach genotoksyczności *in vitro* i *in vivo* z certynibem. Z tego względu nie należy spodziewać się ryzyka genotoksyczności u ludzi.

Nie przeprowadzono badań nad rakotwórczym działaniem certynibu.

Badania toksycznego wpływu na reprodukcję (tj. badania rozwoju zarodka i płodu) u ciężarnych samic szczura i królika wskazywały na brak toksycznego działania na płód i działań teratogennych po tym, jak certynib podawano zwierzętom w okresie organogenezy; jednak ekspozycja na lek w osoczu matki była mniejsza niż analogiczna ekspozycja po podaniu dawki zalecanej u ludzi.

Nie przeprowadzono formalnych badań nieklinicznych nad możliwym wpływem certynibu na płodność.

Najważniejszym objawem toksyczności związanej z podawaniem cerytynibu szczurom i myszom było zapalenie zewnątrzwątrobowych przewodów żółciowych, któremu towarzyszyło zwiększenie liczby neutrofilów we krwi obwodowej. Po podaniu większych dawek leku zapalenie zewnątrzwątrobowych przewodów żółciowych z udziałem mieszanej populacji komórek /neutrofilów rozszerzało się na trzustkę i (lub) dwunastnicę. U obu gatunków obserwowano objawy toksyczności ze strony układu pokarmowego charakteryzujące się utratą masy ciała, zmniejszonym spożyciem pokarmu, wymiotami (małpy), biegunką i, po większych dawkach, zmianami histopatologicznymi obejmującymi nadżerkę, zapalenie śluzówki i piankowate makrofagi w kryptach dwunastniczych i błonie podśluzowej. U obu gatunków objawy toksyczności dotyczyły także wątroby, po ekspozycji w przybliżeniu klinicznej ekspozycji dawki zalecanej u ludzi i obejmowały one minimalne zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych występujące u kilku zwierząt oraz wakuolizację nabłonka wewnątrzwątrobowych przewodów żółciowych. Makrofagi piankowate w pęcherzykach płucnych (potwierdzające fosfolipidozę) obserwowano w płucach szczurów, ale nie u małp, a w węzłach chłonnych szczurów i małp stwierdzano skupienia makrofagów. Działania w narządach docelowych były częściowo lub całkowicie odwracalne.

Działania na tarczycę były obserwowane zarówno u szczurów (łagodny wzrost stężenia hormonu tyreotropowego i trójiodotyroniny/tyroksyny T3/T4 bez korelujących z nim zmian w obrazie mikroskopowym), jak i u małp (zmniejszenie ilości koloidu w pęcherzykach u samców w badaniu trwającym 4 tygodnie, oraz u jednej małpy, której podawano dużą dawkę leku, występowanie rozlanej hiperplazji komórek pęcherzykowych tarczycy i wzrost stężenia hormonu tyreotropowego w badaniu trwającym 13 tygodni). Ponieważ te działania niekliniczne były łagodne, zmienne i niespójne, związek pomiędzy stosowaniem cerytynibu a zmianami w tarczycy u zwierząt jest niejasny.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Zawartość kapsułki

Celuloza, mikrokrystaliczna
Hydroksypropyloceluloza, niskopodstawiona
Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)
Magnezu stearynian
Krzemionka koloidalna bezwodna

Osłonka kapsułki

Żelatyna
Indygotyna (E132)
Tytanu dwutlenek (E171)

Tusz do nadruku

Szelak (wybielony i odwoskowany) polewa 45%
Żelaza tlenek czarny (E172)
Glikol propylenowy
Amonowy wodorotlenek 28%

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z PVC/PCTFE (polichlorotrifluoroetyleny) – aluminium, zawierające 10 twardych kapsułek.

Opakowania zawierające 40, 90 lub 150 (3 opakowania po 50) twardych kapsułek.

Blistry z PVC/PE/PVDC (polietylen/poliwinylidenu chlorku) – aluminium, zawierające 10 twardych kapsułek.

Opakowania zawierające 90 lub 150 (3 opakowania po 50) twardych kapsułek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 6 maja 2015 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 16 lutego 2022 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zykadia 150 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka powlekana zawiera 150 mg certynibu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana (tabletki)

Jasnoniebieska, okrągła, dwuwypukła tabletka powlekana o ściętych brzegach, bez rowka dzielącego, z wytłoczonym napisem „NVR” po jednej stronie i „ZY1” po drugiej stronie tabletki. Przybliżona średnica: 9,1 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Zykadia w monoterapii jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim (ALK, kinaza chłoniaka anaplastycznego), zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP).

Produkt leczniczy Zykadia w monoterapii jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim (ALK, kinaza chłoniaka anaplastycznego), zaawansowanym rakiem niedrobnokomórkowym płuca (NDRP, niedrobnokomórkowy rak płuca), wcześniej leczonych kryzotynibem.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie certynibem powinno być rozpoczynane i nadzorowane przez lekarza doświadczonego w stosowaniu przeciwnowotworowych produktów leczniczych.

Badanie ALK

Potwierdzenie ALK-dodatniego NDRP powinno opierać się na przeprowadzeniu dokładnego i zwalidowanego testu na obecność ALK (patrz punkt 5.1).

Przed rozpoczęciem leczenia certynibem należy potwierdzić, że u danego pacjenta występuje ALK-dodatni NDRP. Badania na obecność ALK powinny być wykonywane w laboratoriach posiadających udokumentowane kompetencje w zakresie prowadzenia testów z wykorzystaniem danej techniki badania.

Dawkowanie

Zalecana dawka cerytynibu wynosi 450 mg, przyjmowana doustnie raz na dobę z pożywieniem, o tej samej porze każdego dnia.

Maksymalna zalecana dawka wynosi 450 mg, przyjmowana doustnie raz na dobę. Leczenie należy kontynuować tak długo, jak długo obserwuje się korzyści kliniczne.

W przypadku pominięcia dawki, pacjent powinien przyjąć pominiętą dawkę, chyba, że kolejna dawka przypada w ciągu 12 godzin.

W razie wystąpienia wymiotów w trakcie leczenia nie należy przyjmować dodatkowej dawki, ale kontynuować leczenie przyjmując kolejną dawkę o wyznaczonej porze.

Należy przerwać podawanie cerytynibu u pacjentów nietolerujących dawki 150 mg na dobę przyjmowanej z pożywieniem.

Dostosowanie dawki z powodu działań niepożądanych

W zależności od indywidualnego profilu bezpieczeństwa i tolerancji leczenia może zajść konieczność czasowego przerwania leczenia i (lub) zmniejszenia dawki cerytynibu. Jeśli konieczne będzie zmniejszenie dawki z powodu działań niepożądanych leku niewymienionych w Tabeli 1, dawkę należy zmniejszać stopniowo, o 150 mg na dobę. Należy wziąć pod uwagę wczesne rozpoznanie i leczenie działań niepożądanych z użyciem standardowych metod leczenia wspomagającego.

Wśród pacjentów leczonych cerytynibem w dawce 450 mg przyjmowanej z pożywieniem u 24,1% pacjentów wystąpiło zdarzenie niepożądane, które wymagało przynajmniej raz zmniejszenia dawki, a u 55,6% pacjentów wystąpiło zdarzenie niepożądane, które wymagało przynajmniej raz przerwania leczenia. Mediana czasu do pierwszego zmniejszenia dawki z dowolnej przyczyny wynosiła 9,7 tygodnia.

W Tabeli 1 przedstawiono zalecenia dotyczące czasowego wstrzymania leczenia, zmniejszenia dawki lub przerwania leczenia cerytynibem w ramach postępowania z wybranymi działaniami niepożądanymi.

Tabela 2 Dostosowanie dawki cerytynibu i zalecenia dotyczące postępowania w przypadku wystąpienia działań niepożądanych

Kryteria	Dawkowanie cerytynibu
Ciężkie lub nietolerowane nudności, wymioty lub biegunka pomimo optymalnego leczenia przeciwwymiotnego lub przeciwbiegunkowego	Wstrzymać podawanie cerytynibu do uzyskania poprawy, a następnie wznowić podawanie cerytynibu dawką mniejszą o 150 mg.
Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT) lub aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) >5-krotności górnej granicy normy (GGN) przy jednoczesnym stężeniu bilirubiny całkowitej $\leq$ 2-krotności GGN	Wstrzymać podawanie cerytynibu do powrotu aktywności AlAT/AspAT do wartości początkowych lub do wartości $\leq$ 3 razy GGN, następnie wznowić leczenie dawką mniejszą o 150 mg.
Zwiększenie aktywności AlAT lub AspAT >3-krotności GGN z jednoczesnym wzrostem stężenia bilirubiny całkowitej >2-krotności GGN (przy braku cholestazy lub hemolizy)	Na stałe przerwać leczenie cerytynibem.
Śródmiąższowa choroba płuc (ILD)/zapalenie płuc związane z leczeniem, jakiegokolwiek stopnia	Na stałe przerwać leczenie cerytynibem.

Wartość odstępu QT skorygowanego względem częstości akcji serca (QTc) >500 ms w przynajmniej 2 oddzielnych badaniach elektrokardiograficznych (EKG)	Wstrzymać podawanie certynibu do powrotu do wartości początkowych lub do czasu, gdy QTc będzie wynosić ≤480 ms, należy sprawdzić i w razie konieczności skorygować stężenie elektrolitów, a następnie wznowić leczenie dawką mniejszą o 150 mg.
QTc >500 ms lub zmiana w QTc >60 ms względem wartości początkowych i częstoskurcz typu <i>torsade de pointes</i> lub polimorficzny częstoskurcz komorowy lub przedmiotowe/podmiotowe objawy poważnej niemiaryowości	Na stałe przerwać leczenie certynibem.
Bradykardia ^a (objawowa, może być ciężka i klinicznie istotna, wskazana interwencja kliniczna)	Wstrzymać podawanie certynibu do powrotu do bradykardii bezobjawowej (stopnia ≤1) lub do czasu, gdy częstość akcji serca osiągnie wartość 60 uderzeń na minutę (ang. bpm, beats per minute) lub większą. Należy dokonać oceny jednocześnie przyjmowanych produktów leczniczych mogących powodować bradykardię, a także leków przeciwnadciśnieniowych. Jeśli zidentyfikowano i odstawiono produkt leczniczy, który powodował bradykardię lub jeśli jego dawka została dostosowana, należy wznowić leczenie certynibem w poprzednio stosowanej dawce po uzyskaniu bradykardii bezobjawowej lub częstości akcji serca wynoszącej 60 bpm lub więcej. Jeśli nie ustalono, który z jednocześnie przyjmowanych produktów leczniczych jest przyczyną bradykardii lub jeśli nie przzerwano jednoczesnego stosowania leku powodującego bradykardię ani nie dostosowano jego dawki, należy wznowić podawanie certynibu w dawce zmniejszonej o 150 mg, po uzyskaniu bradykardii bezobjawowej lub częstości akcji serca wynoszącej 60 bpm lub więcej.
Bradykardia ^a (następstwa zagrażające życiu, wskazana pilna interwencja)	Jeśli nie ustalono, który z jednocześnie przyjmowanych produktów leczniczych jest przyczyną bradykardii, należy na stałe przerwać stosowanie certynibu. Jeśli zidentyfikowano i odstawiono jednocześnie stosowany produkt leczniczy wywołujący bradykardię lub jeśli jego dawka została dostosowana, należy wznowić leczenie certynibem w dawce zmniejszonej o 150 mg po powrocie do bradykardii bezobjawowej lub do częstości akcji serca wynoszącej 60 bpm lub więcej, z częstym monitorowaniem stanu pacjenta ^b .

Utrzymująca się hiperglikemia powyżej 250 mg/dl pomimo optymalnego leczenia hipoglikemizującego	Wstrzymać podawanie certynibu aż do uzyskania odpowiedniej kontroli hiperglikemii, a następnie wznowić leczenie certynibem w dawce zmniejszonej o 150 mg. Jeśli odpowiednie postępowanie medyczne nie skutkuje wystarczającą kontrolą glikemii, należy na stałe przerwać stosowanie certynibu.
Wzrost aktywności lipazy lub amylazy ≥ 3	Wstrzymać podawanie certynibu do czasu, aż aktywność lipazy lub amylazy powróci do stopnia <1 , po czym wznowić leczenie dawką zmniejszoną o 150 mg.
^a Częstość akcji serca poniżej 60 uderzeń na minutę (bpm)	
^b Przerwać na stałe w przypadku nawrotu.	

Silne inhibitory CYP3A

Należy unikać jednoczesnego stosowania silnych inhibitorów CYP3A (patrz punkt 4.5). Jeśli jednoczesne stosowanie silnego inhibitora CYP3A jest nieuniknione, dawkę certynibu należy zmniejszyć o około jedną trzecią (dawka niepotwierdzona klinicznie), w zaokrągleniu do najbliższej wielokrotności dawki 150 mg. Pacjenci powinni być uważnie monitorowani w celu zapewnienia bezpieczeństwa.

Jeśli konieczne jest jednoczesne długotrwałe leczenie silnym inhibitorem CYP3A, a pacjent dobrze toleruje zmniejszoną dawkę leku, dawkę można ponownie zwiększyć uważnie monitorując bezpieczeństwo stosowania leku, aby uniknąć potencjalnego zbyt słabego efektu leczenia.

Po zakończeniu podawania silnego inhibitora CYP3A należy wznowić leczenie w dawce stosowanej przed rozpoczęciem podawania silnego inhibitora CYP3A.

Substraty CYP3A

Gdy certynib jest podawany jednocześnie z innymi produktami leczniczymi, należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) tych produktów leczniczych w celu zapoznania się z zaleceniami dotyczącymi ich jednoczesnego podawania z inhibitorami CYP3A4.

Należy unikać jednoczesnego podawania certynibu z substratami metabolizowanymi głównie przez CYP3A lub substratami CYP3A, o których wiadomo, że mają wąski indeks terapeutyczny (np. alfuzosyną, amiodaronem, cyzaprydem, cyklosporyną, dihydroergotaminą, ergotaminą, fentanyl, pimozydem, kwetiapią, chinidyną, lowastatyną, symwastatyną, sildenafilem, midazolamem, triazolamem, takrolimusem, alfentanylem i syrolimusem); o ile to możliwe, należy zastosować alternatywne produkty lecznicze, które są mniej wrażliwe na zahamowanie CYP3A4. Jeśli takiej sytuacji nie można uniknąć, należy rozważyć zmniejszenie dawki jednocześnie podawanych produktów leczniczych będących substratami CYP3A4 o wąskim indeksie terapeutycznym.

Szczególne populacje pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

Nie przeprowadzono specjalnego badania farmakokinetyki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Jednak, z dostępnych danych wynika, że wydalenie certynibu przez nerki jest znikome. Dlatego nie ma konieczności dostosowywania dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek w stopniu łagodnym do umiarkowanego. Należy zachować ostrożność u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, z uwagi na brak doświadczenia ze stosowaniem certynibu w tej populacji (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Na podstawie dostępnych danych można stwierdzić, że cerytynib jest wydalany głównie przez wątrobę. Należy zachować szczególną ostrożność podczas leczenia pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby; dawkę należy zmniejszyć o około jedną trzecią, w zaokrągleniu do najbliższej wielokrotności dawki 150 mg (patrz punkt 4.4 i 5.2). Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby.

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

Z ograniczonych danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności cerytynibu u pacjentów w wieku 65 lat i starszych nie wynika konieczność dostosowania dawki u tych osób (patrz punkt 5.2). Nie ma dostępnych danych dotyczących pacjentów w wieku powyżej 85 lat.

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności cerytynibu u dzieci i młodzieży w wieku do 18 lat. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Cerytynib jest przeznaczony do podania doustnego. Tabletki należy przyjmować doustnie, raz na dobę z pożywieniem, o tej samej porze każdego dnia. Ważne jest przyjmowanie cerytynibu z pożywieniem, aby osiągnąć odpowiednią ekspozycję na lek. Pożywieniem może być lekki lub pełny posiłek (patrz punkt 5.2). Tabletki należy połykać w całości popijając wodą i nie należy ich żuć ani kruszyć.

Pacjenci z chorobami współistniejącymi, którzy nie mogą przyjmować cerytynibu z pożywieniem powinni zapoznać się z punktem 4.5.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Hepatotoksyczność

W badaniach klinicznych przypadki hepatotoksyczności występowały u 1,1% pacjentów otrzymujących cerytynib. Wzrost aktywności ALAT do stopnia 3. lub 4. obserwowano u 25% pacjentów. W większości przypadków wystarczającym działaniem było wstrzymanie podawania leku i (lub) zmniejszenie dawki. Niewiele zdarzeń wymagało przerwania leczenia.

Należy monitorować stan pacjentów wykonując badania laboratoryjne wątroby (w tym oznaczenie ALAT, AspAT i bilirubiny całkowitej) przed rozpoczęciem leczenia, co 2 tygodnie w pierwszych trzech miesiącach leczenia, a następnie co miesiąc. U pacjentów, u których dojdzie do zwiększenia aktywności aminotransferaz, należy wprowadzić częstsze monitorowanie aktywności aminotransferaz wątrobowych i bilirubiny całkowitej, w zależności od wskazań klinicznych (patrz punkt 4.2 i 4.8). Należy zachować szczególną ostrożność lecząc pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, u których należy dostosować dawkę (patrz punkt 4.2). Ograniczone doświadczenie z leczeniem tych pacjentów wykazało pogorszenie choroby podstawowej (encefalopatia wątrobową) u 2 z 10 pacjentów narażonych na pojedyncze dawki 750 mg cerytynibu podawane na czczo (patrz punkt 4.2, 4.8 i 5.2). Inne czynniki oprócz badanego leczenia mogły mieć wpływ na obserwowane zdarzenia encefalopatii wątrobowej, jednak nie można całkowicie wykluczyć związku między badanym leczeniem a wspomnianymi zdarzeniami. Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.2).

Śródmiąższowa choroba płuc/Zapalenie płuc

W badaniach klinicznych obserwowano ciężkie, zagrażające życiu lub śmiertelne przypadki ILD/zapalenia płuc u pacjentów leczonych certynibem. W większości tych ciężkich/zagrażających życiu przypadków przerwanie leczenia spowodowało poprawę lub ustąpienie objawów.

Należy monitorować stan pacjentów w celu wykrycia objawów płucnych wskazujących na ILD/zapalenie płuc. Należy wykluczyć inne potencjalne przyczyny ILD/zapalenia płuc, a u pacjentów z rozpoznaniem dowolnego stopnia ILD/zapalenia płuc związanego z leczeniem, stosowanie certynibu należy przerwać na stałe (patrz punkt 4.2 i 4.8).

Wydłużenie odstępu QT

W badaniach klinicznych, u pacjentów leczonych certynibem obserwowano wydłużenie odstępu QTc (patrz punkt 4.8 i 5.2), mogące powodować zwiększone ryzyko tachyarytmii komorowych (np. *torsade de pointes*) lub nagłego zgonu.

Należy unikać stosowania certynibu u pacjentów z wrodzonym zespołem wydłużonego QT. Przed rozpoczęciem leczenia należy rozważyć korzyści i możliwe ryzyko związane ze stosowaniem certynibu u pacjentów ze współistniejącą bradykardią (częstość akcji serca poniżej 60 uderzeń na minutę [bpm]), pacjentów z wydłużeniem QTc w wywiadzie lub skłonnością do wydłużenia QTc, pacjentów przyjmujących leki antyarytmiczne lub inne produkty lecznicze, o których wiadomo, że wydłużają odstęp QT oraz u pacjentów z istotną współistniejącą chorobą serca i (lub) zaburzeniami elektrolitów. Zaleca się okresowe monitorowanie stanu pacjenta badaniem EKG oraz okresową kontrolę stężenia elektrolitów (np. potasu) u tych pacjentów. W przypadku wystąpienia wymiotów, biegunki, odwodnienia lub zaburzeń czynności nerek, należy skorygować stężenie elektrolitów, zgodnie ze wskazaniami klinicznymi. U pacjentów, u których dojdzie do wydłużenia QTc >500 ms lub zmiany o >60 ms względem wartości początkowych i tachykardii typu *torsade de pointes* lub polimorficznej tachykardii komorowej bądź przedmiotowych lub podmiotowych objawów poważnej niemiaryowości należy przerwać stosowanie certynibu na stałe. U pacjentów, u których dojdzie do wydłużenia QTc >500 ms w co najmniej dwóch oddzielnych badaniach EKG należy wstrzymać podawanie certynibu do czasu powrotu do wartości początkowych lub do uzyskania QTc ≤480 ms, a następnie wznowić leczenie dawką zmniejszoną o 150 mg (patrz punkt 4.2, 4.8 i 5.2).

Bradykardia

U 21 z 925 (2,3%) pacjentów leczonych certynibem w badaniach klinicznych obserwowano bezobjawowe przypadki bradykardii (częstość akcji serca poniżej 60 bpm).

O ile to możliwe, należy unikać stosowania certynibu jednocześnie z innymi lekami, o których wiadomo, że wywołują bradykardię (np. lekami beta-adrenolitycznymi, niedihydropirydynowymi blokerami kanału wapniowego, klonidyną i digoksyną). Należy regularnie kontrolować częstość akcji serca i ciśnienie krwi. W przypadku objawów bradykardii niestanowiącej zagrożenia życia, należy wstrzymać podawanie certynibu do chwili uzyskania bradykardii bezobjawowej lub do czasu, gdy częstość akcji serca wyniesie 60 bpm lub więcej, należy dokonać oceny jednocześnie stosowanych produktów leczniczych i w razie konieczności dostosować dawkę certynibu. W przypadku bradykardii stanowiącej zagrożenie życia, certynib należy na trwałe odstawić, jeśli nie ustalono, który z jednocześnie przyjmowanych produktów leczniczych mógł powodować bradykardię; jeśli, jednak, występowanie bradykardii ma związek z jednocześnie przyjmowanym produktem leczniczym, o którym wiadomo, że wywołuje bradykardię lub niedociśnienie, podawanie certynibu należy wstrzymać do uzyskania bradykardii bezobjawowej lub do czasu, gdy częstość akcji serca będzie wynosiła 60 bpm lub więcej. Jeśli istnieje możliwość przerwania leczenia lub zmodyfikowania dawki jednocześnie stosowanego leku, leczenie certynibem należy wznowić w dawce zmniejszonej o 150 mg po powrocie do bradykardii bezobjawowej lub gdy częstość akcji serca wróci do wartości co najmniej 60 bpm, monitorując często stan pacjenta (patrz punkt 4.2 i 4.8).

Działania niepożądane ze strony układu pokarmowego

Biegunka, nudności lub wymioty występowały u 76,9% ze 108 pacjentów leczonych cerytynibem w zalecanej dawce 450 mg przyjmowanej z pożywieniem w badaniu nad ustaleniem optymalnej dawki i były to zazwyczaj zdarzenia w 1. (52,8%) i 2. (22,2%) stopniu nasilenia. U dwóch pacjentów (1,9%) wystąpiło po jednym zdarzeniu w 3. stopniu nasilenia (odpowiednio biegunka i wymioty).

U dziewięciu pacjentów (8,3%) było konieczne przerwanie podawania leku badanego z powodu biegunki, nudności lub wymiotów. Jeden pacjent (0,9%) wymagał dostosowania dawki z powodu wymiotów. W tym samym badaniu częstość i intensywność działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego była większa u pacjentów leczonych cerytynibem w dawce 750 mg na czczo (biegunka 80,0%, nudności 60,0%, wymioty 65,5%; 17,3% pacjentów zgłosiło zdarzenia stopnia 3.) w porównaniu do pacjentów leczonych cerytynibem w dawce 450 mg przyjmowanej z pożywieniem (biegunka 59,3%, nudności 42,6%, wymioty 38,0%; 1,9% pacjentów zgłosiło zdarzenia stopnia 3.).

W grupie przyjmującej dawkę 450 mg z pożywieniem i w grupie przyjmującej dawkę 750 mg na czczo w ramach tego badania nad ustaleniem optymalnej dawki u żadnego pacjenta nie było konieczne zakończenie podawania cerytynibu z powodu biegunki, nudności lub wymiotów (patrz punkt 4.8).

Należy monitorować stan pacjentów i wdrożyć standardowe postępowanie, w tym podawanie leków przeciwbiegunkowych, przeciwwymiotnych lub uzupełnianie płynów, w zależności od wskazań klinicznych. W razie konieczności należy przerwać podawanie cerytynibu lub zmniejszyć jego dawkę (patrz punkt 4.2 i 4.8). Jeśli podczas leczenia wystąpią wymioty, pacjent nie powinien przyjmować dodatkowej dawki, ale kontynuować leczenie przyjmując kolejną zaplanowaną dawkę produktu leczniczego.

Hiperglikemia

Przypadki hiperglikemii (wszystkich stopni) były zgłaszane u mniej niż 10% pacjentów leczonych cerytynibem w badaniach klinicznych; hiperglikemię stopnia 3.-4. zgłaszano u 5,4% pacjentów. Ryzyko wystąpienia hiperglikemii było większe u pacjentów z cukrzycą i (lub) u pacjentów stosujących jednocześnie steroidy.

Należy kontrolować glikemię na czczo przed rozpoczęciem leczenia cerytynibem, a następnie okresowo, według wskazań klinicznych. Należy rozpocząć lub zoptymalizować leczenie lekami hipoglikemizującymi według wskazań (patrz punkt 4.2 i 4.8).

Wzrost aktywności lipazy i (lub) amylazy

U pacjentów leczonych cerytynibem w badaniach klinicznych wystąpił wzrost aktywności lipazy i (lub) amylazy. Należy monitorować pacjentów w celu wykrycia wzrostu aktywności lipazy i amylazy przed rozpoczęciem leczenia cerytynibem, a następnie okresowo, w zależności od wskazań klinicznych (patrz punkt 4.2 i 4.8). U pacjentów leczonych cerytynibem zgłaszano przypadki zapalenia trzustki (patrz punkt 4.8).

Zawartość sodu

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę powlekaną, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Substancje mogące zwiększać stężenie cerytynibu w osoczu

Silne inhibitory CYP3A

U osób zdrowych jednoczesne podawanie na czczo pojedynczej dawki 450 mg cerytynibu z ketokonazolem (w dawce 200 mg dwa razy na dobę przez 14 dni), silnym inhibitorem CYP3A/P-gp, spowodowało 2,9-krotny i 1,2-krotny wzrost wartości odpowiednio AUC_{inf} i C_{max} cerytynibu w porównaniu do sytuacji, gdy cerytynib był stosowany w monoterapii. Na podstawie symulacji przewidywano, że w stanie stacjonarnym AUC cerytynibu w zmniejszonych dawkach po jednoczesnym podawaniu z ketokonazolem w dawce 200 mg dwa razy na dobę przez 14 dni jest podobne, jak AUC cerytynibu w stanie stacjonarnym, podawanego w monoterapii. Należy unikać jednoczesnego podawania silnych inhibitorów CYP3A podczas leczenia cerytynibem. Jeśli jednoczesne stosowanie silnych inhibitorów CYP3A (w tym między innymi rytonawiru, sakwinawiru, telitromycyny, ketokonazolu, itakonazolu, worykonazolu, posakonazolu i nefazodonu), jest nieuniknione, dawkę cerytynibu należy zmniejszyć o około jedną trzecią, zaokrąglając do najbliższej wielokrotności dawki 150 mg. Po zakończeniu podawania silnego inhibitora CYP3A leczenie cerytynibem należy wznowić w dawce stosowanej przed rozpoczęciem podawania silnego inhibitora CYP3A.

Inhibitory P-gp

Na podstawie danych z badań *in vitro* można stwierdzić, że cerytynib jest substratem transportera pompy lekowej glikoproteiny P (P-gp). W przypadku podawania cerytynibu z produktami leczniczymi hamującymi P-gp, istnieje prawdopodobieństwo zwiększenia stężenia cerytynibu. Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania inhibitorów P-gp i uważnie monitorować pacjenta w celu wykrycia działań niepożądanych.

Substancje mogące zmniejszać stężenie cerytynibu w osoczu

Silne induktory CYP3A i P-gp

U osób zdrowych jednoczesne podawanie na czczo pojedynczej dawki 750 mg cerytynibu z ryfampicyną (w dawce 600 mg na dobę przez 14 dni), silnym induktorem CYP3A/P-gp spowodowało zmniejszenie AUC_{inf} i C_{max} cerytynibu odpowiednio o 70% i 44% w porównaniu do sytuacji, gdy cerytynib był stosowany w monoterapii. Jednoczesne stosowanie cerytynibu z silnymi induktorami CYP3A/P-gp zmniejsza stężenie cerytynibu w osoczu. Należy unikać jednoczesnego stosowania silnych induktorów CYP3A; odnosi się to między innymi do: karbamazepiny, fenobarbitalu, fenytoiny, ryfabutyliny, ryfampicyny oraz ziela dziurawca (*Hypericum perforatum*). Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania induktorów P-gp.

Leki wpływające na odczyn pH w żołądku

Certynib wykazuje rozpuszczalność zależną od pH, a w warunkach *in vitro*, gdy pH wzrasta, staje się słabo rozpuszczalny. Leki zmniejszające stężenie kwasu (np. inhibitory pompy protonowej, antagoniści receptora H₂, leki zobojętniające kwas żołądkowy) mogą zmieniać rozpuszczalność certynibu i zmniejszać jego biodostępność. Jednoczesne podanie na czczo pojedynczej dawki certynibu w wysokości 750 mg z inhibitorem pompy protonowej (esomeprazolem) w dawce 40 mg na dobę podawanym przez 6 dni na czczo zdrowym uczestnikom badania spowodowało zmniejszenie AUC certynibu o 76% i C_{max} o 79%. Badanie interakcji między lekami zostało przeprowadzone w celu zaobserwowania wpływu inhibitora pompy protonowej na ekspozycję na certynib w najgorszym wypadku, ale w praktyce klinicznej wpływ inhibitora pompy protonowej wydaje się mniej wyraźny. Nie przeprowadzono specjalnego badania nad wpływem środków zmniejszających stężenie kwasu żołądkowego na biodostępność certynibu w stanie stacjonarnym. Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania z inhibitorami pompy protonowej, ponieważ ekspozycja na certynib może być zmniejszona. Nie ma danych dotyczących jednoczesnego stosowania z antagonistami receptora H₂ oraz z lekami zobojętniającymi kwas żołądkowy. Jednak ryzyko klinicznie istotnego zmniejszenia biodostępności certynibu podczas jednoczesnego stosowania antagonistów receptora H₂ jest prawdopodobnie mniejsze, jeśli podawane są 10 godzin przed oraz 2 godziny po podaniu dawki certynibu oraz w przypadku podania leków zobojętniających kwas żołądkowy 2 godziny przed oraz 2 godziny po podaniu dawki certynibu.

Substancje, których stężenie w osoczu może ulec zmianie pod wpływem certynibu

Substraty CYP3A i CYP2C9

Dane *in vitro* wskazują, że certynib kompetycyjnie hamuje metabolizm substratu CYP3A, midazolamu oraz substratu CYP2C9, diklofenaku. Obserwowano również zależne od czasu hamowanie CYP3A.

Certynib został zaliczony w warunkach *in vivo* do silnych inhibitorów CYP3A4 i ma potencjał wchodzenia w interakcje z produktami leczniczymi metabolizowanymi przez CYP3A, co może prowadzić do zwiększenia stężenia innego produktu w surowicy. Jednoczesne podanie pojedynczej dawki midazolamu (wrażliwego substratu CYP3A) po 3-tygodniowym podawaniu certynibu pacjentom (w dawce 750 mg na dobę, na czczo) zwiększyło AUC_{inf} midazolamu (90% CI) 5,4-krotnie (4,6; 6,3) w porównaniu z podawaniem samego midazolamu. Należy unikać jednoczesnego podawania certynibu z substratami metabolizowanymi głównie przez CYP3A lub substratami CYP3A, o których wiadomo, że mają wąskie indeksy terapeutyczne (np. alfuzosyną, amiodaronem, cyzaprydem, cyklosporyną, dihydroergotaminą, ergotaminą, fentanylem, pimozydem, kwetiapiną, chinidyną, lowastatyną, symwastatyną, sildenafilem, midazolamem, triazolamem, takrolimusem, alfentanylem i syrolimusem); o ile to możliwe, należy zastosować alternatywne produkty lecznicze, które są mniej wrażliwe na zahamowanie CYP3A4. Jeśli takiej sytuacji nie można uniknąć, należy rozważyć zmniejszenie dawki jednocześnie podawanych produktów leczniczych będących substratami CYP3A4 o wąskim indeksie terapeutycznym.

Certynib został zaliczony w warunkach *in vivo* do słabych inhibitorów CYP2C9. Jednoczesne podanie pojedynczej dawki warfaryny (substratu CYP2C9) po 3 tygodniach podawania certynibu pacjentom (w dawce 750 mg na dobę, na czczo) zwiększyło AUC_{inf} S-warfaryny (90% CI) o 54% (36%, 75%) w porównaniu z podawaniem samej warfaryny. Należy unikać jednoczesnego podawania certynibu z substratami metabolizowanymi głównie przez CYP2C9 lub substratami CYP2C9, o których wiadomo, że mają wąski indeks terapeutyczny (np. fenytoiną i warfaryną). Jeśli takiej sytuacji nie można uniknąć, należy rozważyć zmniejszenie dawki jednocześnie podawanych produktów leczniczych będących substratami CYP2C9 o wąskim indeksie terapeutycznym. Można rozważyć częstsze monitorowanie międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (INR), jeśli jednoczesne podawanie warfaryny jest konieczne.

Substraty CYP2A6 i CYP2E1

Dane *in vitro* wskazują, że certynib hamuje także CYP2A6 i CYP2E1 w klinicznie istotnych stężeniach. Dlatego certynib może zwiększać osoczowe stężenia jednocześnie podawanych produktów leczniczych, metabolizowanych głównie przez te enzymy. Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania substratów CYP2A6 i CYP2E1 oraz uważnie monitorować pacjenta w celu wykrycia działań niepożądanych.

Nie można całkowicie wykluczyć ryzyka indukcji innych enzymów regulowanych przez PXR, oprócz CYP3A4. Skuteczność stosowanych jednocześnie doustnych środków antykoncepcyjnych może być zmniejszona.

Substancje będące substratami białek nośników

Według danych *in vitro* certynib nie hamuje działania nośnika pompy lekowej przez szczytową część błony komórkowej MRP2, nośników wychwyty wątrobowego OATP1B1 lub OATP1B3, nerkowych nośników wychwyty anionów organicznych OAT1 i OAT3 lub nośników wychwyty kationów organicznych OCT1 lub OCT2 w klinicznie istotnych stężeniach. Z tego względu wystąpienie klinicznie istotnych interakcji typu lek-lek w wyniku zahamowania przez certynib substratów dla tych nośników jest mało prawdopodobne. Na podstawie danych z badań *in vitro* przewiduje się, że certynib będzie hamował P-gp i BCRP w jelicie, w klinicznie istotnych stężeniach. Z tego względu, certynib może potencjalnie zwiększać osoczowe stężenia jednocześnie stosowanych produktów leczniczych transportowanych przez te białka. Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania substratów BCRP (np. rozuwastatyny, topotekanu, sulfasalazyny) i substratów P-gp (digoksyny, dabigatranu, kolchicyny, prawastatyny) oraz uważnie monitorować działania niepożądane.

Interakcje farmakodynamiczne

W badaniach klinicznych obserwowano wydłużenie odstępu QT po zastosowaniu certynibu. Dlatego należy zachować ostrożność stosując certynib u pacjentów, u których występuje lub może wystąpić wydłużenie odstępu QT, w tym u pacjentów przyjmujących antyarytmiczne produkty lecznicze klasy I takie jak (np. chinidyna, prokainamid, dyzopiramid) lub antyarytmiczne produkty lecznicze klasy III (np. amiodaron, sotalol, dofetylid, ibutylid) lub inne produkty lecznicze mogące powodować wydłużenie odstępu QT takie jak domperidon, droperydol, chlorochina, halofantryna, klarytromycyna, haloperydol, metadon, cisapryd i moksyflokscyna. Wskazane jest monitorowanie odstępu QT w przypadku leczenia skojarzonego tymi produktami leczniczymi (patrz punkt 4.2 i 4.4).

Interakcje z jedzeniem/piciem

Certynib należy przyjmować z pożywieniem. Biodostępność certynibu wzrasta w sytuacji jednoczesnego spożywania posiłku.

U pacjentów z współistniejącymi chorobami, którzy nie mogą przyjmować certynibu z pożywieniem, certynib może być przyjmowany na pusty żołądek w alternatywnym schemacie leczenia, w którym pokarm nie powinien być spożywany przez co najmniej dwie godziny przed i jedną godzinę po podaniu dawki certynibu. Pacjenci nie powinni przyjmować produktu na czczo zamiennie z przyjmowaniem produktu z pożywieniem. Dawkę należy odpowiednio dostosować, tj. u pacjentów leczonych dawką 450 mg lub 300 mg przyjmowaną z pożywieniem, należy ją zwiększyć odpowiednio do 750 mg lub 450 mg, gdy jest przyjmowana na pusty żołądek (patrz punkt 5.2), a u pacjentów leczonych dawką 150 mg podawaną z pożywieniem, należy przerwać stosowanie produktu. W celu dalszego dostosowania dawki certynibu i zaleceń dotyczących postępowania w przypadku wystąpienia działań niepożądanych należy postępować zgodnie z Tabelą 1 (patrz punkt 4.2). Maksymalna dopuszczalna dawka na czczo wynosi 750 mg (patrz punkt 5.2).

Należy pouczyć pacjentów, by unikali spożywania grejpfruta i soku grejpfrutowego, ponieważ mogą one hamować CYP3A w ścianie jelita i zwiększyć biodostępność certynibu.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym/Antykoncepcja

Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie przyjmowania certynibu i do 3 miesięcy po okresie leczenia (patrz punkt 4.5).

Ciąża

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania certynibu u kobiet w okresie ciąży.

Badania na zwierzętach dotyczące szkodliwego wpływu na reprodukcję są niewystarczające (patrz punkt 5.3).

Certynibu nie należy stosować w okresie ciąży, chyba że stan kliniczny kobiety wymaga podawania certynibu.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy certynib/metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Nie można wykluczyć ryzyka dla noworodka/niemowlęcia.

Należy podjąć decyzję czy przerwać karmienie piersią czy przerwać podawanie certynibu biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki (patrz punkt 5.3).

Płodność

Potencjalne ryzyko niepłodności u mężczyzn i kobiet pod wpływem certynibu nie jest znane (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Zykadia wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Należy zachować ostrożność prowadząc pojazdy lub obsługując maszyny podczas leczenia, ponieważ u pacjentów może wystąpić uczucie zmęczenia lub zaburzenia widzenia.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Opisane poniżej działania niepożądane dotyczą ekspozycji na certynib w dawce 750 mg przyjmowanej raz na dobę na czczo przez 925 pacjentów z ALK-dodatnim zaawansowanym NDRP w puli siedmiu badań klinicznych, w tym dwóch randomizowanych badaniach klinicznych III fazy z grupą kontrolną z substancją czynną (badania A2301 i A2302).

Mediana czasu trwania ekspozycji na certynib przyjmowany na czczo w dawce 750 mg wyniosła 44,9 tygodnia (zakres: 0,1 do 200,1 tygodni).

Działania niepożądane leku o częstości występowania $\geq 10\%$ u pacjentów leczonych certynibem podawanym na czczo w dawce 750 mg obejmowały biegunkę, nudności, wymioty, uczucie zmęczenia, nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych wątroby, ból w jamie brzusznej, zmniejszony apetyt, zmniejszenie masy ciała, zaparcie, wzrost stężenia kreatyniny we krwi, wysypkę, niedokrwistość i zaburzenia przełyku.

Działania niepożądane stopnia 3-4 występujące z częstością $\geq 5\%$ u pacjentów leczonych cerytynibem podawanym na czczo w dawce 750 mg obejmowały nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych wątroby, uczucie zmęczenia, wymioty, hiperglikemię, nudności i biegunkę.

W badaniu A2112 (ASCEND-8) nad ustaleniem optymalnej dawki produktu z udziałem zarówno wcześniej leczonych, jak i nieleczonych pacjentów z ALK-dodatnim zaawansowanym NDRP ogólny profil bezpieczeństwa stosowania cerytynibu podawanego w zalecanej dawce 450 mg z pożywieniem (n=108) był spójny z profilem bezpieczeństwa stosowania cerytynibu podawanym na czczo w dawce 750 mg (n=110), z wyjątkiem zmniejszenia liczby działań niepożądanych ze strony układu pokarmowego, przy uzyskaniu porównywalnej ekspozycji w stanie stacjonarnym (patrz punkt 5.1 i podpunkt „Działania niepożądane ze strony układu pokarmowego” niżej).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Tabela 2 przedstawia działania niepożądane z uwzględnieniem częstości ich występowania, zgłaszane u pacjentów leczonych dawką 750 mg cerytynibu podawaną na czczo (n=925) w siedmiu badaniach klinicznych. Częstość występowania wybranych działań niepożądanych ze strony układu pokarmowego (biegunki, nudności i wymiotów) opiera się na danych od pacjentów leczonych dawką 450 mg podawaną raz na dobę z pożywieniem (n=108).

Działania niepożądane zostały wymienione według klasyfikacji układów i narządów MedDRA. W obrębie każdego układu działania niepożądane wymieniono według częstości występowania, poczynając od działań najczęstszych. Ponadto, przy każdym działaniu niepożądanym zaznaczono kategorię częstości występowania zgodnie z następującą konwencją (CIOMS III): bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $<1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\,000$ do $<1/100$); rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $<1/1\,000$); bardzo rzadko ($<1/10\,000$); i częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W każdej z grup o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 2 Działania niepożądane u pacjentów leczonych cerytynibem

Klasyfikacja układów i narządów	Cerytynib n=925 %	Częstość występowania
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		
Niedokrwistość	15,2	Bardzo często
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		
Zmniejszony apetyt	39,5	Bardzo często
Hiperglikemia	9,4	Często
Hipofosfatemia	5,3	Często
Zaburzenia oka		
Zaburzenia widzenia ^a	7,0	Często
Zaburzenia serca		
Zapalenie osierdzia ^b	5,8	Często
Bradykardia ^c	2,3	Często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		
Zapalenie płuc ^d	2,1	Często
Zaburzenia żołądka i jelit		
Biegunka ^e	59,3	Bardzo często
Nudności ^e	42,6	Bardzo często
Wymioty ^e	38,0	Bardzo często
Ból w jamie brzusznej ^f	46,1	Bardzo często
Zaparcie	24,0	Bardzo często
Zaburzenia przełyku ^g	14,1	Bardzo często
Zapalenie trzustki	0,5	Niezbyt często

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		
Nieprawidłowe wyniki prób czynnościowych wątroby ^h	2,2	Często
Hepatotoksyczność ⁱ	1,1	Często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		
Wysypka ^j	19,6	Bardzo często
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		
Niewydolność nerek ^k	1,8	Często
Zaburzenia czynności nerek ^l	1,0	Często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		
Uczucie zmęczenia ^m	48,4	Bardzo często
Badania diagnostyczne		
Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych wątroby ⁿ	60,5	Bardzo często
Zmniejszenie masy ciała	27,6	Bardzo często
Wzrost stężenia kreatyniny we krwi	22,1	Bardzo często
Wydłużenie odstępu QT w badaniu elektrokardiograficznym	9,7	Często
Wzrost aktywności lipazy	4,8	Często
Wzrost aktywności amylazy	7,0	Często
Obejmuje przypadki zgłaszane w obrębie grup objawów: ^a Zaburzenia widzenia (upośledzenie widzenia, nieostre widzenie, błyski, zmętnienia w ciele szklistym, zmniejszenie ostrości widzenia, zaburzenia akomodacji, starczowzroczność) ^b Zapalenie osierdzia (wysięk osierdziowy, zapalenie osierdzia) ^c Bradykardia (bradykardia, bradykardia zatokowa) ^d Zapalenie płuc (choroba śródmiąższowa płuc, zapalenie płuc) ^e Częstość występowania wybranych działań niepożądanych ze strony układu pokarmowego (biegunki, nudności i wymiotów) opiera się na danych pochodzących od pacjentów leczonych zalecaną dawką 450 mg certynibu podawaną z pożywieniem (n=108) w badaniu A2112 (ASCEND-8) (patrz podpunkt „Działania niepożądane ze strony układu pokarmowego”) ^f Ból w jamie brzusznej (ból w jamie brzusznej, ból w nadbrzuszu, dyskomfort w jamie brzusznej, dyskomfort w nadbrzuszu) ^g Zaburzenia przełyku (niestrawność, choroba refluksowa przełyku, dysfagia) ^h Nieprawidłowe wyniki prób czynnościowych wątroby (nieprawidłowa czynność wątroby, hiperbilirubinemia) ⁱ Hepatotoksyczność (polekowe uszkodzenie wątroby, cholestatyczne zapalenie wątroby, uszkodzenie komórek wątroby, hepatotoksyczność) ^j Wysypka (wysypka, trądzikopodobne zapalenie skóry, wysypka grudkowo-plamkowa) ^k Niewydolność nerek (ostre uszkodzenie nerek, niewydolność nerek) ^l Zaburzenia czynności nerek (azotemia, zaburzenia czynności nerek) ^m Uczucie zmęczenia (uczucie zmęczenia, osłabienie) ⁿ Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych wątroby (zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi, zwiększenie aktywności aminotransferaz, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, nieprawidłowe wyniki prób czynnościowych wątroby, zwiększenie wyników prób czynnościowych wątroby, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej)		

Pacjenci w podeszłym wieku (≥65 lat)

W siedmiu badaniach klinicznych wiek 168 z 925 pacjentów (18,2%) leczonych certynibem wynosił co najmniej 65 lat. Profil bezpieczeństwa u pacjentów w wieku 65 lat i starszych był podobny do profilu bezpieczeństwa u pacjentów w wieku poniżej 65 lat (patrz punkt 4.2). Nie ma danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania u pacjentów w wieku powyżej 85 lat.

Hepatotoksyczność

W badaniach klinicznych z certynibem u mniej niż 1% pacjentów obserwowano jednocześnie zwiększenie aktywności AlAT lub AspAT przekraczające 3-krotność GGN oraz zwiększenie stężenia bilirubiny całkowitej powyżej 2-krotności GGN przy braku zwiększonej aktywności fosfatazy alkalicznej. Zwiększenie aktywności AlAT do stopnia 3. lub 4. obserwowano u 25% pacjentów otrzymujących certynib. Postępowanie w przypadku objawów hepatotoksyczności obejmowało przerwanie podawania leku lub zmniejszenie dawki u 40,6% pacjentów. W badaniach klinicznych z certynibem u 1% pacjentów było konieczne trwałe przerwanie leczenia (patrz punkt 4.2 i 4.4).

Przed rozpoczęciem leczenia certynibem, co 2 tygodnie przez pierwsze trzy miesiące leczenia, a następnie co miesiąc należy wykonywać badania laboratoryjne wątroby, w tym oznaczenie AlAT, AspAT i bilirubiny całkowitej, a ich częstość należy zwiększyć, jeśli dojdzie do wzrostu tych parametrów do stopnia 2., 3. lub 4. Należy monitorować pacjentów w celu wykrycia nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych wątroby i postępować zgodnie z zaleceniami podanymi w punkcie 4.2 i 4.4.

Działania niepożądane ze strony układu pokarmowego

Wśród najczęściej zgłaszanych działań ze strony układu pokarmowego były nudności, biegunka i wymioty. W badaniu A2112 (ASCEND-8) nad ustaleniem optymalnej dawki, prowadzonym z udziałem zarówno wcześniej leczonych, jak i nieleczonych pacjentów z ALK-dodatnim zaawansowanym NDRP, przyjmujących zalecaną dawkę certynibu 450 mg z pożywieniem (n=108), zdarzenia niepożądane w postaci biegunki, nudności i wymiotów były na ogół stopnia 1. (52,8%) i stopnia 2. (22,2%). Zdarzenia stopnia 3. w postaci biegunki i wymiotów zgłoszono u dwóch różnych pacjentów (1,9%). Zdarzenia w obrębie układu pokarmowego leczono głównie przez jednoczesne podanie odpowiednich produktów leczniczych, w tym leków przeciwwymiotnych/przeciwbiegunkowych. U dziewięciu pacjentów (8,3%) było konieczne przerwanie podawania leku badanego z powodu biegunki, nudności lub wymiotów. Jeden pacjent (0,9%) wymagał dostosowania dawki. W grupie przyjmującej dawkę 450 mg z pożywieniem i w grupie przyjmującej dawkę 750 mg na czczo u żadnego pacjenta nie wystąpiła biegunka, nudności lub wymioty powodujące konieczność zakończenia podawania leku badanego. W tym samym badaniu częstość występowania i nasilenie działań niepożądanych ze strony układu pokarmowego zmniejszyły się u pacjentów leczonych certynibem przyjmowanym w dawce 450 mg z pożywieniem (biegunka 59,3%, nudności 42,6%, wymioty 38,0%; u 1,9% zgłoszono zdarzenia stopnia 3.) w porównaniu z dawką 750 mg przyjmowaną na czczo (biegunka 80,0%, nudności 60,0%, wymioty 65,5%; u 17,3% zgłoszono zdarzenia stopnia 3.). Należy zastosować postępowanie zalecane w punkcie 4.2 i 4.4.

Wydłużenie odstępu QT

U pacjentów leczonych certynibem obserwowano wydłużenie odstępu QTc. W siedmiu badaniach klinicznych, u 9,7% pacjentów leczonych certynibem wystąpiły zdarzenia polegające na wydłużeniu odstępu QT (dowolnego stopnia), w tym zdarzenia stopnia 3. lub 4., które wystąpiły u 2,1% pacjentów. Zdarzenia te powodowały konieczność zmniejszenia dawki lub przerwania leczenia u 2,1% pacjentów i były przyczyną odstawienia leku u 0,2% pacjentów.

Leczenie certynibem nie jest zalecane u pacjentów z wrodzonym zespołem długiego QT lub u pacjentów przyjmujących produkty lecznicze, o których wiadomo, że wydłużają odstęp QTc (patrz punkt 4.4 i 4.5). Należy zachować szczególną ostrożność podając certynib pacjentom podlegającym zwiększonemu ryzyku wystąpienia częstoskurczu typu *torsade de pointes* podczas leczenia produktem leczniczym powodującym wydłużenie QTc.

Należy monitorować pacjentów w celu wykrycia wydłużenia odstępu QT i postępować zgodnie z zaleceniami podanymi w punkcie 4.2 i 4.4.

Bradykardia

We wszystkich siedmiu badaniach klinicznych zdarzenia dotyczące bradykardii i (lub) bradykardii zatokowej (wszystkie stopnia 1) (częstość akcji serca poniżej 60 bpm) były zgłaszane u 2,3% pacjentów. Te zdarzenia powodowały konieczność zmniejszenia dawki lub przerwania leczenia u 0,2% pacjentów. Żadne z tych zdarzeń nie doprowadziło do zakończenia leczenia certynibem. Należy dokonać starannej oceny jednoczesnego stosowania produktów leczniczych związanych z występowaniem bradykardii. U pacjentów z objawami bradykardii należy wdrożyć postępowanie zalecane w punkcie 4.2 i 4.4.

Śródmiąższowa choroba płuc/Zapalenie płuc

U pacjentów leczonych certynibem obserwowano ciężkie, zagrażające życiu lub śmiertelne przypadki śródmiąższowej choroby płuc (ang. interstitial lung disease, ILD)/zapalenia płuc. We wszystkich siedmiu badaniach klinicznych ILD/zapalenie płuc dowolnego stopnia zgłaszano u 2,1% pacjentów leczonych certynibem, a zdarzenia stopnia 3. lub 4. zgłaszano u 1,2% pacjentów. Zdarzenia te wymagały zmniejszenia dawki lub przerwania leczenia u 1,1% pacjentów i były przyczyną zakończenia stosowania leku u 0,9% pacjentów. Pacjenci z objawami płucnymi wskazującymi na ILD/zapalenie płuc powinni być monitorowani. Należy wykluczyć inne potencjalne przyczyny ILD/zapalenia płuc (patrz punkt 4.2 i 4.4).

Hiperglikemia

Hiperglikemię (wszystkich stopni) zgłaszano u 9,4% pacjentów leczonych certynibem w siedmiu badaniach klinicznych; zdarzenia stopnia 3. lub 4. zgłaszano u 5,4% pacjentów. Zdarzenia te powodowały konieczność zmniejszenia dawki lub przerwania leczenia u 1,4% pacjentów i były przyczyną zakończenia leczenia u 0,1% pacjentów. Ryzyko hiperglikemii było większe u pacjentów z cukrzycą i (lub) jednocześnie stosujących steroidy. Przed rozpoczęciem leczenia certynibem, a następnie okresowo, w zależności od wskazań klinicznych konieczne jest monitorowanie glikemii na czczo. Jeśli wystąpią wskazania, należy rozpocząć lub zoptymalizować podawanie leków hipoglikemizujących (patrz punkt 4.2 i 4.4).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Nie ma zgłoszeń o przypadkach przedawkowania u ludzi. We wszystkich przypadkach przedawkowania należy rozpocząć ogólne postępowanie wspomagające.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinazy chłoniaka anaplastycznego (ALK) i immunomodulujące, kod ATC: L01ED02.

Mechanizm działania

Cerytynib jest doustnym, wysoce selektywnym i silnym inhibitorem ALK. Cerytynib hamuje autofosforylację ALK, fosforylację białek sygnałowych położonych niżej w kaskadzie sygnałowej, przebiegającą za pośrednictwem ALK oraz proliferację zależnych od ALK komórek rakowych zarówno *in vitro*, jak i *in vivo*.

Translokacja ALK determinuje ekspresję powstałych w jej wyniku białek fuzyjnych i w konsekwencji aberrację szlaku sygnałowego ALK w NDRP. W większości przypadków NDRP partnerem dla ALK w translokacji jest białko EML4; w jej wyniku powstaje białko fuzyjne EML4-ALK zawierające domenę kinazy proteinowej ALK połączoną z N-terminalną częścią EML4. Wykazano skuteczność cerytynibu przeciwko aktywności EML4-ALK w linii komórkowej NDRP (H2228), powodującą zahamowanie proliferacji komórek *in vitro* oraz regresję guzów w obcogatunkowych przeszczepach z komórek H2228 u myszy i szczurów.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Wcześniej nieleczony ALK-dodatni zaawansowany NDRP – randomizowane badanie III fazy A2301 (ASCEND-4)

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania cerytynibu w leczeniu pacjentów z zaawansowanym ALK-dodatnim NDRP, którzy wcześniej nie otrzymywali systemowego leczenia przeciwnowotworowego (w tym inhibitorem ALK) poza terapią neoadjuwantową lub adjuwantową wykazano w wieloośrodkowym, randomizowanym, otwartym badaniu III fazy A2301 o zasięgu globalnym.

Ogółem 376 pacjentów przydzielono losowo w proporcji 1:1 do grup badawczych (dobór warstwowy w zależności od stanu sprawności wg Światowej Organizacji Zdrowia (WHO), wcześniejszej chemioterapii adjuwantowej/neoadjuwantowej oraz obecności/braku przerzutu do mózgu w fazie przesiewowej) otrzymujących cerytynib (w dawce 750 mg na dobę, na czczo) lub chemioterapię (wybraną przez badacza - pemetreksed [w dawce 500 mg/m² pc.] w skojarzeniu z cisplatyną [w dawce 75 mg/m² pc.] lub karboplatiną [AUC 5-6], podawaną co 21 dni). Po zakończeniu 4 cykli chemioterapii (indukcja) pacjenci bez progresji choroby otrzymywali następnie pemetreksed (w dawce 500 mg/m² pc.) w ramach jednolekowego leczenia podtrzymującego co 21 dni. Grupa przyjmująca cerytynib liczyła stu osiemdziesięciu dziewięciu (189) pacjentów, a do grupy przyjmującej chemioterapię przydzielono losowo stu osiemdziesięciu siedmiu (187) pacjentów.

Mediana wieku wyniosła 54 lata (zakres 22 do 81 lat); 78,5% pacjentów było młodszych niż 65 lat. Łącznie 57,4% pacjentów stanowiły kobiety. Pięćdziesiąt trzy i siedem dziesiątych procent (53,7%) badanej populacji należało do rasy kaukaskiej, 42% do rasy żółtej, 1,6% do rasy czarnej, a 2,6% do innych ras. Większość pacjentów chorowała na gruczolakoraka (96,5%) i nigdy nie paliła tytoniu lub paliła go w przeszłości (92%). Stan sprawności w skali ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) wyniósł 0/1/2 u 37%/56,4%/6,4% pacjentów, a 32,2% pacjentów przed rozpoczęciem udziału w badaniu miało przerzut do mózgu. Pięćdziesiąt dziewięć i pięć dziesiątych procent (59,5%) pacjentów z przerzutem do mózgu przed rozpoczęciem udziału w badaniu nie otrzymywało wcześniej radioterapii w obrębie mózgu. Pacjenci z objawowymi przerzutami do OUN (ośrodkowego układu nerwowego), którzy byli niestabilni neurologicznie lub wymagali coraz większych dawek steroidów w okresie 2 tygodni poprzedzających fazę przesiewu w celu opanowania objawów ze strony OUN byli wykluczeni z badania.

Pacjenci mogli kontynuować przydzielone leczenie poza początkową progresję w przypadku utrzymywania się korzyści klinicznych w ocenie badacza. Pacjenci losowo przydzieleni do grupy leczonej chemioterapią mogli przejść do grupy przyjmującej certynib po stwierdzeniu progresji choroby przez zaślepioną niezależną komisję (ang. BIRC, Blinded Independent Review Committee) na podstawie kryteriów RECIST. Stu pięciu (105) pacjentów spośród 145 (72,4%), u których przerwano leczenie w grupie chemioterapii, przyjmowało następnie inhibitor ALK jako pierwsze leczenie przeciwnowotworowe. W tej grupie pacjentów, 81 przyjmowało certynib.

Mediana czasu trwania obserwacji wyniosła 19,7 miesiąca (od randomizacji do daty zakończenia zbierania danych) w analizie pierwotnej.

W badaniu osiągnięto pierwszorzędowy cel, wykazując statystycznie istotną poprawę przeżycia bez progresji choroby (PFS) wg BIRC (patrz Tabela 3 i Rycina 1). Korzystny wpływ certynibu na PFS był zgodny z oceną badacza oraz spójny w ramach różnych podgrup, m.in. ze względu na wiek, płeć, rasę, palenie tytoniu, stopień sprawności w skali ECOG i obciążenie chorobą.

W trakcie analizy pierwotnej, dane dotyczące przeżycia całkowitego (OS) nie były gotowe, ponieważ obejmowały 107 zgonów, co stanowiło około 42,3% zdarzeń wymaganych do przeprowadzenia ostatecznej analizy OS.

Dane dotyczące skuteczności w badaniu A2301 podsumowano w Tabeli 3, a na Rycinach 1 i 2 przedstawiono krzywe Kaplana-Meiera odpowiednio dla PFS i OS.

Tabela 3 ASCEND-4 (Badanie A2301) - Wyniki dotyczące skuteczności u pacjentów z nieleczonym wcześniej ALK-dodatnim zaawansowanym NDRP (analiza pierwotna)

	Certynib (n=189)	Chemioterapia (n=187)
Przeżycie bez progresji choroby (wg BIRC)		
Liczba zdarzeń, n (%)	89 (47,1)	113 (60,4)
Mediana, miesiące ^d (95% CI)	16,6 (12,6; 27,2)	8,1 (5,8; 11,1)
HR (95% CI) ^a	0,55 (0,42; 0,73)	
Wartość p ^b	<0,001	
Przeżycie całkowite ^c		
Liczba zdarzeń, n (%)	48 (25,4)	59 (31,6)
Mediana, miesiące ^d (95% CI)	NE (29,3; NE)	26,2 (22,8; NE)
Odsetek OS po 24 miesiącach ^d , % (95% CI)	70,6 (62,2; 77,5)	58,2 (47,6; 67,5)
HR (95% CI) ^a	0,73 (0,50; 1,08)	
Wartość p ^b	0,056	
Odpowiedź guza (wg BIRC)		
Całkowity wskaźnik odpowiedzi (95% CI)	72,5% (65,5; 78,7)	26,7% (20,5; 33,7)
Czas trwania odpowiedzi (wg BIRC)		
Liczba pacjentów z odpowiedzią	137	50
Mediana, miesiące ^d (95% CI)	23,9 (16,6; NE)	11,1 (7,8; 16,4)
Odsetek braku zdarzeń po 18 miesiącach ^d , % (95% CI)	59 (49,3; 67,4)	30,4 (14,1; 48,6)

HR=wsółczynnik ryzyka; CI=przedział ufności; BIRC=zaślepiąa niezależna komisja;
NE=niemożliwe do oszacowania

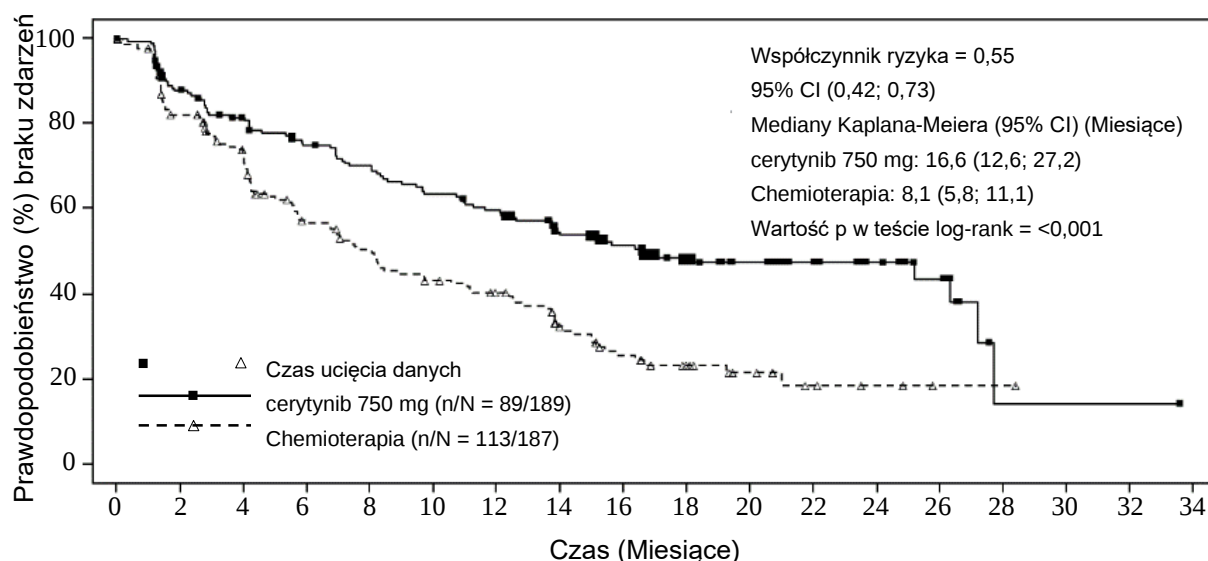
^a Na podstawie modeli proporcjonalnego hazardu Coxa ze stratyfikacją.

^b Na podstawie logarytmicznego testu rang ze stratyfikacją.

^c W analizie OS nie uwzględniono wpływu zmiany grup.

^d Oszacowane przy użyciu metody Kaplana-Meiera.

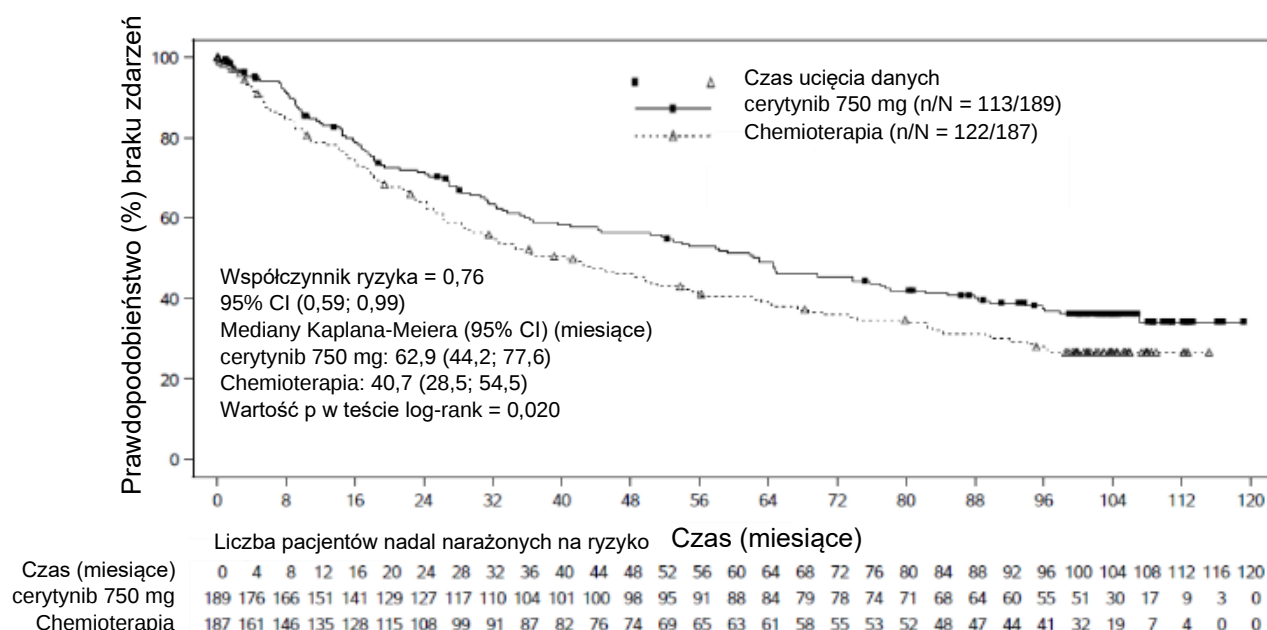
Rycina 1 ASCEND-4 (Badanie A2301) – Krzywe Kaplana-Meiera dla przeżycia bez progresji choroby wg BIRC (analiza pierwotna)



	Liczba pacjentów nadal narażonych na ryzyko																	
Czas (Miesiące)	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34
certynib 750 mg	189	155	139	125	116	105	98	76	59	43	32	23	16	11	1	1	1	0
Chemioterapia	187	136	114	82	71	60	53	35	24	16	11	5	3	1	1	0	0	0

W analizie końcowej OS, w grupie leczonej certynibem zmarło 113 (59,8%) pacjentów, a w grupie otrzymującej chemioterapię zmarło 122 (65,2%) pacjentów. Mediana OS wyniosła 62,9 miesiąca (95% CI: 44,2; 77,6) oraz 40,7 miesiąca (95% CI: 28,5; 54,5) odpowiednio w grupie przyjmującej certynib i w grupie stosującej chemioterapię. Stwierdzono statystycznie istotne zmniejszenie ryzyka zgonu o 24% w grupie przyjmującej certynib w porównaniu z grupą przyjmującą chemioterapię (HR 0,76; 95% CI: 0,59; 0,99; p=0,020). Odnotowano duży odsetek przypadków zmiany leczenia pomiędzy grupami, w tym 61,5% pacjentów z grupy stosującej chemioterapię przeszło do grupy otrzymującej certynib. Ponadto, pacjenci z obu grup otrzymali kolejne linie leczenia przeciwnowotworowego, w tym inne inhibitory ALK, co miało wpływ na wynik OS.

Rycina 2 ASCEND-4 (Badanie A2301) - wykres Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego wg grupy badawczej



W badaniu A2301 u 44 pacjentów z mierzalnym przerzutem do mózgu przed rozpoczęciem udziału w badaniu i przynajmniej jedną oceną radiologiczną po rozpoczęciu udziału w badaniu (22 pacjentów z grupy przyjmującej cetytyb i 22 pacjentów z grupy przyjmującej chemioterapię) przeprowadzono ocenę odpowiedzi w obrębie czaszki przez neuroradiologów z BIRC na podstawie zmodyfikowanych kryteriów RECIST 1.1 (tj. do 5 zmian w mózgu). Całkowity wskaźnik odpowiedzi w obrębie czaszki (OIRR) był wyższy w grupie stosującej cetytyb (72,7%; 95% CI: 49,8; 89,3) w porównaniu z grupą stosującą chemioterapię (27,3%; 95% CI: 10,7; 50,2).

Mediana PFS w ocenie BIRC według kryteriów RECIST 1.1 była dłuższa w przypadku grupy stosującej cetytyb niż w grupie chemioterapii w obu podgrupach pacjentów z przerzutami do mózgu i bez przerzutów do mózgu. Mediana PFS u pacjentów z przerzutami do mózgu wyniosła 10,7 miesiąca (95% CI: 8,1; 16,4) w porównaniu z 6,7 miesiąca (95% CI: 4,1; 10,6) odpowiednio w grupach cetytybu i chemioterapii, przy HR 0,70 (95% CI: 0,44; 1,12). Mediana PFS u pacjentów bez przerzutów do mózgu wyniosła 26,3 miesiąca (95% CI: 15,4; 27,7) w porównaniu z 8,3 miesiąca (95% CI: 6,0; 13,7) odpowiednio w grupie cetytybu i chemioterapii, przy HR 0,48 (95% CI: 0,33; 0,69).

Wcześniej leczony ALK-dodatni zaawansowany NDRP – randomizowane badanie III fazy A2303 (ASCEND-5)

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania cetytybu w leczeniu pacjentów z ALK-dodatnim zaawansowanym NDRP, którzy wcześniej otrzymali leczenie kryzotynibem wykazano w wieloośrodkowym, randomizowanym, otwartym badaniu III fazy A2303 o zasięgu globalnym.

Analizą objęto łącznie 231 pacjentów z zaawansowanym ALK-dodatnim NDRP leczonych wcześniej kryzotynibem i chemioterapią (jeden lub dwa schematy, w tym terapia dwulekowa oparta na pochodnych platyny). Stu piętnastu (115) pacjentów przydzielono losowo do grupy przyjmującej certynib, a stu szesnastu (116) pacjentów przydzielono losowo do grupy przyjmującej chemioterapię (pemetreksed lub docetaksel). Siedemdziesięciu trzem (73) pacjentom podawano docetaksel, a 40 pacjentom podawano pemetreksed. W grupie przyjmującej certynib 115 pacjentów leczono dawką 750 mg przyjmowaną raz na dobę na czczo. Mediana wieku wyniosła 54 lata (zakres: 28 do 84 lat); 77,1% pacjentów było w wieku poniżej 65 lat. Łącznie 55,8% pacjentów stanowiły kobiety. Sześćdziesiąt cztery i pięć dziesiątych procent (64,5%) badanej populacji należało do rasy kaukaskiej, 29,4% do rasy żółtej, 0,4% do rasy czarnej, a 2,6% do innych ras. Większość pacjentów chorowała na gruczolakoraka (97,0%) i nigdy nie paliła tytoniu lub paliła go w przeszłości (96,1%). Stan sprawności w skali ECOG wyniósł 0/1/2 odpowiednio u 46,3%/47,6%/6,1% pacjentów, a u 58,0% pacjentów obecny był przerzut do mózgu przed rozpoczęciem udziału w badaniu. Wszyscy pacjenci przeszli wcześniej leczenie kryzotynibem. Poza jednym pacjentem, wszyscy pozostali zostali wcześniej poddani chemioterapii (w tym terapii dwulekowej opartej na pochodnych platyny) z powodu choroby zaawansowanej; u 11,3% pacjentów w grupie leczonej certynibem i 12,1% pacjentów w grupie poddanej chemioterapii zastosowano wcześniej dwa schematy chemioterapii z powodu choroby zaawansowanej.

Pacjenci mogli kontynuować przydzielone leczenie po początkowej progresji choroby w przypadku utrzymywania się korzyści klinicznych w ocenie badacza. Pacjenci losowo przydzieleni do grupy chemioterapii mogli przejść do grupy przyjmującej certynib po stwierdzeniu progresji choroby potwierdzonej przez BIRC na podstawie kryteriów RECIST.

Mediana czasu trwania obserwacji wyniosła 16,5 miesiąca (od randomizacji do zakończenia zbierania danych) w analizie pierwotnej.

W badaniu osiągnięto pierwszorzędowy cel wykazując statystycznie istotną poprawę PFS wg BIRC przy szacowanej 51% redukcji ryzyka w grupie przyjmującej certynib w porównaniu z grupą stosującą chemioterapię (patrz Tabela 4 i Rycina 3). Korzystny wpływ certynibu na PFS był spójny w różnych podgrupach, m.in. ze względu na wiek, płeć, rasę, palenie tytoniu, stan sprawności w skali ECOG i obecność przerzutów do mózgu lub wcześniejszą odpowiedź na leczenie kryzotynibem. Korzystny wpływ na PFS został dalej potwierdzony w ocenie lokalnego badacza oraz analizach całkowitego wskaźnika odpowiedzi (ORR) i wskaźnika kontroli choroby (DCR).

W analizie pierwotnej dane dotyczące OS nie były gotowe przy 48 (41,7%) zdarzeniach w grupie stosującej certynib i 50 (43,1%) zdarzeniach w grupie leczonej chemioterapią, co odpowiadało około 50% zdarzeń wymaganych do ostatecznej analizy OS. Ponadto, u 81 pacjentów (69,8%) z grupy leczonej chemioterapią stosowano później certynib jako pierwsze leczenie przeciwnowotworowe po zakończeniu udziału w badaniu.

Dane dotyczące skuteczności uzyskane w badaniu A2303 podsumowano w Tabeli 4, a na Rycinach 3 i 4 przedstawiono krzywe Kaplana-Meiera odpowiednio dla PFS i OS.

Tabela 4 ASCEND-5 (badanie A2303) – Wyniki dotyczące skuteczności u pacjentów z wcześniej leczonym ALK-dodatnim przerzutującym/zaawansowanym NDRP (analiza pierwotna)

	Cerytynib (n=115)	Chemioterapia (n=116)
Czas trwania okresu obserwacji		16,5
Mediana (miesiące) (min – maks)		(2,8 – 30,9)
Przeżycie bez progresji choroby (wg BIRC)		
Liczba zdarzeń, n (%)	83 (72,2%)	89 (76,7%)
Mediana, miesiące (95% CI)	5,4 (4,1; 6,9)	1,6 (1,4; 2,8)
HR (95% CI) ^a		0,49 (0,36; 0,67)
Wartość p ^b		<0,001
Przeżycie całkowite ^c		
Liczba zdarzeń, n (%)	48 (41,7%)	50 (43,1%)
Mediana, miesiące (95% CI)	18,1 (13,4; 23,9)	20,1 (11,9; 25,1)
HR (95% CI) ^a		1 (0,67; 1,49)
Wartość p ^b		0,496
Odpowiedzi guza (wg BIRC)		
Odsetek obiektywnych odpowiedzi (95% CI)	39,1% (30,2; 48,7)	6,9% (3; 13,1)
Czas trwania odpowiedzi		
Liczba pacjentów z odpowiedzią	45	8
Mediana, miesiące ^d (95% CI)	6,9 (5,4; 8,9)	8,3 (3,5; NE)
Szacowane prawdopodobieństwo braku zdarzeń po 9 miesiącach ^d (95% CI)	31,5% (16,7%; 47,3%)	45,7% (6,9%; 79,5%)

HR=współczynnik ryzyka; CI=przedział ufności; BIRC=zaślepienia niezależna komisja;
NE=niemożliwe do oszacowania

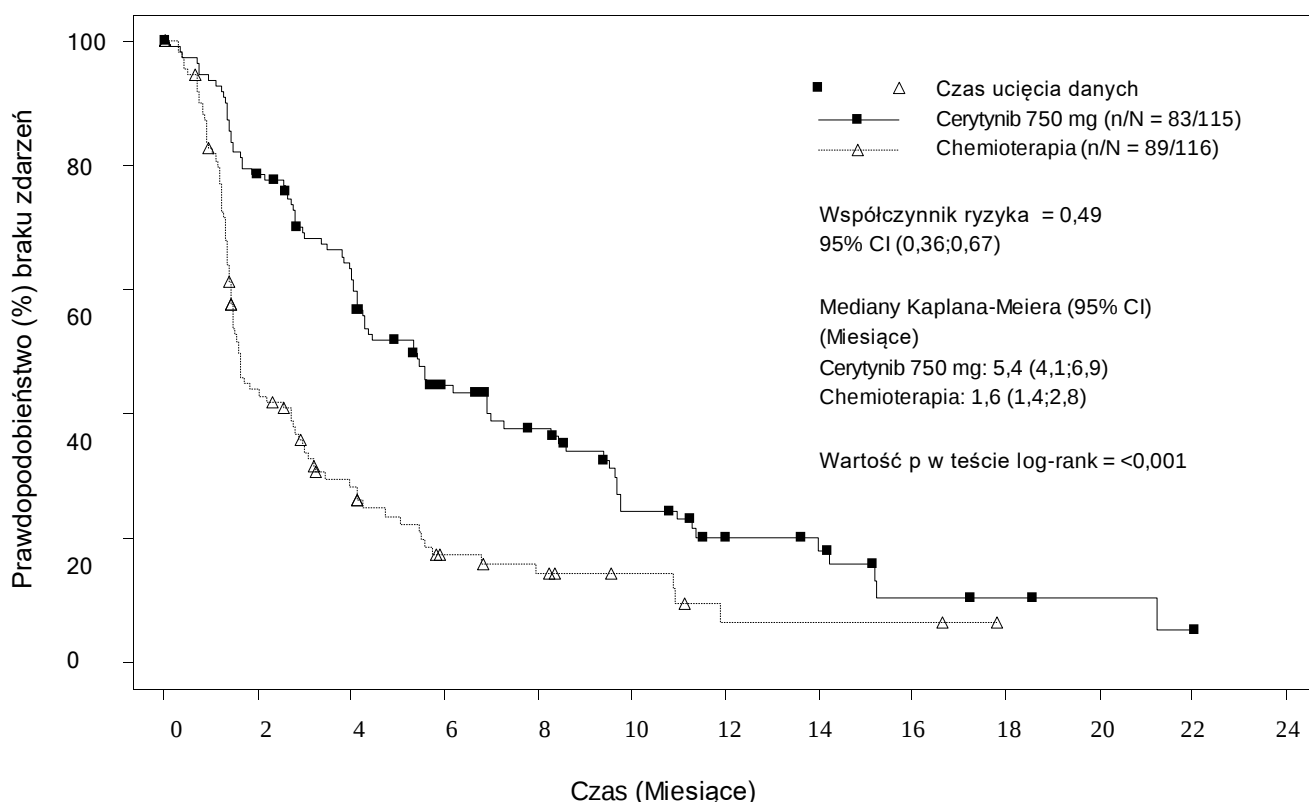
^a Na podstawie modeli proporcjonalnego hazardu Coxa ze stratyfikacją.

^b Na podstawie logarytmicznego testu rang ze stratyfikacją.

^c W analizie OS nie uwzględniono potencjalnie mylącego wpływu zmiany grup.

^d Oszacowane przy użyciu metody Kaplana-Meiera.

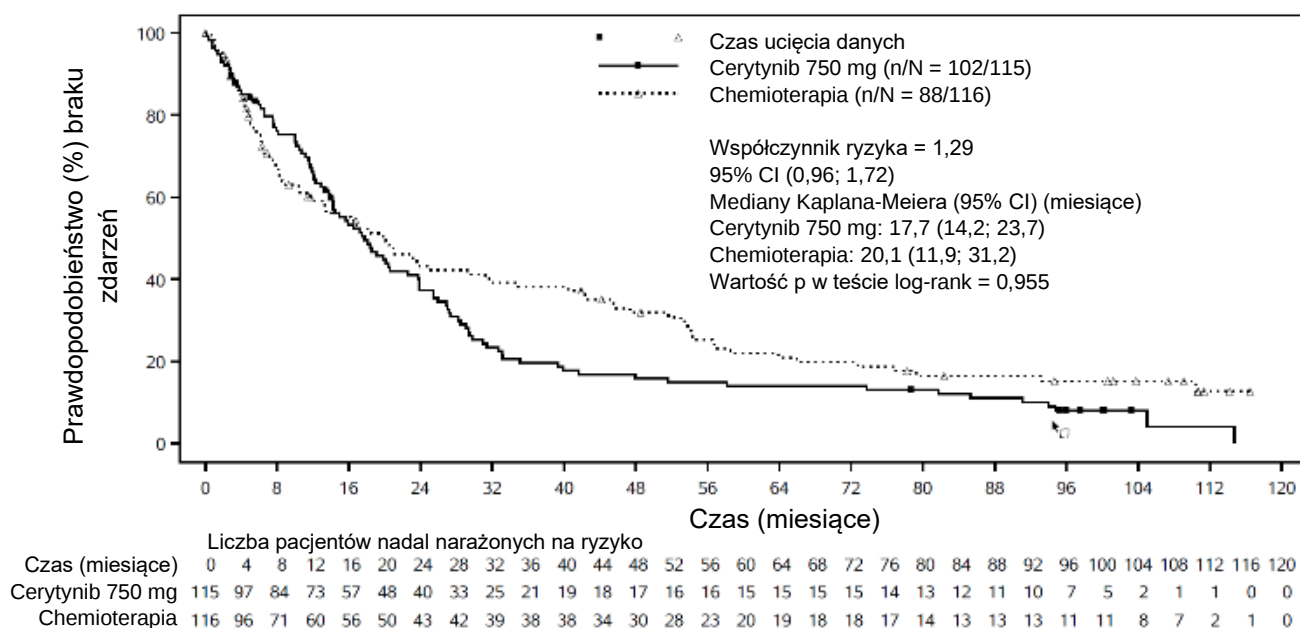
Rycina 3 ASCEND-5 (badanie A2303) – Wykres Kaplana-Meiera dla przeżycia bez progresji choroby na podstawie oceny BIRC (analiza pierwotna)



	Liczba pacjentów nadal narażonych na ryzyko												
Czas (Miesiące)	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24
Cerytynib 750 mg	115	87	68	40	31	18	12	9	4	3	2	1	0
Chemioterapia	116	45	26	12	9	6	2	2	2	0	0	0	0

W analizie końcowej OS, przy medianie czasu obserwacji wynoszącej 110 miesięcy, w grupie leczonej cerytynibem zmarło 102 (88,7%) pacjentów, a w grupie otrzymującej chemioterapię zmarło 88 (75,9%) pacjentów. Mediana OS wyniosła 17,7 miesiąca (95% CI: 14,2; 23,7) oraz 20,1 miesiąca (95% CI: 11,9; 31,2) odpowiednio w grupie otrzymującej cerytynib i w grupie stosującej chemioterapię. Nie stwierdzono statystycznie istotnej różnicy w OS pomiędzy dwiema grupami terapeutycznymi (HR 1,29; 95% CI: 0,96; 1,72; $p=0,955$). Odnotowano duży odsetek przypadków wczesnej zmiany leczenia pomiędzy grupami, w tym 88 (76%) pacjentów z grupy stosującej chemioterapię przeszło do grupy otrzymującej cerytynib. Ponadto, pacjenci z obu grup otrzymali kolejne linie leczenia przeciwnowotworowego, w tym inne inhibitory ALK. Ogólnie rzecz biorąc zmiana grupy terapeutycznej i zastosowanie kolejnych linii terapii były głównym czynnikiem zakłócającym, który mógł zatrzeć potencjalną różnicę w OS pomiędzy grupami terapeutycznymi.

Rycina 4 ASCEND-5 (badanie A2303) – Wykres Kaplana-Meiera przeżycia całkowitego według grup badawczych (analiza końcowa OS)



W badaniu A2303 u 133 pacjentów z przerzutami do mózgu przed rozpoczęciem udziału w badaniu (66 pacjentów z grupy przyjmującej certynib i 67 pacjentów z grupy leczonej chemioterapią) przeprowadzono ocenę odpowiedzi w obrębie czaszki przez neuroradiologów z BIRC na podstawie zmodyfikowanych kryteriów RECIST 1.1 (tj. do 5 zmian w mózgu). Wśród pacjentów z mierzalnymi przerzutami do mózgu w badaniu początkowym i przynajmniej jednym po rozpoczęciu udziału w badaniu, OIRR był wyższy w grupie certynibu (35,3%; 95% CI: 14,2; 61,7) w porównaniu z grupą chemioterapii (5%; 95% CI: 0,1; 24,9). Mediana PFS w ocenie BIRC według kryteriów RECIST 1.1 była dłuższa w grupie stosującej certynib w porównaniu z chemioterapią w obu podgrupach pacjentów z przerzutami do mózgu i bez przerzutów do mózgu. Mediana PFS u pacjentów z przerzutami do mózgu wyniosła 4,4 miesiąca (95% CI: 3,4; 6,2) w porównaniu z 1,5 miesiąca (95% CI: 1,3; 1,8) w grupie stosującej odpowiednio certynib i chemioterapię przy HR 0,54 (95% CI: 0,36; 0,80). Mediana PFS u pacjentów bez przerzutów do mózgu wyniosła 8,3 miesiąca (95% CI: 4,1; 14) w porównaniu z 2,8 miesiąca (95% CI: 1,4; 4,1) w grupie stosującej odpowiednio certynib i chemioterapię przy HR 0,41 (95% CI: 0,24; 0,69).

Badanie A2112 (ASCEND-8) nad ustaleniem optymalnej dawki leku

Skuteczność certynibu podawanego w dawce 450 mg z pożywieniem oceniano w wieloośrodkowym, otwartym badaniu nad ustaleniem optymalnej dawki leku, A2112 (ASCEND-8). Łącznie 147 wcześniej nieleczonych pacjentów z ALK-dodatnim miejscowo zaawansowanym lub rozsianym NDRP zostało losowo przydzielonych do grupy otrzymującej certynib w dawce 450 mg raz na dobę z pożywieniem (n=73) lub certynib w dawce 750 mg raz na dobę na czczo (n=74). Kluczowym drugorzędowym punktem końcowym oceny skuteczności był ORR według kryteriów RECIST 1.1, oceniany przez BIRC.

Charakterystyka populacji wcześniej nieleczonych pacjentów z ALK-dodatnim miejscowo zaawansowanym lub rozsianym NDRP w dwóch grupach badanych, w grupie dawki 450 mg przyjmowanej z pożywieniem (N=73) i w grupie dawki 750 mg przyjmowanej na czczo (N=74) obejmowała odpowiednio: średnią wieku 54,3 i 51,3 lata, wiek poniżej 65 lat (78,1% i 83,8%), płeć żeńską (56,2% i 47,3%), rasę białą (49,3% i 54,1%), rasę żółtą (39,7% i 35,1%), brak palenia w wywiadzie lub palenie w przeszłości (90,4% i 95,9%), stan sprawności wg WHO 0 lub 1 (91,7% i 91,9%), występowanie gruczolakoraka (98,6% i 93,2%) i obecność przerzutów do mózgu (32,9% i 28,4%).

Wyniki dotyczące skuteczności uzyskane w badaniu ASCEND-8 zostały podsumowane w Tabeli 5 poniżej.

Tabela 5 ASCEND-8 (badanie A2112) – Wyniki dotyczące skuteczności u pacjentów z wcześniej nieleczonym, ALK-dodatnim miejscowo zaawansowanym lub rozsiałym NDRP wg BIRC

Parametr skuteczności	Cerytynib 450 mg z pożywieniem (n=73)	Cerytynib 750 mg na czczo (n=74)
Całkowity wskaźnik odpowiedzi (ORR: CR+PR), n (%) (95% CI) ^a	57 (78,1) (66,9; 86,9)	56 (75,7) (64,3; 84,9)
CI: przedział ufności Odpowiedź całkowita (CR), odpowiedź częściowa (PR) potwierdzona w powtórnych ocenach wykonywanych po nie mniej niż 4 tygodniach od pierwszego spełnienia kryteriów odpowiedzi Całkowity wskaźnik odpowiedzi był określany na podstawie oceny BIRC według kryteriów RECIST 1.1 ^a Dokładny 95% przedział ufności z rozkładu dwumianowego		

Badania z jedną grupą leczenia X2101 i A2201

Stosowanie cerytynibu w leczeniu pacjentów z ALK-dodatnim NDRP, wcześniej leczonych inhibitorem ALK było badane w dwóch wieloośrodkowych, otwartych badaniach I/II fazy o zasięgu globalnym, z jedną grupą leczenia (badanie X2101 i badanie A2201).

W badaniu X2101 ogółem 246 pacjentów z ALK-dodatnim NDRP otrzymywało cerytynib w dawce 750 mg podawanej raz na dobę na czczo: 163 z nich stosowało wcześniej leczenie inhibitorem ALK, a 83 pacjentów nie otrzymywało wcześniej takiego leczenia. W grupie 163 pacjentów z ALK-dodatnim NDRP, którzy byli wcześniej leczeni inhibitorem ALK, mediana wieku wyniosła 52 lata (zakres: 24-80 lat); 86,5% było w wieku poniżej 65 lat, a 54% stanowiły kobiety. Większość pacjentów było rasy białej (66,3%) lub żółtej (28,8%). U 93,3% pacjentów występował gruczolakorak i w 96,9% były to albo osoby nigdy niepalące, albo osoby palące w przeszłości. Wszyscy pacjenci byli leczeni przynajmniej jednym schematem leczenia przed włączeniem do badania, a 84,0% otrzymywało dwa lub więcej schematów leczenia.

W badaniu A2201 uczestniczyło 140 pacjentów, których wcześniej leczono 1-3 schematami chemioterapii cytotoksycznej, a następnie kryzotynibem i doszło u nich do progresji choroby podczas leczenia kryzotynibem. Mediana wieku wyniosła 51 lat (zakres: 29-80 lat); 87,1% pacjentów było w wieku poniżej 65 lat, a 50% stanowiły kobiety. Większość pacjentów była rasy białej (60,0%) lub żółtej (37,9%). U 92,1% pacjentów występował gruczolakorak.

Tabela 6 zawiera zestawienie danych dotyczących skuteczności dla obydwóch badań. Ostateczne dane dotyczące przeżycia całkowitego (OS) są przedstawione dla badania A2201. Dane dotyczące przeżycia całkowitego (OS) nie były jeszcze ostateczne w czasie analiz w badaniu X2101.

Tabela 6 ALK-dodatni NDRP - przegląd danych dotyczących skuteczności w Badaniach X2101 i A2201

	Badanie X2101 certynib 750 mg n=163	Badanie A2201 certynib 750 mg n=140
Czas trwania obserwacji	10,2	14,1
Mediana (miesiące) (min. – maks.)	(0,1 – 24,1)	(0,1 – 35,5)
Całkowity wskaźnik odpowiedzi (ORR)		
Badacz (95% CI)	56,4% (48,5; 64,2)	40,7% (32,5; 49,3)
BIRC (95% CI)	46,0% (38,2; 54,0)	35,7% (27,8; 44,2)
Czas trwania odpowiedzi (DOR)*		
Badacz (miesiące 95% CI)	8,3 (6,8; 9,7)	10,6 (7,4; 14,7)
BIRC (miesiące, 95% CI)	8,8 (6,0; 13,1)	12,9 (9,3; 18,4)
Przeżycie bez progresji choroby (PFS)		
Badacz (miesiące, 95% CI)	6,9 (5,6; 8,7)	5,8 (5,4; 7,6)
BIRC (miesiące, 95% CI)	7,0 (5,7; 8,7)	7,4 (5,6; 10,9)
Przeżycie całkowite (OS) (miesiące, 95% CI)	16,7 (14,8; NE)	15,6 (13,6; 24,2)
NE = niemożliwy do oszacowania		
Badanie X2101: Odpowiedź oceniana wg kryteriów RECIST 1.0		
Badania A2201: Odpowiedź oceniana wg kryteriów RECIST 1.1		
*Obejmuje tylko pacjentów z potwierdzoną CR, PR		

W badaniach X2101 i A2201, przerzuty do mózgu obserwowano odpowiednio u 60,1%, i 71,4% pacjentów. Wartości ORR, DOR oraz PFS (po ocenie zaślepionej niezależnej komisji (BIRC)) u pacjentów z przerzutami do mózgu na początku badania były zgodne z wartościami zgłaszanymi dla populacji całkowitej w tych badaniach.

Rozpoznanie histologiczne inne niż gruczolakorak

Dostępne informacje dotyczące pacjentów z ALK-dodatnim NDRP i rozpoznaniem histologicznym innym niż gruczolakorak są ograniczone.

Osoby w podeszłym wieku

Dostępne są ograniczone dane dotyczące skuteczności u pacjentów w podeszłym wieku. Nie ma danych dotyczących skuteczności u pacjentów w wieku powyżej 85 lat.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań certynibu we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w raku płuc (raku drobnokomórkowym i niedrobnokomórkowym) (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Maksymalne stężenie certynibu w osoczu ($C_{\max}$) jest osiągane po około 4 do 6 godzinach od doustnego jednorazowego podania leku pacjentom. Na podstawie odsetka metabolitów w kale oszacowano, że wchłanianie po podaniu doustnym wynosi $\geq 25\%$. Bezwzględna biodostępność certynibu nie została określona.

Ekspozycja ogólnoustrojowa certynibu wzrastała, gdy lek jest podawany z pożywieniem. Wartości AUC_{inf} certynibu były o około 39% i 64% większe (wartości $C_{\max}$ były o około 42% i 58% większe) u osób zdrowych, gdy pojedynczą dawkę 750 mg certynibu (w postaci tabletek) podawano odpowiednio z posiłkiem niskotłuszczowym (zawierającym około 330 kalorii i 9 gramów tłuszczu) i wysokotłuszczowym (zawierającym około 1000 kalorii i 58 gramów tłuszczu).

W badaniu A2112 (ASCEND-8) nad ustaleniem optymalnego dawkowania u pacjentów, porównującym certynib w dawce 450 mg lub 600 mg na dobę przyjmowanej z pożywieniem (około 100 do 500 kalorii i 1,5 do 15 gramów tłuszczu) z dawką 750 mg na dobę przyjmowaną na czczo (dawka i przyjmowanie certynibu z pożywieniem lub na czczo ustalone początkowo), nie obserwowano klinicznie znaczącej różnicy w ogólnoustrojowej ekspozycji certynibu w stanie stacjonarnym w grupie dawki 450 mg przyjmowanej z pożywieniem ($n=36$) i grupie dawki 750 mg przyjmowanej na czczo ($n=31$), stwierdzając jedynie niewielkie zwiększenie AUC w stanie stacjonarnym (90% CI) o 4% (-13%, 24%) i $C_{\max}$ (90% CI) o 3% (-14%, 22%). Natomiast AUC w stanie stacjonarnym (90% CI) i $C_{\max}$ (90% CI) dla grupy dawki 600 mg przyjmowanej z pożywieniem ($n=30$) wzrosły odpowiednio o 24% (3%, 49%) i 25% (4%, 49%) w porównaniu z grupą dawki 750 mg przyjmowanej na czczo. Maksymalna zalecana dawka certynibu wynosi 450 mg przyjmowana doustnie raz na dobę z pożywieniem (patrz punkt 4.2).

Po pojedynczym doustnym podaniu certynibu pacjentom ekspozycja na certynib w osoczu, wyrażona wartościami $C_{\max}$ i AUC_{last} , wzrastała proporcjonalnie do dawki w zakresie dawek od 50 do 750 mg podawanych na czczo. W przeciwieństwie do danych po zastosowaniu pojedynczej dawki leku, jego stężenia przed podaniem dawki ($C_{\min}$) po wielokrotnym codziennym stosowaniu wydawały się wzrastać w większym stopniu niż proporcjonalnie do dawki.

Dystrybucja

Wiązanie certynibu z białkami osocza ludzkiego *in vitro* wynosi około 97% i jest niezależne od stężenia, w zakresie stężeń od 50 ng/ml do 10 000 ng/ml. Certynib wykazuje także niewielką preferencyjność dystrybucji do krwinek czerwonych w porównaniu z osoczem, przy średnim stosunku stężenia we krwi do stężenia w osoczu *in vitro* wynoszącym 1,35. Badania *in vitro* sugerują, że certynib jest substratem glikoproteiny P (P-gp), ale nie jest nim dla białka oporności raka piersi (BCRP) lub białka multioporności 2 (MRP2). Ustalono, że wykrywalna bierna przenikalność certynibu *in vitro* była mała.

U szczurów certynib przenika przez nieuszkodzoną barierę krew-mózg, a stosunek ekspozycji mózgu do ekspozycji krwi (AUC_{inf}) wynosi około 15%. Nie ma danych dotyczących stosunku ekspozycji mózgu do ekspozycji krwi u ludzi.

Metabolizm

Badania *in vitro* wykazały, że CYP3A był głównym enzymem odpowiedzialnym za klirens metaboliczny certynibu.

Po pojedynczym doustnym podaniu certynibu znakowanego radioaktywnie w dawce 750 mg na czczo, certynib był głównym składnikiem krążącym w osoczu krwi człowieka. Łącznie stwierdzono 11 metabolitów krążących w osoczu w małych stężeniach, a średni udział każdego z nich w AUC radioaktywności wynosił $\leq 2,3\%$. Główne szlaki przemian metabolicznych zidentyfikowane u osób zdrowych obejmowały monooksygenację, O-dealkilację i N-formylację. Do szlaków wtórnej biotransformacji z udziałem produktów pierwotnych przemian metabolicznych należała glukuronidacja i dehydrogenacja. Obserwowano również przyłączanie grupy tiolowej do O-dealkilowanego certynibu.

Eliminacja

Po podaniu na czczo pojedynczych doustnych dawek certynibu średnia geometryczna pozornego okresu półtrwania w osoczu w końcowej fazie eliminacji ($T_{1/2}$) certynibu wahała się od 31 do 41 godzin u pacjentów przyjmujących dawki z zakresu 400 do 750 mg. Podczas codziennego doustnego podawania certynibu stan stacjonarny osiągany jest po około 15 dobach i następnie pozostaje stabilny, przy średniej geometrycznej wskaźnika kumulacji wynoszącej 6,2 po 3 tygodniach codziennego podawania. Średnia geometryczna pozornego klirensu (CL/F) certynibu była mniejsza w stanie stacjonarnym (33,2 litry/godzinę) po codziennym doustnym przyjmowaniu dawki 750 mg niż po przyjęciu pojedynczej dawki doustnej 750 mg (88,5 litrów/godzinę), co sugeruje, że certynib wykazuje farmakokinetykę nieliniową w miarę upływu czasu.

Certynib i jego metabolity są wydalone głównie z kałem. Średnio 68% doustnej dawki certynibu było obecne w kale w postaci niezmienionej. Zaledwie 1,3% podanej dawki doustnej było odzyskiwane z moczu.

Szczególne populacje pacjentów

Zaburzenia czynności wątroby

Wpływ zaburzeń czynności wątroby na farmakokinetykę pojedynczej dawki certynibu (750 mg na czczo) oceniano u pacjentów z łagodnymi (stopnia A w skali Child-Pugh; $n = 8$), umiarkowanymi (stopnia B w skali Child-Pugh; $n = 7$) lub ciężkimi (stopnia C w skali Child-Pugh; $n = 7$) zaburzeniami czynności wątroby oraz u 8 osób zdrowych z prawidłową czynnością wątroby. Średnia geometryczna AUC_{inf} (niezwiązane AUC_{inf}) certynibu zwiększyła się o 18% (35%) i 2% (22%) odpowiednio u pacjentów z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby w porównaniu z osobami z prawidłową czynnością wątroby.

Średnia geometryczna AUC_{inf} (niezwiązane AUC_{inf}) certynibu zwiększyła się o 66% (108%) u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby w porównaniu z osobami z prawidłową czynnością wątroby (patrz punkt 4.2). Nie przeprowadzono specjalnego badania farmakokinetyki w stanie stacjonarnym z udziałem pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

Zaburzenia czynności nerek

Nie przeprowadzono specjalnego badania farmakokinetyki z udziałem pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Jednak dostępne dane wskazują, że wydalenie certynibu przez nerki jest znikome (1,3% pojedynczej dawki podanej doustnie).

Analiza farmakokinetyki populacyjnej u 345 pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 60 do <90 ml/min), 82 pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 30 do <60 ml/min) i 546 pacjentów z prawidłową czynnością nerek (≥ 90 ml/min) wykazała, że ekspozycja na certynib była podobna u pacjentów z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek, jak u pacjentów z prawidłową czynnością nerek, sugerując brak konieczności dostosowywania dawki leku u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek w stopniu łagodnym do umiarkowanego. W badaniach klinicznych z certynibem nie uczestniczyli pacjenci z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min) (patrz punkt 4.2).

Wpływ wieku, płci i rasy

Analizy farmakokinetyki populacyjnej wykazały, że wiek, płeć i rasa pacjentów nie mają klinicznie istotnego wpływu na ekspozycję na certynib.

Elektrofizjologia serca

Ryzyko wydłużenia odstępu QT pod wpływem certynibu oceniano w siedmiu badaniach klinicznych z certynibem. Wykonywano seryjne zapisy EKG po podaniu pojedynczej dawki leku oraz w stanie stacjonarnym, aby ocenić wpływ certynibu na odstęp QT u 925 pacjentów leczonych certynibem w dawce 750 mg podawanej raz na dobę na czczo. Analiza kategorialna wartości odstających dotycząca danych z EKG wykazała wystąpienie nowego przypadku odstępu QTc >500 ms u 12 pacjentów (1,3%). U 58 pacjentów (6,3%) nastąpiło wydłużenie QTc o >60 ms względem wartości początkowych. Centralna analiza tendencji w danych dotyczących QTc przy przeciętnych stężeniach w stanie stacjonarnym z badania A2301 wykazała, że górna granica 2-stronnego 90% CI dla wydłużenia odstępu QTc względem wartości początkowych wyniosła 15,3 ms po podaniu certynibu w dawce 750 mg na czczo. Z analizy farmakokinetyki wynika, że certynib powoduje zależne od stężenia wydłużenie odstępu QTc (patrz punkt 4.4).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Farmakologiczne badania bezpieczeństwa wskazują, że wpływ certynibu na najważniejsze funkcje układu oddechowego i ośrodkowego układu nerwowego jest mało prawdopodobny. Dane *in vitro* wykazują, że wartość IC₅₀ dla hamującego działania certynibu na kanał potasowy hERG wyniosła 0,4 μ M. Badanie telemetryczne *in vivo* prowadzone na małpach wykazało niewielkie wydłużenie odstępu QT u 1 z 4 zwierząt po podaniu największej dawki certynibu. Badania EKG u małp po podawaniu certynibu przez 4 lub 13 tygodni nie wykazały wydłużenia odstępu QT, ani nieprawidłowych zapisów EKG.

Test mikrojądrowy na komórkach TK6 dał wynik dodatni. Nie obserwowano oznak działania mutagennego lub klastogennego w innych badaniach genotoksyczności *in vitro* i *in vivo* z certynibem. Z tego względu nie należy spodziewać się ryzyka genotoksyczności u ludzi.

Nie przeprowadzono badań nad rakotwórczym działaniem certynibu.

Badania toksycznego wpływu na reprodukcję (tj. badania rozwoju zarodka i płodu) u ciężarnych samic szczura i królika wskazywały na brak toksycznego działania na płód i działań teratogennych po tym, jak certynib podawano zwierzętom w okresie organogenezy; jednak ekspozycja na lek w osoczu matki była mniejsza niż analogiczna ekspozycja po podaniu dawki zalecanej u ludzi.

Nie przeprowadzono formalnych badań nieklinicznych nad możliwym wpływem certynibu na płodność.

Najważniejszym objawem toksyczności związanej z podawaniem cerytynibu szczurom i myszom było zapalenie zewnątrzwątrobowych przewodów żółciowych, któremu towarzyszyło zwiększenie liczby neutrofilów we krwi obwodowej. Po podaniu większych dawek leku zapalenie zewnątrzwątrobowych przewodów żółciowych z udziałem mieszanej populacji komórek /neutrofilów rozszerzało się na trzustkę i (lub) dwunastnicę. U obu gatunków obserwowano objawy toksyczności ze strony układu pokarmowego charakteryzujące się utratą masy ciała, zmniejszonym spożyciem pokarmu, wymiotami (małpy), biegunką i, po większych dawkach, zmianami histopatologicznymi obejmującymi nadżerkę, zapalenie śluzówki i piankowate makrofagi w kryptach dwunastniczych i błonie podśluzowej. U obu gatunków objawy toksyczności dotyczyły także wątroby, po ekspozycji w przybliżeniu klinicznej ekspozycji dawki zalecanej u ludzi i obejmowały one minimalne zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych występujące u kilku zwierząt oraz wakuolizację nabłonka wewnątrzwątrobowych przewodów żółciowych. Makrofagi piankowate w pęcherzykach płucnych (potwierdzające fosfolipidozę) obserwowano w płucach szczurów, ale nie u małp, a w węzłach chłonnych szczurów i małp stwierdzano skupienia makrofagów. Działania w narządach docelowych były częściowo lub całkowicie odwracalne.

Działania na tarczycę były obserwowane zarówno u szczurów (łagodny wzrost stężenia hormonu tyreotropowego i trójiodotyroniny/tyroksyny T3/T4 bez korelujących z nim zmian w obrazie mikroskopowym), jak i u małp (zmniejszenie ilości koloidu w pęcherzykach u samców w badaniu trwającym 4 tygodnie, oraz u jednej małpy, której podawano dużą dawkę leku, występowanie rozlanej hiperplazji komórek pęcherzykowych tarczycy i wzrost stężenia hormonu tyreotropowego w badaniu trwającym 13 tygodni). Ponieważ te działania niekliniczne były łagodne, zmienne i niespójne, związek pomiędzy stosowaniem cerytynibu a zmianami w tarczycy u zwierząt jest niejasny.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Celuloza, mikrokrystaliczna
Hydroksypropyloceluloza, niskopodstawiona
Powidon
Kroskarmeloza sodowa
Magnezu stearynian
Krzemionka koloidalna bezwodna

Otoczka tabletki

Hypromeloza
Tytanu dwutlenek (E171)
Makrogol
Talk
Indygotyna (E132)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z PVC/PCTFE (polichlorotrifluoroetyleny) – aluminium, zawierające 21 tabletek powlekanych.

Opakowania zawierające 84 tabletki powlekane (4 blistry na opakowanie).

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/15/999/004

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 6 maja 2015 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 16 lutego 2022 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>

ANEKS II

- A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE
DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA
PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórców odpowiedzialnych za zwolnienie serii

150mg kapsułki twarde

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

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Norymberga
Niemcy

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

150mg tabletki powlekane

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovškova ulica 57
1000 Ljubljana
Słowenia

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Norymberga
Niemcy

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

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmuje wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**OPAKOWANIE KARTONOWE OPAKOWANIA JEDNOSTKOWEGO ZAWIERAJĄCE
40 LUB 90 TWARDYCH KAPSULEK****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Zykadia 150 mg kapsułki twarde
certynib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda twarda kapsułka zawiera 150 mg certynibu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Kapsułki twarde

40 twardych kapsulek

90 twardych kapsulek

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Zykadia 150 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

**ZEWNĘTRZNE OPAKOWANIE KARTONOWE OPAKOWANIA (Z BLUE BOX)
ZAWIERAJĄCE 150 (3 OPAKOWANIA PO 50) TWARDYCH KAPSULEK**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zykadia 150 mg kapsułki twarde
certynib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda twarda kapsułka zawiera 150 mg certynibu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Kapsułki twarde

150 (3 opakowania po 50) twardych kapsulek.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/15/999/001	150 (3 opakowania po 50) twardych kapsułek (PVC/PCTFE/alu)
EU/1/15/999/006	150 (3 opakowania po 50) twardych kapsułek (PVC/PE/PVDC/alu)

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Zykadia 150 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**KARTONOWE OPAKOWANIE POŚREDNIE W OPAKOWANIU (BEZ BLUE BOX)
ZAWIERAJĄCE 50 TWARDYCH KAPSULEK****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Zykadia 150 mg kapsułki twarde
certynib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda twarda kapsułka zawiera 150 mg certynibu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Kapsułki twarde

50 twardych kapsulek. Nie może być sprzedawany oddzielnie.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

150 (3 opakowania po 50) twardych kapsułek (PVC/PCTFE/alu)
150 (3 opakowania po 50) twardych kapsułek (PVC/PE/PVDC/alu)

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Zykadia 150 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTRY

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zykadia 150 mg kapsułki twarde
cerytynib

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Novartis Europharm Limited

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**OPAKOWANIE KARTONOWE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Zykadia 150 mg tabletki powlekane
certynib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka zawiera 150 mg certynibu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Tabletki powlekane

84 tabletki powlekane

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/15/999/004

84 tabletki powlekane

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Zykadia 150 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTRY

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zykadia 150 mg tabletki
cerytynib

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Novartis Europharm Limited

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Zykadia 150 mg kapsułki twarde cerytinib

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Zykadia i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Zykadia
3. Jak przyjmować lek Zykadia
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Zykadia
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Zykadia i w jakim celu się go stosuje

Co to jest lek Zykadia

Zykadia jest lekiem przeciwnowotworowym, zawierającym substancję czynną o nazwie cerytinib. Lek jest stosowany w leczeniu osób dorosłych z zaawansowanym rakiem płuca zwanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP). Lek Zykadia jest przeznaczony do podawania wyłącznie pacjentom, u których choroba występuje w skutek defektu w genie zwanym ALK (kinaza chłoniaka anaplastycznego).

Jak działa lek Zykadia

U pacjentów z defektem w genie ALK dochodzi do wytwarzania nieprawidłowego białka, które stymuluje wzrost komórek rakowych. Zykadia blokuje działanie tego nieprawidłowego białka i w ten sposób spowalnia wzrost i rozprzestrzenianie się NDRP.

W przypadku jakichkolwiek pytań dotyczących sposobu działania leku Zykadia i przyczyn, dla których ten lek został przepisany pacjentowi należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Zykadia

Kiedy nie przyjmować leku Zykadia

- jeśli pacjent ma uczulenie na cerytynib lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Zykadia należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą:

- jeśli u pacjenta występują problemy z wątrobą.
- jeśli u pacjenta występują problemy z płucami lub problemy z oddychaniem.
- jeśli u pacjenta występują problemy z sercem, w tym zmniejszona częstość akcji serca lub jeśli wyniki badania elektrokardiograficznego (EKG) wykazały nieprawidłowości w czynności elektrycznej serca zwane „wydłużeniem odstępu QT”.
- jeśli u pacjenta występuje cukrzyca (duże stężenie cukru we krwi).
- jeśli u pacjenta występują problemy z trzustką.
- jeśli pacjent przyjmuje obecnie steroidy.

Należy natychmiast poinformować lekarza lub farmaceutę, jeśli podczas leczenia lekiem Zykadia u pacjenta wystąpi którykolwiek z wymienionych niżej objawów przedmiotowych lub podmiotowych:

- zmęczenie, swędzenie skóry, zażółcenie skóry lub białek oczu, nudności (uczucie mdłości) lub wymioty, zmniejszony apetyt, ból po prawej stronie brzucha, ciemne lub brązowe zabarwienie moczu, łatwiejsze niż zazwyczaj krwawienia lub powstawanie siniaków. Mogą to być objawy problemów z wątrobą.
- kaszel występujący po raz pierwszy lub nasilenie już występującego kaszlu z odkrztuszaniem śluzu lub bez, gorączka, ból w klatce piersiowej, trudności w oddychaniu lub duszność. Mogą to być objawy problemów z płucami.
- ból lub dyskomfort w klatce piersiowej, zmiany tętna (szybkie lub wolne bicie serca), uczucie pustki w głowie, omdlenia, zawroty głowy, niebieskie zabarwienie warg, duszność, obrzęk kończyn dolnych lub skóry. Mogą to być objawy problemów z sercem.
- silna biegunka, nudności lub wymioty. Są to objawy problemów trawiennych.
- nadmierne pragnienie lub zwiększona częstość oddawania moczu. Mogą to być objawy dużego stężenia cukru we krwi.

Może zająć potrzeba, by lekarz dostosował dawkę leku Zykadia lub wstrzymał leczenie czasowo lub na stałe.

Badania krwi podczas leczenia lekiem Zykadia

Lekarz prowadzący powinien wykonać badania krwi u pacjenta przed rozpoczęciem leczenia, co 2 tygodnie przez pierwsze trzy miesiące leczenia, a następnie co miesiąc podczas leczenia. Celem tych badań jest kontrolowanie czynności wątroby. Lekarz prowadzący powinien przeprowadzić także badania krwi, aby sprawdzić czynność trzustki oraz stężenie cukru we krwi przed rozpoczęciem leczenia lekiem Zykadia i regularnie w czasie trwania leczenia.

Dzieci i młodzież

Nie zaleca się stosowania leku Zykadia u dzieci i młodzieży w wieku do 18 lat.

Lek Zykadia a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceutce o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować, w tym o lekach dostępnych bez recepty takich jak witaminy lub suplementy ziołowe, ponieważ mogą one oddziaływać na lek Zykadia. Szczególnie ważne jest, by poinformować o przyjmowaniu któregośkolwiek z następujących leków.

Leki mogące zwiększać ryzyko działań niepożądanych leku Zykadia:

- leki stosowane w leczeniu AIDS/HIV (np. rytonawir, sakwinawir).
- leki stosowane w leczeniu zakażeń. Należą do nich leki stosowane w zakażeniach grzybiczych (leki przeciwgrzybicze takie jak ketokonazol, itraconazol, worykonazol, posakonazol) oraz leki stosowane w pewnego rodzaju zakażeniach bakteryjnych (antybiotyki takie jak telitromycyna).

Następujące leki mogą zmniejszać skuteczność leku Zykadia:

- ziele dziurawca, produkt ziołowy stosowany w leczeniu depresji.
- leki stosowane w celu przerywania napadów drgawek lub napadów padaczkowych (leki przeciwpadaczkowe takie jak fenytoina, karbamazepina lub fenobarbital).
- leki stosowane w leczeniu gruźlicy (np. ryfampicyna, ryfabutyna).

Zykadia może zwiększać ryzyko działań niepożądanych związanych z następującymi lekami:

- lekami stosowanymi w leczeniu nieregularnego rytmu serca lub innych problemów serca (np. amiodaronem, dyzopiramidem, prokainamidem, chinidyną, sotalolem, dofetylidem, ibutyliDEM i digoksyną).
- lekami stosowanymi w leczeniu problemów żołądkowych (np. cizaprydem).
- lekami stosowanymi w leczeniu zaburzeń psychicznych (np. haloperydolem, droperydolem, pimozydem).
- lekami stosowanymi w leczeniu depresji (np. nefazodonem).
- midazolamem, lekiem stosowanym w leczeniu ostrych napadów padaczkowych lub jako lek uspokajający podawany przed lub podczas operacji lub zabiegów medycznych.
- warfaryną i dabigatranem, lekami stosowanymi w zapobieganiu powstawania zakrzepów krwi.
- diklofenakiem, lekiem stosowanym w leczeniu bólu i zapalenia stawów.
- alfentanylem i fentanylem, lekami stosowanym w uśmierzaniu silnego bólu.
- cyklosporyną, syrolimusem i takrolimusem, lekami stosowanymi w przeszczepianiu narządów, mającymi zapobiegać odrzuceniu przeszczepionego narządu.
- dihydroergotaminą i ergotaminą, lekami stosowanymi w leczeniu migreny.
- domperidonem, lekiem stosowanym w leczeniu nudności i wymiotów.
- moksyflokscyną i klarytromycyną, lekami stosowanymi w leczeniu zakażeń bakteryjnych.
- metadonem, lekiem stosowanym w leczeniu bólu i uzależnienia od opioidów.
- chlorochiną i halofantryną, lekami stosowanymi w leczeniu malarii.
- topotekanem, lekiem stosowanym w leczeniu pewnych rodzajów raka.
- kolchicyną, lekiem stosowanym w leczeniu dny.
- prawastatyną i rozuwastatyną, lekami stosowanymi w celu zmniejszenia stężenia cholesterolu.
- sulfasalazyną, lekiem stosowanym w leczeniu nieswoistego zapalenia jelit lub reumatoidalnego zapalenia stawów.

W razie wątpliwości, czy przyjmowany przez pacjenta lek jest jednym z leków wymienionych wyżej, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Leki te należy stosować z zachowaniem ostrożności lub może zajść potrzeba przerywania ich stosowania podczas leczenia lekiem Zykadia. Jeśli pacjent przyjmuje którykolwiek z tych leków, lekarz może uważać za wskazane przepisanie pacjentowi alternatywnego leku.

Należy także powiedzieć lekarzowi, jeśli w trakcie przyjmowania leku Zykadia pacjentowi przepisano nowy lek, którego jeszcze nie przyjmował jednocześnie z lekiem Zykadia.

Doustne środki antykoncepcyjne

Jeśli pacjentka przyjmuje lek Zykadia w trakcie stosowania doustnych środków antykoncepcyjnych, doustne środki antykoncepcyjne mogą stać się nieskuteczne.

Stosowanie leku Zykadia z jedzeniem i piciem

Podczas leczenia nie należy jeść grejpfrutów, ani pić soku grejpfrutowego, ponieważ może to podnieść ilość leku Zykadia we krwi do szkodliwego poziomu.

Ciąża i karmienie piersią

Konieczne jest stosowanie wysoce skutecznej metody antykoncepcyjnej podczas leczenia lekiem Zykadia i przez 3 miesiące po zakończeniu leczenia. Należy porozmawiać z lekarzem o metodach kontroli urodzeń odpowiednich dla danej pacjentki.

Lek Zykadia nie jest zalecany do stosowania podczas ciąży, chyba, że potencjalne korzyści przewyższają możliwe ryzyko dla dziecka. Jeśli pacjentka jest w ciąży, przypuszcza, że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed przyjęciem tego leku. Lekarz omówi z pacjentką potencjalne ryzyko związane z przyjmowaniem leku Zykadia podczas ciąży.

Lek Zykadia nie może być stosowany podczas karmienia piersią. Lekarz wraz z pacjentką wspólnie zdecydują o karmieniu piersią lub przyjmowaniu leku Zykadia. Nie należy karmić piersią przyjmując jednocześnie lek Zykadia.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Należy zachować szczególną ostrożność podczas prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn w trakcie leczenia lekiem Zykadia, ponieważ u pacjentów mogą wystąpić zaburzenia widzenia lub zmęczenie.

Lek Zykadia zawiera sód

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na kapsułkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak przyjmować lek Zykadia

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza.

Jaką ilość leku należy przyjąć

Zalecana dawka to 450 mg (trzy kapsułki) przyjmowana raz na dobę z pożywieniem, chociaż lekarz może zmodyfikować to zalecenie, jeśli zajdzie taka potrzeba. Lekarz określi dokładną liczbę kapsułek, które należy przyjąć. Nie należy zmieniać dawki bez porozumienia z lekarzem.

- Lek Zykadia należy przyjmować raz na dobę, mniej-więcej o tej samej porze każdego dnia, z pożywieniem (na przykład przekąską lub pełnym posiłkiem). Jeśli pacjent nie może przyjmować leku Zykadia z pożywieniem powinien zwrócić się do lekarza.
- Kapsułki należy połykać w całości, popijając wodą. Nie należy żuć kapsułek ani ich rozkruszać.
- Jeśli podczas leczenia wystąpią wymioty, pacjent nie powinien przyjmować dodatkowej dawki, aż do momentu przyjęcia kolejnej zaplanowanej dawki leku.

Jak długo przyjmować lek Zykadia

- Przyjmowanie leku Zykadia należy kontynuować tak długo, jak to zaleci lekarz.
- Jest to długotrwałe leczenie, które może potrwać kilka miesięcy. Lekarz będzie kontrolował stan zdrowia pacjenta, aby sprawdzić, czy leczenie przynosi pożądany efekt.

W razie pytań o czas trwania leczenia lekiem Zykadia, należy porozmawiać z lekarzem lub farmaceutą.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Zykadia

Jeśli pacjent przypadkowo przyjmie zbyt wiele kapsułek lub jeśli ktoś inny przypadkowo zażyje ten lek, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem lub ze szpitalem w celu uzyskania porady. Taka sytuacja może wymagać leczenia.

Pominięcie przyjęcia leku Zykadia

Postępowanie w przypadku, gdy pacjent zapomni przyjąć dawkę zależy od tego, ile czasu pozostało do następnej dawki.

- Jeśli przyjęcie następnej dawki przypada za 12 lub więcej godzin, należy przyjąć pominięte kapsułki, gdy tylko pacjent przypomni sobie o zażyciu leku. Następne kapsułki należy przyjąć o zwykłej porze.
- Jeśli do przyjęcia następnej dawki pozostało mniej niż 12 godzin, należy pominąć zapomniane kapsułki. Następne kapsułki należy przyjąć o zwykłej porze.

Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Przerwanie przyjmowania leku Zykadia

Nie należy przerywać przyjmowania tego leku bez porozumienia z lekarzem.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Należy PRZERWAĆ przyjmowanie leku Zykadia i natychmiast zgłosić się po pomoc medyczną, jeśli u pacjenta wystąpi którykolwiek z następujących objawów, które mogą być oznakami reakcji alergicznej:

- Trudności w oddychaniu lub przełykaniu
- Obrzęk twarzy, warg, języka lub gardła
- Silne swędzenie skóry, z czerwoną wysypką i wystającymi pęcherzami

Niektóre działania niepożądane mogą być poważne

Jeśli u pacjenta wystąpi którykolwiek z podanych niżej objawów, należy natychmiast powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie:

- Ból lub dyskomfort w klatce piersiowej, zmiany tętna (szybkie lub wolne bicie serca), uczucie pustki w głowie, omdlenia, zawroty głowy, niebieskie zabarwienie warg, duszność, obrzęk kończyn dolnych lub skóry (potencjalne objawy problemów z sercem)
- Kaszel występujący po raz pierwszy lub nasilenie już występującego kaszlu z odkrztuszaniem śluzu lub bez, gorączka, ból w klatce piersiowej, trudności w oddychaniu lub duszność (potencjalne objawy problemów z płucami)
- Zmęczenie, swędzenie skóry, zażółcenie skóry lub białek oczu, nudności (uczucie mdłości) lub wymioty, zmniejszony apetyt, ból po prawej stronie brzucha, ciemne lub brązowe zabarwienie moczu, łatwiejsze niż zazwyczaj krwawienia lub powstawanie siniaków (potencjalne objawy problemów z wątrobą)
- Silna biegunka, nudności lub wymioty
- Nadmierne pragnienie, zwiększona częstość oddawanego moczu (objawy dużego stężenia glukozy we krwi)
- Silny ból w górnej części brzucha (objaw zapalenia trzustki)

Inne możliwe działania niepożądane

Poniżej wymieniono inne działania niepożądane. Jeśli działania te nasilą się do stopnia ciężkiego, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.

Bardzo często (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 pacjentów):

- Zmęczenie (uczucie zmęczenia i osłabienie)
- Nieprawidłowe wyniki badań krwi dotyczących czynności wątroby (duża aktywność enzymów zwanych aminotransferazą alaninową i (lub) aminotransferazą asparaginianową i (lub) gamma-glutamylotransferazy i (lub) fosfatazy zasadowej we krwi, duże stężenie bilirubiny)
- Ból brzucha
- Zmniejszony apetyt
- Zmniejszenie masy ciała
- Zaparcie
- Wysypka
- Nieprawidłowe wyniki badań krwi dotyczące czynności nerek (duże stężenie kreatyniny)
- Zgaga (możliwy objaw zaburzeń układu trawiennego)
- Zmniejszenie liczby krwinek czerwonych zwane niedokrwistością

Często (mogą wystąpić maksymalnie u 1 na 10 pacjentów):

- Zaburzenia widzenia
- Małe stężenie fosforanów we krwi (wykrywane w badaniach krwi)
- Duża aktywność we krwi enzymu zwanego lipazą i (lub) amylazą (wykrywana w badaniach krwi)
- Istotne zmniejszenie ilości oddawanego moczu (potencjalny objaw problemów z nerkami)

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Zykadia

- Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.
- Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i blistrze po: „EXP”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.
- Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania leku.
- Nie stosować tego leku, jeśli zauważy się oznaki uszkodzenia opakowania lub jego naruszenia.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Zykadia

- Substancją czynną leku Zykadia jest certynib. Każda twarda kapsułka zawiera 150 mg certynibu.
- Pozostałe składniki to:
 - Zawartość kapsułki: krzemionka koloidalna bezwodna; hydroksypropyloceluloza (niskopodstawiona); sodowy glikolan skrobi (typu A); magnezu stearynian i celuloza mikrokryształiczna (patrz „Lek Zykadia zawiera sól” w punkcie 2).
 - Otoczka kapsułki: żelatyna, indygotyna(E132) i dwutlenek tytanu (E171).
 - Tusz drukarski: szelak (bielony, odwoskowany) 45%, czarny tlenek żelaza (E172), glikol propylenowy i wodorotlenek amonu 28%.

Jak wygląda lek Zykadia i co zawiera opakowanie

Zykadia kapsułki twarde mają białe, nieprzezroczyste denko i niebieskie, nieprzezroczyste wieczko, są przybliżonej długości: 23,3 mm, z nadrukiem „LDK 150MG” na wieczku kapsułki i „NVR” na denku kapsułki. Kapsułki zawierają biały lub prawie biały proszek.

Kapsułki są pakowane w blistry i dostępne w opakowaniach zawierających 40, 90 lub 150 (3 opakowania po 50 kapsułek) kapsułek. Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

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

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Norymberga
Niemcy

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

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

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Data ostatniej aktualizacji ulotki:**Inne źródła informacji**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Zykadia 150 mg tabletki powlekane cerytinib

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Zykadia i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Zykadia
3. Jak przyjmować lek Zykadia
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Zykadia
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Zykadia i w jakim celu się go stosuje

Co to jest lek Zykadia

Zykadia jest lekiem przeciwnowotworowym, zawierającym substancję czynną o nazwie cerytinib. Lek jest stosowany w leczeniu osób dorosłych z zaawansowanym rakiem płuca zwanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP). Lek Zykadia jest przeznaczony do podawania wyłącznie pacjentom, u których choroba występuje w skutek defektu w genie zwanym ALK (kinaza chłoniaka anaplastycznego).

Jak działa lek Zykadia

U pacjentów z defektem w genie ALK dochodzi do wytwarzania nieprawidłowego białka, które stymuluje wzrost komórek rakowych. Zykadia blokuje działanie tego nieprawidłowego białka i w ten sposób spowalnia wzrost i rozprzestrzenianie się NDRP.

W przypadku jakichkolwiek pytań dotyczących sposobu działania leku Zykadia i przyczyn, dla których ten lek został przepisany pacjentowi należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Zykadia

Kiedy nie przyjmować leku Zykadia

- jeśli pacjent ma uczulenie na cerytynib lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Zykadia należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą:

- jeśli u pacjenta występują problemy z wątrobą.
- jeśli u pacjenta występują problemy z płucami lub problemy z oddychaniem.
- jeśli u pacjenta występują problemy z sercem, w tym zmniejszona częstość akcji serca lub jeśli wyniki badania elektrokardiograficznego (EKG) wykazały nieprawidłowości w czynności elektrycznej serca zwane „wydłużeniem odstępu QT”.
- jeśli u pacjenta występuje cukrzyca (duże stężenie cukru we krwi).
- jeśli u pacjenta występują problemy z trzustką.
- jeśli pacjent przyjmuje obecnie steroidy.

Należy natychmiast poinformować lekarza lub farmaceutę, jeśli podczas leczenia lekiem Zykadia u pacjenta wystąpi którykolwiek z wymienionych niżej objawów przedmiotowych lub podmiotowych:

- zmęczenie, swędzenie skóry, zażółcenie skóry lub białek oczu, nudności (uczucie mdłości) lub wymioty, zmniejszony apetyt, ból po prawej stronie brzucha, ciemne lub brązowe zabarwienie moczu, łatwiejsze niż zazwyczaj krwawienia lub powstawanie siniaków. Mogą to być objawy problemów z wątrobą.
- kaszel występujący po raz pierwszy lub nasilenie już występującego kaszlu z odkrztuszaniem śluzu lub bez, gorączka, ból w klatce piersiowej, trudności w oddychaniu lub duszność. Mogą to być objawy problemów z płucami.
- ból lub dyskomfort w klatce piersiowej, zmiany tętna (szybkie lub wolne bicie serca), uczucie pustki w głowie, omdlenia, zawroty głowy, niebieskie zabarwienie warg, duszność, obrzęk kończyn dolnych lub skóry. Mogą to być objawy problemów z sercem.
- silna biegunka, nudności lub wymioty. Są to objawy problemów trawiennych.
- nadmierne pragnienie lub zwiększona częstość oddawania moczu. Mogą to być objawy dużego stężenia cukru we krwi.

Może zajść potrzeba, by lekarz dostosował dawkę leku Zykadia lub wstrzymał leczenie czasowo lub na stałe.

Badania krwi podczas leczenia lekiem Zykadia

Lekarz prowadzący powinien wykonać badania krwi u pacjenta przed rozpoczęciem leczenia, co 2 tygodnie przez pierwsze trzy miesiące leczenia, a następnie co miesiąc podczas leczenia. Celem tych badań jest kontrolowanie czynności wątroby. Lekarz prowadzący powinien przeprowadzić także badania krwi, aby sprawdzić czynność trzustki oraz stężenie cukru we krwi przed rozpoczęciem leczenia lekiem Zykadia i regularnie w czasie trwania leczenia.

Dzieci i młodzież

Nie zaleca się stosowania leku Zykadia u dzieci i młodzieży w wieku do 18 lat.

Lek Zykadia a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceutce o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować, w tym o lekach dostępnych bez recepty takich jak witaminy lub suplementy ziołowe, ponieważ mogą one oddziaływać na lek Zykadia. Szczególnie ważne jest, by poinformować o przyjmowaniu któregośkolwiek z następujących leków.

Leki mogące zwiększać ryzyko działań niepożądanych leku Zykadia:

- leki stosowane w leczeniu AIDS/HIV (np. rytonawir, sakwinawir).
- leki stosowane w leczeniu zakażeń. Należą do nich leki stosowane w zakażeniach grzybiczych (leki przeciwgrzybicze takie jak ketokonazol, itraconazol, worykonazol, posakonazol) oraz leki stosowane w pewnego rodzaju zakażeniach bakteryjnych (antybiotyki takie jak telitromycyna).

Następujące leki mogą zmniejszać skuteczność leku Zykadia:

- ziele dziurawca, produkt ziołowy stosowany w leczeniu depresji.
- leki stosowane w celu przerwania napadów drgawek lub napadów padaczkowych (leki przeciwpadaczkowe takie jak fenytoina, karbamazepina lub fenobarbital).
- leki stosowane w leczeniu gruźlicy (np. ryfampicyna, ryfabutyna).

Zykadia może zwiększać ryzyko działań niepożądanych związanych z następującymi lekami:

- lekami stosowanymi w leczeniu nieregularnego rytmu serca lub innych problemów serca (np. amiodaronem, dyzopiramidem, prokainamidem, chinidyną, sotalolem, dofetylidem, ibutyliDEM i digoksyną).
- lekami stosowanymi w leczeniu problemów żołądkowych (np. cizaprydem).
- lekami stosowanymi w leczeniu zaburzeń psychicznych (np. haloperydołem, droperydolem, pimozydem).
- lekami stosowanymi w leczeniu depresji (np. nefazodonem).
- midazolamem, lekiem stosowanym w leczeniu ostrych napadów padaczkowych lub jako lek uspokajający podawany przed lub podczas operacji lub zabiegów medycznych.
- warfaryną i dabigatranem, lekami stosowanymi w zapobieganiu powstawania zakrzepów krwi.
- diklofenakiem, lekiem stosowanym w leczeniu bólu i zapalenia stawów.
- alfentanylem i fentanylem, lekami stosowanym w uśmierzaniu silnego bólu.
- cyklosporyną, syrolimusem i takrolimusem, lekami stosowanymi w przeszczepianiu narządów, mającymi zapobiegać odrzuceniu przeszczepionego narządu.
- dihydroergotaminą i ergotaminą, lekami stosowanymi w leczeniu migreny.
- domperidonem, lekiem stosowanym w leczeniu nudności i wymiotów.
- moksyflokscyną i klarytromycyną, lekami stosowanymi w leczeniu zakażeń bakteryjnych.
- metadonem, lekiem stosowanym w leczeniu bólu i uzależnienia od opioidów.
- chlorochiną i halofantryną, lekami stosowanymi w leczeniu malarii.
- topotekanem, lekiem stosowanym w leczeniu pewnych rodzajów raka.
- kolchicyną, lekiem stosowanym w leczeniu dny.
- prawastatyną i rozuwastatyną, lekami stosowanymi w celu zmniejszenia stężenia cholesterolu.
- sulfasalazyną, lekiem stosowanym w leczeniu nieswoistego zapalenia jelit lub reumatoidalnego zapalenia stawów.

W razie wątpliwości, czy przyjmowany przez pacjenta lek jest jednym z leków wymienionych wyżej, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Leki te należy stosować z zachowaniem ostrożności lub może zajść potrzeba przerwania ich stosowania podczas leczenia lekiem Zykadia. Jeśli pacjent przyjmuje którykolwiek z tych leków, lekarz może uważać za wskazane przepisanie pacjentowi alternatywnego leku.

Należy także powiedzieć lekarzowi, jeśli w trakcie przyjmowania leku Zykadia pacjentowi przepisano nowy lek, którego jeszcze nie przyjmował jednocześnie z lekiem Zykadia.

Doustne środki antykoncepcyjne

Jeśli pacjentka przyjmuje lek Zykadia w trakcie stosowania doustnych środków antykoncepcyjnych, doustne środki antykoncepcyjne mogą stać się nieskuteczne.

Stosowanie leku Zykadia z jedzeniem i piciem

Podczas leczenia nie należy jeść grejpfrutów, ani pić soku grejpfrutowego, ponieważ może to podnieść ilość leku Zykadia we krwi do szkodliwego poziomu.

Ciąża i karmienie piersią

Konieczne jest stosowanie wysoce skutecznej metody antykoncepcyjnej podczas leczenia lekiem Zykadia i przez 3 miesiące po zakończeniu leczenia. Należy porozmawiać z lekarzem o metodach kontroli urodzeń odpowiednich dla danej pacjentki.

Lek Zykadia nie jest zalecany do stosowania podczas ciąży, chyba, że potencjalne korzyści przewyższają możliwe ryzyko dla dziecka. Jeśli pacjentka jest w ciąży, przypuszcza, że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed przyjęciem tego leku. Lekarz omówi z pacjentką potencjalne ryzyko związane z przyjmowaniem leku Zykadia podczas ciąży.

Lek Zykadia nie może być stosowany podczas karmienia piersią. Lekarz wraz z pacjentką wspólnie zdecydują o karmieniu piersią lub przyjmowaniu leku Zykadia. Nie należy karmić piersią przyjmując jednocześnie lek Zykadia.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Należy zachować szczególną ostrożność podczas prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn w trakcie leczenia lekiem Zykadia, ponieważ u pacjentów mogą wystąpić zaburzenia widzenia lub zmęczenie.

Lek Zykadia zawiera sól

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak przyjmować lek Zykadia

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza.

Jaką ilość leku należy przyjąć

Zalecana dawka to 450 mg (trzy tabletki) przyjmowana raz na dobę z pożywieniem, chociaż lekarz może zmodyfikować to zalecenie, jeśli zajdzie taka potrzeba. Lekarz określi dokładną liczbę tabletek, które należy przyjąć. Nie należy zmieniać dawki bez porozumienia z lekarzem.

- Lek Zykadia należy przyjmować raz na dobę, mniej-więcej o tej samej porze każdego dnia, z pożywieniem (na przykład przekąską lub pełnym posiłkiem). Jeśli pacjent nie może przyjmować leku Zykadia z pożywieniem powinien zwrócić się do lekarza.
- Tabletki należy połykać w całości, popijając wodą. Nie należy żuć kapsułek ani ich rozkruszać.
- Jeśli podczas leczenia wystąpią wymioty, pacjent nie powinien przyjmować dodatkowej dawki, aż do momentu przyjęcia kolejnej zaplanowanej dawki leku.

Jak długo przyjmować lek Zykadia

- Przyjmowanie leku Zykadia należy kontynuować tak długo, jak to zaleci lekarz.
- Jest to długotrwałe leczenie, które może potrwać kilka miesięcy. Lekarz będzie kontrolował stan zdrowia pacjenta, aby sprawdzić, czy leczenie przynosi pożądaną efekt.

W razie pytań o czas trwania leczenia lekiem Zykadia, należy porozmawiać z lekarzem lub farmaceutą.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Zykadia

Jeśli pacjent przypadkowo przyjmie zbyt wiele tabletek lub jeśli ktoś inny przypadkowo zażyje ten lek, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem lub ze szpitalem w celu uzyskania porady. Taka sytuacja może wymagać leczenia.

Pominięcie przyjęcia leku Zykadia

Postępowanie w przypadku, gdy pacjent zapomni przyjąć dawkę zależy od tego, ile czasu pozostało do następnej dawki.

- Jeśli przyjęcie następnej dawki przypada za 12 lub więcej godzin, należy przyjąć pominięte tabletki, gdy tylko pacjent przypomni sobie o zażyciu leku. Następne tabletki należy przyjąć o zwykłej porze.
- Jeśli do przyjęcia następnej dawki pozostało mniej niż 12 godzin, należy pominąć zapomniane tabletki. Następne tabletki należy przyjąć o zwykłej porze.

Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Przerwanie przyjmowania leku Zykadia

Nie należy przerywać przyjmowania tego leku bez porozumienia z lekarzem.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Należy PRZERWAĆ przyjmowanie leku Zykadia i natychmiast zgłosić się po pomoc medyczną, jeśli u pacjenta wystąpi którykolwiek z następujących objawów, które mogą być oznakami reakcji alergicznej:

- Trudności w oddychaniu lub przełykaniu
- Obrzęk twarzy, warg, języka lub gardła
- Silne swędzenie skóry, z czerwoną wysypką i wystającymi pęcherzami

Niektóre działania niepożądane mogą być poważne

Jeśli u pacjenta wystąpi którykolwiek z podanych niżej objawów, należy natychmiast powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie:

- Ból lub dyskomfort w klatce piersiowej, zmiany tętna (szybkie lub wolne bicie serca), uczucie pustki w głowie, omdlenia, zawroty głowy, niebieskie zabarwienie warg, duszność, obrzęk kończyn dolnych lub skóry (potencjalne objawy problemów z sercem)
- Kaszel występujący po raz pierwszy lub nasilenie już występującego kaszlu z odkrztuszaniem śluzu lub bez, gorączka, ból w klatce piersiowej, trudności w oddychaniu lub duszność (potencjalne objawy problemów z płucami)
- Zmęczenie, swędzenie skóry, zażółcenie skóry lub białek oczu, nudności (uczucie mdłości) lub wymioty, zmniejszony apetyt, ból po prawej stronie brzucha, ciemne lub brązowe zabarwienie moczu, łatwiejsze niż zazwyczaj krwawienia lub powstawanie siniaków (potencjalne objawy problemów z wątrobą)
- Silna biegunka, nudności lub wymioty
- Nadmierne pragnienie, zwiększona częstość oddawanego moczu (objawy dużego stężenia glukozy we krwi)
- Silny ból w górnej części brzucha (objaw zapalenia trzustki)

Inne możliwe działania niepożądane

Poniżej wymieniono inne działania niepożądane. Jeśli działania te nasilą się do stopnia ciężkiego, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.

Bardzo często (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 pacjentów):

- Zmęczenie (uczucie zmęczenia i osłabienie)
- Nieprawidłowe wyniki badań krwi dotyczących czynności wątroby (duża aktywność enzymów zwanych aminotransferazą alaninową i (lub) aminotransferazą asparaginianową i (lub) gamma-glutamylotransferazy i (lub) fosfatazy zasadowej we krwi, duże stężenie bilirubiny)
- Ból brzucha
- Zmniejszony apetyt
- Zmniejszenie masy ciała
- Zaparcie
- Wysypka
- Nieprawidłowe wyniki badań krwi dotyczące czynności nerek (duże stężenie kreatyniny)
- Zgaga (możliwy objaw zaburzeń układu trawiennego)
- Zmniejszenie liczby krwinek czerwonych zwane niedokrwistością

Często (mogą wystąpić maksymalnie u 1 na 10 pacjentów):

- Zaburzenia widzenia
- Małe stężenie fosforanów we krwi (wykrywane w badaniach krwi)
- Duża aktywność we krwi enzymu zwanego lipazą i (lub) amylazą (wykrywana w badaniach krwi)
- Istotne zmniejszenie ilości oddawanego moczu (potencjalny objaw problemów z nerkami)

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Zykadia

- Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.
- Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i blistrze po: „EXP”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.
- Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania leku.
- Nie stosować tego leku, jeśli zauważy się oznaki uszkodzenia opakowania lub jego naruszenia.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Zykadia

- Substancją czynną leku Zykadia jest certynib. Każda tabletka powlekana zawiera 150 mg certynibu.
- Pozostałe składniki to:
 - Rdzeń tabletki: celuloza mikrokryształiczna; hydroksypropyloceluloza (niskopodstawiona); powidon; kroskarmeloza sodowa; magnezu stearynian; krzemionka koloidalna bezwodna (patrz Lek Zykadia zawiera sól w punkcie 2).
 - Otoczka tabletki: hypromeloza; tytanu dwutlenek (E171); makrogol; talk; indygotyna (E132).

Jak wygląda lek Zykadia i co zawiera opakowanie

Zykadia tabletki powlekane (tabletki) to jasnoniebieskie, okrągłe (przybliżona średnica: 9,1 mm), dwuwypukłe tabletki o ściętych brzegach, bez rowka dzielącego, z wytłoczonym napisem „NVR” po jednej stronie i „ZY1” po drugiej stronie tabletki.

Tabletki są pakowane w blistry i dostępne w opakowaniu zawierającym 84 tabletki (4 blistry po 21 tabletek).

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovškova ulica 57
1000 Ljubljana
Słowenia

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Norymberga
Niemcy

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

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

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Data ostatniej aktualizacji ulotki:**Inne źródła informacji**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>