

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Zykadia 150 mg tvrdé kapsuly

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tvrdá kapsula obsahuje 150 mg ceritinibu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tvrdá kapsula.

Kapsula s bielym nepriehľadným telom a modrým nepriehľadným viečkom, veľkosť 00 (približná dĺžka: 23,3 mm), s nápisom „LDK 150MG“ vyrazeným na viečku a „NVR“ na tele, obsahujúca biely až takmer biely prášok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Zykadia v monoterapii je indikovaná ako liečba prvej voľby dospelých pacientov s pokročilým nemalobunkovým karcinómom pľúc (NSCLC) s pozitívnou anaplastickou lymfómovou kinázou (ALK).

Zykadia v monoterapii je indikovaná na liečbu dospelých pacientov s pokročilým nemalobunkovým karcinómom pľúc (NSCLC) s pozitívnou anaplastickou lymfómovou kinázou (ALK), už liečených krizotinibom.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu ceritinibom má začať a kontrolovať lekár, ktorý má skúsenosti s protirakovinovými liekmi.

Vyšetrenie ALK

Na výber ALK-pozitívnych pacientov s NSCLC je potrebné presné a validované vyšetrenie ALK (pozri časť 5.1).

Stav ALK-pozitívneho NSCLC sa má stanoviť pred začiatkom liečby ceritinibom. Vyšetrenie na ALK-pozitívny NSCLC sa má vykonávať v laboratóriách s preukázanými skúsenosťami s konkrétnou používanou technológiou.

Dávkovanie

Odporúčaná dávka ceritinibu je 450 mg, užívaných perorálne jedenkrát denne s jedlom v rovnakom dennom čase.

Maximálna odporúčaná dávka užitá s jedlom je 450 mg perorálne jedenkrát denne. Liečba má pokračovať, kým sa pozoruje klinický prínos.

V prípade vynechania dávky ju má pacient dodatočne užiť iba, ak do ďalšej dávky ostáva viac, ako 12 hodín.

Ak dôjde počas liečby k zvracaniu, pacient nemá užiť dodatočnú dávku, ale má pokračovať s najbližšou plánovanou dávkou.

Liečba ceritinibom sa má ukončiť u pacientov, ktorí netolerujú dávku 150 mg denne užitú s jedlom.

Úprava dávky z dôvodu nežiaducich reakcií

Na základe individuálnej bezpečnosti a znášanlivosti môže byť potrebné dočasné prerušenie dávkovania a/alebo zníženie dávky ceritinibu. Ak je zníženie dávky potrebné z dôvodu akéhokoľvek nežiaduceho účinku lieku (ADR), ktorý nie je uvedený v tabuľke č. 1, dávka sa má postupne znižovať po 150 mg denne. Je potrebné zvažovať včasné rozpoznanie a liečbu nežiaducich reakcií štandardnými opatreniami podpornej starostlivosti.

24,1 % pacientov liečených ceritinibom v dávke 450 mg užitých s jedlom malo nežiaduci účinok vyžadujúci najmenej jedno zníženie dávky a 55,6 % pacientov malo nežiaduci účinok vyžadujúci najmenej jedno vynechanie dávky. Medián trvania po prvé zníženie dávky z akéhokoľvek dôvodu bol 9,7 týždňov.

Tabuľka č. 1 zhrňa odporúčania pre prerušenie dávkovania, zníženie dávok alebo ukončenie užívania ceritinibu pri liečbe vybraných nežiaducich reakcií.

Tabuľka č. 1 Úprava dávok ceritinibu a odporúčania na liečbu nežiaducich reakcií

Kritériá	Dávkovanie ceritinibu
Závažná alebo netolerovateľná nevoľnosť, vracanie alebo hnačka napriek optimálnej antiemetickej alebo protihnačkovej liečbe	Nepodávať ceritinib až do zlepšenia, potom obnoviť podávanie ceritinibu s dávkou zníženou o 150 mg.
Zvýšenie hodnôt alanínaminotransferázy (ALT) alebo aspartátaminotransferázy (AST) >5-násobný horný limit normálu (ULN) so súčasným celkovým bilirubínom ≤ 2 -násobný ULN	Nepodávať ceritinib až do obnovenia vstupných hodnôt ALT/AST alebo do ≤ 3 -násobného ULN, potom obnoviť podávanie s dávkou zníženou o 150 mg.
Zvýšenie hodnôt ALT alebo AST >3-násobný ULN so súčasným zvýšením celkového bilirubínu >2-násobný ULN (pri absencii cholestázy alebo hemolýzy)	Natrvalo ukončiť podávanie ceritinibu.
Všetky stupne intersticiálneho ochorenia pľúc (ILD)/pneumonitídy súvisiacej s liečbou	Natrvalo ukončiť podávanie ceritinibu.
QT korigovaný na srdcovú frekvenciu (QTc) >500 msec na najmenej 2 samostatných elektrokardiogramoch (EKG)	Nepodávať ceritinib až do obnovenia vstupných hodnôt alebo do QTc ≤ 480 msec, skontrolovať, prípadne upraviť elektrolyty, potom obnoviť podávanie s dávkou zníženou o 150 mg.
Zmena QTc >500 msec alebo >60 msec od vstupných hodnôt a torsade de pointes alebo polymorfná ventrikulárna tachykardia alebo prejavy/príznaky závažnej arytmie	Natrvalo ukončiť podávanie ceritinibu.

Bradykardia ^a (symptomatická, môže byť závažná a medicínsky významná, indikovaná je lekárska intervencia)	Nepodávať ceritinib až do obnovenia asymptomatickej (stupeň ≤ 1) bradykardie alebo do srdcovej frekvencie s hodnotou 60 úderov za minútu (bpm) alebo viac. Vyhodnotiť súbežne užívané lieky, o ktorých je známe, že spôsobujú bradykardiu, ako aj antihypertenzívne lieky. Ak bude identifikovaný prispievajúci súbežne užívaný liek a jeho užívanie bude ukončené alebo jeho dávka upravená, obnoviť užívanie ceritinibu s predchádzajúcou dávkou vtedy, keď sa obnoví asymptomatická bradykardia alebo srdcová frekvencia 60 bpm alebo viac. Ak nebude identifikovaný žiaden prispievajúci súbežne užívaný liek alebo ak nebolo ukončené užívanie prispievajúcich súbežne užívaných liekov, ani ich dávka nebola upravená, obnoviť užívanie ceritinibu s dávkou zníženou o 150 mg vtedy, keď sa obnoví asymptomatická bradykardia alebo srdcová frekvencia 60 bpm alebo viac.
Bradykardia ^a (život ohrozujúce následky, indikovaný je urgentný zásah)	Ak nebude identifikovaný žiaden prispievajúci súbežne užívaný liek, natrvalo ukončiť užívanie ceritinibu. Ak bude identifikovaný prispievajúci súbežne užívaný liek a jeho užívanie bude ukončené alebo jeho dávka upravená, obnoviť užívanie ceritinibu s dávkou zníženou o 150 mg vtedy, keď sa obnoví asymptomatická bradykardia alebo srdcová frekvencia 60 bpm alebo viac, s častým monitorovaním^b.
Pretrvávajúca hyperglykémia vyššia ako 250 mg/dl napriek optimálnej protihyperglykemickej liečbe	Nepodávať ceritinib až dovtedy, kým bude hyperglykémia adekvátne kontrolovaná, potom obnoviť podávanie ceritinibu s dávkou zníženou o 150 mg. Ak sa adekvátna kontrola glukózy nebude dať dosiahnuť optimálnou lekárskou starostlivosťou, ukončiť podávanie ceritinibu natrvalo.
Zvýšenie lipázy alebo amylázy na stupeň ≥ 3	Nepodávať ceritinib až do poklesu lipázy alebo amylázy na stupeň ≤ 1, potom obnoviť podávanie s dávkou zníženou o 150 mg.
^a Srdcová frekvencia nižšia ako 60 úderov za minútu (bpm) ^b V prípade relapsu ukončiť podávanie natrvalo.	

Silné inhibítory CYP3A

Je potrebné vyhnúť sa súbežnému užívaniu silných inhibítorov CYP3A (pozri časť 4.5). Ak nie je možné vyhnúť sa súčasnému používaniu silných inhibítorov CYP3A, dávka ceritinibu sa má znížiť o približne jednu tretinu (dávka klinicky neoverená) a zaokrúhliť na najbližší násobok dávky liekovej sily 150 mg. Pacientovu bezpečnosť treba starostlivo sledovať.

Ak je potrebná dlhodobá súbežná liečba silným inhibítorom CYP3A a pacient dobre znáša zníženú dávku, dávku možno opäť zvýšiť za starostlivého monitorovania bezpečnosti, aby nedošlo k možnému poddávkovaniu.

Po ukončení užívania silného inhibítora CYP3A pokračujte v dávke, ktorá sa podávala pred začiatkom užívania CYP3A inhibítora.

CYP3A substráty

Ak sa ceritinib podáva súbežne s inými liekmi, musí sa postupovať v súlade s odporúčaniami týkajúcimi sa súbežného podávania s inhibítormi enzýmu CYP3A4 uvedenými v súhrne charakteristických vlastností týchto liekov.

Súbežnému podávaniu ceritinibu so substrátmi primárne metabolizovanými prostredníctvom CYP3A alebo CYP3A substrátmi, o ktorých je známe, že majú úzky terapeutický index (napr. alfuzosín, amiodarón, cisaprid, cyklosporín, dihydroergotamín, ergotamín, fentanyl, pimozid, kvetiapín, chinidín, lovastatín, simvastatín, sildenafil, midazolam, triazolam, takrolimus, alfentanil a sirolimus) je potrebné sa vyhnúť a ak je to možné, majú sa použiť alternatívne lieky, ktoré sú menej citlivé na inhibíciu CYP3A4. V opačnom prípade sa má zvážiť zníženie dávky pre súbežne podávané lieky, ktoré sú substrátmi CYP3A a majú úzky terapeutický index.

Osobitné populácie

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s poruchou funkcie obličiek sa nevykonala špeciálna farmakokinetická štúdia. Avšak na základe dostupných údajov je eliminácia ceritinibu obličkami zanedbateľná. Preto u pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou obličiek nie je potrebná žiadna úprava dávkovania. Opatrnosť je potrebná u pacientov so závažnou poruchou obličiek, pretože u tejto populácie nie sú s ceritinibom žiadne skúsenosti (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie pečene

Na základe dostupných údajov sa ceritinib primárne eliminuje pečeňou. Osobitná opatrnosť je potrebná pri liečbe pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene a dávka má byť znížená približne o jednu tretinu, zaokrúhlená na najbližší násobok dávky liekovej sily 150 mg (pozri časti 4.4 a 5.2). U pacientov s miernou alebo stredne závažnou poruchou funkcie pečene nie je potrebná úprava dávky.

Starší pacienti (≥ 65 rokov)

Obmedzené údaje o bezpečnosti a účinnosti ceritinibu u pacientov vo veku 65 rokov a starších nenaznačujú, že je u starších pacientov potrebná úprava dávkovania (pozri časť 5.2). U pacientov starších ako 85 rokov nie sú dostupné žiadne údaje.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť ceritinibu u detí a dospievajúcich vo veku do 18 rokov neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Ceritinib je určený na perorálne použitie. Kapsuly sa majú podať jedenkrát denne s jedlom v rovnakom čase dňa. Je dôležité užívať ceritinib s jedlom, aby sa dosiahla potrebná expozícia. Jedlo môže byť v rozsahu ľahkého jedla až po sýte jedlo (pozri časť 5.2). Kapsuly sa majú prehĺtnúť vcelku a zapíť vodou, nemajú sa hrýzť ani drviť.

U pacientov, ktorí nemôžu užívať ceritinib s jedlom kvôli vzniku iného súbežného ochorenia, prosím postupujte podľa pokynov v časti 4.5.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Hepatotoxicita

Prípady hepatotoxicity sa objavili u 1,1% pacientov užívajúcich ceritinib v klinických skúšaniach. Zvýšenie ALT na stupeň 3 alebo 4 bolo pozorované u 25% pacientov. Väčšina prípadov sa dala zvládnuť prerušením dávkovania a/alebo znížením dávky. Niekoľko prípadov si vyžiadalo ukončenie liečby.

Pacienti majú byť monitorovaní laboratórnymi vyšetreniami funkcie pečene (vrátane ALT, AST a celkového bilirubínu) pred začiatkom liečby, každé 2 týždne počas prvých troch mesiacov liečby a potom každý mesiac. U pacientov, u ktorých sa objavilo zvýšenie hodnôt transaminázy, sa má vykonávať častejší monitoring pečenej transaminázy a celkového bilirubínu podľa klinickej potreby (pozri časti 4.2 a 4.8). Osobitná opatrnosť je potrebná pri liečbe pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene a dávka musí byť upravená (pozri časť 4.2). Obmedzené skúsenosti u týchto pacientov preukázali zhoršenie základného ochorenia (hepatálna encefalopatia) u 2 z 10 pacientov vystavených jednorazovej dávke 750 mg ceritinibu na lačno (pozri časti 4.2, 4.8 a 5.2). Na pozorované prípady hepatálnej encefalopatie mohli mať okrem skúšanej liečby vplyv aj iné faktory, spojitosť so skúšanou liečbou však nemožno úplne vylúčiť. U pacientov s miernou alebo stredne závažnou poruchou funkcie pečene nie je potrebná úprava dávky (pozri časť 4.2).

Intersticiálne ochorenie pľúc/pneumonitída

U pacientov liečených ceritinibom v klinických skúšaniach bolo pozorované závažné, život ohrozujúce alebo smrteľné ILD/pneumonitída. Väčšina týchto závažných/život ohrozujúcich prípadov sa zlepšila alebo odznela po prerušení liečby.

Pacienti majú byť sledovaní na pľúcne príznaky svedčiace o ILD/pneumonitíde. U pacientov s diagnostikovanou ILD/pneumonitídou akéhokoľvek stupňa súvisiacou s liečbou sa majú vylúčiť ďalšie možné príčiny ILD/pneumonitídy a podávanie ceritinibu sa má natrvalo ukončiť (pozri časti 4.2 a 4.8).

Predĺženie QT intervalu

U pacientov liečených ceritinibom v klinických skúšaniach sa pozorovalo predĺženie QTc (pozri časti 4.8 a 5.2), ktoré môže viesť k zvýšenému riziku ventrikulárnej tachyarytmie (napr. torsade de pointes) alebo k náhlemu úmrtiu.

U pacientov s vrodeným syndrómom dlhého QT je potrebné vyhnúť sa podávaniu ceritinibu. Prínosy a možné riziká ceritinibu je pred začatím liečby potrebné zvážiť u pacientov, ktorí majú bradykardiu (srdcový tep menej ako 60 úderov za minútu [bpm]), u pacientov s anamnézou predispozície na predĺženie QTc, u pacientov, ktorí užívajú antiarytmiká a iné lieky, o ktorých je známe, že predlžujú QT interval a u pacientov s relevantným srdcovým ochorením a/alebo poruchou elektrolytov. U týchto pacientov sa odporúča pravidelné monitorovanie pomocou EKG a pravidelné monitorovanie elektrolytov (napr. draslíka). V prípade vracania, hnačky, dehydratácie alebo poruchy funkcie obličiek upravte elektrolyty podľa klinickej potreby. Podávanie ceritinibu sa má natrvalo ukončiť u pacientov, u ktorých sa objavil QTc >500 msec alebo zmena QTc oproti vstupným hodnotám >60 msec a torsade de pointes alebo polymorfná ventrikulárna tachykardia alebo prejavy/príznaky závažnej arytmie. Ceritinib sa nemá podávať pacientom, u ktorých sa objavil QTc >500 msec aspoň na dvoch samostatných EKG dovtedy, kým sa neobnovia vstupné hodnoty alebo kým hodnota QTc nebude ≤480 msec, potom liek začnite znovu podávať v dávke zníženej o 150 mg (pozri časti 4.2, 4.8 a 5.2).

Bradykardia

Asymptomatické prípady bradykardie (srdcový tep menej ako 60 bpm) sa pozorovali u 21 pacientov z 925 (2,3%) liečených ceritinibom v klinických skúšaníach.

Ceritinib sa podľa možnosti nemá podávať v kombinácii s inými liekmi, o ktorých je známe, že spôsobujú bradykardiu (napr. betablokátory, nondihydropyridínové blokátory kalciového kanála, klonidín a digoxín). Srdcovú frekvenciu a krvný tlak treba pravidelne sledovať. V prípade symptomatickej bradykardie, ktorá nie je život ohrozujúca, sa má ceritinib vysadiť dovtedy, kým sa neobnoví asymptomatická bradykardia alebo srdcová frekvencia s hodnotou 60 bpm alebo viac, majú sa vyhodnotiť súčasne podávané lieky a v prípade potreby upraviť dávkovanie ceritinibu. Ak nie je identifikovaný žiaden prispievajúci súčasne podávaný liek, v prípade život ohrozujúcej bradykardie sa má podávanie ceritinibu natrvalo ukončiť; ale ak bradykardia súvisí s užívaním súčasne podávaného lieku, o ktorom je známe, že spôsobuje bradykardiu alebo hypotenziu, ceritinib sa má vysadiť dovtedy, kým sa neobnoví asymptomatická bradykardia alebo srdcová frekvencia s hodnotou 60 bpm alebo viac. Ak sa podávanie súčasne užívaného lieku môže upraviť alebo ukončiť, ceritinib sa má začať opäť podávať v dávke zníženej o 150 mg po obnovení asymptomatickej bradykardie alebo srdcovej frekvencie s hodnotou 60 bpm alebo viac a pacienta je potrebné často monitorovať (pozri časti 4.2 a 4.8).

Gastrointestinálne nežiaduce reakcie

V štúdií na optimalizáciu dávky sa u 76,9 % zo 108 pacientov liečených ceritinibom odporúčanou dávkou 450 mg užívanou s jedlom vyskytli hnačka, nevoľnosť alebo vracanie, prevažne ako udalosti 1. stupňa (52,8 %) a 2. stupňa (22,2 %). Dvaja pacienti (1,9 %) mali každý jednu udalosť 3. stupňa (hnačku alebo vracanie). U deviatich pacientov (8,3 %) bolo pre hnačku, nevoľnosť alebo vracanie potrebné prerušenie skúšanej liečby. U jedného pacienta (0,9 %) bolo potrebné pre vracanie upraviť dávku. V tejto štúdií boli incidencia a závažnosť gastrointestinálnych nežiaducich reakcií na liek vyššie u pacientov liečených ceritinibom 750 mg nalačno (hnačka 80,0 %, nauzea 60,0 %, vracanie 65,5 %; 17,3 % udalostí hlásených ako 3. stupeň) ako pri 450 mg podávaných s jedlom (hnačka 59,3 %, nauzea 42,6 %, vracanie 38,0 %; 1,9 % udalostí hlásených ako 3. stupeň).

V tejto štúdií na optimalizáciu dávky nebolo potrebné u žiadneho pacienta v ramenách 450 mg podávaných s jedlom a 750 mg nalačno z dôvodu hnačky, nevoľnosti alebo vracania ukončiť liečbu ceritinibom (pozri časť 4.8).

Pacienti majú byť sledovaní a liečení štandardnou starostlivosťou, vrátane liekov proti hnačke a vracaniu alebo dopĺňaním tekutín, podľa klinickej potreby. V prípade potreby je potrebné prerušenie dávkovania a zníženie dávky (pozri časti 4.2 a 4.8). Ak sa v priebehu liečby vyskytne vracanie, pacient nemá užiť dodatočnú dávku, ale má pokračovať s najbližšou plánovanou dávkou.

Hyperglykémia

U menej ako 10% pacientov liečených ceritinibom v klinických skúšaníach boli hlásené prípady hyperglykémie (všetkých stupňov); hyperglykémia 3.-4. stupňa bola hlásená u 5,4% pacientov. Riziko hyperglykémie bolo vyššie u pacientov s diabetes mellitus a/alebo súbežným užívaním steroidov.

Pacienti majú byť sledovaní na plazmovú glukózu nalačno pred začiatkom liečby ceritinibom a potom pravidelne podľa klinickej potreby. Podávanie antihyperglykemických liekov má začať alebo sa má optimalizovať podľa indikácie (pozri časti 4.2 a 4.8).

Zvýšenia lipázy a/alebo amylázy

Zvýšenia lipázy a/alebo amylázy sa vyskytli u pacientov liečených ceritinibom v klinických skúšaníach. Pacienti majú byť sledovaní na zvýšenie lipázy a amylázy pred začiatkom liečby ceritinibom a následne v pravidelných intervaloch podľa klinickej potreby (pozri časti 4.2 a 4.8). U pacientov liečených ceritinibom boli hlásené prípady pankreatitídy (pozri časť 4.8).

Obsah sodíka

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v kapsule, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Látky, ktoré môžu zvyšovať plazmové koncentrácie ceritinibu

Silné inhibítory CYP3A

U zdravých subjektov malo súčasné podanie jednej 450 mg dávky ceritinibu nalačno s ketokonazolom (200 mg dvakrát denne po dobu 14 dní), silným inhibítorom CYP3A/P-gp, za následok 2,9-násobné zvýšenie AUC_{inf} ceritinibu a 1,2-násobné zvýšenie C_{max} ceritinibu, v porovnaní so samostatným podaním ceritinibu. Na základe simulácií sa predpokladá, že AUC ceritinibu v rovnovážnom stave pri znížených dávkach po spoločnom podávaní s ketokonazolom 200 mg dvakrát denne počas 14 dní bude podobné, ako AUC v rovnovážnom stave ceritinibu podávaného samostatne. Počas liečby ceritinibom je potrebné vyhnúť sa súbežnému užívaniu silných inhibítorov CYP3A. Ak nie je možné vyhnúť sa súčasnému podávaniu silných inhibítorov CYP3A (vrátane ritonaviru, sachinaviru, telitromycínu, ketokonazolu, itraconazolu, vorikonazolu, posakonazolu a nefazodonu), dávka ceritinibu sa má znížiť o približne jednu tretinu a má sa zaokrúhliť na najbližší násobok dávky liekovej sily 150 mg. Po ukončení užívania silného inhibítora CYP3A sa má pokračovať v dávke ceritinibu, ktorá sa podávala pred začiatkom užívania silného CYP3A inhibítora.

P-gp inhibítory

Na základe údajov *in vitro* je ceritinib substrát efluxného transportéra P-glykoproteínu (P-gp). Ak sa ceritinib podáva s liekmi, ktoré inhibujú P-gp, pravdepodobne sa zvýši koncentrácia ceritinibu. Opatrnosť je potrebná pri súčasnom užívaní inhibítorov P-gp a musia sa dôkladne sledovať nežiaduce reakcie.

Látky, ktoré môžu znižovať plazmové koncentrácie ceritinibu

Silné CYP3A a P-gp induktory

U zdravých subjektov malo súčasné podanie jednej 750 mg dávky ceritinibu nalačno s rifampicínom (600 mg denne po dobu 14 dní), silným induktorom CYP3A/P-gp, za následok 70% pokles AUC_{inf} ceritinibu a 44% pokles C_{max} ceritinibu, v porovnaní so samostatným podaním ceritinibu. Súčasné podávanie ceritinibu a silných induktorov CYP3A/P-gp znižuje plazmové koncentrácie ceritinibu. Je potrebné vyhnúť sa súčasnému podávaniu silných induktorov CYP3A; platí to, ale nie výlučne, pre karbamazepín, fenobarbital, fenytoín, rifabutin, rifampicín a ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*). Opatrnosť je potrebná pri súčasnom užívaní induktorov P-gp.

Lieky ovplyvňujúce pH žalúdka

Ceritinib vykazuje rozpustnosť závislú od hodnoty pH a pri zvýšení hodnoty pH *in vitro* sa stáva slabo rozpustný. Lieky na zníženie žalúdočnej kyseliny (napr. inhibítory protónovej pumpy, blokátory H₂-receptorov, antacidá) môžu pozmeniť rozpustnosť ceritinibu a znížiť jeho biologickú dostupnosť. Súbežné podávanie jednej dávky ceritinibu 750 mg nalačno s inhibítorom protónovej pumpy (esomeprazolom) 40 mg denne u zdravých jedincov nalačno po dobu 6 dní znížilo AUC ceritinibu o 76% and C_{max} o 79%. Štúdia liekovej interakcie bola navrhnutá tak, aby bolo možné pozorovať najhorší možný prípad vplyvu inhibítora protónovej pumpy, v klinickej praxi sa však zdá byť vplyv inhibítora protónovej pumpy na expozíciu ceritinibu menej výrazný. Špecifická štúdia hodnotiaca účinok liekov znižujúcich žalúdočnú kyselinu na biologickú dostupnosť ceritinibu v rovnovážnom stave nebola vykonaná. Pri súbežnom užívaní s inhibítormi protónovej pumpy sa odporúča opatrnosť, pretože expozícia ceritinibu sa môže znížiť. Nie sú k dispozícii údaje o súbežnom užívaní s blokátormi H₂-receptorov alebo s antacidami. Avšak riziko klinicky významného zníženia biologickej dostupnosti ceritinibu je možno nižšie pri súbežnom užívaní s blokátormi H₂-receptorov, ak sa podávajú 10 hodín pred užitím dávky ceritinibu alebo 2 hodiny po ňom, a s antacidami, ak sa podávajú 2 hodiny pred užitím dávky ceritinibu alebo 2 hodiny po ňom.

Látky, ktorých plazmové koncentrácie môže ceritinib meniť

CYP3A a CYP2C9 substráty

Na základe údajov *in vitro* ceritinib kompetitívne inhibuje metabolizmus substrátu CYP3A, midazolamu a substrátu CYP2C9, diklofenaku. Bola tiež pozorovaná časovo závislá inhibícia CYP3A.

Ceritinib bol *in vivo* klasifikovaný ako silný inhibítor CYP3A4 a má potenciál interagovať s liekmi, ktoré sú metabolizované CYP3A, čo môže viesť k zvýšeniu ich sérových koncentrácií. Súbežné podanie jednorazovej dávky midazolamu (citlivý substrát CYP3A) po 3 týždňoch podávania ceritinibu u pacientov (750 mg denne nalačno) zvýšilo AUC_{inf} midazolamu (90% IS) o 5,4 násobok (4,6, 6,3) v porovnaní so samotným midazolamom. Je potrebné sa vyhnúť súčasnému podávaniu ceritinibu so substrátmi primárne metabolizovanými CYP3A alebo CYP3A substrátmi, ktoré sú známe tým, že majú úzke terapeutické indexy (napr. alfuzosín, amiodarón, cisaprid, cyklosporín, dihydroergotamín, ergotamín, fentanyl, pimoqid, kvetiapín, chinidín, lovastatín, simvastatín, sildenafil, midazolam, triazolam, takrolimus, alfentanil a sirolimus) a ak je to možné, majú sa použiť alternatívne lieky, ktoré sú menej citlivé na inhibíciu CYP3A4. V opačnom prípade sa má zvážiť zníženie dávky pre súbežne podávané lieky, ktoré sú substrátmi CYP3A a majú úzky terapeutický index.

Ceritinib bol *in vivo* klasifikovaný ako slabý inhibítor CYP2C9. Súbežné podanie jednorazovej dávky warfarínu (substrát CYP2C9) po 3 týždňoch podávania ceritinibu u pacientov (750 mg denne nalačno) zvýšilo AUC_{inf} S-warfarínu (90% IS) o 54% (36%, 75%) v porovnaní so samotným warfarínom. Je potrebné sa vyhnúť súčasnému podávaniu ceritinibu so substrátmi primárne metabolizovanými CYP2C9 alebo so substrátmi CYP2C9, ktoré sú známe tým, že majú úzke terapeutické indexy (napr. fenytoín a warfarín). V opačnom prípade sa má zvážiť zníženie dávky pre súbežne podávané lieky, ktoré sú substrátmi CYP2C9 a majú úzky terapeutický index. Ak nie je možné vyhnúť sa súbežnému podávaniu s warfarínom, môže sa zvážiť zvýšenie frekvencie monitorovania medzinárodného normalizovaného pomeru (*international normalised ratio*, INR).

CYP2A6 a CYP2E1 substráty

Na základe údajov *in vitro* ceritinib tiež inhibuje CYP2A6 a CYP2E1 v klinicky relevantných koncentráciách. Preto môže mať ceritinib potenciál zvyšovať plazmatické koncentrácie súčasne užívaných liekov, ktoré sa metabolizujú hlavne pomocou týchto enzýmov. Opatrnosť je potrebná pri súčasnom užívaní substrátov CYP2A6 a CYP2E1 a dôkladne treba sledovať nežiaduce reakcie.

Okrem CYP3A4 nemožno úplne vylúčiť ani riziko indukcie iných PXR regulovaných enzýmov. Účinnosť súbežne podávaných perorálnych kontraceptív môže byť znížená.

Látky, ktoré sú substrátmi transportérov

Na základe údajov *in vitro* ceritinib neinhibuje apikálny efluxný transportér MRP2, transportéry hepatálneho vychytávania OATP1B1 alebo OATP1B3, transportéry vychytávania renálnych organických aniónov OAT1 a OAT3, ani transportéry vychytávania organických kationov OCT1 alebo OCT2 v klinicky relevantných koncentráciách. Preto je nepravdepodobný výskyt klinických liekových interakcií ako následok ceritinibom sprostredkovanej inhibície substrátov pre tieto transportéry. Na základe údajov *in vitro* sa pri klinicky relevantných koncentráciách ceritinibu predpokladá inhibícia intestinálneho P-gp a BCRP. Ceritinib tak potenciálne môže zvyšovať plazmatické koncentrácie súbežne užívaných liekov, ktoré sú prenášané týmito proteínmi. Opatrnosť je potrebná pri súbežnom užívaní BCRP substrátov (napr. rosuvastatín, topotekan, sulfasalazín) a P-gp substrátov (digoxín, dabigatran, kolchicín, pravastatín). Nežiaduce účinky majú byť náležite sledované.

Farmakodynamické interakcie

V klinických skúšaní bolo pri ceritinibe pozorované predĺženie QT intervalu. Preto sa má ceritinib opatrne používať u pacientov, u ktorých sa vyskytuje alebo môže vyskytnúť predĺženie QT intervalu, vrátane tých pacientov, ktorí užívajú antiarytmické lieky I. triedy (napr. chinidín, prokainamid, disopyramid) alebo III. triedy (napr. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid) alebo iné lieky, ktoré môžu viesť k predĺženiu QT intervalu, ako domperidon, droperidol, chlorochín, halofantrín, klaritromycín, haloperidol, metadon, cisaprid a moxifloxacín. V prípade kombinácie s uvedenými liekmi je potrebné monitorovať QT interval (pozri časti 4.2 a 4.4).

Potravinové/nápojové interakcie

Ceritinib sa má užívať s jedlom. Biodostupnosť ceritinibu sa zvyšuje v prítomnosti potravín.

U pacientov, ktorí nemôžu užívať ceritinib s jedlom kvôli vzniku iného súbežného ochorenia, možno pokračovať náhradným liečebným režimom a podať ceritinib na prázdny žalúdok, pričom sa nesmie užiť žiadne jedlo najmenej dve hodiny pred a jednu hodinu po podaní dávky. Pacienti nemajú striedať dávkovanie nalačno a s jedlom. Dávka musí byť náležite upravená, t.j. u pacientov liečených s dávkami 450 mg alebo 300 mg podanými s jedlom sa má dávka zvýšiť na 750 mg alebo 450 mg podaných na prázdny žalúdok, v uvedenom poradí (pozri časť 5.2) a u pacientov liečených dávkou 150 mg s jedlom sa má liečba ukončiť. Pre ďalšie úpravy dávky a odporúčania na liečbu nežiaducich reakcií, prosím postupujte podľa tabuľky 1 (pozri časť 4.2). Maximálna povolená dávka nalačno je 750 mg (pozri časť 5.2).

Pacienti majú byť poučení, aby nejedli grepy a nepili grepový džús, pretože môže inhibovať CYP3A v črevnej stene a môže zvyšovať biodostupnosť ceritinibu.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku/Antikoncepcia

Ženy vo fertilnom veku musia počas liečby ceritinibom používať účinnú antikoncepciu a až do 3 mesiacov po ukončení liečby (pozri časť 4.5).

Gravidita

Nie sú k dispozícii alebo je iba obmedzené množstvo údajov o použití ceritinibu u gravidných žien.

Štúdie na zvieratách sú nedostatočné z hľadiska reprodukčnej toxicity (pozri časť 5.3).

Ceritinib sa nemá užívať počas gravidity, pokiaľ klinický stav ženy nevyžaduje liečbu ceritinibom.

Dojčenie

Nie je známe, či sa ceritinib/metabolity vylučuje/vylučujú do ľudského mlieka. Riziko pre novorodenca /dojča nemožno vylúčiť.

Rozhodnutie, či ukončiť dojčenie alebo či ukončiť/prerušiť liečbu ceritinibom sa má urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre ženu (pozri časť 5.3).

Fertilita

Nie je známe, či má ceritinib potenciál spôsobovať neplodnosť mužských a ženských pacientov (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Zykadia má malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Opatrnosť je potrebná pri vedení vozidiel a obsluhovaní strojov počas liečby, pretože sa u pacientov môže vyskytnúť únava alebo poruchy videnia.

4.8 Nežiaduce účinky

Zhrnutie bezpečnostného profilu

Nižšie uvedené nežiaduce účinky lieku vychádzajú z expozície ceritinibu v dávke 750 mg raz denne podanej nalačno u 925 pacientov s pokročilým NSCLC s pozitívnou ALK zo súboru siedmich klinických skúšaní vrátane dvoch randomizovaných, aktívne kontrolovaných klinických skúšaní fázy 3 (klinické skúšania A2301 a A2303).

Stredná dĺžka expozície ceritinibu v dávke 750 mg podanej nalačno bola 44,9 týždňov (rozpätie: 0,1 až 200,1 týždňov).

Nežiaduce reakcie s výskytom $\geq 10\%$ u pacientov liečených ceritinibom v dávke 750 mg podanej nalačno boli hnačka, nevoľnosť, vracanie, únava, odchýlky vo výsledkoch laboratórnych vyšetrení funkcie pečene, bolesť brucha, znížená chuť do jedla, pokles telesnej hmotnosti, zápcha, zvýšený kreatinín v krvi, vyrážka, anémia a porucha funkcie pažeráka.

Nežiaduce reakcie 3.-4. stupňa s výskytom $\geq 5\%$ u pacientov liečených ceritinibom v dávke 750 mg podanej nalačno boli odchýlky vo výsledkoch laboratórnych vyšetrení funkcie pečene, únava, vracanie, hyperglykémia, nevoľnosť a hnačka.

V štúdií optimalizácie dávky A2112 (ASCEND-8) u predtým liečených aj neliečených pacientov s pokročilým NSCLC s pozitívnou ALK bol celkový bezpečnostný profil ceritinibu podávaného v odporúčanej dávke 450 mg spolu s jedlom (N=108) konzistentný so 750 mg dávkou ceritinibu podávaného nalačno (N=110), s výnimkou zníženia gastrointestinálnych nežiaducich reakcií s dosiahnutím porovnateľnej expozície v rovnovážnom stave (pozri časť 5.1 a pod-časť “Gastrointestinálne nežiaduce reakcie” nižšie).

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Tabuľka č. 2 uvádza kategóriu frekvencie nežiaducich reakcií hlásených pri ceritinibe u pacientov liečených dávkou 750 mg podanou nalačno (N=925) v siedmich klinických skúšaní. Frekvencia vybraných gastrointestinálnych nežiaducich reakcií (hnačka, nevoľnosť a vracanie) je založená na pacientoch liečených raz denne dávkou 450 mg podanou s jedlom (N=108).

Nežiaduce reakcie sú uvádzané podľa triedy orgánových systémov podľa databázy MedDRA. V rámci každej triedy orgánových systémov sú nežiaduce reakcie zoradené podľa frekvencie, pričom najčastejšie reakcie sú na prvom mieste. Okrem toho je zodpovedajúca kategória frekvencie pre každú ADR uvedená aj podľa nasledujúcej konvencie (CIOMS III): veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$); a neznáme (z dostupných údajov). V rámci každej skupiny frekvencií sú nežiaduce reakcie uvedené v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka č. 2 Nežiaduce reakcie u pacientov liečených ceritinibom

Triedy orgánových systémov	Ceritinib N=925 %	Kategória frekvencie
Poruchy krvi a lymfatického systému		
Anémia	15,2	veľmi časté
Poruchy metabolizmu a výživy		
Znížená chuť do jedla	39,5	veľmi časté
Hyperglykémia	9,4	časté
Hypofosfatémia	5,3	časté
Poruchy oka		
Porucha videnia ^a	7,0	časté
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		
Perikarditída ^b	5,8	časté
Bradykardia ^c	2,3	časté
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína		
Pneumonitída ^d	2,1	časté
Poruchy gastrointestinálneho traktu		
Hnačka ^e	59,3	veľmi časté
Nevoľnosť ^e	42,6	veľmi časté
Vracanie ^e	38,0	veľmi časté
Bolesť brucha ^f	46,1	veľmi časté
Zápcha	24,0	veľmi časté
Porucha funkcie pažeráka ^g	14,1	veľmi časté
Pankreatitída	0,5	menej časté
Poruchy pečene a žlčových ciest		
Odchýlky výsledkov vyšetrenia funkcie pečene ^h	2,2	časté
Hepatotoxicita ⁱ	1,1	časté
Poruchy kože a podkožného tkaniva		
Vyrážka ^j	19,6	veľmi časté
Poruchy obličiek a močových ciest		
Zlyhanie obličiek ^k	1,8	časté
Porucha funkcie obličiek ^l	1,0	časté
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania		
Únava ^m	48,4	veľmi časté

Laboratórne a funkčné vyšetrenia		
Odchýlky výsledkov lab. vyšetrení funkcie pečene ⁿ	60,5	veľmi časté
Pokles telesnej hmotnosti	27,6	veľmi časté
Zvýšený kreatinín v krvi	22,1	veľmi časté
Elektrokardiogram s predĺženým QT	9,7	časté
Zvýšená lipáza	4,8	časté
Zvýšená amyláza	7,0	časté
Zahŕňa prípady hlásené v rámci skupiny názvov: ^a porucha videnia (porucha videnia, zahmlené videnie, fotopsia, sklovcové vločky, znížená zraková ostrosť, porucha akomodácie, presbyopia) ^b perikarditída (perikardiálna efúzia, perikarditída) ^c bradykardia (bradykardia, sínusová bradykardia) ^d pneumonitída (intersticiálne ochorenie pľúc, pneumonitída) ^e Frekvencia týchto vybraných gastrointestinálnych ADR (hnačka, nevoľnosť a vracanie) je založená na pacientoch liečených odporúčanou dávkou 450 mg podanou s jedlom (N=108) v štúdiu A2112 (ASCEND-8) (pozri pod-časť „Gastrointestinálne nežiaduce reakcie“ nižšie) ^f bolesť brucha (bolesť brucha, bolesť hornej časti brucha, brušný diskomfort, diskomfort epigastria) ^g porucha funkcie pažeráka (dyspepsia, porucha gastroezofageálneho refluxu, dysfágia) ^h odchýlky výsledkov vyšetrenia funkcie pečene (odchýlka funkcie pečene, hyperbilirubinémia) ⁱ hepatotoxicita (liekové poškodenie pečene, cholestatická hepatitída, hepatocelulárne poškodenie, hepatotoxicita) ^j vyrážka (vyrážka, akneiformná dermatitída, makulopapulárna vyrážka) ^k zlyhanie obličiek (akútne poškodenie obličiek, zlyhanie obličiek) ^l porucha funkcie obličiek (azotémia, porucha funkcie obličiek) ^m únava (únava, asténia) ⁿ odchýlky výsledkov lab. vyšetrení funkcie pečene (zvýšená alanínaminotransferáza, zvýšená aspartátaminotransferáza, zvýšená gama-glutamyltransferáza, zvýšený bilirubín v krvi, zvýšená transamináza, zvýšená hladina pečeňových enzýmov, odchýlka výsledku vyšetrenia funkcie pečene, zvýšené hodnoty výsledkov vyšetrenia funkcie pečene, zvýšená alkalická fosfatáza v krvi)		

Starší pacienti (>65 rokov)

V siedmich klinických skúšaniach bolo 168 pacientov z 925 (18,2%) liečených ceritinibom vo veku 65 rokov alebo starších. Bezpečnostný profil u pacientov vo veku 65 rokov alebo starších bol podobný profilu u pacientov mladších ako 65 rokov (pozri časť 4.2). K dispozícii nie sú žiadne údaje o bezpečnosti u pacientov starších ako 85 rokov.

Hepatotoxicita

V klinických skúšaniach s ceritinibom sa u menej ako 1% pacientov pozorovalo súbežné zvýšenie ALT alebo AST viac ako 3× ULN a celkového bilirubínu viac ako 2× ULN bez zvýšenia alkalín fosfatázy. Zvýšenie ALT na 3. alebo 4. stupeň sa pozorovalo u 25% pacientov užívajúcich ceritinib. Prípady hepatotoxicity sa kontrolovali prerušením dávkovania alebo znížením dávky u 40,6% pacientov. 1% pacientov v klinických skúšaniach s ceritinibom vyžadovalo úplné ukončenie liečby (pozri časti 4.2 a 4.4).

Laboratórne testy funkcie pečene vrátane ALT, AST a celkového bilirubínu sa majú vykonať pred začatím liečby, každé dva týždne počas prvých troch mesiacov liečby a potom každý mesiac, so zvýšenou frekvenciou sledovania pri zvýšení 2., 3. a 4. stupňa. U pacientov je potrebné monitorovať odchýlky testov funkcie pečene a liečiť podľa odporúčaní v častiach 4.2 a 4.4.

Gastrointestinálne nežiaduce reakcie

Nauzea, hnačka a vracanie boli medzi najčastejšie hlásenými gastrointestinálnymi udalosťami. V štúdií optimalizácie dávky A2112 (ASCEND-8) u predtým liečených aj neliečených pacientov s pokročilým NSCLC s pozitívnou ALK (N=108) boli pri odporúčanej dávke ceritinibu 450 mg užívanej s jedlom nežiaduce udalosti hnačka, nevoľnosť alebo vracanie prevažne 1. stupňa (52,8 %) a 2. stupňa (22,2 %). Hnačka alebo vracanie 3. stupňa sa hlásili u dvoch rôznych pacientov (1,9 %). Gastrointestinálne udalosti sa kontrolovali súbežnou liečbou liekmi, vrátane antiemetík a antidiaríí. U deviatich pacientov (8,3 %) bolo pre hnačku, nevoľnosť alebo vracanie potrebné prerušenie skúsanej liečby. U jedného pacienta (0,9 %) bolo potrebné upraviť dávku. U žiadneho pacienta v ramenách 450 mg podávaných s jedlom a 750 mg nalačno sa nevyskytla hnačka, nevoľnosť alebo vracanie, ktoré by si vyžadovali ukončenie skúsanej liečby. V tej istej štúdií incidencia a závažnosť gastrointestinálnych nežiaducich liekových reakcií bola znížená u pacientov liečených ceritinibom v dávke 450 mg podanej s jedlom (hnačka 59,3 %, nevoľnosť 42,6 %, vracanie 38,0 %; 1,9 % hlásené ako udalosť 3. stupňa) v porovnaní s dávkou 750 mg podanou nalačno (hnačka 80,0 %, nevoľnosť 60,0 %, vracanie 65,5 %; 17,3 % hlásených ako udalosť 3. stupňa). Pacientov je potrebné liečiť podľa odporúčaní v častiach 4.2 a 4.4.

Predĺženie QT intervalu

U pacientov liečených ceritinibom sa pozorovalo predĺženie QTc. V siedmich klinických skúšaní sa u 9,7% pacientov liečených ceritinibom vyskytol prípad predĺženia QT (akýkoľvek stupeň), vrátane príhod 3. alebo 4. stupňa u 2,1% pacientov. Tieto prípady vyžadovali u 2,1% pacientov zníženie alebo prerušenie dávkovania, u 0,2% pacientov viedli k ukončeniu liečby.

Liečba ceritinibom sa neodporúča u pacientov, ktorí majú kongenitálny syndróm dlhého intervalu QT alebo ktorí užívajú lieky, o ktorých je známe, že predlžujú QTc interval (pozri časti 4.4 a 4.5). Osobitná pozornosť musí byť venovaná pri podávaní ceritinibu pacientom so zvýšeným rizikom torsade de pointes počas liečby s liekmi predlžujúcimi QTc.

Pacientov je potrebné sledovať na predĺženie QT a liečiť podľa odporúčaní v častiach 4.2 a 4.4.

Bradykardia

V siedmich klinických skúšaní boli u 2,3% pacientov hlásené prípady bradykardie a/alebo sínusovej bradykardie (srdcový tep menej ako 60 bpm) (všetky 1.stupňa). Tieto udalosti vyžadovali zníženie či prerušenie dávkovania u 0,2% pacientov. Žiadna z týchto udalostí nevedla k ukončeniu liečby ceritinibom. Súbežné užívanie liekov spojených s bradykardiou treba starostlivo zhodnotiť. Pacienti, u ktorých sa rozvinie symptomatická bradykardia, majú byť liečení podľa odporúčaní v častiach 4.2 a 4.4.

Intersticiálna pľúcna choroba/Pneumonitída

Závažná, život ohrozujúca alebo fatálna intersticiálna choroba pľúc (ILD)/pneumonitída sa pozorovala u pacientov liečených ceritinibom. V siedmich klinických skúšaní sa u 2,1% pacientov liečených ceritinibom hlásila ILD/pneumonitída akéhokoľvek stupňa, stupeň 3 alebo 4 sa hlásil u 1,2% pacientov. Tieto prípady vyžadovali u 1,1% pacientov zníženie alebo prerušenie dávkovania, u 0,9% pacientov viedli k ukončeniu liečby. Pacienti s pulmonárnymi symptómami naznačujúcimi ILD/pneumonitídu je nutné monitorovať. Iné možné príčiny ILD/pneumonitídy je potrebné vylúčiť (pozri časti 4.2 a 4.4).

Hyperglykémia

Hyperglykémia (všetky stupne) bola hlásená u 9,4% pacientov liečených ceritinibom v siedmich klinických skúšaní; príhody 3. alebo 4. stupňa sa hlásili u 5,4% pacientov. Tieto prípady vyžadovali u 1,4% pacientov zníženie alebo prerušenie dávkovania, u 0,1% pacientov viedli k ukončeniu liečby. Riziko hyperglykémie bolo vyššie u pacientov s diabetes mellitus a/alebo so súbežnou liečbou steroidmi. Pred začatím liečby ceritinibom a následne pravidelne podľa klinickej potreby je potrebné stanovenie glukózy nalačno. Podľa potreby je možné začať alebo upraviť podávanie antihyperglykemických liekov (pozri časti 4.2 a 4.4).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Neboli hlásené žiadne skúsenosti s predávkovaním u ľudí. Vo všetkých prípadoch predávkovania sa má začať so všeobecnými podpornými opatreniami.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: cytostatiká, inhibítory kinázy anaplastického lymfómu (ALK), ATC kód: L01ED02.

Mechanizmus účinku

Ceritinib je perorálny vysoko selektívny a silný inhibítor ALK. Ceritinib inhibuje autofosforyláciu ALK, ALK-sprostredkovanú fosforyláciu downstreamových signálnych proteínov a proliferáciu od ALK závislých rakovinových buniek *in vitro* aj *in vivo*.

Translokácia ALK určuje expresiu výsledného fúzneho proteínu a následnej aberačnej signalizácie ALK v NSCLC. Vo väčšine prípadov NSCLC je EML4 translokačným partnerom pre ALK; to vytvára EML4-ALK fúzny proteín, ktorý obsahuje doménu proteínkinázy ALK naviazanú na N-terminálnu časť EML4. Ukázalo sa, že ceritinib bol účinný proti aktivite EML4-ALK v bunkovej línii NSCLC (H2228), čo malo za následok inhibíciu bunkovej proliferácie *in vitro* a regresiu nádorov v H2228-derivovaných xenograftoch u myší a potkanov.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

V minulosti neliečení ALK-pozitívni pacienti s pokročilým NSCLC – randomizované klinické skúšanie fázy 3 A2301 (ASCEND-4)

Účinnosť a bezpečnosť ceritinibu pri liečbe ALK-pozitívnych pacientov s pokročilým NSCLC, ktorí nedostali predchádzajúcu systémovú protinádorovú liečbu (vrátane inhibítora ALK) s výnimkou neo-adjuvantnej alebo adjuvantnej terapie, sa preukázala v globálnom, multicentrickom, randomizovanom, otvorenom klinickom skúšaní fázy 3 A2301.

Celkovo 376 pacientov bolo randomizovaných v pomere 1:1 (stratifikovaný podľa WHO stavu výkonnosti, predchádzajúcej adjuvantnej/neoadjuvantnej chemoterapie a prítomnosti/absencie metastáz mozgu pri skríningu) buď na liečbu ceritinibom (750 mg denne, nalačno) alebo chemoterapiu (na základe výberu skúšajúceho lekára – pemetrexed [500 mg/m²] a cisplatina [75 mg/m²] alebo karboplatina [AUC 5-6], podávané každých 21 dní). Pacienti, ktorí ukončili 4 cykly chemoterapie (indukčnej) bez progresie ochorenia, dostávali následne ako udržiavaciu terapiu pemetrexed (500 mg/m²) v monoterapii každých 21 dní. Stoosemdesiatdeväť (189) pacientov bolo randomizovaných na ceritinib a stoosemdesiatšesť (187) bolo randomizovaných na chemoterapiu.

Medián veku bol 54 rokov (rozpätie: 22 až 81 rokov); 78,5% pacientov bolo mladších ako 65 rokov. Celkovo 57,4% pacientov boli ženy. 53,7% populácie v klinickom skúšaní boli belosi, 42,0% aziati, 1,6% černosí a 2,6% inej rasy. Väčšina pacientov mala adenokarcinóm (96,5%) a buď nikdy nefajčili, alebo boli bývalí fajčiari (92,0%). Výkonnostný stav podľa kritérií Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) bol 0/1/2 u 37,0%/56,4%/6,4% pacientov a 32,2% malo pri vstupnom vyšetrení metastázy v mozgu. 59,5% pacientov s metastázami v mozgu pri vstupnom vyšetrení nedostávalo predtým žiadnu rádioterapiu mozgu. Pacienti so symptomatickými metastázami centrálného nervového systému (CNS), ktorí boli neurologicky nestabilní alebo u nich bolo potrebné zvýšiť dávku steroidov v období 2 týždňov pred skríningom, na zvládnutie CNS príznakov, boli zo skúšania vyradení.

Pacienti mohli pokračovať v pridelennej liečbe klinického skúšania po úvodnej progresii v prípade trvajúceho klinického prínosu podľa stanoviska skúšajúceho lekára. Pacienti randomizovaní do ramena s chemoterapiou mohli prejsť na liečbu ceritinibom po progresii ochorenia definovanej podľa kritérií RECIST potvrdenej výborom pre zaslepené nezávislé hodnotenie (BIRC). Stopäť (105) pacientov zo 145 pacientov (72,4%), ktorí ukončili liečbu v ramene s chemoterapiou, dostávalo následne inhibítor ALK ako prvú antineoplastickú terapiu. Z týchto pacientov 81 dostávalo ceritinib.

Medián trvania sledovania bol pri primárnej analýze 19,7 mesiacov (od randomizácie do dátumu ukončenia).

Klinické skúšanie splnilo svoj primárny cieľ preukazujúci štatisticky významné zlepšenie v prežívaní bez progresie (PFS) podľa BIRC (pozri tabuľku č. 3 a obrázok č. 1). Prínos ceritinibu v PFS bol podľa posúdenia skúšajúceho lekára konzistentný v rôznych podskupinách vrátane veku, pohlavia, rasy, kategórie fajčenia, výkonnostného stavu podľa kritérií ECOG a záťaže ochorením.

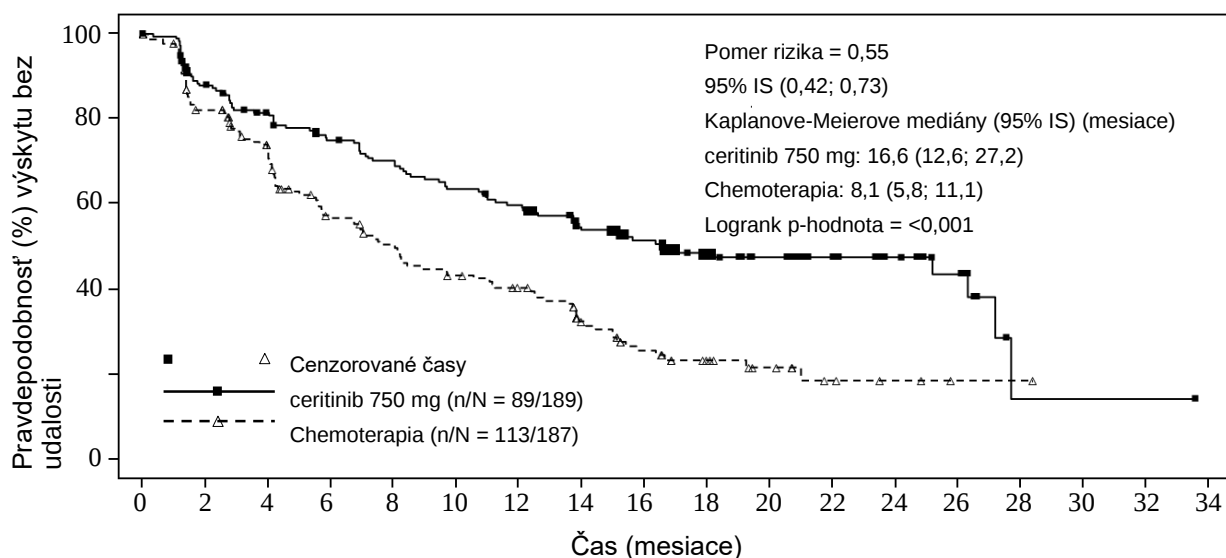
Údaje o celkovom prežívaní (OS) v čase primárnej analýzy neboli konečné pri 107 úmrtiach, čo zodpovedá približne 42,3% požadovaných udalostí pre záverečnú analýzu OS.

Údaje o účinnosti z klinického skúšania A2301 sú zhrnuté v tabuľke č. 3 a Kaplanove-Meierove krivky pre PFS a OS sú zobrazené na obrázku č. 1 a obrázku č. 2, v uvedenom poradí.

Tabuľka č. 3 ASCEND-4 (klinické skúšanie A2301) – výsledky účinnosti u ALK pozitívnych pacientov s pokročilým NSCLC, ktorí neboli v minulosti liečení (primárna analýza)

	Ceritinib (N=189)	Chemoterapia (N=187)
Prežívanie bez progresie (na základe BIRC)		
Počet udalostí, n (%)	89 (47,1)	113 (60,4)
Medián, mesiace ^d (95% IS)	16,6 (12,6; 27,2)	8,1 (5,8; 11,1)
HR (95% IS) ^a	0,55 (0,42; 0,73)	
p-hodnota ^b	<0,001	
Celkové prežívanie ^c		
Počet udalostí, n (%)	48 (25,4)	59 (31,6)
Medián, mesiace ^d (95% IS)	NE (29,3; NE)	26,2 (22,8; NE)
Miera OS v 24. mesiaci ^d , % (95% IS)	70,6 (62,2; 77,5)	58,2 (47,6; 67,5)
HR (95% IS) ^a	0,73 (0,50; 1,08)	
p-hodnota ^b	0,056	
Odpoveď nádoru (na základe BIRC)		
Celková miera odpovede (95% IS)	72,5% (65,5; 78,7)	26,7% (20,5; 33,7)
Trvanie odpovede (na základe BIRC)		
Počet respondentov	137	50
Medián, mesiace ^d (95% IS)	23,9 (16,6; NE)	11,1 (7,8; 16,4)
Miera výskytu bez udalosti v 18. mesiaci ^d , % (95% IS)	59,0 (49,3; 67,4)	30,4 (14,1; 48,6)
HR=pomer rizika; IS=interval spoľahlivosti; BIRC=výbor pre zaslepené nezávislé hodnotenie; NE=neodhadnuteľné		
^a Na základe Coxovej stratifikovanej analýzy pomerného rizika.		
^b Na základe stratifikovaného log-rank testu.		
^c Analýza OS nebola upravená s ohľadom na skrížené účinky.		
^d Odhadnuté pomocou Kaplanovej-Meierovej metódy.		

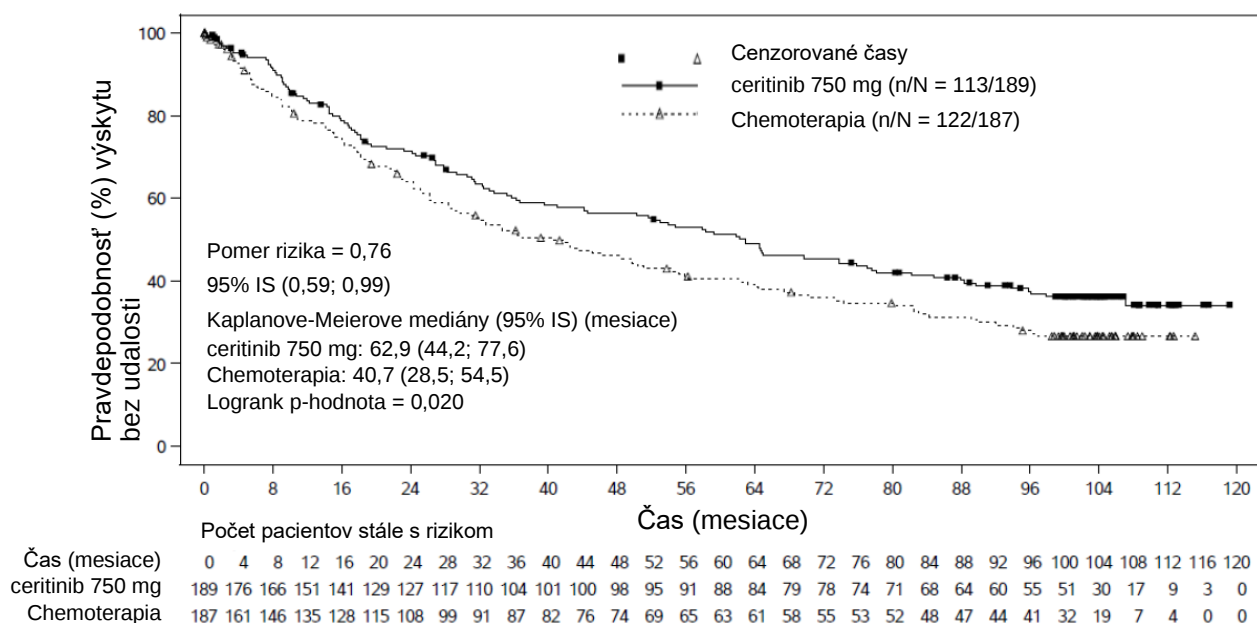
Obrázok č. 1 ASCEND-4 (klinické skúšanie A2301) - Kaplanove-Meierove krivky prežívania bez progresie, ktoré bolo hodnotené BIRC (primárna analýza)



	Počet pacientov stále s rizikom																	
Čas (mesiace)	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34
ceritinib 750 mg	189	155	139	125	116	105	98	76	59	43	32	23	16	11	1	1	1	0
Chemoterapia	187	136	114	82	71	60	53	35	24	16	11	5	3	1	1	0	0	0

Pri konečnej analýze OS zomrelo 113 (59,8%) pacientov v ramene s ceritinibom a 122 (65,2%) v ramene s chemoterapiou. Medián OS bol 62,9 mesiacov (95% IS: 44,2; 77,6) a 40,7 mesiacov (95% IS: 28,5; 54,5) pre rameno s ceritinibom a rameno s chemoterapiou, v uvedenom poradí. V ramene s ceritinibom došlo k štatisticky významnému 24% zníženiu rizika úmrtia v porovnaní s ramenom s chemoterapiou (HR 0,76; 95% IS: 0,59; 0,99; $p=0,020$). Vyskytla sa vysoká miera prechodu do druhého ramena liečby, pričom 61,5% pacientov v ramene s chemoterapiou prešlo na liečbu ceritinibom. Okrem toho pacienti v oboch ramenách dostávali antineoplastické terapie ďalšej línie vrátane iných inhibítorov ALK, čo ovplyvnilo výsledok OS.

Obrázok č. 2 ASCEND-4 (klinické skúšanie A2301) - Kaplanova-Meierova krivka celkového prežívania podľa liečebného ramena (finálna analýza OS)



V klinickom skúšaní A2301 bola intrakraniálna odpoveď hodnotená podľa modifikovaných kritérií RECIST 1.1 (t.j. do 5 lézií v mozgu) výborom neurorádiologov BIRC u 44 pacientov s merateľnými metastázami mozgu pri vstupnom vyšetrení a najmenej jednou rádiologicky hodnotenou metastázou mozgu po začatí (22 pacientov v ramene s ceritinibom a 22 pacientov v ramene s chemoterapiou). Miera celkovej intrakraniálnej odpovede (OIRR) bola vyššia pri ceritinibe (72,7%, 95% IS: 49,8; 89,3) v porovnaní s ramenom s chemoterapiou (27,3%, 95% IS: 10,7; 50,2).

Medián PFS hodnotený BIRC podľa kritérií RECIST 1.1 bol dlhší v ramene s ceritinibom v porovnaní s ramenom s chemoterapiou v oboch podskupinách pacientov s metastázami mozgu a bez nich. Medián PFS u pacientov s metastázami mozgu bol 10,7 mesiacov (95% IS: 8,1; 16,4) oproti 6,7 mesiacom (95% IS: 4,1; 10,6) v ramenách s ceritinibom a chemoterapiou, v uvedenom poradí s HR 0,70 (95% IS: 0,44; 1,12). Medián PFS u pacientov bez metastáz mozgu bol 26,3 mesiacov (95% IS: 15,4; 27,7) oproti 8,3 mesiacom (95% IS: 6,0; 13,7) v ramenách s ceritinibom a chemoterapiou, v uvedenom poradí s HR 0,48 (95% IS: 0,33; 0,69).

V minulosti liečení ALK-pozitívni pacienti s pokročilým NSCLC – randomizované klinické skúšanie fázy 3 A2303 (ASCEND-5)

Účinnosť a bezpečnosť ceritinibu pri liečbe ALK-pozitívnych pacientov s pokročilým NSCLC, ktorí dostali predchádzajúcu liečbu krizotinibom, sa preukázala v globálnom, multicentrickom, randomizovanom, otvorenom klinickom skúšaní fázy 3 A2303.

Do analýzy bolo zaradených celkovo 231 ALK-pozitívnych pacientov s pokročilým NSCLC, ktorí dostávali v minulosti liečbu krizotinibom a chemoterapiu (jeden alebo dva režimy vrátane dubletu na báze platiny). Stopätnásť (115) pacientov bolo randomizovaných na ceritinib a stošestnásť (116) bolo randomizovaných na chemoterapiu (buď pemetrexed alebo docetaxel). Sedemdesiattri (73) pacientov dostávalo docetaxel a 40 dostávalo pemetrexed. V ramene s ceritinibom bolo liečených 115 pacientov dávkou 750 mg podanou raz denne nalačno. Medián veku bol 54,0 rokov (rozpätie: 28 až 84 rokov); 77,1% pacientov bolo mladších ako 65 rokov. Celkovo 55,8% pacientov boli ženy. 64,5% populácie v klinickom skúšaní boli belosi, 29,4% aziati, 0,4% černosi a 2,6% inej rasy. Väčšina pacientov mala adenokarcinóm (97,0%) a buď nikdy nefajčili, alebo boli bývalí fajčiari (96,1%). Výkonnostný stav podľa kritérií ECOG bol 0/1/2 u 46,3%/47,6%/6,1% pacientov v uvedenom poradí a 58,0% malo pri vstupnom vyšetrení metastázy v mozgu. Všetci pacienti boli v minulosti liečení krizotinibom. Všetci pacienti okrem jedného dostávali v minulosti pri pokročilom ochorení chemoterapiu (vrátane platinového dubletu); 11,3% pacientov v ramene s ceritinibom a 12,1% pacientov v ramene s chemoterapiou bolo liečených v minulosti pri pokročilom ochorení dvoma režimami chemoterapie.

Pacienti mohli pokračovať v pridelennej liečbe klinického skúšania okrem úvodnej progresie v prípade trvajúceho klinického prínosu podľa stanoviska skúšajúceho lekára. Pacienti randomizovaní do ramena s chemoterapiou mohli prejsť na liečbu ceritinibom po progresii ochorenia definovanej podľa kritérií RECIST potvrdenej BIRC.

Medián trvania sledovania bol 16,5 mesiacov (od randomizácie do dátumu ukončenia) pri primárnej analýze.

Klinické skúšanie splnilo svoj primárny cieľ preukazujúci štatisticky významné zlepšenie v PFS podľa BIRC s odhadovaným 51% znížením rizika v ramene s ceritinibom v porovnaní s ramenom s chemoterapiou (pozri tabuľku č. 4 a obrázok č. 3). Prínos ceritinibu v PFS bol konzistentný v rôznych podskupinách vrátane veku, pohlavia, rasy, kategórie fajčenia, výkonnostného stavu podľa kritérií ECOG a prítomnosti metastáz mozgu alebo odpovede na krizotinib v minulosti. Prínos PFS bol ďalej podporený hodnotením miestneho skúšajúceho lekára a analýzami miery celkovej odpovede (ORR) a mierou kontroly ochorenia (DCR).

Pri primárnej analýze neboli údaje o OS konečné pri 48 (41,7%) udalostiach v ramene s ceritinibom a 50 (43,1%) udalostiach v ramene s chemoterapiou, čo zodpovedá približne 50% požadovaných udalostí pre záverečnú analýzu OS. Okrem toho 81 pacientov (69,8%) v ramene s chemoterapiou dostalo následne ceritinib ako prvú antineoplastickú terapiu po ukončení liečby v klinickom skúšaní.

Údaje o účinnosti z klinického skúšania A2303 sú zhrnuté v tabuľke č. 4 a Kaplanove-Meierove krivky pre PFS a OS sú zobrazené na obrázku č. 3 a 4, v uvedenom poradí.

Tabuľka č. 4 ASCEND-5 (klinické skúšanie A2303) - výsledky účinnosti u ALK-pozitívnych pacientov s metastatickým/pokročilým NSCLC, ktorí boli v minulosti liečení (primárna analýza)

	Ceritinib (N=115)	Chemoterapia (N=116)
Trvanie sledovania		16,5
Medián (mesiace) (min – max)		(2,8 – 30,9)
Prežívanie bez progresie (na základe BIRC)		
Počet udalostí, n (%)	83 (72,2%)	89 (76,7%)
Medián, mesiace (95% IS)	5,4 (4,1; 6,9)	1,6 (1,4; 2,8)
HR (95% IS) ^a		0,49 (0,36; 0,67)
p-hodnota ^b		<0,001
Celkové prežívanie ^c		
Počet udalostí, n (%)	48 (41,7%)	50 (43,1%)
Medián, mesiace (95% IS)	18,1 (13,4; 23,9)	20,1 (11,9; 25,1)
HR (95% IS) ^a		1,00 (0,67; 1,49)
p-hodnota ^b		0,496
Odpovede nádoru (na základe BIRC)		
Celková miera odpovede (95% IS)	39,1% (30,2; 48,7)	6,9% (3,0; 13,1)
Trvanie odpovede		
Počet respondentov	45	8
Medián, mesiace ^d (95% IS)	6,9 (5,4; 8,9)	8,3 (3,5; NE)
Pravdepodobnosť výskytu bez udalosti v 9. mesiaci ^d (95% IS)	31,5% (16,7%; 47,3%)	45,7% (6,9%; 79,5%)

HR=pomer rizika; IS=interval spoľahlivosti; BIRC= výbor pre zaslepené nezávislé hodnotenie; NE=neodhadnuteľné

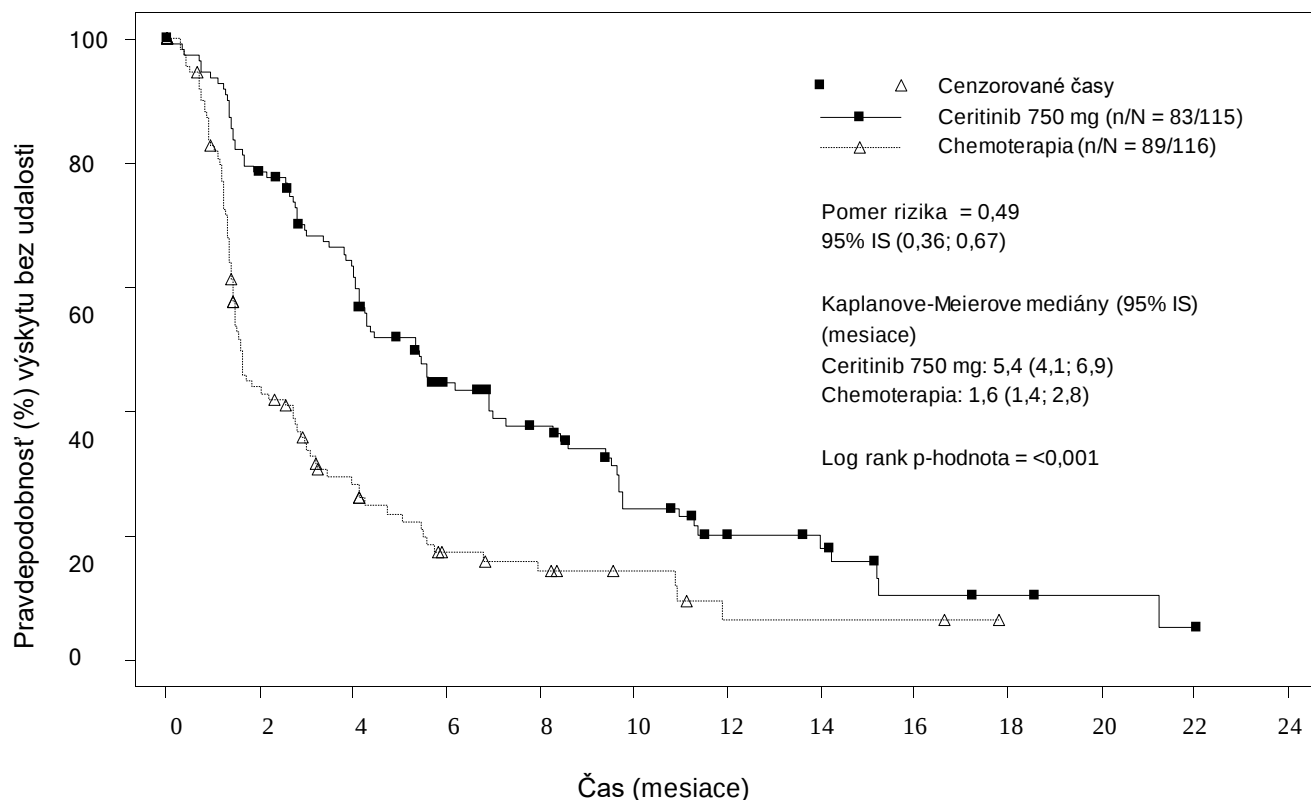
^a Na základe Coxovej stratifikovanej analýzy pomerného rizika.

^b Na základe stratifikovaného log-rank testu.

^c Analýza OS nebola upravená s ohľadom na potenciálne skrížené účinky.

^d Odhadnuté pomocou Kaplanovej-Meierovej metódy.

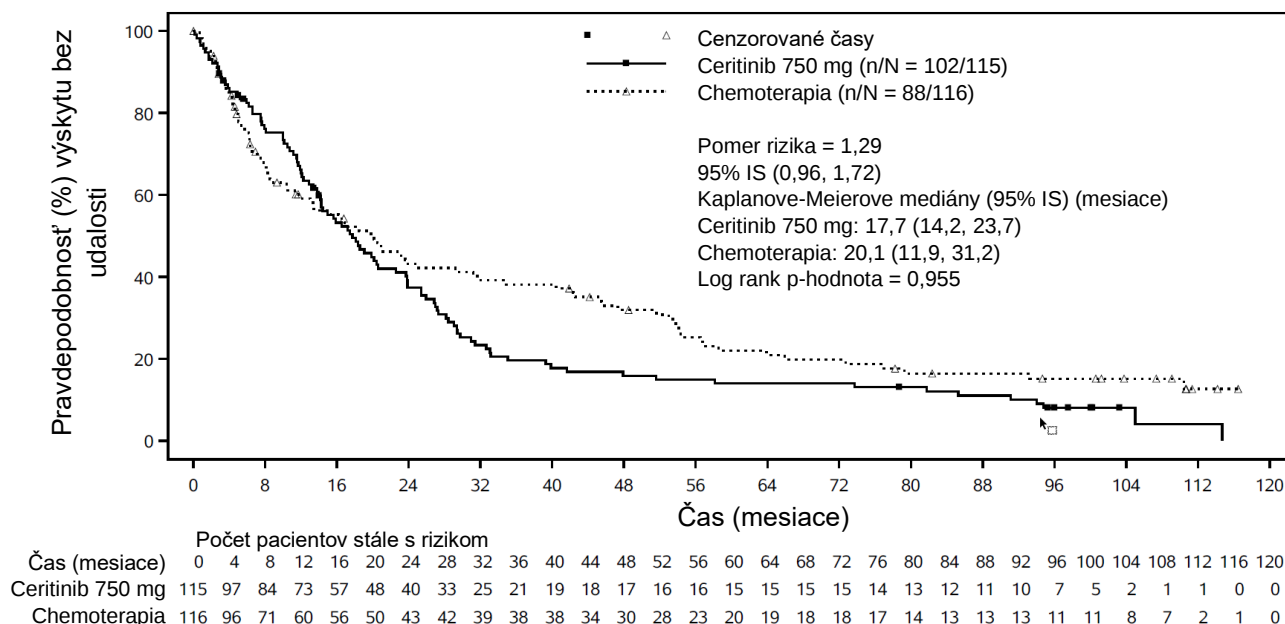
Obrázok č. 3 ASCEND-5 (klinické skúšanie A2303) - Kaplanova-Meierova krivka prežívania bez progresie, ktoré bolo hodnotené BIRC (primárna analýza)



Čas (mesiace)	Počet pacientov stále s rizikom												
	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24
Ceritinib 750 mg	115	87	68	40	31	18	12	9	4	3	2	1	0
Chemoterapia	116	45	26	12	9	6	2	2	2	0	0	0	0

Pri záverečnej analýze OS s mediánom trvania sledovania 110 mesiacov zomrelo 102 (88,7%) pacientov v ramene s ceritinibom a 88 (75,9%) v ramene s chemoterapiou. Medián OS bol 17,7 mesiaca (95% IS: 14,2, 23,7) a 20,1 mesiaca (95% IS: 11,9, 31,2) pre rameno s ceritinibom a pre rameno s chemoterapiou, v uvedenom poradí. Medzi oboma liečebnými ramenami nebol žiadny štatisticky významný rozdiel v OS (HR 1,29; 95% IS: 0,96, 1,72; $p=0,955$). Bola zaznamenaná vysoká miera skorého prechodu pacientov z kontrolného ramena do skúšobného ramena liečby, pričom 88 (76%) pacientov v ramene s chemoterapiou prešlo na liečbu ceritinibom. Okrem toho pacienti v oboch ramenách dostávali ďalšie línie antineoplastickej liečby, vrátane iných inhibítorov ALK. Celkovo prechod z kontrolného ramena do skúšobného ramena liečby a ďalšie línie liečby boli hlavným mätúcim faktorom, ktorý mohol zmierniť akýkoľvek potenciálny rozdiel v OS medzi liečebnými ramenami.

Obrázok č. 4 ASCEND-5 (klinické skúšanie A2303) - Kaplanova-Meierova krivka celkového prežívania podľa liečebného ramena (záverečná analýza OS)



V klinickom skúšaní A2303 bola intrakraniálna odpoveď hodnotená výborom neurorádiologov BIRC podľa modifikovaných kritérií RECIST 1.1 (t.j. do 5 lézií v mozgu) u 133 pacientov s metastázami mozgu pri vstupnom vyšetrení (66 pacientov v ramene s ceritinibom a 67 pacientov v ramene s chemoterapiou). OIRR u pacientov s merateľným ochorením mozgu pri vstupnom vyšetrení a najmenej jednou metastázou mozgu po začatí bola vyššia v ramene s ceritinibom (35,3%, 95% IS: 14,2; 61,7) v porovnaní s chemoterapiou (5,0%, 95% IS: 0,1; 24,9). Medián PFS hodnotený BIRC podľa kritérií RECIST 1.1 bol dlhší v ramene s ceritinibom v porovnaní s ramenom s chemoterapiou v oboch podskupinách pacientov s metastázami mozgu a bez nich. Medián PFS u pacientov s metastázami mozgu bol 4,4 mesiace (95% IS: 3,4; 6,2) oproti 1,5 mesiacu (95% IS: 1,3; 1,8) v ramenách s ceritinibom a chemoterapiou, v uvedenom poradí s HR 0,54 (95% IS: 0,36; 0,80). Medián PFS u pacientov bez metastáz mozgu bol 8,3 mesiacov (95% IS: 4,1; 14,0) oproti 2,8 mesiacom (95% IS: 1,4; 4,1) v ramenách s ceritinibom a chemoterapiou, v uvedenom poradí s HR 0,41 (95% IS: 0,24; 0,69).

Štúdia optimalizácie dávky A2112 (ASCEND-8)

Účinnosť ceritinibu v dávke 450 mg podávanej s jedlom bola hodnotená v multicentrickom otvorenom klinickom skúšaní A2112 (ASCEND-8). Celkovo 147 predtým neliečených pacientov s pokročilým alebo metastatickým NSCLC s pozitívnou ALK bolo randomizovaných na užívanie ceritinibu 450 mg raz denne s jedlom (N=73) alebo ceritinibu 750 mg raz denne nalačno (N=74). Kľúčovým sekundárnym koncovým ukazovateľom účinnosti bola celková miera odpovede (ORR) podľa kritérií RECIST 1.1 a hodnotenia BIRC.

Charakteristiky populácie predtým neliečených pacientov s lokálne pokročilým alebo metastatickým NSCLC s pozitívnou ALK v dvoch ramenách, 450 mg s jedlom (N=73) a 750 mg nalačno (N=74), boli nasledovné: priemerný vek 54,3 a 51,3 rokov, vek nižší ako 65 (78,1 % a 83,8 %), ženy (56,2 % a 47,3 %), belosi (49,3 % a 54,1 %), aziati (39,7 % a 35,1 %), nefajčiar alebo bývalý fajčiar (90,4 % a 95,9 %), WHO PS 0 alebo 1 (91,7 % a 91,9 %), histologický nález adenokarcinómu (98,6 % a 93,2 %), a metastáz v mozgu (32,9 % a 28,4 %), v uvedenom poradí.

Výsledky účinnosti z ASCEND-8 sú zhrnuté nižšie v tabuľke 5.

Tabuľka č. 5 ASCEND-8 (klinické skúšanie A2112) – výsledky účinnosti u pacientov s predtým neliečeným pokročilým alebo metastatickým NSCLC s pozitívnou ALK podľa BIRC

Parametre účinnosti	Ceritinib 450 mg s jedlom (N=73)	Ceritinib 750 mg nalačno (N=74)
Celková miera odpovede (ORR: CR+PR), n (%) (95% IS) ^a	57 (78,1) (66,9; 86,9)	56 (75,7) (64,3; 84,9)
IS: Interval spoľahlivosti		
Úplná odpoveď (CR), čiastočná odpoveď (PR) potvrdené opakovaným hodnotením vykonaným nie skôr ako 4 týždne po prvom dosiahnutí kritéria pre odpoveď		
Celková miera odpovede bola stanovená podľa hodnotenia BIRC a kritérií RECIST 1.1		
^a Presný dvojčlenný 95% interval spoľahlivosti		

Klinické skúšania s jedným ramenom liečby X2101 a A2201

Užívanie ceritinibu pri liečbe ALK-pozitívnych pacientov s NSCLC v minulosti liečených ALK inhibítorom sa skúmalo v dvoch globálnych, multicentrických, otvorených klinických skúšaniach fázy 1/2 s jedným ramenom liečby (Štúdia X2101 a Štúdia A2201).

V štúdi X2101 bolo celkovo 246 ALK-pozitívnych pacientov s NSCLC, ktorí boli liečení 750 mg dávkou ceritinibu podanou raz denne nalačno: 163 pacientov, ktorým bola podávaná predchádzajúca liečba inhibítorom ALK a 83 pacientov, ktorí ešte neboli liečení inhibítorom ALK. U 163 ALK pozitívnych pacientov s NSCLC, ktorí predtým užívali liečbu ALK inhibítorom bol medián veku 52 rokov (rozpätie: 24-80 rokov); 86,5% bolo mladších ako 65 rokov a 54% boli ženy. Väčšina pacientov boli belosi (66,3%) alebo aziati (28,8%). 93,3% pacientov malo adenokarcinóm a 96,9% buď nikdy nefajčilo, alebo boli bývalí fajčiari. Všetci pacienti boli liečení aspoň jedným liečebným režimom pred zaradením do štúdie a 84,0% s dvomi alebo viacerými liečebnými režimami.

Štúdia A2201 zahŕňala 140 pacientov, ktorí boli v minulosti liečení 1-3 líniami cytotoxickej chemoterapie a potom liečbou krizotinibom a ktorí potom progredovali na krizotinibe. Medián veku bol 51 rokov (rozpätie: 29-80 rokov); 87,1% pacientov bolo mladších ako 65 rokov a 50,0% pacientov boli ženy. Väčšina pacientov boli belosi (60,0%) alebo aziati (37,9%). 92,1% pacientov malo adenokarcinóm.

Hlavné údaje o účinnosti pre obe štúdie sú zhrnuté v tabuľke č. 6. Finálne údaje o celkovom prežívaní (OS) sú uvedené pre štúdiu A2201. Pre štúdiu X2101 neboli ešte údaje o OS v čase analýzy konečné.

Tabuľka č. 6 Prehľad účinnosti pri ALK-pozitívnom pokročilom NSCLC zo štúdií X2101 a A2201

	Štúdia X2101 ceritinib 750 mg N=163	Štúdia A2201 ceritinib 750 mg N=140
Dĺžka sledovania	10,2	14,1
Medián (mesiace) (min – max)	(0,1 – 24,1)	(0,1 – 35,5)
Miera celkovej odpovede		
Skúšajúci lekár (95% IS)	56,4% (48,5; 64,2)	40,7% (32,5; 49,3)
BIRC (95% IS)	46,0% (38,2; 54,0)	35,7% (27,8; 44,2)
Trvanie odpovede*		
Skúšajúci lekár (mesiace, 95% IS)	8,3 (6,8; 9,7)	10,6 (7,4; 14,7)
BIRC (mesiace, 95% IS)	8,8 (6,0; 13,1)	12,9 (9,3; 18,4)
Prežívanie bez progresie		
Skúšajúci lekár (mesiace, 95% IS)	6,9 (5,6; 8,7)	5,8 (5,4; 7,6)
BIRC (mesiace, 95% IS)	7,0 (5,7; 8,7)	7,4 (5,6; 10,9)
Celkové prežívanie (mesiace, 95% IS)	16,7 (14,8; NE)	15,6 (13,6; 24,2)
NE = neodhadnuteľné		
Štúdia X2101: odpovede hodnotené podľa RECIST 1.0		
Štúdia A2201: odpovede hodnotené podľa RECIST 1.1		
* Zahŕňa iba pacientov s potvrdenou CR, PR		

V štúdiách X2101 a A2201 boli metastázy mozgu pozorované u 60,1% a 71,4% pacientov, v uvedenom poradí. Hodnotenia ORR, DOR a PFS (podľa BIRC) pre pacientov s metastázami mozgu pri vstupnom vyšetrení boli v súlade s tými, ktoré boli hlásené pre celkovú populáciu v týchto štúdiách.

Histológia nonadenokarcinómu

K dispozícii sú len limitované informácie od ALK-pozitívnych pacientov s NSCLC s histológiou nonadenokarcinómu.

Starší pacienti

U starších pacientov sú k dispozícii len obmedzené údaje o účinnosti. U pacientov starších ako 85 rokov nie sú k dispozícii žiadne údaje o účinnosti.

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s ceritinibom vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie s karcinómom pľúc (malobunkovým a nemalobunkovým karcinómom) (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Maximálne plazmatické koncentrácie ($C_{\max}$) ceritinibu sa dosahujú približne 4 až 6 hodín po jednorazovom perorálnom podaní lieku pacientom. Perorálna absorpcia bola odhadovaná na $\geq 25\%$, na základe percenta metabolitu v stolici. Absolútna biodostupnosť ceritinibu ešte nebola stanovená.

Systémová expozícia ceritinibu sa zvýšila pri podávaní spolu s jedlom. Hodnoty AUC_{inf} ceritinibu boli po podaní jednorazovej 500 mg dávky zdravým jedincom približne o 58% vyššie ($C_{\max}$ bolo približne o 43% vyššie) pri podávaní s jedlom s nízkym obsahom tuku (s obsahom približne 330 kilokalórií a 9 gramov tuku) a približne o 73% vyššie ($C_{\max}$ bolo približne o 41% vyššie) pri podávaní s jedlom s vysokým obsahom tuku (s obsahom približne 1000 kilokalórií a 58 gramov tuku) ako pri podaní nalačno.

V štúdií optimalizácie dávky A2112 (ASCEND-8) porovnávajúcej pacientov užívajúcich denne 450 mg alebo 600 mg ceritinibu s jedlom (približne 100 až 500 kilokalórií a 1,5 až 15 gramov tuku) a 750 mg denne nalačno (pôvodne registrovaná dávka a spôsob podávania), sa nezaznamenal klinicky významný rozdiel v systémovej expozícii ceritinibu pri rovnovážnom stave medzi ramenom so 450 mg podanými s jedlom ($N=36$) a ramenom so 750 mg podanými nalačno ($N=31$), pozorovali sa iba malé rozdiely v AUC v rovnovážnom stave (90% IS) o 4 % (-13 %, 24 %) a $C_{\max}$ (90% IS) o 3 % (-14 %, 22 %). Na rozdiel od toho sa AUC v rovnovážnom stave (90% IS) a $C_{\max}$ (90% IS) v ramene so 600 mg podanými s jedlom ($N=30$) v porovnaní s ramenom so 750 mg podanými nalačno zvýšili o 24 % (3 %, 49 %) a 25 % (4 %, 49 %) v uvedenom poradí. Maximálna odporúčaná dávka ceritinibu je 450 mg podaná perorálne raz denne s jedlom (pozri časť 4.2).

Po jednom perorálnom podaní ceritinibu pacientovi sa plazmatická expozícia ceritinibu, vyjadrená ako $C_{\max}$ a AUC_{last} , zvýšila úmerne dávke v rozpätí dávky 50 až 750 mg podanej nalačno. Na rozdiel od údajov z jednej dávky sa zdalo, že koncentrácia pred podaním dávky ($C_{\min}$) sa po opakovanom každodennom podávaní zvýšila viac ako priamo úmerne dávke.

Distribúcia

Väzba ceritinibu na proteíny ľudskej plazmy *in vitro* je približne 97% nezávisle od koncentrácie, od 50 ng/ml do 10 000 ng/ml. Ceritinib má tiež miernu preferenčnú distribúciu do červených krviniek, v porovnaní s plazmou, s priemerným pomerom krvi a plazmy *in vitro* v hodnote 1,35. Štúdie *in vitro* ukazujú, že ceritinib je substrát P-glykoproteínu (P-gp), ale nie proteínu rezistencie voči rakovine prsníka (BCRP) ani multirezistentného proteínu 2 (MRP2). Bolo stanovené, že zjavná pasívna permeabilita ceritinibu *in vitro* je nízka.

U potkanov ceritinib prechádza cez intaktnú hematoencefalickú bariéru s pomerom expozície mozgu a krvi (AUC_{inf}) v hodnote asi 15%. Nie sú známe žiadne údaje týkajúce sa pomeru expozície mozgu a krvi u ľudí.

Biotransformácia

Štúdie *in vitro* ukázali, že CYP3A bol hlavný enzým zapojený do metabolického klirensu ceritinibu.

Po jednom perorálnom podaní dávky rádioaktívneho ceritinibu 750 mg podaného nalačno, bol ceritinib hlavnou cirkulujúcou zložkou v ľudskej plazme. Celkovo sa v plazme zistila nízka hladina 11 cirkulujúcich metabolitov s priemerným prínosom k rádioaktivite AUC v hodnote $\leq 2,3\%$ pre každý metabolit. Hlavné biotransformačné dráhy identifikované u zdravých subjektov zahŕňali monoxygenáciu, O-dealkyláciu a N-formyláciu. Sekundárne biotransformačné dráhy zahŕňajúce primárne biotransformačné produkty obsahovali glukuronidáciu a dehydrogenáciu. Pozorovalo sa tiež pridanie tiolovej skupiny k O-dealkylovanému ceritinibu.

Eliminácia

Po jednej perorálnej dávke ceritinibu podanej nalačno sa geometrický priemer zdanlivého plazmatického terminálneho polčasu ($T_{1/2}$) ceritinibu pohyboval medzi 31 a 41 hodinami u pacientov s dávkou v rozpätí 400 až 750 mg. Každodenné perorálne podávanie ceritinibu má za následok dosiahnutie rovnovážneho stavu približne do 15 dní a rovnovážny stav sa udrží aj potom, s geometrickým priemerom akumuláčného pomeru 6,2 po 3 týždňoch každodenného podávania. Geometrický priemer zdanlivého klírensu (CL/F) ceritinibu bol nižší v rovnovážnom stave (33,2 litrov/hod.) po každodennom perorálnom podávaní 750 mg než po jednej 750 mg perorálnej dávke (88,5 litrov/hod.), čo naznačuje, že ceritinib vykazuje nelineárnu farmakokinetiku v čase.

Primárna cesta exkrécie ceritinibu a jeho metabolitov je stolicou. Množstvo nezmeneného ceritinibu v stolici tvorí priemerných 68% perorálne podanej dávky. Iba 1,3% perorálne podanej dávky sa objavuje v moči.

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie pečene

Vplyv poruchy funkcie pečene na farmakokinetiku ceritinibu po jednorazovom podaní (750 mg podaných na lačno) sa hodnotil u subjektov s miernou (trieda A podľa Childa-Pugha; N = 8), stredne závažnou (trieda B podľa Childa-Pugha; N = 7), alebo závažnou (trieda C podľa Childa-Pugha; N = 7) poruchou funkcie pečene a u 8 zdravých subjektov s normálnou funkciou pečene. Geometrický priemer AUC_{inf} (AUC_{inf} do nekonečna) ceritinibu sa u subjektov s miernou a stredne závažnou poruchou funkcie pečene v porovnaní so zdravými subjektmi s normálnou funkciou pečene zvýšil o 18 % (35 %) a 2 % (22 %) v uvedenom poradí.

Geometrický priemer AUC_{inf} (AUC_{inf} do nekonečna) ceritinibu sa u subjektov so závažnou poruchou funkcie pečene v porovnaní so zdravými subjektmi s normálnou funkciou pečene zvýšil o 66 % (108 %) (pozri časť 4.2). U pacientov s poruchou funkcie pečene sa nevykonala špeciálna farmakokinetická štúdia v rovnovážnom stave.

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s poruchou funkcie obličiek sa nevykonala špeciálna farmakokinetická štúdia. Na základe dostupných údajov je eliminácia ceritinibu obličkami zanedbateľná (1,3% jednej perorálne podanej dávky).

Na základe populačnej farmakokinetickej analýzy 345 pacientov s miernou poruchou funkcie obličiek (CL_{cr} 60 až <90 ml/min), 82 pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek (CL_{cr} 30 až <60 ml/min) a 546 pacientov s normálnou funkciou obličiek (≥ 90 ml/min), expozícia ceritinibu bola podobná u pacientov s miernou a stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek a normálnou funkciou obličiek, čo naznačuje, že u pacientov s miernou a stredne ťažkou poruchou obličiek nie je úprava dávky potrebná. Pacienti s ťažkou poruchou funkcie obličiek (CL_{cr} <30 ml/min) neboli zaradení do klinických skúšaní s ceritinibom (pozri časť 4.2).

Vplyv veku, pohlavia a rasy

Populačné farmakokinetické analýzy ukázali, že vek, pohlavie ani rasa nemali žiaden klinicky významný vplyv na expozíciu ceritinibu.

Elektrofyzológia srdca

Potenciál na predĺženie QT intervalu ceritinibu sa hodnotil v siedmich klinických skúšaníach s ceritinibom. Po podaní jednej dávky a v rovnovážnom stave boli zaznamenané série EKG na vyhodnotenie účinku ceritinibu na QT interval u 925 pacientov liečených ceritinibom v dávke 750 mg podanej raz denne nalačno. Kategorická analýza odchýliek údajov z EKG preukázala nové QTc >500 msec u 12 pacientov (1,3%). Zvýšené QTc od vstupného vyšetrenia >60 msec sa objavilo u 58 pacientov (6,3%). Analýza centrálnej tendencie údajov QTc pri priemerných koncentráciách v rovnovážnom stave zo štúdie A2301 ukázala, že horná hranica 2-stranného 90% IS pre zvýšenie QTc pri dávke ceritinibu 750 mg podanej nalačno bola zvýšená oproti vstupnej hodnote o 15,3 msec. Farmakokinetická analýza naznačila, že ceritinib spôsobuje zvýšenie QTc závislé od koncentrácie (pozri časť 4.4).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Farmakologické štúdie zamerané na zistenie bezpečnosti ukazujú, že je nepravdepodobné, že by bol ceritinib v rozpore so životnými funkciami dýchacej a centrálnej nervovej sústavy. Údaje *in vitro* ukazujú, že IC₅₀ inhibičného vplyvu ceritinibu na draslíkový kanál hERG bolo 0,4 mikromolar. Telemetrická štúdia *in vivo* u opíc ukázala mierne predĺženie QT u 1 zo 4 zvierat po podaní najvyššej dávky ceritinibu. Štúdie EKG u opíc neodhalili po 4- ani 13-týždňovom podávaní ceritinibu žiadne predĺženie QT ani odchýlku v EKG.

Mikronukleový test v bunkách TK6 bol pozitívny. V iných štúdiách na zistenie genotoxicity *in vitro* a *in vivo* s ceritinibom neboli pozorované žiadne známky mutagenity ani klastogenity. Preto sa u ľudí neočakáva žiadne genotoxické riziko.

Neuskutočnili sa žiadne štúdie na zistenie karcinogenity s ceritinibom.

Štúdie zisťujúce reprodukčnú toxikológiu (t.j. štúdie zamerané na embryofetálny vývoj) u gravidných potkanov a králikov neodhalili žiadnu fetotoxicitu ani teratogenitu po podávaní ceritinibu počas organogenézy; ale expozícia maternálnej plazmy bola menšia ako tá, ktorá bola pozorovaná pri odporúčanej dávke u ľudí. Formálne neklinické skúšania zisťujúce možný vplyv ceritinibu na fertilitu sa ešte neuskutočnili.

Hlavnou toxicitou týkajúcou sa podávania ceritinibu potkanom a opiciam bol zápal extrahepatálnych žľčovodov sprevádzaný zvýšenými hodnotami neutrofilov v periférnej krvi. Zmiešanobunkový/neutrofilný zápal extrahepatálnych žľčovodov sa pri vyšších dávkach rozšíril na pankreas a/alebo dvanástnik. Gastrointestinálna toxicita bola pozorovaná u oboch druhov a bola charakterizovaná poklesom telesnej hmotnosti, zníženým príjmom potravy, vracaním (u opíc), hnačkou a pri vysokých dávkach histopatologickými léziami vrátane erózie, zápalu slizníc a penových makrofágov v dutinách dvanástnika a v podslizničnom väzive. U oboch druhov bola tiež zasiahnutá pečeň, pri expozícii približne zodpovedajúcej v klinickom skúšaní pri odporúčanej dávke u ľudí a u niekoľkých zvierat to zahŕňalo aj minimálne zvýšenie pečeňových transamináz a vakuoláciu intrahepatálneho žľčovodového epitelu. Alveolárne penové makrofágy boli pozorované (potvrdená fosfolipidóza) v pľúcach u potkanov, ale nie u opíc a v lymfatických uzlinách potkanov a opíc sa vyskytovali agregáty makrofágov. Účinky na cieľové orgány ukázali čiastočné až úplné vyzdravenie.

Účinok na štítnu žľazu sa pozoroval u potkanov (mierne zvýšenie koncentrácií hormónu stimulujúceho štítnu žľazu a trijódtyronínu/tyroxínu T3/T4 bez korelácie s mikroskopickým nálezom) a aj u opíc (spotrebovanie koloidu u samcov v 4-týždňovom skúšaní a pri jednej opici sa zaznamenala v 13-týždňovom skúšaní pri vysokej dávke difúzna folikulárna bunková hyperplázia a zvýšenie hormónu stimulujúceho štítnu žľazu). Keďže tieto predklinické nálezy sú mierne, premenlivé a neúplné, vzťah medzi ceritinibom a zmenami štítnej žľazy u zvierat je nejasný.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Obsah kapsuly

mikrokryštalická celulóza
nízko substituovaná hydroxypropylcelulóza
sodná soľ karboxymetylškrobu (typ A)
stearát horečnatý
koloidný oxid kremičitý

Obal kapsuly

želatína
indigotín (E132)
oxid titaničitý (E171)

Tlačiarenská farba

šlaková glazúra (bielená, odparafínovaná) 45%
čierny oxid železitý (E172)
propylénglykol
hydroxid amónny 28%

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

PVC/PCTFE (polyvinylchlorid/polychlórtfluóretylén) – hliníkové blistre obsahujúce 10 tvrdých kapsúl.

Balenia obsahujúce 40, 90 alebo 150 (3 balenia po 50) tvrdých kapsúl.

PVC/PE/PVDC (polyvinylchlorid/polyetylén/polyvinylidénchlorid) - hliníkové blistre obsahujúce 10 tvrdých kapsúl.

Balenia obsahujúce 90 alebo 150 (3 balenia po 50) tvrdých kapsúl.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 6. mája 2015
Dátum posledného predĺženia registrácie: 16. február 2022

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>

1. NÁZOV LIEKU

Zykadia 150 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 150 mg ceritinibu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta (tableta)

Svetlomodrá okrúhla bikonvexná filmom obalená tableta so zrezanými okrajmi, bez deliacej ryhy, s nápisom „NVR“ vyrazeným na jednej strane a „ZY1“ na druhej strane. Približný priemer: 9,1 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Zykadia v monoterapii je indikovaná ako liečba prvej voľby dospelých pacientov s pokročilým nemalobunkovým karcinómom pľúc (NSCLC) s pozitívnou anaplastickou lymfómovou kinázou (ALK).

Zykadia v monoterapii je indikovaná na liečbu dospelých pacientov s pokročilým nemalobunkovým karcinómom pľúc (NSCLC) s pozitívnou anaplastickou lymfómovou kinázou (ALK), už liečených krizotinibom.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu ceritinibom má začať a kontrolovať lekár, ktorý má skúsenosti s protirakovinovými liekmi.

Vyšetrenie ALK

Na výber ALK-pozitívnych pacientov s NSCLC je potrebné presné a validované vyšetrenie ALK (pozri časť 5.1).

Stav ALK-pozitívneho NSCLC sa má stanoviť pred začiatkom liečby ceritinibom. Vyšetrenie na ALK-pozitívny NSCLC sa má vykonávať v laboratóriách s preukázanými skúsenosťami s konkrétnou používanou technológiou.

Dávkovanie

Odporúčaná dávka ceritinibu je 450 mg, užívaných perorálne jedenkrát denne s jedlom v rovnakom dennom čase.

Maximálna odporúčaná dávka užitá s jedlom je 450 mg perorálne jedenkrát denne. Liečba má pokračovať, kým sa pozoruje klinický prínos.

V prípade vynechania dávky ju má pacient dodatočne užiť iba, ak do ďalšej dávky ostáva viac, ako 12 hodín.

Ak dôjde počas liečby k zvracaniu, pacient nemá užiť dodatočnú dávku, ale má pokračovať s najbližšou plánovanou dávkou.

Liečba ceritinibom sa má ukončiť u pacientov, ktorí netolerujú dávku 150 mg denne užitú s jedlom.

Úprava dávky z dôvodu nežiaducich reakcií

Na základe individuálnej bezpečnosti a znášanlivosti môže byť potrebné dočasné prerušenie dávkovania a/alebo zníženie dávky ceritinibu. Ak je zníženie dávky potrebné z dôvodu akéhokoľvek nežiaduceho účinku lieku (ADR), ktorý nie je uvedený v tabuľke č. 1, dávka sa má postupne znižovať po 150 mg denne. Je potrebné zvažovať včasné rozpoznanie a liečbu nežiaducich reakcií štandardnými opatreniami podpornej starostlivosti.

24,1 % pacientov liečených ceritinibom v dávke 450 mg užitých s jedlom malo nežiaduci účinok vyžadujúci najmenej jedno zníženie dávky a 55,6 % pacientov malo nežiaduci účinok vyžadujúci najmenej jedno vynechanie dávky. Medián trvania po prvé zníženie dávky z akéhokoľvek dôvodu bol 9,7 týždňov.

Tabuľka č. 1 zhrňa odporúčania pre prerušenie dávkovania, zníženie dávok alebo ukončenie užívania ceritinibu pri liečbe vybraných nežiaducich reakcií.

Tabuľka č. 1 Úprava dávok ceritinibu a odporúčania na liečbu nežiaducich reakcií

Kritériá	Dávkovanie ceritinibu
Závažná alebo netolerovateľná nevoľnosť, vracanie alebo hnačka napriek optimálnej antiemetickej alebo protihnačkovej liečbe	Nepodávať ceritinib až do zlepšenia, potom obnoviť podávanie ceritinibu s dávkou zníženou o 150 mg.
Zvýšenie hodnôt alanínaminotransferázy (ALT) alebo aspartátaminotransferázy (AST) >5-násobný horný limit normálu (ULN) so súčasným celkovým bilirubínom $\leq$ 2-násobný ULN	Nepodávať ceritinib až do obnovenia vstupných hodnôt ALT/AST alebo do $\leq$ 3-násobného ULN, potom obnoviť podávanie s dávkou zníženou o 150 mg.
Zvýšenie hodnôt ALT alebo AST >3-násobný ULN so súčasným zvýšením celkového bilirubínu >2-násobný ULN (pri absencii cholestázy alebo hemolýzy)	Natrvalo ukončiť podávanie ceritinibu.
Všetky stupne intersticiálneho ochorenia pľúc (ILD)/pneumonitídy súvisiacej s liečbou	Natrvalo ukončiť podávanie ceritinibu.
QT korigovaný na srdcovú frekvenciu (QTc) >500 msec na najmenej 2 samostatných elektrokardiogramoch (EKG)	Nepodávať ceritinib až do obnovenia vstupných hodnôt alebo do QTc $\leq$ 480 msec, skontrolovať, prípadne upraviť elektrolyty, potom obnoviť podávanie s dávkou zníženou o 150 mg.
Zmena QTc >500 msec alebo >60 msec od vstupných hodnôt a torsade de pointes alebo polymorfná ventrikulárna tachykardia alebo prejavy/príznaky závažnej arytmie	Natrvalo ukončiť podávanie ceritinibu.

Bradykardia ^a (symptomatická, môže byť závažná a medicínsky významná, indikovaná je lekárska intervencia)	Nepodávať ceritinib až do obnovenia asymptomatickej (stupeň ≤ 1) bradykardie alebo do srdcovej frekvencie s hodnotou 60 úderov za minútu (bpm) alebo viac. Vyhodnotiť súbežne užívané lieky, o ktorých je známe, že spôsobujú bradykardiu, ako aj antihypertenzívne lieky. Ak bude identifikovaný prispievajúci súbežne užívaný liek a jeho užívanie bude ukončené alebo jeho dávka upravená, obnoviť užívanie ceritinibu s predchádzajúcou dávkou vtedy, keď sa obnoví asymptomatická bradykardia alebo srdcová frekvencia 60 bpm alebo viac. Ak nebude identifikovaný žiaden prispievajúci súbežne užívaný liek alebo ak nebolo ukončené užívanie prispievajúcich súbežne užívaných liekov, ani ich dávka nebola upravená, obnoviť užívanie ceritinibu s dávkou zníženou o 150 mg vtedy, keď sa obnoví asymptomatická bradykardia alebo srdcová frekvencia 60 bpm alebo viac.
Bradykardia ^a (život ohrozujúce následky, indikovaný je urgentný zásah)	Ak nebude identifikovaný žiaden prispievajúci súbežne užívaný liek, natrvalo ukončiť užívanie ceritinibu. Ak bude identifikovaný prispievajúci súbežne užívaný liek a jeho užívanie bude ukončené alebo jeho dávka upravená, obnoviť užívanie ceritinibu s dávkou zníženou o 150 mg vtedy, keď sa obnoví asymptomatická bradykardia alebo srdcová frekvencia 60 bpm alebo viac, s častým monitorovaním^b.
Pretrvávajúca hyperglykémia vyššia ako 250 mg/dl napriek optimálnej protihyperglykemickej liečbe	Nepodávať ceritinib až dovtedy, kým bude hyperglykémia adekvátne kontrolovaná, potom obnoviť podávanie ceritinibu s dávkou zníženou o 150 mg. Ak sa adekvátna kontrola glukózy nebude dať dosiahnuť optimálnou lekárskou starostlivosťou, ukončiť podávanie ceritinibu natrvalo.
Zvýšenie lipázy alebo amylázy na stupeň ≥ 3	Nepodávať ceritinib až do poklesu lipázy alebo amylázy na stupeň ≤ 1, potom obnoviť podávanie s dávkou zníženou o 150 mg.
^a Srdcová frekvencia nižšia ako 60 úderov za minútu (bpm) ^b V prípade relapsu ukončiť podávanie natrvalo.	

Silné inhibitory CYP3A

Je potrebné vyhnúť sa súbežnému užívaniu silných inhibítorov CYP3A (pozri časť 4.5). Ak nie je možné vyhnúť sa súčasnému používaniu silných inhibítorov CYP3A, dávka ceritinibu sa má znížiť o približne jednu tretinu (dávka klinicky neoverená) a zaokrúhliť na najbližší násobok dávky liekovej sily 150 mg. Pacientovu bezpečnosť treba starostlivo sledovať.

Ak je potrebná dlhodobá súbežná liečba silným inhibítorom CYP3A a pacient dobre znáša zníženú dávku, dávku možno opäť zvýšiť za starostlivého monitorovania bezpečnosti, aby nedošlo k možnému poddávkovaniu.

Po ukončení užívania silného inhibítora CYP3A pokračujte v dávke, ktorá sa podávala pred začiatkom užívania CYP3A inhibítora.

CYP3A substráty

Ak sa ceritinib podáva súbežne s inými liekmi, musí sa postupovať v súlade s odporúčaniami týkajúcimi sa súbežného podávania s inhibítormi enzýmu CYP3A4 uvedenými v súhrne charakteristických vlastností týchto liekov.

Súbežnému podávaniu ceritinibu so substrátmi primárne metabolizovanými prostredníctvom CYP3A alebo CYP3A substrátmi, o ktorých je známe, že majú úzky terapeutický index (napr. alfuzosín, amiodarón, cisaprid, cyklosporín, dihydroergotamín, ergotamín, fentanyl, pimoqid, kvetiapín, chinidín, lovastatín, simvastatín, sildenafil, midazolam, triazolam, takrolimus, alfentanil a sirolimus) je potrebné sa vyhnúť a ak je to možné, majú sa použiť alternatívne lieky, ktoré sú menej citlivé na inhibíciu CYP3A4. V opačnom prípade sa má zvážiť zníženie dávky pre súbežne podávané lieky, ktoré sú substrátmi CYP3A a majú úzky terapeutický index.

Osobitné populácie

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s poruchou funkcie obličiek sa nevykonala špeciálna farmakokinetická štúdia. Avšak na základe dostupných údajov je eliminácia ceritinibu obličkami zanedbateľná. Preto u pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou obličiek nie je potrebná žiadna úprava dávkovania. Opatrnosť je potrebná u pacientov so závažnou poruchou obličiek, pretože u tejto populácie nie sú s ceritinibom žiadne skúsenosti (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie pečene

Na základe dostupných údajov sa ceritinib primárne eliminuje pečeňou. Osobitná opatrnosť je potrebná pri liečbe pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene a dávka má byť znížená približne o jednu tretinu, zaokrúhlená na najbližší násobok dávky liekovej sily 150 mg (pozri časti 4.4 a 5.2). U pacientov s miernou alebo stredne závažnou poruchou funkcie pečene nie je potrebná úprava dávky.

Starší pacienti (≥65 rokov)

Obmedzené údaje o bezpečnosti a účinnosti ceritinibu u pacientov vo veku 65 rokov a starších nenaznačujú, že je u starších pacientov potrebná úprava dávkovania (pozri časť 5.2). U pacientov starších ako 85 rokov nie sú dostupné žiadne údaje.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť ceritinibu u detí a dospievajúcich vo veku do 18 rokov neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Ceritinib je určený na perorálne použitie. Tablety sa majú podať jedenkrát denne s jedlom v rovnakom čase dňa. Je dôležité užívať ceritinib s jedlom, aby sa dosiahla potrebná expozícia. Jedlo môže byť v rozsahu ľahkého jedla až po sýte jedlo (pozri časť 5.2). Tablety sa majú prehltnúť celé a zapíť vodou, nemajú sa hrýzť ani drviť.

U pacientov, ktorí nemôžu užívať ceritinib s jedlom kvôli vzniku iného súbežného ochorenia, prosím postupujte podľa pokynov v časti 4.5.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Hepatotoxicita

Prípady hepatotoxicity sa objavili u 1,1% pacientov užívajúcich ceritinib v klinických skúšaniach. Zvýšenie ALT na stupeň 3 alebo 4 bolo pozorované u 25% pacientov. Väčšina prípadov sa dala zvládnuť prerušením dávkovania a/alebo znížením dávky. Niekoľko prípadov si vyžiadalo ukončenie liečby.

Pacienti majú byť monitorovaní laboratórnymi vyšetreniami funkcie pečene (vrátane ALT, AST a celkového bilirubínu) pred začiatkom liečby, každé 2 týždne počas prvých troch mesiacov liečby a potom každý mesiac. U pacientov, u ktorých sa objavilo zvýšenie hodnôt transaminázy, sa má vykonávať častejší monitoring pečenej transaminázy a celkového bilirubínu podľa klinickej potreby (pozri časti 4.2 a 4.8). Osobitná opatrnosť je potrebná pri liečbe pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene a dávka musí byť upravená (pozri časť 4.2). Obmedzené skúsenosti u týchto pacientov preukázali zhoršenie základného ochorenia (hepatálna encefalopatia) u 2 z 10 pacientov vystavených jednorazovej dávke 750 mg ceritinibu na lačno (pozri časti 4.2, 4.8 a 5.2). Na pozorované prípady hepatálnej encefalopatie mohli mať okrem skúšanej liečby vplyv aj iné faktory, spojitosť so skúšanou liečbou však nemožno úplne vylúčiť. U pacientov s miernou alebo stredne závažnou poruchou funkcie pečene nie je potrebná úprava dávky (pozri časť 4.2).

Intersticiálne ochorenie pľúc/pneumonitída

U pacientov liečených ceritinibom v klinických skúšaniach bolo pozorované závažné, život ohrozujúce alebo smrteľné ILD/pneumonitída. Väčšina týchto závažných/život ohrozujúcich prípadov sa zlepšila alebo odznela po prerušení liečby.

Pacienti majú byť sledovaní na pľúcne príznaky svedčiace o ILD/pneumonitíde. U pacientov s diagnostikovanou ILD/pneumonitídou akéhokoľvek stupňa súvisiacou s liečbou sa majú vylúčiť ďalšie možné príčiny ILD/pneumonitídy a podávanie ceritinibu sa má natrvalo ukončiť (pozri časti 4.2 a 4.8).

Predĺženie QT intervalu

U pacientov liečených ceritinibom v klinických skúšaniach sa pozorovalo predĺženie QTc (pozri časti 4.8 a 5.2), ktoré môže viesť k zvýšenému riziku ventrikulárnej tachyarytmie (napr. torsade de pointes) alebo k náhlemu úmrtiu.

U pacientov s vrodeným syndrómom dlhého QT je potrebné vyhnúť sa podávaniu ceritinibu. Prínosy a možné riziká ceritinibu je pred začatím liečby potrebné zvážiť u pacientov, ktorí majú bradykardiu (srdcový tep menej ako 60 úderov za minútu [bpm]), u pacientov s anamnézou predispozície na predĺženie QTc, u pacientov, ktorí užívajú antiarytmiká a iné lieky, o ktorých je známe, že predlžujú QT interval a u pacientov s relevantným srdcovým ochorením a/alebo poruchou elektrolytov. U týchto pacientov sa odporúča pravidelné monitorovanie pomocou EKG a pravidelné monitorovanie elektrolytov (napr. draslíka). V prípade vracania, hnačky, dehydratácie alebo poruchy funkcie obličiek upravte elektrolyty podľa klinickej potreby. Podávanie ceritinibu sa má natrvalo ukončiť u pacientov, u ktorých sa objavil QTc >500 msek alebo zmena QTc oproti vstupným hodnotám >60 msek a torsade de pointes alebo polymorfná ventrikulárna tachykardia alebo prejavy/príznaky závažnej arytmie. Ceritinib sa nemá podávať pacientom, u ktorých sa objavil QTc >500 msek aspoň na dvoch samostatných EKG dovedy, kým sa neobnovia vstupné hodnoty alebo kým hodnota QTc nebude ≤480 msek, potom liek začnite znovu podávať v dávke zníženej o 150 mg (pozri časti 4.2, 4.8 a 5.2).

Bradykardia

Asymptomatické prípady bradykardie (srdcový tep menej ako 60 bpm) sa pozorovali u 21 pacientov z 925 (2,3%) liečených ceritinibom v klinických skúšaníach.

Ceritinib sa podľa možnosti nemá podávať v kombinácii s inými liekmi, o ktorých je známe, že spôsobujú bradykardiu (napr. betablokátory, nondihydropyridínové blokátory kalciového kanála, klonidín a digoxín). Srdcovú frekvenciu a krvný tlak treba pravidelne sledovať. V prípade symptomatickej bradykardie, ktorá nie je život ohrozujúca, sa má ceritinib vysadiť dovtedy, kým sa neobnoví asymptomatická bradykardia alebo srdcová frekvencia s hodnotou 60 bpm alebo viac, majú sa vyhodnotiť súčasne podávané lieky a v prípade potreby upraviť dávkovanie ceritinibu. Ak nie je identifikovaný žiaden prispievajúci súčasne podávaný liek, v prípade život ohrozujúcej bradykardie sa má podávanie ceritinibu natrvalo ukončiť; ale ak bradykardia súvisí s užívaním súčasne podávaného lieku, o ktorom je známe, že spôsobuje bradykardiu alebo hypotenziu, ceritinib sa má vysadiť dovtedy, kým sa neobnoví asymptomatická bradykardia alebo srdcová frekvencia s hodnotou 60 bpm alebo viac. Ak sa podávanie súčasne užívaného lieku môže upraviť alebo ukončiť, ceritinib sa má začať opäť podávať v dávke zníženej o 150 mg po obnovení asymptomatickej bradykardie alebo srdcovej frekvencie s hodnotou 60 bpm alebo viac a pacienta je potrebné často monitorovať (pozri časti 4.2 a 4.8).

Gastrointestinálne nežiaduce reakcie

V štúdií na optimalizáciu dávky sa u 76,9 % zo 108 pacientov liečených ceritinibom odporúčanou dávkou 450 mg užívanou s jedlom vyskytli hnačka, nevoľnosť alebo vracanie, prevažne ako udalosti 1. stupňa (52,8 %) a 2. stupňa (22,2 %). Dvaja pacienti (1,9 %) mali každý jednu udalosť 3. stupňa (hnačku alebo vracanie). U deviatich pacientov (8,3 %) bolo pre hnačku, nevoľnosť alebo vracanie potrebné prerušenie skúšanej liečby. U jedného pacienta (0,9 %) bolo potrebné pre vracanie upraviť dávku. V tejto štúdií boli incidencia a závažnosť gastrointestinálnych nežiaducich reakcií na liek vyššie u pacientov liečených ceritinibom 750 mg nalačno (hnačka 80,0 %, nauzea 60,0 %, vracanie 65,5 %; 17,3 % udalostí hlásených ako 3. stupeň) ako pri 450 mg podávaných s jedlom (hnačka 59,3 %, nauzea 42,6 %, vracanie 38,0 %; 1,9 % udalostí hlásených ako 3. stupeň).

V tejto štúdií na optimalizáciu dávky nebolo potrebné u žiadneho pacienta v ramenách 450 mg podávaných s jedlom a 750 mg nalačno z dôvodu hnačky, nevoľnosti alebo vracania ukončiť liečbu ceritinibom (pozri časť 4.8).

Pacienti majú byť sledovaní a liečení štandardnou starostlivosťou, vrátane liekov proti hnačke a vracaniu alebo dopĺňaním tekutín, podľa klinickej potreby. V prípade potreby je potrebné prerušenie dávkovania a zníženie dávky (pozri časti 4.2 a 4.8). Ak sa v priebehu liečby vyskytne vracanie, pacient nemá užiť dodatočnú dávku, ale má pokračovať s najbližšou plánovanou dávkou.

Hyperglykémia

U menej ako 10% pacientov liečených ceritinibom v klinických skúšaníach boli hlásené prípady hyperglykémie (všetkých stupňov); hyperglykémia 3.-4. stupňa bola hlásená u 5,4% pacientov. Riziko hyperglykémie bolo vyššie u pacientov s diabetes mellitus a/alebo súbežným užívaním steroidov.

Pacienti majú byť sledovaní na plazmovú glukózu nalačno pred začiatkom liečby ceritinibom a potom pravidelne podľa klinickej potreby. Podávanie antihyperglykemických liekov má začať alebo sa má optimalizovať podľa indikácie (pozri časti 4.2 a 4.8).

Zvýšenia lipázy a/alebo amylázy

Zvýšenia lipázy a/alebo amylázy sa vyskytli u pacientov liečených ceritinibom v klinických skúšaníach. Pacienti majú byť sledovaní na zvýšenie lipázy a amylázy pred začiatkom liečby ceritinibom a následne v pravidelných intervaloch podľa klinickej potreby (pozri časti 4.2 a 4.8). U pacientov liečených ceritinibom boli hlásené prípady pankreatitídy (pozri časť 4.8).

Obsah sodíka

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) vo filmom obalenej tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Látky, ktoré môžu zvyšovať plazmové koncentrácie ceritinibu

Silné inhibítory CYP3A

U zdravých subjektov malo súčasné podanie jednej 450 mg dávky ceritinibu nalačno s ketokonazolom (200 mg dvakrát denne po dobu 14 dní), silným inhibítorom CYP3A/P-gp, za následok 2,9-násobné zvýšenie AUC_{inf} ceritinibu a 1,2-násobné zvýšenie C_{max} ceritinibu, v porovnaní so samostatným podaním ceritinibu. Na základe simulácií sa predpokladá, že AUC ceritinibu v rovnovážnom stave pri znížených dávkach po spoločnom podávaní s ketokonazolom 200 mg dvakrát denne počas 14 dní bude podobné, ako AUC v rovnovážnom stave ceritinibu podávaného samostatne. Počas liečby ceritinibom je potrebné vyhnúť sa súbežnému užívaniu silných inhibítorov CYP3A. Ak nie je možné vyhnúť sa súčasnému podávaniu silných inhibítorov CYP3A (vrátane ritonaviru, sachinaviru, telitromycínu, ketokonazolu, itraconazolu, vorikonazolu, posakonazolu a nefazodonu), dávka ceritinibu sa má znížiť o približne jednu tretinu a má sa zaokrúhliť na najbližší násobok dávky liekovej sily 150 mg. Po ukončení užívania silného inhibítora CYP3A sa má pokračovať v dávke ceritinibu, ktorá sa podávala pred začiatkom užívania silného CYP3A inhibítora.

P-gp inhibítory

Na základe údajov *in vitro* je ceritinib substrát efluxného transportéra P-glykoproteínu (P-gp). Ak sa ceritinib podáva s liekmi, ktoré inhibujú P-gp, pravdepodobne sa zvýši koncentrácia ceritinibu. Opatrnosť je potrebná pri súčasnom užívaní inhibítorov P-gp a musia sa dôkladne sledovať nežiaduce reakcie.

Látky, ktoré môžu znižovať plazmové koncentrácie ceritinibu

Silné CYP3A a P-gp induktory

U zdravých subjektov malo súčasné podanie jednej 750 mg dávky ceritinibu nalačno s rifampicínom (600 mg denne po dobu 14 dní), silným induktorom CYP3A/P-gp, za následok 70% pokles AUC_{inf} ceritinibu a 44% pokles C_{max} ceritinibu, v porovnaní so samostatným podaním ceritinibu. Súčasné podávanie ceritinibu a silných induktorov CYP3A/P-gp znižuje plazmové koncentrácie ceritinibu. Je potrebné vyhnúť sa súčasnému podávaniu silných induktorov CYP3A; platí to, ale nie výlučne, pre karbamazepín, fenobarbital, fenytoín, rifabutin, rifampicín a ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*). Opatrnosť je potrebná pri súčasnom užívaní induktorov P-gp.

Lieky ovplyvňujúce pH žalúdka

Ceritinib vykazuje rozpustnosť závislú od hodnoty pH a pri zvýšení hodnoty pH *in vitro* sa stáva slabo rozpustný. Lieky na zníženie žalúdočnej kyseliny (napr. inhibítory protónovej pumpy, blokátory H₂-receptorov, antacidá) môžu pozmeniť rozpustnosť ceritinibu a znížiť jeho biologickú dostupnosť. Súbežné podávanie jednej dávky ceritinibu 750 mg nalačno s inhibítorom protónovej pumpy (esomeprazolom) 40 mg denne u zdravých jedincov nalačno po dobu 6 dní znížilo AUC ceritinibu o 76% and C_{max} o 79%. Štúdia liekovej interakcie bola navrhnutá tak, aby bolo možné pozorovať najhorší možný prípad vplyvu inhibítora protónovej pumpy, v klinickej praxi sa však zdá byť vplyv inhibítora protónovej pumpy na expozíciu ceritinibu menej výrazný. Špecifická štúdia hodnotiaca účinok liekov znižujúcich žalúdočnú kyselinu na biologickú dostupnosť ceritinibu v rovnovážnom stave nebola vykonaná. Pri súbežnom užívaní s inhibítormi protónovej pumpy sa odporúča opatrnosť, pretože expozícia ceritinibu sa môže znížiť. Nie sú k dispozícii údaje o súbežnom užívaní s blokátormi H₂-receptorov alebo s antacidami. Avšak riziko klinicky významného zníženia biologickej dostupnosti ceritinibu je možno nižšie pri súbežnom užívaní s blokátormi H₂-receptorov, ak sa podávajú 10 hodín pred užitím dávky ceritinibu alebo 2 hodiny po ňom, a s antacidami, ak sa podávajú 2 hodiny pred užitím dávky ceritinibu alebo 2 hodiny po ňom.

Látky, ktorých plazmové koncentrácie môže ceritinib meniť

CYP3A a CYP2C9 substráty

Na základe údajov *in vitro* ceritinib kompetitívne inhibuje metabolizmus substrátu CYP3A, midazolamu a a substrátu CYP2C9, diklofenaku. Bola tiež pozorovaná časovo závislá inhibícia CYP3A.

Ceritinib bol *in vivo* klasifikovaný ako silný inhibítor CYP3A4 a má potenciál interagovať s liekmi, ktoré sú metabolizované CYP3A, čo môže viesť k zvýšeniu ich sérových koncentrácií. Súbežné podanie jednorazovej dávky midazolamu (citlivý substrát CYP3A) po 3 týždňoch podávania ceritinibu u pacientov (750 mg denne nalačno) zvýšilo AUC_{inf} midazolamu (90% IS) o 5,4 násobok (4,6, 6,3) v porovnaní so samotným midazolamom. Je potrebné sa vyhnúť súčasnému podávaniu ceritinibu so substrátmi primárne metabolizovanými CYP3A alebo CYP3A substrátmi, ktoré sú známe tým, že majú úzke terapeutické indexy (napr. alfuzosín, amiodarón, cisaprid, cyklosporín, dihydroergotamín, ergotamín, fentanyl, pimoqid, kvetiapín, chinidín, lovastatín, simvastatín, sildenafil, midazolam, triazolam, takrolimus, alfentanil a sirolimus) a ak je to možné, majú sa použiť alternatívne lieky, ktoré sú menej citlivé na inhibíciu CYP3A4. V opačnom prípade sa má zvážiť zníženie dávky pre súbežne podávané lieky, ktoré sú substrátmi CYP3A a majú úzky terapeutický index.

Ceritinib bol *in vivo* klasifikovaný ako slabý inhibítor CYP2C9. Súbežné podanie jednorazovej dávky warfarínu (substrát CYP2C9) po 3 týždňoch podávania ceritinibu u pacientov (750 mg denne nalačno) zvýšilo AUC_{inf} S-warfarínu (90% IS) o 54% (36%, 75%) v porovnaní so samotným warfarínom. Je potrebné sa vyhnúť súčasnému podávaniu ceritinibu so substrátmi primárne metabolizovanými CYP2C9 alebo so substrátmi CYP2C9, ktoré sú známe tým, že majú úzke terapeutické indexy (napr. fenytoín a warfarín). V opačnom prípade sa má zvážiť zníženie dávky pre súbežne podávané lieky, ktoré sú substrátmi CYP2C9 a majú úzky terapeutický index. Ak nie je možné vyhnúť sa súbežnému podávaniu s warfarínom, môže sa zvážiť zvýšenie frekvencie monitorovania medzinárodného normalizovaného pomeru (*international normalised ratio*, INR).

CYP2A6 a CYP2E1 substráty

Na základe údajov *in vitro* ceritinib tiež inhibuje CYP2A6 a CYP2E1 v klinicky relevantných koncentráciách. Preto môže mať ceritinib potenciál zvyšovať plazmatické koncentrácie súčasne užívaných liekov, ktoré sa metabolizujú hlavne pomocou týchto enzýmov. Opatrnosť je potrebná pri súčasnom užívaní substrátov CYP2A6 a CYP2E1 a dôkladne treba sledovať nežiaduce reakcie.

Okrem CYP3A4 nemožno úplne vylúčiť ani riziko indukcie iných PXR regulovaných enzýmov. Účinnosť súbežne podávaných perorálnych kontraceptív môže byť znížená.

Látky, ktoré sú substrátmi transportérov

Na základe údajov *in vitro* ceritinib neinhubuje apikálny efluxný transportér MRP2, transportéry hepatálneho vychytávania OATP1B1 alebo OATP1B3, transportéry vychytávania renálnych organických aniónov OAT1 a OAT3, ani transportéry vychytávania organických kationov OCT1 alebo OCT2 v klinicky relevantných koncentráciách. Preto je nepravdepodobný výskyt klinických liekových interakcií ako následok ceritinibom sprostredkovanej inhibície substrátov pre tieto transportéry. Na základe údajov *in vitro* sa pri klinicky relevantných koncentráciách ceritinibu predpokladá inhibícia intestinálneho P-gp a BCRP. Ceritinib tak potenciálne môže zvyšovať plazmatické koncentrácie súbežne užívaných liekov, ktoré sú prenášané týmito proteínmi. Opatrnosť je potrebná pri súbežnom užívaní BCRP substrátov (napr. rosuvastatín, topotekan, sulfasalazín) a P-gp substrátov (digoxín, dabigatran, kolchicín, pravastatín). Nežiaduce účinky majú byť náležite sledované.

Farmakodynamické interakcie

V klinických skúšaní bolo pri ceritinibe pozorované predĺženie QT intervalu. Preto sa má ceritinib opatrne používať u pacientov, u ktorých sa vyskytuje alebo môže vyskytnúť predĺženie QT intervalu, vrátane tých pacientov, ktorí užívajú antiarytmické lieky I. triedy (napr. chinidín, prokainamid, disopyramid) alebo III. triedy (napr. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid) alebo iné lieky, ktoré môžu viesť k predĺženiu QT intervalu, ako domperidon, droperidol, chlorochín, halofantrín, klaritromycín, haloperidol, metadon, cisaprid a moxifloxacín. V prípade kombinácie s uvedenými liekmi je potrebné monitorovať QT interval (pozri časti 4.2 a 4.4).

Potravinové/nápojové interakcie

Ceritinib sa má užívať s jedlom. Biodostupnosť ceritinibu sa zvyšuje v prítomnosti potravín.

U pacientov, ktorí nemôžu užívať ceritinib s jedlom kvôli vzniku iného súbežného ochorenia, možno pokračovať náhradným liečebným režimom a podať ceritinib na prázdny žalúdok, pričom sa nesmie užiť žiadne jedlo najmenej dve hodiny pred a jednu hodinu po podaní dávky. Pacienti nemajú strieďať dávkovanie nalačno a s jedlom. Dávka musí byť náležite upravená, t.j. u pacientov liečených s dávkami 450 mg alebo 300 mg podanými s jedlom sa má dávka zvýšiť na 750 mg alebo 450 mg podaných na prázdny žalúdok, v uvedenom poradí (pozri časť 5.2) a u pacientov liečených dávkou 150 mg s jedlom sa má liečba ukončiť. Pre ďalšie úpravy dávky a odporúčania na liečbu nežiaducich reakcií, prosím postupujte podľa tabuľky 1 (pozri časť 4.2). Maximálna povolená dávka nalačno je 750 mg (pozri časť 5.2).

Pacienti majú byť poučení, aby nejedli grepy a nepili grepový džús, pretože môže inhibovať CYP3A v črevnej stene a môže zvyšovať biodostupnosť ceritinibu.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku/Antikoncepcia

Ženy vo fertilnom veku musia počas liečby ceritinibom používať účinnú antikoncepciu a až do 3 mesiacov po ukončení liečby (pozri časť 4.5).

Gravidita

Nie sú k dispozícii alebo je iba obmedzené množstvo údajov o použití ceritinibu u gravidných žien.

Štúdie na zvieratách sú nedostatočné z hľadiska reprodukčnej toxicity (pozri časť 5.3).

Ceritinib sa nemá užívať počas gravidity, pokiaľ klinický stav ženy nevyžaduje liečbu ceritinibom.

Dojčenie

Nie je známe, či sa ceritinib/metabolity vylučuje/vylučujú do ľudského mlieka. Riziko pre novorodenca /dojča nemožno vylúčiť.

Rozhodnutie, či ukončiť dojčenie alebo či ukončiť/prerušiť liečbu ceritinibom sa má urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre ženu (pozri časť 5.3).

Fertilita

Nie je známe, či má ceritinib potenciál spôsobovať neplodnosť mužských a ženských pacientov (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplynenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Zykadia má malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Opatrnosť je potrebná pri vedení vozidiel a obsluhovaní strojov počas liečby, pretože sa u pacientov môže vyskytnúť únava alebo poruchy videnia.

4.8 Nežiaduce účinky

Zhrnutie bezpečnostného profilu

Nižšie uvedené nežiaduce účinky lieku vychádzajú z expozície ceritinibu v dávke 750 mg raz denne podanej nalačno u 925 pacientov s pokročilým NSCLC s pozitívnou ALK zo súboru siedmich klinických skúšaní vrátane dvoch randomizovaných, aktívne kontrolovaných klinických skúšaní fázy 3 (klinické skúšania A2301 a A2303).

Stredná dĺžka expozície ceritinibu v dávke 750 mg podanej nalačno bola 44,9 týždňov (rozpätie: 0,1 až 200,1 týždňov).

Nežiaduce reakcie s výskytom $\geq 10\%$ u pacientov liečených ceritinibom v dávke 750 mg podanej nalačno boli hnačka, nevoľnosť, vracanie, únava, odchýlky vo výsledkoch laboratórnych vyšetrení funkcie pečene, bolesť brucha, znížená chuť do jedla, pokles telesnej hmotnosti, zápcha, zvýšený kreatinín v krvi, vyrážka, anémia a porucha funkcie pažeráka.

Nežiaduce reakcie 3.-4. stupňa s výskytom $\geq 5\%$ u pacientov liečených ceritinibom v dávke 750 mg podanej nalačno boli odchýlky vo výsledkoch laboratórnych vyšetrení funkcie pečene, únava, vracanie, hyperglykémia, nevoľnosť a hnačka.

V štúdií optimalizácie dávky A2112 (ASCEND-8) u predtým liečených aj neliečených pacientov s pokročilým NSCLC s pozitívnou ALK bol celkový bezpečnostný profil ceritinibu podávaného v odporúčanej dávke 450 mg spolu s jedlom (N=108) konzistentný so 750 mg dávkou ceritinibu podanej nalačno (N=110), s výnimkou zníženia gastrointestinálnych nežiaducich reakcií s dosiahnutím porovnateľnej expozície v rovnovážnom stave (pozri časť 5.1 a pod-časť "Gastrointestinálne nežiaduce reakcie" nižšie).

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Tabuľka č. 2 uvádza kategóriu frekvencie nežiaducich reakcií hlásených pri ceritinibe u pacientov liečených dávkou 750 mg podanou nalačno (N=925) v siedmich klinických skúšaní. Frekvencia vybraných gastrointestinálnych nežiaducich reakcií (hnačka, nevoľnosť a vracanie) je založená na pacientoch liečených raz denne dávkou 450 mg podanou s jedlom (N=108).

Nežiaduce reakcie sú uvádzané podľa triedy orgánových systémov podľa databázy MedDRA. V rámci každej triedy orgánových systémov sú nežiaduce reakcie zoradené podľa frekvencie, pričom najčastejšie reakcie sú na prvom mieste. Okrem toho je zodpovedajúca kategória frekvencie pre každú ADR uvedená aj podľa nasledujúcej konvencie (CIOMS III): veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$); a neznáme (z dostupných údajov). V rámci každej skupiny frekvencií sú nežiaduce reakcie uvedené v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka č. 2 Nežiaduce reakcie u pacientov liečených ceritinibom

Triedy orgánových systémov	Ceritinib N=925 %	Kategória frekvencie
Poruchy krvi a lymfatického systému		
Anémia	15,2	veľmi časté
Poruchy metabolizmu a výživy		
Znížená chuť do jedla	39,5	veľmi časté
Hyperglykémia	9,4	časté
Hypofosfatémia	5,3	časté
Poruchy oka		
Porucha videnia ^a	7,0	časté
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		
Perikarditída ^b	5,8	časté
Bradykardia ^c	2,3	časté
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína		
Pneumonitída ^d	2,1	časté
Poruchy gastrointestinálneho traktu		
Hnačka ^e	59,3	veľmi časté
Nevoľnosť ^e	42,6	veľmi časté
Vracanie ^e	38,0	veľmi časté
Bolesť brucha ^f	46,1	veľmi časté
Zápcha	24,0	veľmi časté
Porucha funkcie pažeráka ^g	14,1	veľmi časté
Pankreatitída	0,5	menej časté
Poruchy pečene a žlčových ciest		
Odchýlky výsledkov vyšetrenia funkcie pečene ^h	2,2	časté
Hepatotoxicita ⁱ	1,1	časté
Poruchy kože a podkožného tkaniva		
Vyrážka ^j	19,6	veľmi časté
Poruchy obličiek a močových ciest		
Zlyhanie obličiek ^k	1,8	časté
Porucha funkcie obličiek ^l	1,0	časté
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania		
Únava ^m	48,4	veľmi časté

Laboratórne a funkčné vyšetrenia		
Odchýlky výsledkov lab. vyšetrení funkcie pečene ⁿ	60,5	veľmi časté
Pokles telesnej hmotnosti	27,6	veľmi časté
Zvýšený kreatinín v krvi	22,1	veľmi časté
Elektrokardiogram s predĺženým QT	9,7	časté
Zvýšená lipáza	4,8	časté
Zvýšená amyláza	7,0	časté
Zahŕňa prípady hlásené v rámci skupiny názvov: ^a porucha videnia (porucha videnia, zahmlené videnie, fotopsia, sklovcové vločky, znížená zraková ostrosť, porucha akomodácie, presbyopia) ^b perikarditída (perikardiálna efúzia, perikarditída) ^c bradykardia (bradykardia, sínusová bradykardia) ^d pneumonitída (intersticiálne ochorenie pľúc, pneumonitída) ^e Frekvencia týchto vybraných gastrointestinálnych ADR (hnačka, nevoľnosť a vracanie) je založená na pacientoch liečených odporúčanou dávkou 450 mg podanou s jedlom (N=108) v štúdiu A2112 (ASCEND-8) (pozri pod-časť „Gastrointestinálne nežiaduce reakcie“ nižšie) ^f bolesť brucha (bolesť brucha, bolesť hornej časti brucha, brušný diskomfort, diskomfort epigastria) ^g porucha funkcie pažeráka (dyspepsia, porucha gastroezofageálneho refluxu, dysfágia) ^h odchýlky výsledkov vyšetrenia funkcie pečene (odchýlka funkcie pečene, hyperbilirubinémia) ⁱ hepatotoxicita (liekové poškodenie pečene, cholestatická hepatitída, hepatocelulárne poškodenie, hepatotoxicita) ^j vyrážka (vyrážka, akneiformná dermatitída, makulopapulárna vyrážka) ^k zlyhanie obličiek (akútne poškodenie obličiek, zlyhanie obličiek) ^l porucha funkcie obličiek (azotémia, porucha funkcie obličiek) ^m únava (únava, asténia) ⁿ odchýlky výsledkov lab. vyšetrení funkcie pečene (zvýšená alanínaminotransferáza, zvýšená aspartátaminotransferáza, zvýšená gama-glutamyltransferáza, zvýšený bilirubín v krvi, zvýšená transamináza, zvýšená hladina pečeňových enzýmov, odchýlka výsledku vyšetrenia funkcie pečene, zvýšené hodnoty výsledkov vyšetrenia funkcie pečene, zvýšená alkalická fosfatáza v krvi)		

Starší pacienti (>65 rokov)

V siedmich klinických skúšaniach bolo 168 pacientov z 925 (18,2%) liečených ceritinibom vo veku 65 rokov alebo starších. Bezpečnostný profil u pacientov vo veku 65 rokov alebo starších bol podobný profilu u pacientov mladších ako 65 rokov (pozri časť 4.2). K dispozícii nie sú žiadne údaje o bezpečnosti u pacientov starších ako 85 rokov.

Hepatotoxicita

V klinických skúšaniach s ceritinibom sa u menej ako 1% pacientov pozorovalo súbežné zvýšenie ALT alebo AST viac ako 3× ULN a celkového bilirubínu viac ako 2× ULN bez zvýšenia alkalín fosfatázy. Zvýšenie ALT na 3. alebo 4. stupeň sa pozorovalo u 25% pacientov užívajúcich ceritinib. Prípady hepatotoxicity sa kontrolovali prerušením dávkovania alebo znížením dávky u 40,6% pacientov. 1% pacientov v klinických skúšaniach s ceritinibom vyžadovalo úplné ukončenie liečby (pozri časti 4.2 a 4.4).

Laboratórne testy funkcie pečene vrátane ALT, AST a celkového bilirubínu sa majú vykonať pred začatím liečby, každé dva týždne počas prvých troch mesiacov liečby a potom každý mesiac, so zvýšenou frekvenciou sledovania pri zvýšení 2., 3. a 4. stupňa. U pacientov je potrebné monitorovať odchýlky testov funkcie pečene a liečiť podľa odporúčaní v častiach 4.2 a 4.4.

Gastrointestinálne nežiaduce reakcie

Nauzea, hnačka a vracanie boli medzi najčastejšie hlásenými gastrointestinálnymi udalosťami. V štúdií optimalizácie dávky A2112 (ASCEND-8) u predtým liečených aj neliečených pacientov s pokročilým NSCLC s pozitívnou ALK (N=108) boli pri odporúčanej dávke ceritinibu 450 mg užívanej s jedlom nežiaduce udalosti hnačka, nevoľnosť alebo vracanie prevažne 1. stupňa (52,8 %) a 2. stupňa (22,2 %). Hnačka alebo vracanie 3. stupňa sa hlásili u dvoch rôznych pacientov (1,9 %). Gastrointestinálne udalosti sa kontrolovali súbežnou liečbou liekmi, vrátane antiemetík a antidiaríí. U deviatich pacientov (8,3 %) bolo pre hnačku, nevoľnosť alebo vracanie potrebné prerušenie skúšanej liečby. U jedného pacienta (0,9 %) bolo potrebné upraviť dávku. U žiadneho pacienta v ramenách 450 mg podávaných s jedlom a 750 mg nalačno sa nevyskytla hnačka, nevoľnosť alebo vracanie, ktoré by si vyžadovali ukončenie skúšanej liečby. V tej istej štúdií incidencia a závažnosť gastrointestinálnych nežiaducich liekových reakcií bola znížená u pacientov liečených ceritinibom v dávke 450 mg podanej s jedlom (hnačka 59,3 %, nevoľnosť 42,6 %, vracanie 38,0 %; 1,9 % hlásené ako udalosť 3. stupňa) v porovnaní s dávkou 750 mg podanou nalačno (hnačka 80,0 %, nevoľnosť 60,0 %, vracanie 65,5 %; 17,3 % hlásených ako udalosť 3. stupňa). Pacientov je potrebné liečiť podľa odporúčaní v častiach 4.2 a 4.4.

Predĺženie QT intervalu

U pacientov liečených ceritinibom sa pozorovalo predĺženie QTc. V siedmich klinických skúšaniach sa u 9,7% pacientov liečených ceritinibom vyskytol prípad predĺženia QT (akýkoľvek stupeň), vrátane príhod 3. alebo 4. stupňa u 2,1% pacientov. Tieto prípady vyžadovali u 2,1% pacientov zníženie alebo prerušenie dávkovania, u 0,2% pacientov viedli k ukončeniu liečby.

Liečba ceritinibom sa neodporúča u pacientov, ktorí majú kongenitálny syndróm dlhého intervalu QT alebo ktorí užívajú lieky, o ktorých je známe, že predlžujú QTc interval (pozri časti 4.4 a 4.5). Osobitná pozornosť musí byť venovaná pri podávaní ceritinibu pacientom so zvýšeným rizikom torsade de pointes počas liečby s liekmi predlžujúcimi QTc.

Pacientov je potrebné sledovať na predĺženie QT a liečiť podľa odporúčaní v častiach 4.2 a 4.4.

Bradykardia

V siedmich klinických skúšaniach boli u 2,3% pacientov hlásené prípady bradykardie a/alebo sínusovej bradykardie (srdcový tep menej ako 60 bpm) (všetky 1.stupňa). Tieto udalosti vyžadovali zníženie či prerušenie dávkovania u 0,2% pacientov. Žiadna z týchto udalostí nevedla k ukončeniu liečby ceritinibom. Súbežné užívanie liekov spojených s bradykardiou treba starostlivo zhodnotiť. Pacienti, u ktorých sa rozvinie symptomatická bradykardia, majú byť liečení podľa odporúčaní v častiach 4.2 a 4.4.

Intersticiálna pľúcna choroba/Pneumonitída

Závažná, život ohrozujúca alebo fatálna intersticiálna choroba pľúc (ILD)/pneumonitída sa pozorovala u pacientov liečených ceritinibom. V siedmich klinických skúšaniach sa u 2,1% pacientov liečených ceritinibom hlásila ILD/pneumonitída akéhokoľvek stupňa, stupeň 3 alebo 4 sa hlásil u 1,2% pacientov. Tieto prípady vyžadovali u 1,1% pacientov zníženie alebo prerušenie dávkovania, u 0,9% pacientov viedli k ukončeniu liečby. Pacienti s pulmonárnymi symptómami naznačujúcimi ILD/pneumonitídu je nutné monitorovať. Iné možné príčiny ILD/pneumonitídy je potrebné vylúčiť (pozri časti 4.2 a 4.4).

Hyperglykémia

Hyperglykémia (všetky stupne) bola hlásená u 9,4% pacientov liečených ceritinibom v siedmich klinických skúšaní; príhody 3. alebo 4. stupňa sa hlásili u 5,4% pacientov. Tieto prípady vyžadovali u 1,4% pacientov zníženie alebo prerušenie dávkovania, u 0,1% pacientov viedli k ukončeniu liečby. Riziko hyperglykémie bolo vyššie u pacientov s diabetes mellitus a/alebo so súbežnou liečbou steroidmi. Pred začatím liečby ceritinibom a následne pravidelne podľa klinickej potreby je potrebné stanovenie glukózy nalačno. Podľa potreby je možné začať alebo upraviť podávanie antihyperglykemických liekov (pozri časti 4.2 a 4.4).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Neboli hlásené žiadne skúsenosti s predávkovaním u ľudí. Vo všetkých prípadoch predávkovania sa má začať so všeobecnými podpornými opatreniami.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: cytostatiká, inhibítory kinázy anaplastického lymfómu (ALK), ATC kód: L01ED02.

Mechanizmus účinku

Ceritinib je perorálny vysoko selektívny a silný inhibítor ALK. Ceritinib inhibuje autofosforyláciu ALK, ALK-sprostredkovanú fosforyláciu downstreamových signálnych proteínov a proliferáciu od ALK závislých rakovinových buniek *in vitro* aj *in vivo*.

Translokácia ALK určuje expresiu výsledného fúzneho proteínu a následnej aberačnej signalizácie ALK v NSCLC. Vo väčšine prípadov NSCLC je EML4 translokačným partnerom pre ALK; to vytvára EML4-ALK fúzny proteín, ktorý obsahuje doménu proteínkinázy ALK naviazanú na N-terminálnu časť EML4. Ukázalo sa, že ceritinib bol účinný proti aktivite EML4-ALK v bunkovej línii NSCLC (H2228), čo malo za následok inhibíciu bunkovej proliferácie *in vitro* a regresiu nádorov v H2228-derivovaných xenograftoch u myší a potkanov.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

V minulosti neliečení ALK-pozitívni pacienti s pokročilým NSCLC – randomizované klinické skúšanie fázy 3 A2301 (ASCEND-4)

Účinnosť a bezpečnosť ceritinibu pri liečbe ALK-pozitívnych pacientov s pokročilým NSCLC, ktorí nedostali predchádzajúcu systémovú protinádorovú liečbu (vrátane inhibítora ALK) s výnimkou neo-adjuvantnej alebo adjuvantnej terapie, sa preukázala v globálnom, multicentrickom, randomizovanom, otvorenom klinickom skúšaní fázy 3 A2301.

Celkovo 376 pacientov bolo randomizovaných v pomere 1:1 (stratifikovaný podľa WHO stavu výkonnosti, predchádzajúcej adjuvantnej/neoadjuvantnej chemoterapie a prítomnosti/absencie metastáz mozgu pri skríningu) buď na liečbu ceritinibom (750 mg denne, nalačno) alebo chemoterapiu (na základe výberu skúšajúceho lekára – pemetrexed [500 mg/m²] a cisplatina [75 mg/m²] alebo karboplatina [AUC 5-6], podávané každých 21 dní). Pacienti, ktorí ukončili 4 cykly chemoterapie (indukčnej) bez progresie ochorenia, dostávali následne ako udržiavaciu terapiu pemetrexed (500 mg/m²) v monoterapii každých 21 dní. Stoosemdesiatdeväť (189) pacientov bolo randomizovaných na ceritinib a stoosemdesiatšesť (187) bolo randomizovaných na chemoterapiu.

Medián veku bol 54 rokov (rozpätie: 22 až 81 rokov); 78,5% pacientov bolo mladších ako 65 rokov. Celkovo 57,4% pacientov boli ženy. 53,7% populácie v klinickom skúšaní boli belosi, 42,0% aziati, 1,6% černosí a 2,6% inej rasy. Väčšina pacientov mala adenokarcinóm (96,5%) a buď nikdy nefajčili, alebo boli bývalí fajčiari (92,0%). Výkonnostný stav podľa kritérií Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) bol 0/1/2 u 37,0%/56,4%/6,4% pacientov a 32,2% malo pri vstupnom vyšetrení metastázy v mozgu. 59,5% pacientov s metastázami v mozgu pri vstupnom vyšetrení nedostávalo predtým žiadnu rádioterapiu mozgu. Pacienti so symptomatickými metastázami centrálného nervového systému (CNS), ktorí boli neurologicky nestabilní alebo u nich bolo potrebné zvýšiť dávku steroidov v období 2 týždňov pred skríningom, na zvládnutie CNS príznakov, boli zo skúšania vyradení.

Pacienti mohli pokračovať v pridelennej liečbe klinického skúšania po úvodnej progresii v prípade trvajúceho klinického prínosu podľa stanoviska skúšajúceho lekára. Pacienti randomizovaní do ramena s chemoterapiou mohli prejsť na liečbu ceritinibom po progresii ochorenia definovanej podľa kritérií RECIST potvrdenej výborom pre zaslepené nezávislé hodnotenie (BIRC). Stopäť (105) pacientov zo 145 pacientov (72,4%), ktorí ukončili liečbu v ramene s chemoterapiou, dostávalo následne inhibítor ALK ako prvú antineoplastickú terapiu. Z týchto pacientov 81 dostávalo ceritinib.

Medián trvania sledovania bol pri primárnej analýze 19,7 mesiacov (od randomizácie do dátumu ukončenia).

Klinické skúšanie splnilo svoj primárny cieľ preukazujúci štatisticky významné zlepšenie v prežívaní bez progresie (PFS) podľa BIRC (pozri tabuľku č. 3 a obrázok č. 1). Prínos ceritinibu v PFS bol podľa posúdenia skúšajúceho lekára konzistentný v rôznych podskupinách vrátane veku, pohlavia, rasy, kategórie fajčenia, výkonnostného stavu podľa kritérií ECOG a záťaže ochorením.

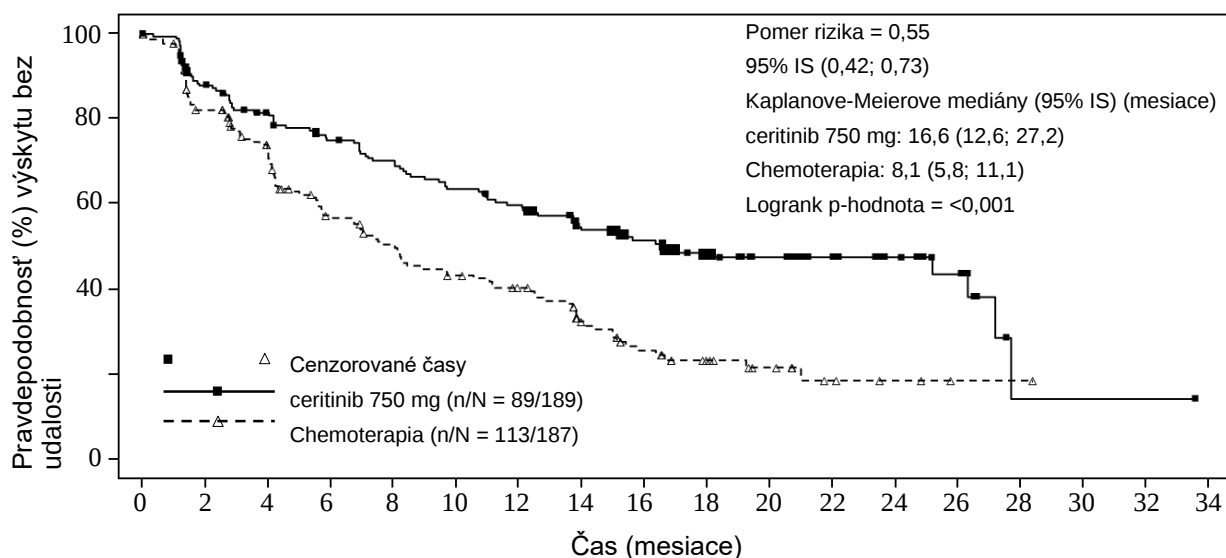
Údaje o celkovom prežívaní (OS) v čase primárnej analýzy neboli konečné pri 107 úmrtiach, čo zodpovedá približne 42,3% požadovaných udalostí pre záverečnú analýzu OS.

Údaje o účinnosti z klinického skúšania A2301 sú zhrnuté v tabuľke č. 3 a Kaplanove-Meierove krivky pre PFS a OS sú zobrazené na obrázku č. 1 a obrázku č. 2, v uvedenom poradí.

Tabuľka č. 3 ASCEND-4 (klinické skúšanie A2301) – výsledky účinnosti u ALK pozitívnych pacientov s pokročilým NSCLC, ktorí neboli v minulosti liečení (primárna analýza)

	Ceritinib (N=189)	Chemoterapia (N=187)
Prežívanie bez progresie (na základe BIRC)		
Počet udalostí, n (%)	89 (47,1)	113 (60,4)
Medián, mesiace ^d (95% IS)	16,6 (12,6; 27,2)	8,1 (5,8; 11,1)
HR (95% IS) ^a	0,55 (0,42; 0,73)	
p-hodnota ^b	<0,001	
Celkové prežívanie ^c		
Počet udalostí, n (%)	48 (25,4)	59 (31,6)
Medián, mesiace ^d (95% IS)	NE (29,3; NE)	26,2 (22,8; NE)
Miera OS v 24. mesiaci ^d , % (95% IS)	70,6 (62,2; 77,5)	58,2 (47,6; 67,5)
HR (95% IS) ^a	0,73 (0,50; 1,08)	
p-hodnota ^b	0,056	
Odpoveď nádoru (na základe BIRC)		
Celková miera odpovede (95% IS)	72,5% (65,5; 78,7)	26,7% (20,5; 33,7)
Trvanie odpovede (na základe BIRC)		
Počet respondentov	137	50
Medián, mesiace ^d (95% IS)	23,9 (16,6; NE)	11,1 (7,8; 16,4)
Miera výskytu bez udalosti v 18. mesiaci ^d , % (95% IS)	59,0 (49,3; 67,4)	30,4 (14,1; 48,6)
HR=pomer rizika; IS=interval spoľahlivosti; BIRC=výbor pre zaslepené nezávislé hodnotenie; NE=neodhadnuteľné		
^a Na základe Coxovej stratifikovanej analýzy pomerného rizika.		
^b Na základe stratifikovaného log-rank testu.		
^c Analýza OS nebola upravená s ohľadom na skrížené účinky.		
^d Odhadnuté pomocou Kaplanovej-Meierovej metódy.		

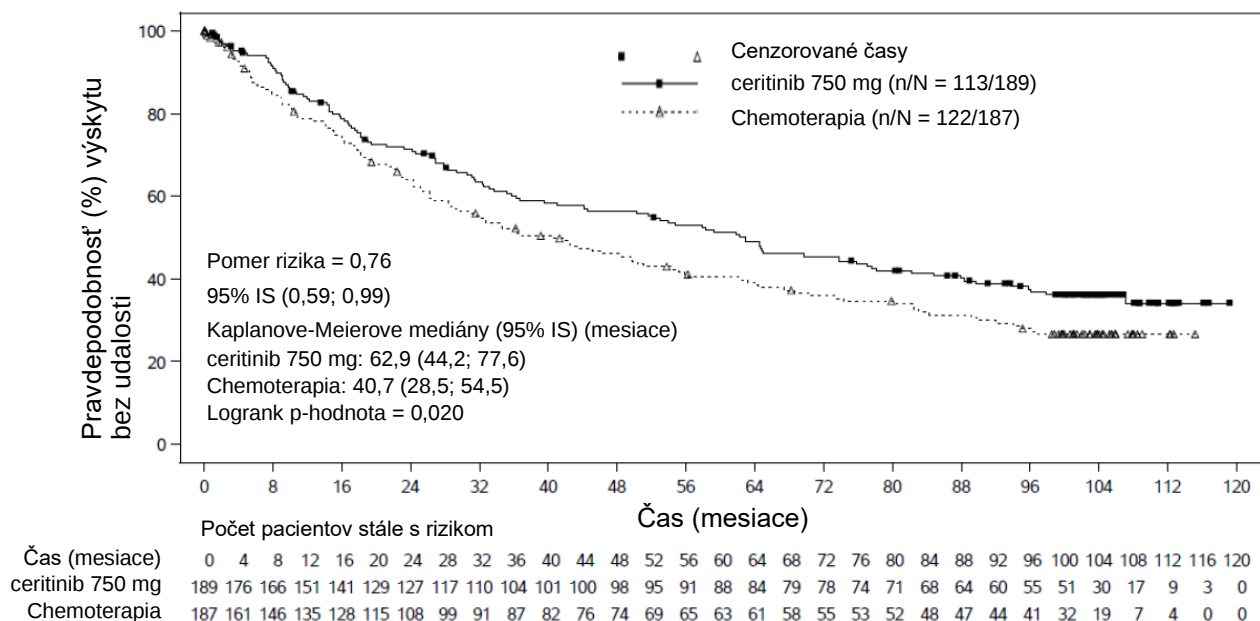
Obrázok č. 1 ASCEND-4 (klinické skúšanie A2301) - Kaplanove-Meierove krivky prežívania bez progresie, ktoré bolo hodnotené BIRC (primárna analýza)



	Počet pacientov stále s rizikom																	
Čas (mesiace)	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34
ceritinib 750 mg	189	155	139	125	116	105	98	76	59	43	32	23	16	11	1	1	1	0
Chemoterapia	187	136	114	82	71	60	53	35	24	16	11	5	3	1	1	0	0	0

Pri konečnej analýze OS zomrelo 113 (59,8%) pacientov v ramene s ceritinibom a 122 (65,2%) v ramene s chemoterapiou. Medián OS bol 62,9 mesiacov (95% IS: 44,2; 77,6) a 40,7 mesiacov (95% IS: 28,5; 54,5) pre rameno s ceritinibom a rameno s chemoterapiou, v uvedenom poradí. V ramene s ceritinibom došlo k štatisticky významnému 24% zníženiu rizika úmrtia v porovnaní s ramenom s chemoterapiou (HR 0,76; 95% IS: 0,59; 0,99; $p=0,020$). Vyskytla sa vysoká miera prechodu do druhého ramena liečby, pričom 61,5% pacientov v ramene s chemoterapiou prešlo na liečbu ceritinibom. Okrem toho pacienti v oboch ramenách dostávali antineoplastické terapie ďalšej línie vrátane iných inhibítorov ALK, čo ovplyvnilo výsledok OS.

Obrázok č. 2 ASCEND-4 (klinické skúšanie A2301) - Kaplanova-Meierova krivka celkového prežívania podľa liečebného ramena (konečná analýza OS)



V klinickom skúšaní A2301 bola intrakraniálna odpoveď hodnotená podľa modifikovaných kritérií RECIST 1.1 (t.j. do 5 lézií v mozgu) výborom neurorádiologov BIRC u 44 pacientov s merateľnými metastázami mozgu pri vstupnom vyšetrení a najmenej jednou rádiologicky hodnotenou metastázou mozgu po začatí (22 pacientov v ramene s ceritinibom a 22 pacientov v ramene s chemoterapiou). Miera celkovej intrakraniálnej odpovede (OIRR) bola vyššia pri ceritinibe (72,7%, 95% IS: 49,8; 89,3) v porovnaní s ramenom s chemoterapiou (27,3%, 95% IS: 10,7; 50,2).

Medián PFS hodnotený BIRC podľa kritérií RECIST 1.1 bol dlhší v ramene s ceritinibom v porovnaní s ramenom s chemoterapiou v oboch podskupinách pacientov s metastázami mozgu a bez nich. Medián PFS u pacientov s metastázami mozgu bol 10,7 mesiacov (95% IS: 8,1; 16,4) oproti 6,7 mesiacom (95% IS: 4,1; 10,6) v ramenách s ceritinibom a chemoterapiou, v uvedenom poradí s HR 0,70 (95% IS: 0,44; 1,12). Medián PFS u pacientov bez metastáz mozgu bol 26,3 mesiacov (95% IS: 15,4; 27,7) oproti 8,3 mesiacom (95% IS: 6,0; 13,7) v ramenách s ceritinibom a chemoterapiou, v uvedenom poradí s HR 0,48 (95% IS: 0,33; 0,69).

V minulosti liečení ALK-pozitívni pacienti s pokročilým NSCLC – randomizované klinické skúšanie fázy 3 A2303 (ASCEND-5)

Účinnosť a bezpečnosť ceritinibu pri liečbe ALK-pozitívnych pacientov s pokročilým NSCLC, ktorí dostali predchádzajúcu liečbu krizotinibom, sa preukázala v globálnom, multicentrickom, randomizovanom, otvorenom klinickom skúšaní fázy 3 A2303.

Do analýzy bolo zaradených celkovo 231 ALK-pozitívnych pacientov s pokročilým NSCLC, ktorí dostávali v minulosti liečbu krizotinibom a chemoterapiu (jeden alebo dva režimy vrátane dubletu na báze platiny). Stopäťnásť (115) pacientov bolo randomizovaných na ceritinib a stošestnásť (116) bolo randomizovaných na chemoterapiu (buď pemetrexed alebo docetaxel). Sedemdesiattri (73) pacientov dostávalo docetaxel a 40 dostávalo pemetrexed. V ramene s ceritinibom bolo liečených 115 pacientov dávkou 750 mg podanou raz denne nalačno. Medián veku bol 54,0 rokov (rozpätie: 28 až 84 rokov); 77,1% pacientov bolo mladších ako 65 rokov. Celkovo 55,8% pacientov boli ženy. 64,5% populácie v klinickom skúšaní boli belosi, 29,4% aziati, 0,4% černosi a 2,6% inej rasy. Väčšina pacientov mala adenokarcinóm (97,0%) a buď nikdy nefajčili, alebo boli bývalí fajčiari (96,1%). Výkonnostný stav podľa kritérií ECOG bol 0/1/2 u 46,3%/47,6%/6,1% pacientov v uvedenom poradí a 58,0% malo pri vstupnom vyšetrení metastázy v mozgu. Všetci pacienti boli v minulosti liečení krizotinibom. Všetci pacienti okrem jedného dostávali v minulosti pri pokročilom ochorení chemoterapiu (vrátane platinového dubletu); 11,3% pacientov v ramene s ceritinibom a 12,1% pacientov v ramene s chemoterapiou bolo liečených v minulosti pri pokročilom ochorení dvoma režimami chemoterapie.

Pacienti mohli pokračovať v pridelenej liečbe klinického skúšania okrem úvodnej progresie v prípade trvajúceho klinického prínosu podľa stanoviska skúšajúceho lekára. Pacienti randomizovaní do ramena s chemoterapiou mohli prejsť na liečbu ceritinibom po progresii ochorenia definovanej podľa kritérií RECIST potvrdenej BIRC.

Medián trvania sledovania bol 16,5 mesiacov (od randomizácie do dátumu ukončenia) pri primárnej analýze.

Klinické skúšanie splnilo svoj primárny cieľ preukazujúci štatisticky významné zlepšenie v PFS podľa BIRC s odhadovaným 51% znížením rizika v ramene s ceritinibom v porovnaní s ramenom s chemoterapiou (pozri tabuľku č. 4 a obrázok č. 3). Prínos ceritinibu v PFS bol konzistentný v rôznych podskupinách vrátane veku, pohlavia, rasy, kategórie fajčenia, výkonnostného stavu podľa kritérií ECOG a prítomnosti metastáz mozgu alebo odpovede na krizotinib v minulosti. Prínos PFS bol ďalej podporený hodnotením miestneho skúšajúceho lekára a analýzami miery celkovej odpovede (ORR) a mierou kontroly ochorenia (DCR).

Pri primárnej analýze neboli údaje o OS konečné pri 48 (41,7%) udalostiach v ramene s ceritinibom a 50 (43,1%) udalostiach v ramene s chemoterapiou, čo zodpovedá približne 50% požadovaných udalostí pre záverečnú analýzu OS. Okrem toho 81 pacientov (69,8%) v ramene s chemoterapiou dostalo následne ceritinib ako prvú antineoplastickú terapiu po ukončení liečby v klinickom skúšaní.

Údaje o účinnosti z klinického skúšania A2303 sú zhrnuté v tabuľke č. 4 a Kaplanove-Meierove krivky pre PFS a OS sú zobrazené na obrázku č. 3 a 4, v uvedenom poradí.

Tabuľka č. 4 ASCEND-5 (klinické skúšanie A2303) - výsledky účinnosti u ALK-pozitívnych pacientov s metastatickým/pokročilým NSCLC, ktorí boli v minulosti liečení (primárna analýza)

	Ceritinib (N=115)	Chemoterapia (N=116)
Trvanie sledovania		16,5
Medián (mesiace) (min – max)		(2,8 – 30,9)
Prežívanie bez progresie (na základe BIRC)		
Počet udalostí, n (%)	83 (72,2%)	89 (76,7%)
Medián, mesiace (95% IS)	5,4 (4,1; 6,9)	1,6 (1,4; 2,8)
HR (95% IS) ^a		0,49 (0,36; 0,67)
p-hodnota ^b		<0,001
Celkové prežívanie ^c		
Počet udalostí, n (%)	48 (41,7%)	50 (43,1%)
Medián, mesiace (95% IS)	18,1 (13,4; 23,9)	20,1 (11,9; 25,1)
HR (95% IS) ^a		1,00 (0,67; 1,49)
p-hodnota ^b		0,496
Odpovede nádoru (na základe BIRC)		
Celková miera odpovede (95% IS)	39,1% (30,2; 48,7)	6,9% (3,0; 13,1)
Trvanie odpovede		
Počet respondentov	45	8
Medián, mesiace ^d (95% IS)	6,9 (5,4; 8,9)	8,3 (3,5; NE)
Pravdepodobnosť výskytu bez udalosti v 9. mesiaci ^d (95% IS)	31,5% (16,7%; 47,3%)	45,7% (6,9%; 79,5%)

HR=pomer rizika; IS=interval spoľahlivosti; BIRC= výbor pre zaslepené nezávislé hodnotenie; NE=neodhadnuteľné

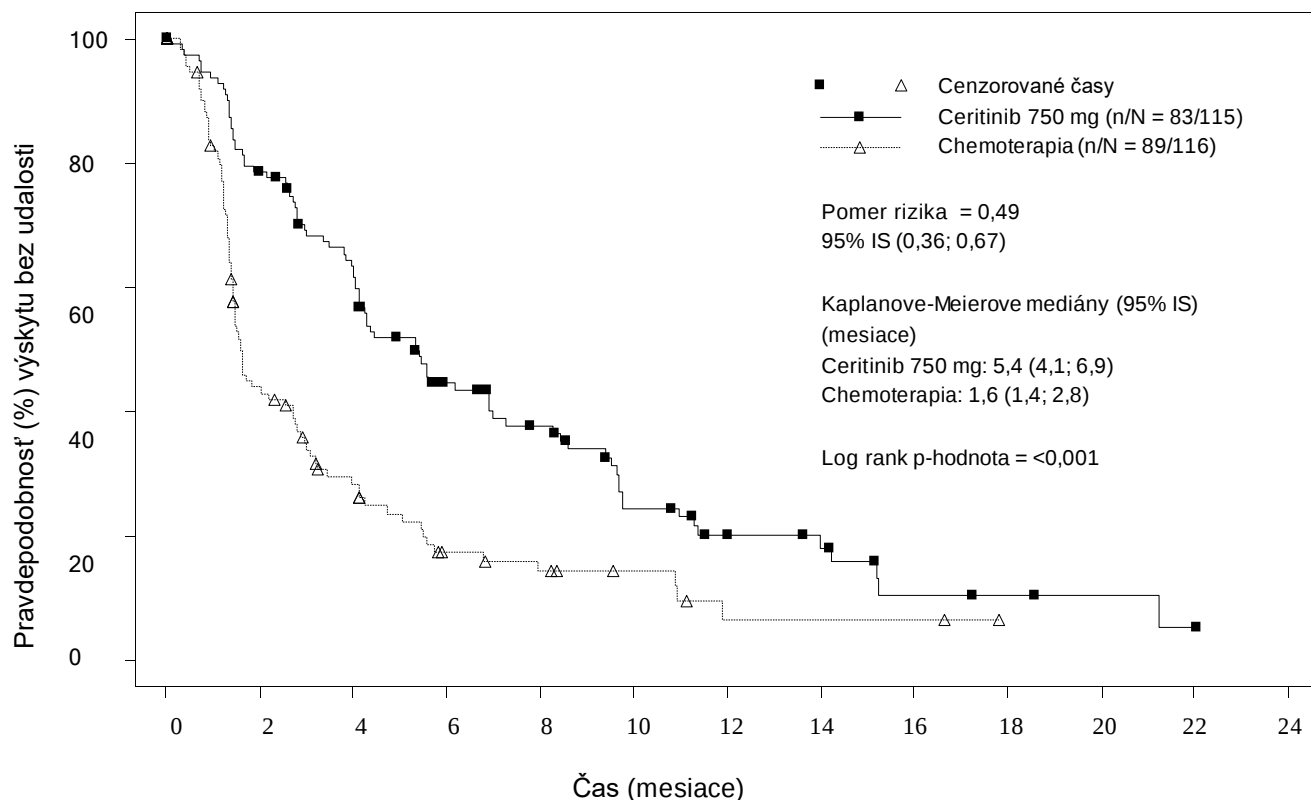
^a Na základe Coxovej stratifikovanej analýzy pomerného rizika.

^b Na základe stratifikovaného log-rank testu.

^c Analýza OS nebola upravená s ohľadom na potenciálne skrížené účinky.

^d Odhadnuté pomocou Kaplanovej-Meierovej metódy.

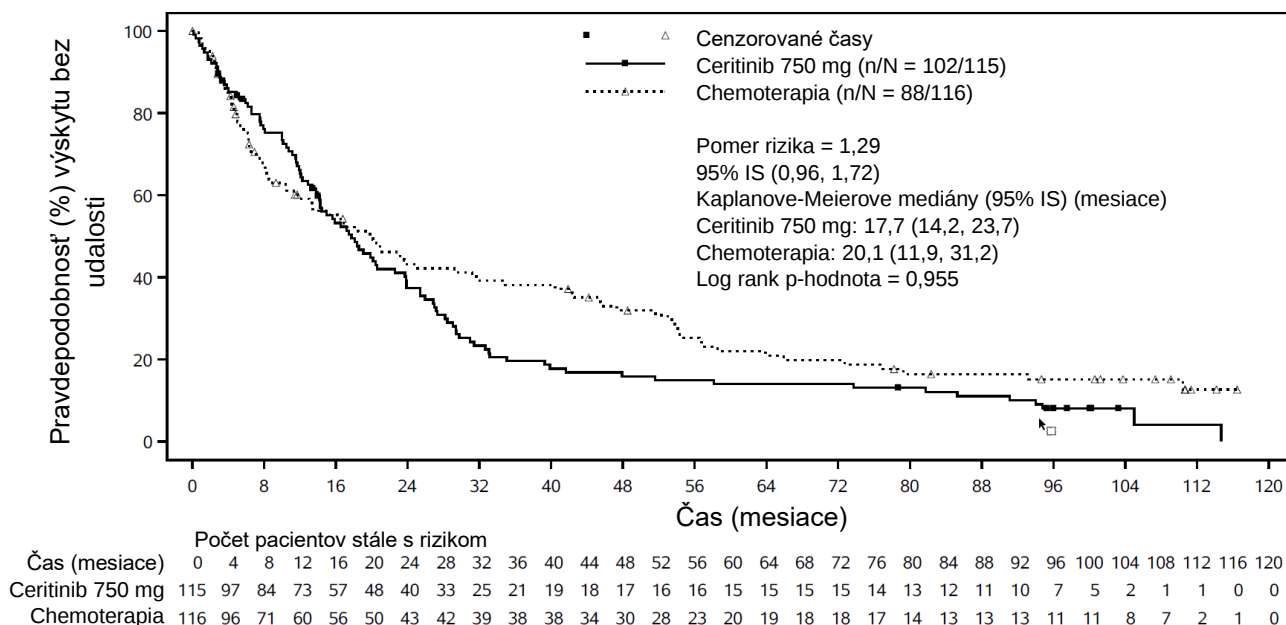
Obrázok č. 3 ASCEND-5 (klinické skúšanie A2303) - Kaplanova-Meierova krivka prežívania bez progresie, ktoré bolo hodnotené BIRC (primárna analýza)



Čas (mesiace)	Počet pacientov stále s rizikom												
	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24
Ceritinib 750 mg	115	87	68	40	31	18	12	9	4	3	2	1	0
Chemoterapia	116	45	26	12	9	6	2	2	2	0	0	0	0

Pri záverečnej analýze OS s mediánom trvania sledovania 110 mesiacov zomrelo 102 (88,7%) pacientov v ramene s ceritinibom a 88 (75,9%) v ramene s chemoterapiou. Medián OS bol 17,7 mesiaca (95% IS: 14,2, 23,7) a 20,1 mesiaca (95% IS: 11,9, 31,2) pre rameno s ceritinibom a pre rameno s chemoterapiou, v uvedenom poradí. Medzi oboma liečebnými ramenami nebol žiadny štatisticky významný rozdiel v OS (HR 1,29; 95% IS: 0,96, 1,72; $p=0,955$). Bola zaznamenaná vysoká miera skorého prechodu pacientov z kontrolného ramena do skúšobného ramena liečby, pričom 88 (76%) pacientov v ramene s chemoterapiou prešlo na liečbu ceritinibom. Okrem toho pacienti v oboch ramenách dostávali ďalšie línie antineoplastickej liečby, vrátane iných inhibítorov ALK. Celkovo prechod z kontrolného ramena do skúšobného ramena liečby a ďalšie línie liečby boli hlavným mätúcim faktorom, ktorý mohol zmierniť akýkoľvek potenciálny rozdiel v OS medzi liečebnými ramenami.

Obrázok č. 4 ASCEND-5 (klinické skúšanie A2303) - Kaplanova-Meierova krivka celkového prežívania podľa liečebného ramena (záverečná analýza OS)



V klinickom skúšaní A2303 bola intrakraniálna odpoveď hodnotená výborom neurorádiologov BIRC podľa modifikovaných kritérií RECIST 1.1 (t.j. do 5 lézií v mozgu) u 133 pacientov s metastázami mozgu pri vstupnom vyšetrení (66 pacientov v ramene s ceritinibom a 67 pacientov v ramene s chemoterapiou). OIRR u pacientov s merateľným ochorením mozgu pri vstupnom vyšetrení a najmenej jednou metastázou mozgu po začatí bola vyššia v ramene s ceritinibom (35,3%, 95% IS: 14,2; 61,7) v porovnaní s chemoterapiou (5,0%, 95% IS: 0,1; 24,9). Medián PFS hodnotený BIRC podľa kritérií RECIST 1.1 bol dlhší v ramene s ceritinibom v porovnaní s ramenom s chemoterapiou v oboch podskupinách pacientov s metastázami mozgu a bez nich. Medián PFS u pacientov s metastázami mozgu bol 4,4 mesiace (95% IS: 3,4; 6,2) oproti 1,5 mesiacu (95% IS: 1,3; 1,8) v ramenách s ceritinibom a chemoterapiou, v uvedenom poradí s HR 0,54 (95% IS: 0,36; 0,80). Medián PFS u pacientov bez metastáz mozgu bol 8,3 mesiacov (95% IS: 4,1; 14,0) oproti 2,8 mesiacom (95% IS: 1,4; 4,1) v ramenách s ceritinibom a chemoterapiou, v uvedenom poradí s HR 0,41 (95% IS: 0,24; 0,69).

Štúdia optimalizácie dávky A2112 (ASCEND-8)

Účinnosť ceritinibu v dávke 450 mg podávanej s jedlom bola hodnotená v multicentrickom otvorenom klinickom skúšaní A2112 (ASCEND-8). Celkovo 147 predtým neliečených pacientov s pokročilým alebo metastatickým NSCLC s pozitívnou ALK bolo randomizovaných na užívanie ceritinibu 450 mg raz denne s jedlom (N=73) alebo ceritinibu 750 mg raz denne nalačno (N=74). Kľúčovým sekundárnym koncovým ukazovateľom účinnosti bola celková miera odpovede (ORR) podľa kritérií RECIST 1.1 a hodnotenia BIRC.

Charakteristiky populácie predtým neliečených pacientov s lokálne pokročilým alebo metastatickým NSCLC s pozitívnou ALK v dvoch ramenách, 450 mg s jedlom (N=73) a 750 mg nalačno (N=74), boli nasledovné: priemerný vek 54,3 a 51,3 rokov, vek nižší ako 65 (78,1 % a 83,8 %), ženy (56,2 % a 47,3 %), belosi (49,3 % a 54,1 %), aziati (39,7 % a 35,1 %), nefajčiar alebo bývalý fajčiar (90,4 % a 95,9 %), WHO PS 0 alebo 1 (91,7 % a 91,9 %), histologický nález adenokarcinómu (98,6 % a 93,2 %), a metastáz v mozgu (32,9 % a 28,4 %), v uvedenom poradí.

Výsledky účinnosti z ASCEND-8 sú zhrnuté nižšie v tabuľke 5.

Tabuľka č. 5 ASCEND-8 (klinické skúšanie A2112) – výsledky účinnosti u pacientov s predtým neliečeným pokročilým alebo metastatickým NSCLC s pozitívnou ALK podľa BIRC

Parametre účinnosti	Ceritinib 450 mg s jedlom (N=73)	Ceritinib 750 mg nalačno (N=74)
Celková miera odpovede (ORR: CR+PR), n (%) (95% IS) ^a	57 (78,1) (66,9; 86,9)	56 (75,7) (64,3; 84,9)
IS: Interval spoľahlivosti		
Úplná odpoveď (CR), čiastočná odpoveď (PR) potvrdené opakovaným hodnotením vykonaným nie skôr ako 4 týždne po prvom dosiahnutí kritéria pre odpoveď		
Celková miera odpovede bola stanovená podľa hodnotenia BIRC a kritérií RECIST 1.1		
^a Presný dvojčlenný 95% interval spoľahlivosti		

Klinické skúšania s jedným ramenom liečby X2101 a A2201

Užívanie ceritinibu pri liečbe ALK-pozitívnych pacientov s NSCLC v minulosti liečených ALK inhibítorom sa skúmalo v dvoch globálnych, multicentrických, otvorených klinických skúšaniach fázy 1/2 s jedným ramenom liečby (Štúdia X2101 a Štúdia A2201).

V štúdi X2101 bolo celkovo 246 ALK-pozitívnych pacientov s NSCLC, ktorí boli liečení 750 mg dávkou ceritinibu podanou raz denne nalačno: 163 pacientov, ktorým bola podávaná predchádzajúca liečba inhibítorom ALK a 83 pacientov, ktorí ešte neboli liečení inhibítorom ALK. U 163 ALK pozitívnych pacientov s NSCLC, ktorí predtým užívali liečbu ALK inhibítorom bol medián veku 52 rokov (rozpätie: 24-80 rokov); 86,5% bolo mladších ako 65 rokov a 54% boli ženy. Väčšina pacientov boli belosi (66,3%) alebo aziati (28,8%). 93,3% pacientov malo adenokarcinóm a 96,9% buď nikdy nefajčilo, alebo boli bývalí fajčiari. Všetci pacienti boli liečení aspoň jedným liečebným režimom pred zaradením do štúdie a 84,0% s dvomi alebo viacerými liečebnými režimami.

Štúdia A2201 zahŕňala 140 pacientov, ktorí boli v minulosti liečení 1-3 líniami cytotoxickej chemoterapie a potom liečbou krizotinibom a ktorí potom progredovali na krizotinibe. Medián veku bol 51 rokov (rozpätie: 29-80 rokov); 87,1% pacientov bolo mladších ako 65 rokov a 50,0% pacientov boli ženy. Väčšina pacientov boli belosi (60,0%) alebo aziati (37,9%). 92,1% pacientov malo adenokarcinóm.

Hlavné údaje o účinnosti pre obe štúdie sú zhrnuté v tabuľke č. 6. Finálne údaje o celkovom prežívaní (OS) sú uvedené pre štúdiu A2201. Pre štúdiu X2101 neboli ešte údaje o OS v čase analýzy konečné.

Tabuľka č. 6 Prehľad účinnosti pri ALK-pozitívnom pokročilom NSCLC zo štúdií X2101 a A2201

	Štúdia X2101 ceritinib 750 mg N=163	Štúdia A2201 ceritinib 750 mg N=140
Dĺžka sledovania	10,2	14,1
Medián (mesiace) (min – max)	(0,1 – 24,1)	(0,1 – 35,5)
Miera celkovej odpovede		
Skúšajúci lekár (95% IS)	56,4% (48,5; 64,2)	40,7% (32,5; 49,3)
BIRC (95% IS)	46,0% (38,2; 54,0)	35,7% (27,8; 44,2)
Trvanie odpovede*		
Skúšajúci lekár (mesiace, 95% IS)	8,3 (6,8; 9,7)	10,6 (7,4; 14,7)
BIRC (mesiace, 95% IS)	8,8 (6,0; 13,1)	12,9 (9,3; 18,4)
Prežívanie bez progresie		
Skúšajúci lekár (mesiace, 95% IS)	6,9 (5,6; 8,7)	5,8 (5,4; 7,6)
BIRC (mesiace, 95% IS)	7,0 (5,7; 8,7)	7,4 (5,6; 10,9)
Celkové prežívanie (mesiace, 95% IS)	16,7 (14,8; NE)	15,6 (13,6; 24,2)
NE = neodhadnuteľné		
Štúdia X2101: odpovede hodnotené podľa RECIST 1.0		
Štúdia A2201: odpovede hodnotené podľa RECIST 1.1		
* Zahŕňa iba pacientov s potvrdenou CR, PR		

V štúdiách X2101 a A2201 boli metastázy mozgu pozorované u 60,1% a 71,4% pacientov, v uvedenom poradí. Hodnotenia ORR, DOR a PFS (podľa BIRC) pre pacientov s metastázami mozgu pri vstupnom vyšetrení boli v súlade s tými, ktoré boli hlásené pre celkovú populáciu v týchto štúdiách.

Histológia nonadenokarcinómu

K dispozícii sú len limitované informácie od ALK-pozitívnych pacientov s NSCLC s histológiou nonadenokarcinómu.

Starší pacienti

U starších pacientov sú k dispozícii len obmedzené údaje o účinnosti. U pacientov starších ako 85 rokov nie sú k dispozícii žiadne údaje o účinnosti.

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s ceritinibom vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie s karcinómom pľúc (malobunkovým a nemalobunkovým karcinómom) (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Maximálne plazmatické koncentrácie ($C_{\max}$) ceritinibu sa dosahujú približne 4 až 6 hodín po jednorazovom perorálnom podaní lieku pacientom. Perorálna absorpcia bola odhadovaná na $\geq 25\%$, na základe percenta metabolitu v stolici. Absolútna biodostupnosť ceritinibu ešte nebola stanovená.

Systémová expozícia ceritinibu sa zvýšila pri podávaní spolu s jedlom. Hodnoty AUC_{inf} ceritinibu boli po podaní jednorazovej 750 mg dávky (tableta) zdravým jedincom približne o 39% vyššie ($C_{\max}$ bolo približne o 42% vyššie) pri podávaní s jedlom s nízkym obsahom tuku (s obsahom približne 330 kilokalórií a 9 gramov tuku) a približne o 64% vyššie ($C_{\max}$ bolo približne o 58% vyššie) pri podávaní s jedlom s vysokým obsahom tuku (s obsahom približne 1000 kilokalórií a 58 gramov tuku) ako pri podaní nalačno.

V štúdií optimalizácie dávky A2112 (ASCEND-8) porovnávajúcej pacientov užívajúcich denne 450 mg alebo 600 mg ceritinibu s jedlom (približne 100 až 500 kilokalórií a 1,5 až 15 gramov tuku) a 750 mg denne nalačno (pôvodne registrovaná dávka a spôsob podávania), sa nezaznamenal klinicky významný rozdiel v systémovej expozícii ceritinibu pri rovnovážnom stave medzi ramenom so 450 mg podanými s jedlom ($N=36$) a ramenom so 750 mg podanými nalačno ($N=31$), pozorovali sa iba malé rozdiely v AUC v rovnovážnom stave (90% IS) o 4 % (-13 %, 24 %) a $C_{\max}$ (90% IS) o 3 % (-14 %, 22 %). Na rozdiel od toho sa AUC v rovnovážnom stave (90% IS) a $C_{\max}$ (90% IS) v ramene so 600 mg podanými s jedlom ($N=30$) v porovnaní s ramenom so 750 mg podanými nalačno zvýšili o 24 % (3 %, 49 %) a 25 % (4 %, 49 %) v uvedenom poradí. Maximálna odporúčaná dávka ceritinibu je 450 mg podaná perorálne raz denne s jedlom (pozri časť 4.2).

Po jednom perorálnom podaní ceritinibu pacientovi sa plazmatická expozícia ceritinibu, vyjadrená ako $C_{\max}$ a AUC_{last} , zvýšila úmerne dávke v rozpätí dávky 50 až 750 mg podanej nalačno. Na rozdiel od údajov z jednej dávky sa zdalo, že koncentrácia pred podaním dávky ($C_{\min}$) sa po opakovanom každodennom podávaní zvýšila viac ako priamo úmerne dávke.

Distribúcia

Väzba ceritinibu na proteíny ľudskej plazmy *in vitro* je približne 97% nezávisle od koncentrácie, od 50 ng/ml do 10 000 ng/ml. Ceritinib má tiež miernu preferenčnú distribúciu do červených krviniek, v porovnaní s plazmou, s priemerným pomerom krvi a plazmy *in vitro* v hodnote 1,35. Štúdie *in vitro* ukazujú, že ceritinib je substrát P-glykoproteínu (P-gp), ale nie proteínu rezistencie voči rakovine prsníka (BCRP) ani multirezistentného proteínu 2 (MRP2). Bolo stanovené, že zjavná pasívna permeabilita ceritinibu *in vitro* je nízka.

U potkanov ceritinib prechádza cez intaktnú hematoencefalickú bariéru s pomerom expozície mozgu a krvi (AUC_{inf}) v hodnote asi 15%. Nie sú známe žiadne údaje týkajúce sa pomeru expozície mozgu a krvi u ľudí.

Biotransformácia

Štúdie *in vitro* ukázali, že CYP3A bol hlavný enzým zapojený do metabolického klirensu ceritinibu.

Po jednom perorálnom podaní dávky rádioaktívneho ceritinibu 750 mg podaného nalačno, bol ceritinib hlavnou cirkulujúcou zložkou v ľudskej plazme. Celkovo sa v plazme zistila nízka hladina 11 cirkulujúcich metabolitov s priemerným prínosom k rádioaktivite AUC v hodnote $\leq 2,3\%$ pre každý metabolit. Hlavné biotransformačné dráhy identifikované u zdravých subjektov zahŕňali monoxygenáciu, O-dealkyláciu a N-formyláciu. Sekundárne biotransformačné dráhy zahŕňajúce primárne biotransformačné produkty obsahovali glukuronidáciu a dehydrogenáciu. Pozorovalo sa tiež pridanie tiolovej skupiny k O-dealkylovanému ceritinibu.

Eliminácia

Po jednej perorálnej dávke ceritinibu podanej nalačno sa geometrický priemer zdanlivého plazmatického terminálneho polčasu ($T_{1/2}$) ceritinibu pohyboval medzi 31 a 41 hodinami u pacientov s dávkou v rozpätí 400 až 750 mg. Každodenné perorálne podávanie ceritinibu má za následok dosiahnutie rovnovážneho stavu približne do 15 dní a rovnovážny stav sa udrží aj potom, s geometrickým priemerom akumuláčného pomeru 6,2 po 3 týždňoch každodenného podávania. Geometrický priemer zdanlivého klírensu (CL/F) ceritinibu bol nižší v rovnovážnom stave (33,2 litrov/hod.) po každodennom perorálnom podávaní 750 mg než po jednej 750 mg perorálnej dávke (88,5 litrov/hod.), čo naznačuje, že ceritinib vykazuje nelineárnu farmakokinetiku v čase.

Primárna cesta exkrécie ceritinibu a jeho metabolitov je stolicou. Množstvo nezmeneného ceritinibu v stolici tvorí priemerných 68% perorálne podanej dávky. Iba 1,3% perorálne podanej dávky sa objavuje v moči.

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie pečene

Vplyv poruchy funkcie pečene na farmakokinetiku ceritinibu po jednorazovom podaní (750 mg podaných na lačno) sa hodnotil u subjektov s miernou (trieda A podľa Childa-Pugha; N = 8), stredne závažnou (trieda B podľa Childa-Pugha; N = 7), alebo závažnou (trieda C podľa Childa-Pugha; N = 7) poruchou funkcie pečene a u 8 zdravých subjektov s normálnou funkciou pečene. Geometrický priemer AUC_{inf} (AUC_{inf} do nekonečna) ceritinibu sa u subjektov s miernou a stredne závažnou poruchou funkcie pečene v porovnaní so zdravými subjektmi s normálnou funkciou pečene zvýšil o 18 % (35 %) a 2 % (22 %) v uvedenom poradí.

Geometrický priemer AUC_{inf} (AUC_{inf} do nekonečna) ceritinibu sa u subjektov so závažnou poruchou funkcie pečene v porovnaní so zdravými subjektmi s normálnou funkciou pečene zvýšil o 66 % (108 %) (pozri časť 4.2). U pacientov s poruchou funkcie pečene sa nevykonala špeciálna farmakokinetická štúdia v rovnovážnom stave.

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s poruchou funkcie obličiek sa nevykonala špeciálna farmakokinetická štúdia. Na základe dostupných údajov je eliminácia ceritinibu obličkami zanedbateľná (1,3% jednej perorálne podanej dávky).

Na základe populačnej farmakokinetickej analýzy 345 pacientov s miernou poruchou funkcie obličiek (CL_{Cr} 60 až <90 ml/min), 82 pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek (CL_{Cr} 30 až <60 ml/min) a 546 pacientov s normálnou funkciou obličiek (≥ 90 ml/min), expozícia ceritinibu bola podobná u pacientov s miernou a stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek a normálnou funkciou obličiek, čo naznačuje, že u pacientov s miernou a stredne ťažkou poruchou obličiek nie je úprava dávky potrebná. Pacienti s ťažkou poruchou funkcie obličiek (CL_{Cr} <30 ml/min) neboli zaradení do klinických skúšaní s ceritinibom (pozri časť 4.2).

Vplyv veku, pohlavia a rasy

Populačné farmakokinetické analýzy ukázali, že vek, pohlavie ani rasa nemali žiaden klinicky významný vplyv na expozíciu ceritinibu.

Elektrofyziológia srdca

Potenciál na predĺženie QT intervalu ceritinibu sa hodnotil v siedmich klinických skúšaníach s ceritinibom. Po podaní jednej dávky a v rovnovážnom stave boli zaznamenané série EKG na vyhodnotenie účinku ceritinibu na QT interval u 925 pacientov liečených ceritinibom v dávke 750 mg podanej raz denne nalačno. Kategorická analýza odchýliek údajov z EKG preukázala nové QTc >500 msec u 12 pacientov (1,3%). Zvýšené QTc od vstupného vyšetrenia >60 msec sa objavilo u 58 pacientov (6,3%). Analýza centrálnej tendencie údajov QTc pri priemerných koncentráciách v rovnovážnom stave zo štúdie A2301 ukázala, že horná hranica 2-stranného 90% IS pre zvýšenie QTc pri dávke ceritinibu 750 mg podanej nalačno bola zvýšená oproti vstupnej hodnote o 15,3 msec. Farmakokinetická analýza naznačila, že ceritinib spôsobuje zvýšenie QTc závislé od koncentrácie (pozri časť 4.4).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Farmakologické štúdie zamerané na zistenie bezpečnosti ukazujú, že je nepravdepodobné, že by bol ceritinib v rozpore so životnými funkciami dýchacej a centrálnej nervovej sústavy. Údaje *in vitro* ukazujú, že IC₅₀ inhibičného vplyvu ceritinibu na draslíkový kanál hERG bolo 0,4 mikromolar. Telemetrická štúdia *in vivo* u opíc ukázala mierne predĺženie QT u 1 zo 4 zvierat po podaní najvyššej dávky ceritinibu. Štúdie EKG u opíc neodhalili po 4- ani 13-týždňovom podávaní ceritinibu žiadne predĺženie QT ani odchýlku v EKG.

Mikronukleový test v bunkách TK6 bol pozitívny. V iných štúdiách na zistenie genotoxicity *in vitro* a *in vivo* s ceritinibom neboli pozorované žiadne známky mutagenity ani klastogenity. Preto sa u ľudí neočakáva žiadne genotoxické riziko.

Neuskutočnili sa žiadne štúdie na zistenie karcinogenity s ceritinibom.

Štúdie zisťujúce reprodukčnú toxikológiu (t.j. štúdie zamerané na embryofetálny vývoj) u gravidných potkanov a králikov neodhalili žiadnu fetotoxicitu ani teratogenitu po podávaní ceritinibu počas organogenézy; ale expozícia maternálnej plazmy bola menšia ako tá, ktorá bola pozorovaná pri odporúčanej dávke u ľudí. Formálne neklinické skúšania zisťujúce možný vplyv ceritinibu na fertilitu sa ešte neuskutočnili.

Hlavnou toxicitou týkajúcou sa podávania ceritinibu potkanom a opiciam bol zápal extrahepatálnych žľčovodov sprevádzaný zvýšenými hodnotami neutrofilov v periférnej krvi. Zmiešanobunkový/neutrofilný zápal extrahepatálnych žľčovodov sa pri vyšších dávkach rozšíril na pankreas a/alebo dvanástnik. Gastrointestinálna toxicita bola pozorovaná u oboch druhov a bola charakterizovaná poklesom telesnej hmotnosti, zníženým príjmom potravy, vracaním (u opíc), hnačkou a pri vysokých dávkach histopatologickými léziami vrátane erózie, zápalu slizníc a penových makrofágov v dutinách dvanástnika a v podslizničnom väzive. U oboch druhov bola tiež zasiahnutá pečeň, pri expozícii približne zodpovedajúcej v klinickom skúšaní pri odporúčanej dávke u ľudí a u niekoľkých zvierat to zahŕňalo aj minimálne zvýšenie pečeňových transamináz a vakuoláciu intrahepatálneho žľčovodového epitelu. Alveolárne penové makrofágy boli pozorované (potvrdená fosfolipidóza) v pľúcach u potkanov, ale nie u opíc a v lymfatických uzlinách potkanov a opíc sa vyskytovali agregáty makrofágov. Účinky na cieľové orgány ukázali čiastočné až úplné vyzdravenie.

Účinok na štítnu žľazu sa pozoroval u potkanov (mierne zvýšenie koncentrácií hormónu stimulujúceho štítnu žľazu a trijódtyronínu/tyroxínu T3/T4 bez korelácie s mikroskopickým nálezom) a aj u opíc (spotrebovanie koloidu u samcov v 4-týždňovom skúšaní a pri jednej opici sa zaznamenala v 13-týždňovom skúšaní pri vysokej dávke difúzna folikulárna bunková hyperplázia a zvýšenie hormónu stimulujúceho štítnu žľazu). Keďže tieto predklinické nálezy sú mierne, premenlivé a neúplné, vzťah medzi ceritinibom a zmenami štítnej žľazy u zvierat je nejasný.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

mikrokryštalická celulóza
nízko substituovaná hydroxypropylcelulóza
povidón
sodná soľ kroskarmelózy
stearát horečnatý
koloidný oxid kremičitý

Filmový obal

hypromelóza
oxid titaničitý (E171)
makrogol
mastenec
hlinitý lak indigokarmínu (E132)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

PVC/PCTFE (polyvinylchlorid/polychlórtrifluóretylén) – hliníkové blistre obsahujúce 21 filmom obalených tabliet.

Balenie obsahujúce 84 filmom obalených tabliet (4 blistre v balení).

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/15/999/004

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 6. mája 2015

Dátum posledného predĺženia registrácie: 16. február 2022

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcov zodpovedných za uvoľnenie šarže

150 mg tvrdé kapsuly

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Norimberg
Nemecko

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

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Norimberg
Nemecko

150 mg filmom obalené tablety

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovškova ulica 57
1000 Ljubljana
Slovinsko

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Norimberg
Nemecko

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Norimberg
Nemecko

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUĽA JEDNOTLIVÉHO BALENIA OBSAHUJÚCA 40 ALEBO 90 TVRDÝCH KAPSÚL

1. NÁZOV LIEKU

Zykadia 150 mg tvrdé kapsuly
ceritinib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tvrdá kapsula obsahuje 150 mg ceritinibu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Tvrdá kapsula

40 tvrdých kapsúl

90 tvrdých kapsúl

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na perorálne použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DEŤÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu deťí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Zykadia 150 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

**VONKAJŠÍ OBAL BALENIA (VRÁTANE BLUE BOXU) OBSAHUJÚCEHO
150 (3 BALENIA PO 50) TVRDÝCH KAPSÚL**

1. NÁZOV LIEKU

Zykadia 150 mg tvrdé kapsuly
ceritinib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tvrdá kapsula obsahuje 150 mg ceritinibu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Tvrdá kapsula

150 (3 balenia po 50) tvrdých kapsúl.

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na perorálne použitie

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU
A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/15/999/001

150 (3 balenia po 50) tvrdých kapsúl (PVC/PCTFE/alu)

EU/1/15/999/006

150 (3 balenia po 50) tvrdých kapsúl (PVC/PE/PVDC/alu)

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Zykadia 150 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VNÚTORNÁ ŠKATUĽA BALENIA (BEZ BLUE BOXU) OBSAHUJÚCA 50 TVRDÝCH KAPSÚL

1. NÁZOV LIEKU

Zykadia 150 mg tvrdé kapsuly
ceritinib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tvrdá kapsula obsahuje 150 mg ceritinibu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Tvrdá kapsula

50 tvrdých kapsúl. Nesmie sa predávať samostatne.

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na perorálne použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/15/999/001

150 (3 balenia po 50) tvrdých kapsúl (PVC/PCTFE/alu)

EU/1/15/999/006

150 (3 balenia po 50) tvrdých kapsúl (PVC/PE/PVDC/alu)

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Zykadia 150 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTRE

1. NÁZOV LIEKU

Zykadia 150 mg tvrdé kapsuly
ceritinib

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Novartis Europharm Limited

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**ŠKATUĽA****1. NÁZOV LIEKU**

Zykadia 150 mg filmom obalené tablety
ceritinib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tableta obsahuje 150 mg ceritinibu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

Filmom obalená tableta

84 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na perorálne použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/15/999/004

84 filmom obalených tabliet

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Zykadia 150 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTRE

1. NÁZOV LIEKU

Zykadia 150 mg tablety
ceritinib

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Novartis Europharm Limited

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Zykadia 150 mg tvrdé kapsuly ceritinib

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Zykadia a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Zykadiu
3. Ako užívať Zykadiu
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Zykadiu
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Zykadia a na čo sa používa

Čo je Zykadia

Zykadia je liek proti rakovine, ktorý obsahuje liečivo ceritinib. Používa sa na liečbu dospelých pacientov s pokročilým štádiom istého druhu rakoviny, ktorá sa volá nemalobunkový karcinóm pľúc. Zykadia sa podáva iba pacientom, ktorých ochorenie je zapríčinené poruchou v géne označovanom ALK (anaplastická lymfómová kináza).

Ako Zykadia účinkuje

U pacientov s poruchou ALK sa vytvára nesprávny proteín, ktorý podporuje rast rakovinových buniek. Zykadia blokuje účinok tohto nesprávneho proteínu a tým spomaľuje rast a šírenie (NSCLC).

Ak sa chcete opýtať, ako Zykadia účinkuje alebo prečo vám bol tento liek predpísaný, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Zykadiu

Neužívajte Zykadiu

- ak ste alergický na ceritinib alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať Zykadiu, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika:

- ak máte ťažkosti s pečeňou.
- ak máte ťažkosti s pľúcami alebo s dýchaním.
- ak máte ťažkosti so srdcom, vrátane zníženého srdcového tepu alebo ak výsledky na elektrokardiograme (EKG) preukázali, že máte odchýlku v elektrickej aktivite srdca známou ako „predĺžený QT interval“.
- ak máte cukrovku (vysokú hladinu cukru v krvi).
- ak máte ťažkosti s pankreasom.
- ak práve užívate steroidy.

Okamžite informujte svojho lekára alebo lekárnika, ak sa u vás v priebehu liečby Zykadiou objavia ktorékoľvek z nasledujúcich prejavov alebo príznakov:

- únava, svrbenie kože, zožltnutie kože alebo bielok očí, nauzea (nevoľnosť) alebo vracanie, zníženie chuti do jedla, bolesť na pravej strane brucha, tmavý alebo hnedý moč, krvácanie alebo tvorba podliatin častejšie ako obvykle. Môžu to byť prejavy alebo príznaky ochorenia pečene.
- nový alebo zhoršujúci sa kašeľ s vykašľávaním hlienov alebo bez hlienu, horúčka, bolesť na hrudi, ťažkosti s dýchaním alebo dýchavičnosť. Môžu to byť príznaky ochorenia pľúc.
- bolesť alebo nepríjemné pocity v hrudi, zmeny srdcového tepu (rýchly alebo pomalý), točenie hlavy, mdloby, závraty, modré zafarbenie pier, dýchavičnosť, opuch dolných končatín alebo kože. Môžu to byť prejavy alebo príznaky ochorenia srdca.
- silná hnačka, nevoľnosť alebo vracanie. Sú to príznaky tráviacich ťažkostí.
- nadmerný pocit smädu alebo častejšie močenie. Môžu to byť príznaky vysokej hladiny cukru v krvi.

Možno bude váš lekár musieť upraviť alebo ukončiť liečbu Zykadiou, dočasne alebo nastálo.

Vyšetrenie krvi v priebehu liečby Zykadiou

Váš lekár musí urobiť krvné vyšetrenie pred začiatkom liečby, každé 2 týždne počas prvých troch mesiacov liečby a potom raz za mesiac. Účelom týchto testov je kontrola funkcie vašej pečene. Váš lekár musí tiež pred začiatkom liečby Zykadiou a potom pravidelne počas liečby urobiť krvné testy, aby skontroloval funkciu vášho pankreasu a hladinu cukru vo vašej krvi.

Deti a dospievajúci

Užívanie Zykadie u detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov sa neodporúča.

Iné lieky a Zykadia

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, vrátane liekov bez lekárskeho predpisu ako sú vitamíny alebo bylinné prípravky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi, pretože sa môžu so Zykadiou vzájomne ovplyvňovať. Je mimoriadne dôležité, aby ste spomenuli všetky tieto lieky.

Lieky, ktoré môžu zvyšovať riziko vedľajších účinkov Zykadie:

- lieky, ktoré sa používajú na liečbu AIDS/HIV (napr. ritonavir, sachinavir).
- lieky, ktoré sa používajú na liečbu infekcií. Patria sem lieky, ktoré liečia plesňové infekcie (antimykotiká, ako napr. ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol, posakonazol) a lieky, ktoré liečia určité typy bakteriálnych infekcií (antibiotiká, ako napr. telitromycín).

Tieto lieky môžu znižovať účinnosť Zykadie:

- ľubovník bodkovaný, bylinný liek používaný na liečbu depresie.
- lieky používané na zastavenie kŕčov alebo záchvatov (antiepileptiká, ako napr. fenytoín, karbamazepín alebo fenobarbital).
- lieky používané na liečbu tuberkulózy (napr. rifampicín, rifabutin).

Zykadia môže zvyšovať nežiaduce účinky súvisiace s týmito liekmi:

- lieky používané na liečbu nepravidelného srdcového tepu alebo iné ochorenia srdca (napr. amiodarón, disopyramid, prokainamid, chinidín, sotalol, dofetilid, ibutilid a digoxín).
- lieky používané na liečbu žalúdočných ťažkostí (napr. cisaprid).
- lieky používané na liečbu duševných ochorení (napr. haloperidol, droperidol, pimoqid).
- lieky používané na liečbu depresie (napr. nefazodon).
- midazolam, liek používaný na liečbu akútnych záchvatov alebo ako sedatívum pred operáciou alebo liečebnými procedúrami či počas nich.
- warfarín a dabigatran, lieky používané na prevenciu tvorby krvných zrazenín.
- diklofenak, liek používaný na liečbu bolesti a zápalu kĺbov.
- alfentanil a fentanyl, lieky používané na liečbu silnej bolesti.
- cyklosporín, sirolimus a takrolimus, lieky používané pri transplantácii orgánov na prevenciu odmietnutia transplantovaného orgánu

- dihydroergotamín a ergotamín, lieky používané na liečbu migrény.
- domperidon, liek používaný na liečbu nevoľnosti a vracania.
- moxifloxacín a klaritromycín, lieky používané na liečbu bakteriálnych infekcií.
- metadon, liek používaný na liečbu bolesti a na liečbu závislosti na opiátoch.
- chlorochín a halofantrín, lieky používané na liečbu malárie.
- topotekan, liek používaný na liečbu určitých druhov rakoviny.
- kolchicín, liek používaný na liečby dnavej artritídy.
- pravastatín a rosuvastatín, lieky používané na zníženie hladiny cholesterolu.
- sulfasalazín, liek používaný na liečbu zápalového ochorenia čriev a reumatoidnej artritídy.

Ak nemáte istotu, či váš liek patrí medzi vyššie uvedené lieky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.

Tieto lieky sa majú používať s opatrnosťou alebo sa počas vašej liečby Zykadiou možno budú musieť vysadiť. Ak niektorý z týchto liekov užívate, lekár vám možno bude musieť predpísať nejaký náhradný liek.

Ak už užívate Zykadiu a predpísali vám nový liek, ktorý ste ešte neužívali súčasne so Zykadiou, musíte to tiež povedať svojmu lekárovi.

Perorálna antikoncepcia

Ak užívate Zykadiu počas užívania perorálnych antikonceptív, tieto perorálne antikonceptíva môžu stratiť svoju účinnosť.

Zykadia a jedlo a nápoje

Počas liečby nesmiete konzumovať grepy ani piť grepový džús. Môže to spôsobiť zvýšenie množstva Zykadie vo vašej krvi na škodlivú úroveň.

Tehotenstvo a dojčenie

Počas liečby Zykadiou a 3 mesiace po jej ukončení musíte používať vysoko účinnú metódu ochrany proti počatiu. Prediskutujte s lekárom metódy antikoncepcie, ktoré pre vás môžu byť vhodné.

Zykadia sa neodporúča počas tehotenstva, pokiaľ možný prínos neprevýši možné riziko pre dieťa. Ak ste tehotná, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojim lekárom predtým, ako začnete užívať tento liek. Váš lekár s vami prediskutuje možné riziká užívania Zykadie počas tehotenstva.

Zykadia sa nemá užívať počas dojčenia. Spolu so svojim lekárom sa rozhodnete, či budete dojčiť alebo užívať Zykadiu. Oboje súčasne nemôžete.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Pri vedení vozidiel a obsluhu strojov a súčasnom užívaní Zykadie musíte byť obzvlášť opatrní, pretože sa u vás môžu objaviť poruchy videnia alebo únava.

Zykadia obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v kapsule, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako užívať Zykadiu

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára.

Koľko je potrebné užívať

Odporúčaná dávka je 450 mg (tri kapsuly) užitých jedenkrát denne s jedlom, váš lekár však môže toto odporúčanie v prípade potreby pozmeniť. Lekár vám presne povie, aké množstvo kapsúl máte užívať. Nemeňte dávkovanie bez toho aby ste sa poradili s lekárom.

- Užívajte Zykadiu jedenkrát denne s jedlom (napr. ľahké občerstvenie alebo sýte jedlo), každý deň približne v rovnakom čase. Ak nie ste schopný užiť Zykadiu spolu s jedlom, povedzte to svojmu lekárovi.
- Prehltajte kapsuly celé a zapite vodou. Kapsuly nehryzte ani nedrhte.
- Ak po užití kapsúl Zykadie budete vracať, neužívajte už ďalšie kapsule až kým nebude čas na najbližšiu plánovanú dávku.

Ako dlho užívať Zykadiu

- Pokračujte v užívaní Zykadie tak dlho, ako vám povie lekár.
- Toto je dlhodobá liečba, ktorá môže trvať niekoľko mesiacov. Lekár bude sledovať váš zdravotný stav, aby videl či má liečba požadovaný účinok.

Ak sa chcete opýtať na dĺžku užívania Zykadie, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.

Ak užijete viac Zykadie, ako máte

Ak náhodou užijete príliš veľa kapsúl, alebo ak niekto iný náhodou užije váš liek, okamžite sa poraďte s lekárom alebo navštívte nemocnicu. Možno bude potrebné lekárske ošetrenie.

Ak zabudnete užiť Zykadiu

Čo robiť, ak zabudnete užiť dávku, závisí od toho, koľko času ostáva do ďalšej dávky.

- Ak ostáva do užitia ďalšej dávky 12 alebo viac hodín, užite vynechané kapsuly ihneď, ako si spomeniete. Potom užite ďalšie kapsuly vo zvyčajnom čase.
- Ak ostáva do užitia ďalšej dávky menej ako 12 hodín, vynechajte vymieškané kapsuly. Potom užite ďalšie kapsuly vo zvyčajnom čase.

Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

Ak prestanete užívať Zykadiu

Neprestaňte užívať tento liek skôr, ako sa poradíte so svojim lekárom.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

PRESTAŇTE užívať Zykadiu a okamžite vyhľadajte lekársku pomoc, ak sa u vás vyskytnú ktorékoľvek z nasledujúcich príznakov, ktoré môžu byť prejavmi alergických reakcií:

- ťažkosti s dýchaním alebo prehltnutím
- opuch tváre, pier, jazyka alebo hrdla
- silné svrbenie kože, s červenou vyrážkou alebo hrčkami

Niektoré vedľajšie účinky môžu byť závažné

Ak sa u vás vyskytnú ktorékoľvek z týchto vedľajších účinkov, okamžite to povedzte svojmu lekárovi alebo lekárnikovi:

- bolesť alebo nepríjemné pocity v hrudi, zmeny srdcového tepu (rýchly alebo pomalý), točenie hlavy, mdloby, závrat, modré zafarbenie pier, dýchavičnosť, opuch dolných končatín alebo kože (možné prejavy alebo príznaky ochorenia srdca)
- nový alebo zhoršujúci sa kašeľ s vykašľávaním hlienov alebo bez hlienu, horúčka, bolesť na hrudi, ťažkosti s dýchaním alebo dýchavičnosť (možné prejavy ochorenia pľúc)
- únava, svrbenie kože, zožltnutie kože alebo očných bielok, nauzea (nevoľnosť) alebo vracanie, zníženie chuti do jedla, bolesť na pravej strane brucha (žalúdka), tmavý alebo hnedý moč, krvácanie alebo tvorba podliatin častejšie ako obvykle (možné prejavy alebo príznaky ochorenia pečene)
- silná hnačka, nevoľnosť alebo vracanie
- nadmerný pocit smädu, zvýšená potreba močiť (príznaky vysokej hladiny glukózy v krvi)
- silná bolesť v hornej časti brucha (príznak zápalu pankreasu, označovaný ako pankreatitída)

Iné možné vedľajšie účinky

Iné vedľajšie účinky sú uvedené nižšie. Ak sa tieto vedľajšie účinky stanú závažnejšími, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Veľmi časté (môžu sa vyskytnúť u viac ako 1 z 10 osôb):

- únava (nevoľnosť a slabosť)
- abnormálne výsledky krvných testov na kontrolu funkcie pečene (vysoká hladina enzýmov, ktoré sa volajú alanínaminotransferáza a/alebo aspartátaminotransferáza a/alebo gamaglutamyltransferáza a/alebo alkalická fosfatáza v krvi, vysoká hladina bilirubínu)
- bolesť brucha
- znížená chuť do jedla
- pokles telesnej hmotnosti
- zápcha
- vyrážka
- abnormálne výsledky krvných testov na kontrolu funkcie obličiek (vysoká hladina kreatinínu)
- pálenie záhy (možný prejav ochorenia tráviaceho traktu)
- zníženie počtu červených krviniek, známe ako anémia

Časté (môžu sa vyskytnúť až u 1 z 10 osôb):

- problémy s videním
- nízka hladina fosfátu v krvi (zistuje sa pri krvných testoch)
- vysoké hladiny enzýmov lipázy a/alebo amylázy v krvi (zistuje sa pri krvných testoch)
- významný pokles tvorby moču (možný prejav ochorenia obličiek)

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Zykadiu

- Tento liek uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.
- Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli a blistri po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.
- Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.
- Nepoužívajte tento liek, ak spozorujete nejaké poškodenie obalu alebo ak sa objavia nejaké známky svojoľnej manipulácie.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Zykadia obsahuje

- Liečivo Zykadie je ceritinib. Každá tvrdá kapsula obsahuje 150 mg ceritinibu.
- Ďalšie zložky sú:
 - Obsah kapsuly: koloidný oxid kremičitý, nízko substituovaná hydroxypropylcelulóza, sodná soľ karboxymetylskrobu (typ A) (pozri časť 2 „Zykadia obsahuje sodík“), stearan horečnatý a mikrokryštalická celulóza.
 - Obal kapsuly: želatína, indigotín (E132) a oxid titaničitý (E171).
 - Tlačiarenská farba: šelaková glazúra (bielená, odparažinovaná) 45%, čierny oxid železitý (E172), propylénglykol a hydroxid amónny 28%.

Ako vyzerá Zykadia a obsah balenia

Zykadia tvrdé kapsuly majú biele nepriehľadné telo a modré nepriehľadné viečko, majú približnú dĺžku 23,3 mm, s nápisom „LDK 150MG“ na viečku a „NVR“ na tele. Obsahujú biely až takmer biely prášok.

Kapsuly sa dodávajú v blistroch a sú na trhu dostupné v baleniach obsahujúcich 40, 90 alebo 150 (3 balenia po 50) kapsúl. Vo vašej krajine nemusia byť na trh uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

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

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

Novartis Pharma GmbH
RoonstraÙe 25
D-90429 Norimberg
Nemecko

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Norimberg
Nemecko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Nederland

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

Eesti

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Ελλάδα

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

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>

Písomná informácia pre používateľa

Zykadia 150 mg filmom obalené tablety ceritinib

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Zykadia a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Zykadiu
3. Ako užívať Zykadiu
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Zykadiu
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Zykadia a na čo sa používa

Čo je Zykadia

Zykadia je liek proti rakovine, ktorý obsahuje liečivo ceritinib. Používa sa na liečbu dospelých pacientov s pokročilým štádiom istého druhu rakoviny, ktorá sa volá nemalobunkový karcinóm pľúc. Zykadia sa podáva iba pacientom, ktorých ochorenie je zapríčinené poruchou v géne označovanom ALK (anaplastická lymfómová kináza).

Ako Zykadia účinkuje

U pacientov s poruchou ALK sa vytvára nesprávny proteín, ktorý podporuje rast rakovinových buniek. Zykadia blokuje účinok tohto nesprávneho proteínu a tým spomaľuje rast a šírenie (NSCLC).

Ak sa chcete opýtať, ako Zykadia účinkuje alebo prečo vám bol tento liek predpísaný, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Zykadiu

Neužívajte Zykadiu

- ak ste alergický na ceritinib alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať Zykadiu, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika:

- ak máte ťažkosti s pečeňou.
- ak máte ťažkosti s pľúcami alebo s dýchaním.
- ak máte ťažkosti so srdcom, vrátane zníženého srdcového tepu alebo ak výsledky na elektrokardiograme (EKG) preukázali, že máte odchýlku v elektrickej aktivite srdca známu ako „predĺžený QT interval“.
- ak máte cukrovku (vysokú hladinu cukru v krvi).
- ak máte ťažkosti s pankreasom.
- ak práve užívate steroidy.

Okamžite informujte svojho lekára alebo lekárnika, ak sa u vás v priebehu liečby Zykadiou objavia ktorékoľvek z nasledujúcich prejavov alebo príznakov:

- únava, svrbenie kože, zožltnutie kože alebo bielok očí, nauzea (nevoľnosť) alebo vracanie, zníženie chuti do jedla, bolesť na pravej strane brucha, tmavý alebo hnedý moč, krvácanie alebo tvorba podliatin častejšie ako obvykle. Môžu to byť prejavy alebo príznaky ochorenia pečene.
- nový alebo zhoršujúci sa kašeľ s vykašľávaním hlienov alebo bez hlienu, horúčka, bolesť na hrudi, ťažkosti s dýchaním alebo dýchavičnosť. Môžu to byť príznaky ochorenia pľúc.
- bolesť alebo nepríjemné pocity v hrudi, zmeny srdcového tepu (rýchly alebo pomalý), točenie hlavy, mdloby, závraty, modré zafarbenie pier, dýchavičnosť, opuch dolných končatín alebo kože. Môžu to byť prejavy alebo príznaky ochorenia srdca.
- silná hnačka, nevoľnosť alebo vracanie. Sú to príznaky tráviacich ťažkostí.
- nadmerný pocit smädu alebo častejšie močenie. Môžu to byť príznaky vysokej hladiny cukru v krvi.

Možno bude váš lekár musieť upraviť alebo ukončiť liečbu Zykadiou, dočasne alebo nastálo.

Vyšetrenie krvi v priebehu liečby Zykadiou

Váš lekár musí urobiť krvné vyšetrenie pred začiatkom liečby, každé 2 týždne počas prvých troch mesiacov liečby a potom raz za mesiac. Účelom týchto testov je kontrola funkcie vašej pečene. Váš lekár musí tiež pred začiatkom liečby Zykadiou a potom pravidelne počas liečby urobiť krvné testy, aby skontroloval funkciu vášho pankreasu a hladinu cukru vo vašej krvi.

Deti a dospievajúci

Užívanie Zykadie u detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov sa neodporúča.

Iné lieky a Zykadia

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, vrátane liekov bez lekárskeho predpisu ako sú vitamíny alebo bylinné prípravky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi, pretože sa môžu so Zykadiou vzájomne ovplyvňovať. Je mimoriadne dôležité, aby ste spomenuli všetky tieto lieky.

Lieky, ktoré môžu zvyšovať riziko vedľajších účinkov Zykadie:

- lieky, ktoré sa používajú na liečbu AIDS/HIV (napr. ritonavir, sachinavir).
- lieky, ktoré sa používajú na liečbu infekcií. Patria sem lieky, ktoré liečia plesňové infekcie (antimykotiká, ako napr. ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol, posakonazol) a lieky, ktoré liečia určité typy bakteriálnych infekcií (antibiotiká, ako napr. telitromycín).

Tieto lieky môžu znižovať účinnosť Zykadie:

- ľubovník bodkovaný, bylinný liek používaný na liečbu depresie.
- lieky používané na zastavenie kŕčov alebo záchvatov (antiepileptiká, ako napr. fenytoín, karbamazepín alebo fenobarbital).
- lieky používané na liečbu tuberkulózy (napr. rifampicín, rifabutin).

Zykadia môže zvyšovať nežiaduce účinky súvisiace s týmito liekmi:

- lieky používané na liečbu nepravidelného srdcového tepu alebo iné ochorenia srdca (napr. amiodarón, disopyramid, prokainamid, chinidín, sotalol, dofetilid, ibutilid a digoxín).
- lieky používané na liečbu žalúdočných ťažkostí (napr. cisaprid).
- lieky používané na liečbu duševných ochorení (napr. haloperidol, droperidol, pimoqid).
- lieky používané na liečbu depresie (napr. nefazodon).
- midazolam, liek používaný na liečbu akútnych záchvatov alebo ako sedatívum pred operáciou alebo liečebnými procedúrami či počas nich.
- warfarín a dabigatran, lieky používané na prevenciu tvorby krvných zrazenín.
- diklofenak, liek používaný na liečbu bolesti a zápalu kĺbov.
- alfentanil a fentanyl, lieky používané na liečbu silnej bolesti.
- cyklosporín, sirolimus a takrolimus, lieky používané pri transplantácii orgánov na prevenciu odmietnutia transplantovaného orgánu

- dihydroergotamín a ergotamín, lieky používané na liečbu migrény.
- domperidon, liek používaný na liečbu nevoľnosti a vracania.
- moxifloxacín a klaritromycín, lieky používané na liečbu bakteriálnych infekcií.
- metadon, liek používaný na liečbu bolesti a na liečbu závislosti na opiátoch.
- chlorochín a halofantrín, lieky používané na liečbu malárie.
- topotekan, liek používaný na liečbu určitých druhov rakoviny.
- kolchicín, liek používaný na liečby dnavej artritídy.
- pravastatín a rosuvastatín, lieky používané na zníženie hladiny cholesterolu.
- sulfasalazín, liek používaný na liečbu zápalového ochorenia čriev a reumatoidnej artritídy.

Ak nemáte istotu, či váš liek patrí medzi vyššie uvedené lieky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.

Tieto lieky sa majú používať s opatrnosťou alebo sa počas vašej liečby Zykadiou možno budú musieť vysadiť. Ak niektorý z týchto liekov užívate, lekár vám možno bude musieť predpísať nejaký náhradný liek.

Ak už užívate Zykadiu a predpísali vám nový liek, ktorý ste ešte neužívali súčasne so Zykadiou, musíte to tiež povedať svojmu lekárovi.

Perorálna antikoncepcia

Ak užívate Zykadiu počas užívania perorálnych antikonceptív, tieto perorálne antikonceptíva môžu stratiť svoju účinnosť.

Zykadia a jedlo a nápoje

Počas liečby nesmiete konzumovať grepy ani piť grepový džús. Môže to spôsobiť zvýšenie množstva Zykadie vo vašej krvi na škodlivú úroveň.

Tehotenstvo a dojčenie

Počas liečby Zykadiou a 3 mesiace po jej ukončení musíte používať vysoko účinnú metódu ochrany proti počatiu. Prediskutujte s lekárom metódy antikoncepcie, ktoré pre vás môžu byť vhodné.

Zykadia sa neodporúča počas tehotenstva, pokiaľ možný prínos neprevýši možné riziko pre dieťa. Ak ste tehotná, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojim lekárom predtým, ako začnete užívať tento liek. Váš lekár s vami prediskutuje možné riziká užívania Zykadie počas tehotenstva.

Zykadia sa nemá užívať počas dojčenia. Spolu so svojim lekárom sa rozhodnete, či budete dojčiť alebo užívať Zykadiu. Oboje súčasne nemôžete.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Pri vedení vozidiel a obsluhu strojov a súčasnóm užívaní Zykadie musíte byť obzvlášť opatrní, pretože sa u vás môžu objaviť poruchy videnia alebo únava.

Zykadia obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako užívať Zykadiu

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára.

Koľko je potrebné užívať

Odporúčaná dávka je 450 mg (tri tablety) užitých jedenkrát denne s jedlom, váš lekár však môže toto odporúčanie v prípade potreby pozmeniť. Lekár vám presne povie, aké množstvo tabliet máte užívať. Nemeňte dávkovanie bez toho aby ste sa poradili s lekárom.

- Užívajte Zykadiu jedenkrát denne s jedlom (napr. ľahké občerstvenie alebo sýte jedlo), každý deň približne v rovnakom čase. Ak nie ste schopný užiť Zykadiu spolu s jedlom, povedzte to svojmu lekárovi.
- Prehltnite tablety celé a zapite vodou. Tablety nehryzte ani nedrvte.
- Ak po užití tabliet Zykadie budete vracať, neužívajte už ďalšie tablety až kým nebude čas na najbližšiu plánovanú dávku.

Ako dlho užívať Zykadiu

- Pokračujte v užívaní Zykadie tak dlho, ako vám povie lekár.
- Toto je dlhodobá liečba, ktorá môže trvať niekoľko mesiacov. Lekár bude sledovať váš zdravotný stav, aby videl či má liečba požadovaný účinok.

Ak sa chcete opýtať na dĺžku užívania Zykadie, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.

Ak užijete viac Zykadie, ako máte

Ak náhodou užijete príliš veľa tabliet, alebo ak niekto iný náhodou užije váš liek, okamžite sa poraďte s lekárom alebo navštívte nemocnicu. Možno bude potrebné lekárske ošetrenie.

Ak zabudnete užiť Zykadiu

Čo robiť, ak zabudnete užiť dávku, závisí od toho, koľko času ostáva do ďalšej dávky.

- Ak ostáva do užitia ďalšej dávky 12 alebo viac hodín, užite vynechané tablety ihneď, ako si spomeniete. Potom užite ďalšie tablety vo zvyčajnom čase.
- Ak ostáva do užitia ďalšej dávky menej ako 12 hodín, vynechajte vymiešané tablety. Potom užite ďalšie tablety vo zvyčajnom čase.

Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

Ak prestanete užívať Zykadiu

Neprestaňte užívať tento liek skôr, ako sa poradíte so svojim lekárom.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

PRESTAŇTE užívať Zykadiu a okamžite vyhľadajte lekársku pomoc, ak sa u vás vyskytnú ktorékoľvek z nasledujúcich príznakov, ktoré môžu byť prejavmi alergických reakcií:

- ťažkosti s dýchaním alebo prehltnutím
- opuch tváre, pier, jazyka alebo hrdla
- silné svrbenie kože, s červenou vyrážkou alebo hrčkami

Niektoré vedľajšie účinky môžu byť závažné

Ak sa u vás vyskytnú ktorékoľvek z týchto vedľajších účinkov, okamžite to povedzte svojmu lekárovi alebo lekárnikovi:

- bolesť alebo nepríjemné pocity v hrudi, zmeny srdcového tepu (rýchly alebo pomalý), točenie hlavy, mdloby, závrat, modré zafarbenie pier, dýchavičnosť, opuch dolných končatín alebo kože (možné prejavy alebo príznaky ochorenia srdca)
- nový alebo zhoršujúci sa kašeľ s vykašľávaním hlienov alebo bez hlienu, horúčka, bolesť na hrudi, ťažkosti s dýchaním alebo dýchavičnosť (možné prejavy ochorenia pľúc)
- únava, svrbenie kože, zožltnutie kože alebo očných bielok, nauzea (nevoľnosť) alebo vracanie, zníženie chuti do jedla, bolesť na pravej strane brucha (žalúdku), tmavý alebo hnedý moč, krvácanie alebo tvorba podliatin častejšie ako obvykle (možné prejavy alebo príznaky ochorenia pečene)
- silná hnačka, nevoľnosť alebo vracanie
- nadmerný pocit smädu, zvýšená potreba močiť (príznaky vysokej hladiny glukózy v krvi)
- silná bolesť v hornej časti brucha (príznak zápalu pankreasu, označovaný ako pankreatitída)

Iné možné vedľajšie účinky

Iné vedľajšie účinky sú uvedené nižšie. Ak sa tieto vedľajšie účinky stanú závažnejšími, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Veľmi časté (môžu sa vyskytnúť u viac ako 1 z 10 osôb):

- únava (nevoľnosť a slabosť)
- abnormálne výsledky krvných testov na kontrolu funkcie pečene (vysoká hladina enzýmov, ktoré sa volajú alanínaminotransferáza a/alebo aspartátaminotransferáza a/alebo gamaglutamyltransferáza a/alebo alkalická fosfatáza v krvi, vysoká hladina bilirubínu)
- bolesť brucha
- znížená chuť do jedla
- pokles telesnej hmotnosti
- zápcha
- vyrážka
- abnormálne výsledky krvných testov na kontrolu funkcie obličiek (vysoká hladina kreatinínu)
- pálenie záhy (možný prejav ochorenia tráviaceho traktu)
- zníženie počtu červených krviniek, známe ako anémia

Časté (môžu sa vyskytnúť až u 1 z 10 osôb):

- problémy s videním
- nízka hladina fosfátu v krvi (zistuje sa pri krvných testoch)
- vysoké hladiny enzýmov lipázy a/alebo amylázy v krvi (zistuje sa pri krvných testoch)
- významný pokles tvorby moču (možný prejav ochorenia obličiek)

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Zykadiu

- Tento liek uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.
- Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli a blistri po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.
- Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.
- Nepoužívajte tento liek, ak spozorujete nejaké poškodenie obalu alebo ak sa objavia nejaké známky svojoľnej manipulácie.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Zykadia obsahuje

- Liečivo Zykadie je ceritinib. Každá filmom obalená tableta obsahuje 150 mg ceritinibu.
- Ďalšie zložky sú:
 - Jadro tablety: mikrokryštalická celulóza, nízko substituovaná hydroxypropylcelulóza, povidón, sodná soľ kroskarmelózy (pozri časť 2 „Zykadia obsahuje sodík“), stearan horečnatý, koloidný oxid kremičitýa.
 - Filmový obal: hypromelóza, oxid titaničitý (E171), makrogol, mastenec, hlinitý lak indigokarmínu (E132).

Ako vyzerá Zykadia a obsah balenia

Filmom obalené tablety (tablety) Zykadia sú svetlomodré, okrúhle (s približnou dĺžkou 9,1 mm), bikonvexné so zrezanými okrajmi, bez deliacej ryhy, s nápisom „NVR“ vyrazeným na jednej strane a „ZY1“ na druhej strane.

Tablety sa dodávajú v blistroch a sú na trhu dostupné v baleniach obsahujúcich 84 tabliet (4 blistre po 21 tabliet).

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovškova ulica 57
1000 Ljubljana
Slovinsko

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Norimberg
Nemecko

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Norimberg
Nemecko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Nederland

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

Eesti

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Ελλάδα

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

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>