

PRILOGA I

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Zykadia 150 mg trde kapsule

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena trda kapsula vsebuje 150 mg ceritiniba.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

trda kapsula

Kapsula velikosti 00 (dolžine približno 23,3 mm), ki ima neprozorno telo bele barve in neprozoren pokrovček modre barve, na pokrovčku je natisnjena oznaka "LDK 150MG", na telesu kapsule pa oznaka "NVR". Kapsula vsebuje bel do skoraj bel prašek.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Zykadia je kot monoterapija indicirano za prvo linijo zdravljenja odraslih bolnikov z anaplastična limfomska kinaza (ALK)-pozitivnim napredovalim nedrobnoceličnim pljučnim rakom (NDCPR).

Zdravilo Zykadia je kot monoterapija indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov z ALK-pozitivnim napredovalim nedrobnoceličnim pljučnim rakom (NDCPR), ki so se predhodno že zdravili s krizotinibom.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje s ceritinibom mora uvesti in nadzorovati zdravnik, ki ima izkušnje z uporabo zdravil proti raku.

Testiranje prisotnosti ALK

Za določanje bolnikov z ALK-pozitivnim nedrobnoceličnim pljučnim rakom je potrebna natančna in validirana testna metoda za določanje ALK (glejte poglavje 5.1).

Pred začetkom zdravljenja s ceritinibom je treba pri bolniku potrditi ALK-pozitiven status nedrobnoceličnega pljučnega raka. Ugotavljanje ALK-pozitivnega statusa je treba izvajati v laboratorijih z dokazano strokovno usposobljenostjo za uporabo specifične tehnologije.

Odmerjanje

Priporočeni odmerek ceritiniba je 450 mg peroralno enkrat na dan skupaj s hrano, in sicer vsak dan ob istem času.

Najvišji priporočeni odmerek skupaj s hrano je 450 mg peroralno enkrat na dan. Z zdravljenjem je treba nadaljevati tako dolgo, dokler je pri bolniku mogoče opaziti klinične koristi.

Če bolnik pozabi vzeti odmerek, naj to nadomesti tako, da ga vzame kasneje, razen v primeru, da je do naslednjega odmerka manj kot 12 ur.

Če med zdravljenjem pride do bruhanja, naj bolnik ne vzame dodatnega odmerka, ampak naj nadaljuje z naslednjim odmerkom po razporedu.

Bolnikom, ki ne prenašajo odmerka 150 mg na dan skupaj s hrano, je treba ceritinib ukiniti.

Prilagajanje odmerka zaradi neželenih učinkov

Glede na varnost zdravljenja in prenašanje zdravila pri posameznem bolniku, je v nekaterih primerih treba začasno prekiniti in/ali znižati odmerek ceritiniba. Če je treba odmerek znižati zaradi neželenega učinka zdravila, ki ni naveden v preglednici 1, naj zniževanje poteka v stopnjah po 150 mg na dan. Razmisliti je treba o možnosti zgodnjega odkrivanja in obvladovanja neželenih učinkov z običajnimi ukrepi podpornega zdravljenja.

Pri bolnikih, ki so prejeli ceritinib v odmerku 450 mg skupaj s hrano, je pri 24,1 % prišlo do neželenega dogodka, zaradi katerega je bolnik potreboval najmanj eno znižanje odmerka, pri 55,6 % bolnikov pa je prišlo do neželenega dogodka, zaradi katerega je bolnik potreboval najmanj eno začasno prekinitev odmerjanja. Mediana časa do prvega znižanja odmerka iz katerega koli vzroka je bila 9,7 tedna.

V preglednici 1 so navedena priporočila za začasno prekinitev zdravljenja, znižanje odmerka ali dokončno ukinitve zdravljenja s ceritinibom v okviru obvladovanja izbranih neželenih učinkov.

Preglednica 1 Prilagajanje odmerjanja ceritiniba in priporočila za obvladovanje neželenih učinkov

Kriteriji	Odmerjanje ceritiniba
hudi ali nevzdržni navzea, bruhanje ali diareja kljub optimalnemu antiemetičnemu oziroma antidiaroičnemu zdravljenju	Prekinite odmerjanje ceritiniba do izboljšanja, nato zdravljenje nadaljujte z odmerkom, ki je za 150 mg nižji od predhodnega.
zvišanje vrednosti alanin-aminotransferaze (ALT) ali aspartat-aminotransferaze (AST) na >5-kratnik zgornje meje normalnih vrednosti (ZMN), če je sočasno vrednost celokupnega bilirubina $\leq$ 2-kratniku ZMN	Prekinite odmerjanje ceritiniba, dokler se vrednosti ALT oziroma AST ne vrnejo na izhodiščno raven oziroma na vrednost $\leq$ 3-kratniku ZMN, nato zdravljenje nadaljujte z odmerkom, ki je za 150 mg nižji od predhodnega.
zvišanje vrednosti ALT ali AST na >3-kratnik ZMN, če je vrednost celokupnega bilirubina >2-kratnik ZMN (ne gre pa zaolestazo ali hemolizo)	Dokončno ukinite zdravljenje s ceritinibom.
intersticijska pljučna bolezen (IPB) / pnevmonitis katerekoli stopnje zaradi zdravljenja	Dokončno ukinite zdravljenje s ceritinibom.

trajanje intervala QT s korekcijo glede na srčno frekvenco (QTc) >500 ms na najmanj dveh ločenih elektrokardiogramih (EKG posnetkih)	Prekinite odmerjanje ceritiniba, dokler se interval QTc ne vrne na izhodiščno raven ali na vrednost ≤ 480 ms, preverite in po potrebi korigirajte vrednosti elektrolitov v krvi, nato zdravljenje nadaljujte z odmerkom, ki je za 150 mg nižji od predhodnega.
trajanje intervala QTc >500 ms ali podaljšanje intervala QTc za >60 ms od izhodiščne vrednosti in prisotnost <i>torsade de pointes</i> ali polimorfne ventrikularne tahikardije ali znakov/simptomov resne aritmije	Dokončno ukinite zdravljenje s ceritinibom.
bradikardija ^a (simptomatska, lahko huda in zdravstveno pomembna, potrebni so zdravstveni ukrepi)	Prekinite odmerjanje ceritiniba, dokler simptomi bradikardije ne izzvenijo (do stopnje ≤ 1) ali do zvišanja srčne frekvence na 60 utripov na minuto ali več. Preverite jemanje sočasnih zdravil, ki lahko povzročajo bradikardijo, in antihipertenzivnih zdravil. Če ugotovite, da katero od sočasno uporabljenih zdravil prispeva k razvoju bradikardije in ga bolnik preneha jemati ali prilagodite odmerjanje tega zdravila, lahko, po prenehanju simptomov ali zvišanju srčne frekvence na 60 utripov na minuto ali več, spet uvedete ceritinib z enakim odmerkom kot prej. Če za nobeno od sočasno uporabljenih zdravil ni ugotovljeno, da prispeva k razvoju bradikardije, ali če bolnik ne preneha jemati oziroma ne prilagodi odmerjanja zdravil, ki prispevajo k razvoju bradikardije, lahko, po prenehanju simptomov oziroma zvišanju srčne frekvence na 60 utripov na minuto ali več, spet uvedete ceritinib z odmerkom, ki je za 150 mg nižji od predhodnega.
bradikardija ^a (z življenjsko nevarnimi posledicami, potrebni so nujni ukrepi)	Če za nobeno od sočasno uporabljenih zdravil ni ugotovljeno, da prispeva k razvoju bradikardije, dokončno ukinite zdravljenje s ceritinibom. Če ugotovite, da katero od sočasno uporabljenih zdravil prispeva k razvoju bradikardije in ga bolnik preneha jemati ali prilagodi odmerjanje tega zdravila, lahko, po prenehanju simptomov oziroma zvišanju srčne frekvence na 60 utripov na minuto ali več, spet uvedete ceritinib z odmerkom, ki je za 150 mg nižji od predhodnega, bolnika pa pogosto nadzorujete ^b .

vztrajna hiperglikemija z vrednostmi glukoze, ki presegajo 250 mg/dl kljub optimalnemu zdravljenju za odpravljanje hiperglikemije	Prekinite odmerjanje ceritiniba do ustreznega zmanjšanja hiperglikemije, nato zdravljenje nadaljujte z odmerkom, ki je za 150 mg nižji od predhodnega. Če z optimalnimi zdravstvenimi ukrepi glikemije ni mogoče ustrezno urediti, dokončno ukinite zdravljenje s ceritinibom.
zvišanje vrednosti lipaze ali amilaze stopnje ≥ 3	Prekinite odmerjanje ceritiniba dokler se vrednosti lipaze oziroma amilaze ne znižajo do stopnje ≤ 1 , nato zdravljenje nadaljujte z odmerkom, ki je za 150 mg nižji od predhodnega.
^a srčna frekvenca manj kot 60 utripov na minuto ^b če se težave ponovijo, je treba zdravlilo dokončno ukiniti	

Močni zaviralci CYP3A

Izogibati se je treba sočasni uporabi močnih zaviralcev CYP3A (glejte poglavje 4.5). Če se sočasni uporabi močnih zaviralcev CYP3A ni mogoče izogniti, je treba odmerek ceritiniba znižati za približno eno tretjino (kar ni klinično preverjeno), tako da bo številčna vrednost zaokrožena na najbližji mnogokratnik odmerka 150 mg. Bolnike je treba skrbno spremljati glede varnosti.

Če je potrebno dolgotrajno sočasno zdravljenje z močnim zaviralcem CYP3A in bolnik znižan odmerek dobro prenaša, lahko, ob skrbnem spremljanju bolnika glede varnosti, odmerek znova zvišate in se tako izognete morebitnemu nezadostnemu zdravljenju.

Po ukinitvi močnega zaviralca CYP3A naj bolnik ponovno začne z jemanjem odmerka, ki ga je jemal pred uvedbo močnega zaviralca CYP3A.

Substrati CYP3A

Pri sočasni uporabi ceritiniba z drugimi zdravili je treba pregledati povzetek glavnih značilnosti drugega zdravila glede priporočil pri sočasni uporabi z zaviralci CYP3A4.

Sočasni uporabi ceritiniba s substrati, ki se presnavljajo predvsem s CYP3A, in s substrati CYP3A z ugotovljenim nizkim terapevtskim indeksom (kot so alfuzosin, amiodaron, cisaprid, ciklosporin, dihidroergotamin, ergotamin, fentanil, pimožid, kvetiapin, kinidin, lovastatin, simvastatin, sildenafil, midazolam, triazolam, takrolimus, alfentanil in sirolimus) se je treba izogibati in namesto njih, če je mogoče, uporabljati druge učinkovine, ki so manj občutljive na zaviranje CYP3A4. Če se sočasni uporabi ni mogoče izogniti, je treba razmisliti o znižanju odmerka sočasno uporabljanih zdravil, ki so substrati CYP3A z nizkim terapevtskim indeksom.

Posebne skupine bolnikov

Okvara ledvic

Pri bolnikih z okvaro ledvic niso opravili posebne farmakokinetične študije, vendar je po podatkih, ki so na voljo, izločanje ceritiniba skozi ledvice zanemarljivo. Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro ledvic zato prilagajanje odmerkov ni potrebno. Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic je potrebna previdnost, saj pri tej populaciji ni izkušenj z uporabo ceritiniba (glejte poglavje 5.2).

Okvara jeter

Po podatkih, ki so na voljo, se ceritinib izloča predvsem preko jeter. Posebna previdnost je potrebna pri zdravljenju bolnikov s hudo okvaro jeter. Odmerek je treba znižati za približno eno tretjino, zaokroženo na najbližji večkratnik odmerka 150 mg (glejte poglavji 4.4 in 5.2). Prilagajanje odmerkov ni potrebno pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro jeter.

Starejši bolniki (stari 65 let ali več)

Majhno število podatkov o varnosti in učinkovitosti ceritiniba pri bolnikih, ki so stari 65 let ali več, ne kaže, da bi bilo treba pri starejših bolnikih prilagajati odmerjanje zdravila (glejte poglavje 5.2). O uporabi pri bolnikih, ki so stari več kot 85 let, podatkov ni na voljo.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost ceritiniba pri otrocih in mladostnikih, starih do 18 let, nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Ceritinib je namenjen peroralni uporabi. Kapsule je treba vzeti peroralno enkrat na dan skupaj s hrano, in sicer vsak dan ob istem času. Za doseganje ustrezne izpostavljenosti zdravilu je pomembno, da se ceritinib zaužije skupaj s hrano. Hrano pri tem lahko predstavlja vse od lahkega do polnega obroka (glejte poglavje 5.2). Kapsule je treba pogoltniti cele, z vodo, ne sme se jih zgristi ali zdrobiti.

Za uporabo pri bolnikih, pri katerih se razvije sočasno obolenje in ne morejo jemati ceritiniba s hrano, prosimo glejte poglavje 4.5.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Hepatotoksičnost

Hepatotoksičnost se je pojavila pri 1,1 % bolnikov, ki so prejeli ceritinib v kliničnih študijah. Pri 25 % bolnikov so opazili zvišanje vrednosti alanin-aminotransferaze stopnje 3 ali 4. V večini primerov je bilo težave mogoče odpraviti z začasno prekinitvijo zdravljenja in/ali znižanjem odmerka. V nekaj primerih je bilo treba zdravljenje ukiniti.

Pri bolnikih je treba spremljati laboratorijske vrednosti jetrnih testov (vključno z vrednostmi ALT, AST in celokupnega bilirubina) pred začetkom zdravljenja, vsaka 2 tedna v prvih treh mesecih zdravljenja in nato enkrat mesečno. Bolnikom, pri katerih se vrednosti aminotransferaz zvišajo, je treba v skladu s kliničnimi indikacijami vrednosti jetrnih aminotransferaz in celokupnega bilirubina določati pogostejše (glejte poglavji 4.2 in 4.8). Pri zdravljenju bolnikov s hudo okvaro jeter je potrebna posebna previdnost in prilagoditev odmerka (glejte poglavje 4.2). Po podatkih, ki izhajajo iz maloštevilnih izkušenj pri teh bolnikih, je pri 2 od 10 bolnikov, ki so prejeli enkratni odmerek 750 mg ceritiniba na tešče, prišlo do poslabšanja osnovne bolezni (do hepatične encefalopatije) (glejte poglavja 4.2, 4.8 in 5.2). Na razvoj hepatične encefalopatije, ki so jo opazili, bi lahko poleg študijskega zdravljenja vplivali tudi drugi dejavniki, vendar ni mogoče povsem izključiti povezave med študijskim zdravilom in temi dogodki. Prilagajanje odmerkov ni potrebno pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro jeter (glejte poglavje 4.2).

Intersticijska pljučna bolezen/pnevmonitis

Pri bolnikih, ki so se zdravili s ceritinibom v kliničnih študijah, so opazili hude, življenjsko nevarne in smrtne primere IPB oziroma pnevmonitisa. V večini teh hudih oziroma življenje ogrožujočih primerov je po prekinitvi zdravljenja prišlo do izboljšanja ali ozdravitve.

Bolnike je treba opazovati glede pojavljanja pljučnih simptomov, ki bi lahko kazali na IPB oziroma pnevmonitis. Izključiti je treba druge možne vzroke za razvoj IPB oziroma pnevmonitisa in pri bolnikih z diagnozo z zdravilom povzročene IPB oziroma pnevmonitisa katere koli stopnje dokončno ukiniti ceritinib (glejte poglavji 4.2 in 4.8).

Podaljšanje intervala QT

Pri bolnikih, ki so v kliničnih študijah prejeli ceritinib, so opazili podaljšanje intervala QTc (glejte poglavji 4.8 in 5.2), kar lahko poveča tveganje za ventrikularne tahiaritmije (npr. *torsade de pointes*) ali nenadno smrt.

Pri bolnikih s prirojenim sindromom dolgega intervala QT se je treba uporabi ceritiniba izogibati. Pred začetkom zdravljenja je treba pretehtati koristi in potencialna tveganja zdravljenja s ceritinibom pri bolnikih, ki imajo že prisotno bradikardijo (s frekvenco manj kot 60 utripov na minuto), pri bolnikih, ki imajo podaljšanje intervala QTc v anamnezi ali so nagnjeni k podaljšanju intervala QTc, pri bolnikih, ki jemljejo antiaritmike ali druga zdravila, za katera je znano, da podaljšujejo interval QT, in pri bolnikih s pomembno že prisotno boleznijo srca ali neravnovesjem elektrolitov. Pri teh bolnikih so priporočeni redni pregledi, ki vključujejo snemanje EKG in določanje koncentracij elektrolitov (npr. kalija). V primeru bruhanja, diareje, dehidracije ali zmanjšane ledvične funkcije je treba koncentracije elektrolitov korigirati v skladu s kliničnimi indikacijami. Zdravljenje s ceritinibom je treba dokončno ukiniti pri bolnikih, pri katerih pride do podaljšanja intervala QTc na >500 ms ali za >60 ms od izhodiščne vrednosti in do aritmije *torsade de pointes* ali do polimorfne ventrikularne tahikardije ali do znakov oziroma simptomov resne aritmije. Pri bolnikih, pri katerih pride do podaljšanja intervala QTc na >500 ms na najmanj dveh ločenih EKG posnetkih, je treba zdravljenje s ceritinibom začasno prekiniti, dokler se interval QTc ne vrne na izhodiščno raven oziroma na vrednost ≤ 480 ms, nato pa je zdravljenje mogoče nadaljevati z odmerkom, ki je za 150 mg nižji od predhodnega (glejte poglavja 4.2, 4.8 in 5.2).

Bradikardija

Primere asimptomatske bradikardije (s frekvenco manj kot 60 utripov na minuto) so opazili pri 21 od 925 bolnikov (2,3 %), ki so prejeli ceritinib v kliničnih študijah.

V največji možni meri se je treba izogibati uporabi ceritiniba v kombinaciji z drugimi zdravili, za katera je znano, da povzročajo bradikardijo (kot so antagonisti adrenergičnih receptorjev beta, nedihidropiridinski zaviralci kalcijevih kanalčkov, klonidin in digoksin). Bolnikom je treba redno meriti srčno frekvenco in krvni tlak. V primeru simptomatske bradikardije, ki ne ogroža življenja, je treba zdravljenje s ceritinibom prekiniti do prenehanja simptomov bradikardije ali zvišanja srčne frekvenca na 60 utripov na minuto ali več, preveriti sočasno uporabo drugih zdravil in ustrezno prilagoditi odmerjanje ceritiniba, če je potrebno. V primeru življenjsko nevarne bradikardije je treba zdravljenje s ceritinibom dokončno ukiniti, če bolnik ne jemlje sočasno nobenega od zdravil, ki bi lahko prispevala k razvoju bradikardije. Če je taka bradikardija povezana s sočasno uporabo zdravila, za katerega je znano, da povzroča bradikardijo ali hipotenzijo, je treba odmerjanje ceritiniba prekiniti začasno do prenehanja simptomov bradikardije oziroma zvišanja srčne frekvenca na 60 utripov na minuto ali več. Če je odmerjanje sočasno uporabljanega zdravila mogoče prilagoditi ali prekiniti, je treba po prenehanju simptomov bradikardije oziroma zvišanju srčne frekvenca na 60 utripov na minuto ali več ceritinib spet uvesti in zdravljenje nadaljevati z odmerkom, ki je za 150 mg nižji od predhodnega, bolnika pa med zdravljenjem pogosto nadzorovati (glejte poglavji 4.2 in 4.8).

Gastrointestinalni neželeni učinki

Do diareje, navzee ali bruhanja je prišlo pri 76,9 % od 108 bolnikov, ki so prejeli ceritinib v priporočenem odmerku 450 mg skupaj s hrano v študiji za optimizacijo odmerka. Navedeni dogodki so večinoma dosegali izraženost stopnje 1 (52,8 %) ali stopnje 2 (22,2 %). Pri dveh bolnikih (1,9 %) je prišlo do enega dogodka stopnje 3 (pri enem bolniku do diareje in pri enem bolniku do bruhanja). Devetim bolnikom (8,3 %) je bilo treba zaradi diareje, navzee ali bruhanja začasno prekiniti odmerjanje študijskega zdravila. Enemu bolniku (0,9 %) je bilo treba zaradi bruhanja prilagoditi odmerek. V isti študiji sta bili pogostnost in resnost gastrointestinalnih neželenih učinkov večji pri bolnikih, ki so se zdravili s ceritinibom v odmerku 750 mg na tešče (diareja 80,0 %, navzea 60,0 %, bruhanje 65,5 %; 17,3 % poročil so bili dogodki stopnje 3) v primerjavi z bolniki, ki so se zdravili z odmerkom 450 mg s hrano (diareja 59,3 %, navzea 42,6 %, bruhanje 38,0 %; 1,9 % poročil so bili dogodki stopnje 3).

Tako v skupini z odmerkom 450 mg skupaj s hrano, kot v skupini z odmerkom 750 mg na tešče v tej študiji za optimizacijo odmerka, ni bilo treba pri nobenem od bolnikov dokončno ukiniti ceritiniba zaradi diareje, navzee ali bruhanja (glejte poglavje 4.8).

Bolnike je treba spremljati in jih ustrezno zdraviti z običajnimi zdravstvenimi ukrepi, ki vključujejo zdravljenje z antidiaroiiki, antiemetiki in nadomeščanje tekočin v skladu s kliničnimi indikacijami. Po potrebi je treba prekiniti zdravljenje oziroma znižati odmerek zdravila (glejte poglavji 4.2 in 4.8). Če med zdravljenjem pride do bruhanja, naj bolnik ne vzame dodatnega odmerka, ampak naj nadaljuje z naslednjim odmerkom po razporedi.

Hiperglikemija

O primerih hiperglikemije (katerekoli stopnje) so poročali pri manj kot 10 % bolnikov, ki so prejeli ceritinib v kliničnih študijah, o hiperglikemiji 3.-4. stopnje pa so poročali pri 5,4 % bolnikov. Tveganje za hiperglikemijo je bilo večje pri bolnikih, ki so imeli sladkorno bolezen in/ali so sočasno uporabljali steroide.

Bolnikom je treba izmeriti vrednost glukoze v plazmi na tešče pred začetkom zdravljenja s ceritinibom in nato občasno v skladu s kliničnimi indikacijami. Če je indicirano, je treba bolniku uvesti ali optimizirati odmerjanje zdravil proti hiperglikemiji (glejte poglavji 4.2 in 4.8).

Zvišanje vrednosti lipaze in/ali amilaze

Pri bolnikih, ki so v kliničnih študijah prejeli ceritinib, je prišlo do zvišanja vrednosti lipaze in/ali amilaze. Pri bolnikih, ki se zdravijo s ceritinibom, je treba spremljati morebitna zvišanja vrednosti lipaze in amilaze pred začetkom zdravljenja in nato občasno v skladu s kliničnimi indikacijami (glejte poglavji 4.2 in 4.8). Pri bolnikih, ki so se zdravili s ceritinibom, so poročali o primerih pankreatitisa (glejte poglavje 4.8).

Vsebnost natrija

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na kapsulo, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Zdravila, ki lahko zvišajo koncentracijo ceritiniba v plazmi

Močni zaviralci CYP3A

Pri zdravih osebah je sočasno odmerjanje enkratnega odmerka 450 mg ceritiniba na tešče skupaj s ketokonazolom, močnim zaviralcem CYP3A/P-gp (200 mg dvakrat na dan 14 dni), povzročilo 2,9-kratno povečanje AUC_{inf} ceritiniba in 1,2-kratno zvišanje njegove C_{max} v primerjavi z vrednostima pri samostojnem odmerjanju ceritiniba. S pomočjo simulacij so ocenili, da je pri uporabi nižjih odmerkov ceritiniba in sočasnem odmerjanju ketokonazola 200 mg dvakrat na dan 14 dni, AUC ceritiniba v stanju dinamičnega ravnovesja podobna kot pri samostojnem odmerjanju ceritiniba. V času zdravljenja s ceritinibom se je treba izogibati sočasni uporabi močnih zaviralcev CYP3A. Če se ni mogoče izogniti sočasni uporabi z močnimi zaviralci CYP3A (med katerimi so med drugim ritonavir, sakvinavir, telitromicin, ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol, posakonazol in nefazodon), je treba odmerek ceritiniba znižati za približno eno tretjino, tako da bo številčna vrednost zaokrožena na najbližji mnogokratnik odmerne jakosti 150 mg. Po ukinitvi močnega zaviralca CYP3A je treba ponovno začeti z jemanjem ceritiniba v odmerku, ki ga je bolnik jemal pred uvedbo močnega zaviralca CYP3A.

Zaviralci P-gp

Po podatkih *in vitro* je ceritinib substrat izločevalnega prenašalca P-glikoproteina (P-gp). Pri odmerjanju ceritiniba skupaj z zdravili, ki zavirajo P-gp, bo verjetno prišlo do zvišanja koncentracije ceritiniba. Pri sočasni uporabi zaviralcev P-gp je potrebna previdnost in skrbno spremljanje pojavljanja neželenih učinkov.

Zdravila, ki lahko znižajo koncentracijo ceritiniba v plazmi

Močni induktorji CYP3A in P-gp

Pri zdravih osebah je sočasno odmerjanje enkratnega odmerka 750 mg ceritiniba na tešče skupaj z rifampicinom, močnim induktorjem CYP3A/P-gp (600 mg na dan 14 dni), povzročilo zmanjšanje AUC_{inf} ceritiniba za 70 % in znižanje njegove C_{max} za 44 % v primerjavi z vrednostima pri samostojnem odmerjanju ceritiniba. Sočasno odmerjanje ceritiniba z močnimi induktorji CYP3A/P-gp znižuje koncentracijo ceritiniba v plazmi. Sočasni uporabi z močnimi induktorji CYP3A, med katerimi so med drugim karbamazepin, fenobarbital, fenitoin, rifabutin, rifampicin in šentjanževka (*Hypericum perforatum*), se je treba izogibati. Pri sočasni uporabi induktorjev P-gp je potrebna previdnost.

Zdravila, ki vplivajo na pH želodca

Topnost ceritiniba je odvisna od pH vrednosti in pri zvišanju vrednosti pH *in vitro* postane ceritinib slabo topen. Zdravila za zmanjšanje izločanja oziroma nevtralizacijo kisline (na primer zaviralci protonske črpalke, antagonisti histaminskih receptorjev H₂ in antacidi) lahko vplivajo na topnost ceritiniba in zmanjšajo njegovo biološko uporabnost. Sočasna uporaba enkratnega odmerka 750 mg ceritiniba na tešče z zaviralcem protonske črpalke (esomeprazol) v odmerku 40 mg dnevno 6 dni je pri zdravih teščajih osebah zmanjšala AUC ceritiniba za 76 % in C_{max} za 79 %. Študija medsebojnega delovanja zdravil je bila oblikovana tako, da pokaže vpliv zaviralcev protonske črpalke v najslabšem možnem primeru, kaže pa, da je v klinični praksi vpliv zaviralcev protonske črpalke na izpostavljenost ceritinibu manj izrazit. Posebne študije za ovrednotenje vpliva zdravil za zmanjšanje izločanja oziroma nevtralizacijo želodčne kisline na biološko uporabnost ceritiniba v stanju dinamičnega ravnovesja niso izvedli. Pri sočasni uporabi zaviralcev protonske črpalke se priporoča previdnost, saj je lahko izpostavljenost ceritinibu zmanjšana. O sočasni uporabi antagonistov histaminskih receptorjev H₂ ali antacidov ni podatkov. Je pa tveganje za klinično pomembno zmanjšanje biološke razpoložljivosti ceritiniba ob sočasni uporabi antagonistov histaminskih receptorjev H₂ verjetno manjše, če se jih vzame 10 ur pred ali 2 uri po odmerku ceritiniba, in v primeru antacidov, če se jih vzame 2 uri pred ali 2 uri po odmerku ceritiniba.

Zdravila, na katerih koncentracijo v plazmi lahko vpliva ceritinib

Substrati CYP3A in CYP2C9

Po podatkih *in vitro* ceritinib kompetitivno zavira metabolizem midazolama, substrata CYP3A, in diklofenaka, substrata CYP2C9. Opažali so tudi časovno odvisno zaviranje CYP3A.

Ceritinib so *in vivo* uvrstili med močne zaviralce CYP3A4 in lahko vstopa v interakcije z učinkovinami, ki se presnavljajo s CYP3A, kar lahko zviša koncentracije teh učinkovin v serumu. Sočasno odmerjanje enkratnega odmerka midazolama (ki je občutljiv substrat CYP3A) je pri bolnikih po 3 tednih odmerjanja ceritiniba (750 mg na dan na tešče) povečalo AUC_{inf} midazolama na 5,4-kratno vrednost (90-odstotni IZ: 4,6; 6,3) v primerjavi z odmerjanjem samo midazolama. Izogibati se je treba sočasnemu odmerjanju ceritiniba s substrati, ki se presnavljajo predvsem s CYP3A oziroma so substrati CYP3A z ugotovljenim nizkim terapevtskim indeksom (kot so alfuzosin, amiodaron, cisaprid, ciklosporin, dihidroergotamin, ergotamin, fentanil, pimozyd, kvetiapin, kinidin, lovastatin, simvastatin, sildenafil, midazolam, triazolam, takrolimus, alfentanil in sirolimus) in namesto njih, če je mogoče, uporabljati druge učinkovine, ki so manj občutljive na zaviranje CYP3A4. Če se sočasni uporabi ni mogoče izogniti, je treba razmisliti o znižanju odmerka sočasno uporabljenih zdravil, ki so substrati CYP3A z nizkim terapevtskim indeksom.

Ceritinib so *in vivo* uvrstili med šibke zaviralce CYP2C9. Sočasno odmerjanje enkratnega odmerka varfarina (ki je substrat CYP2C9) je pri bolnikih po 3 tednih odmerjanja ceritiniba (750 mg na dan na tešče) povečalo AUC_{inf} S-varfarina za 54 % (90-odstotni IZ: 36 %; 75 %) v primerjavi z odmerjanjem samo varfarina. Izogibati se je treba sočasnemu odmerjanju ceritiniba s substrati, ki se presnavljajo predvsem s CYP2C9 oziroma so substrati CYP2C9 z ugotovljenim nizkim terapevtskim indeksom (kot sta fenitoin in varfarin). Če se sočasni uporabi ni mogoče izogniti, je treba razmisliti o znižanju odmerka sočasno uporabljenih zdravil, ki so substrati CYP2C9 z nizkim terapevtskim indeksom. Če se sočasnemu odmerjanju z varfarinom ni mogoče izogniti, je treba razmisliti o povečanju pogostnosti merjenja internacionalnega normaliziranega razmerja (INR).

Substrati CYP2A6 in CYP2E1

Po podatkih *in vitro* ceritinib v klinično ustreznih koncentracijah zavira tudi CYP2A6 in CYP2E1, zato bi ceritinib lahko zvišal plazemske koncentracije sočasno uporabljenih zdravil, ki se presnavljajo predvsem s tema encimoma. Pri sočasni uporabi substratov CYP2A6 in CYP2E1 je potrebna previdnost in skrbno spremljanje pojavljanja neželenih učinkov.

Možnosti za indukcijo drugih s PXR reguliranih encimov (poleg CYP3A4), ni mogoče povsem izključiti. Pri sočasni uporabi se lahko zmanjša učinkovitost peroralnih kontraceptivov.

Zdravila, ki so substrati prenašalcev

Po podatkih *in vitro* ceritinib v klinično ustreznih koncentracijah ne zavira apikalnega izločevalnega prenašalca MRP2, jetnih privzemnih prenašalcev OATP1B1 in OATP1B3, ledvičnih privzemnih prenašalcev organskih anionov OAT1 in OAT3 ter privzemnih prenašalcev organskih kationov OCT1 in OCT2. Iz tega razloga skorajda ni možnosti za klinične interakcije, do katerih bi prišlo zato, ker bi ceritinib zaviral substrate navedenih prenašalcev. Na osnovi podatkov *in vitro* ocenjujejo, da ceritinib v klinično ustreznih koncentracijah zavira intestinalni P-gp in BCRP, zato bi ceritinib lahko zvišal plazemsko koncentracijo sočasno uporabljenih zdravil, ki jih prenašata ta dva proteina. Pri sočasni uporabi s substrati prenašalca BCRP (npr. z rosuvastatinom, topotekanom in sulfasalazinom) in substrati P-gp (z digoksinom, dabigatranom, kolhicinom ali pravastatinom) je potrebna previdnost in skrbno spremljanje pojavljanja neželenih učinkov.

Farmakodinamične interakcije

V kliničnih študijah so pri uporabi ceritiniba opazali podaljšanje intervala QT. Previdnost je zato potrebna pri uporabi ceritiniba pri bolnikih, ki že imajo podaljšan interval QT ali lahko pri njih pride do podaljšanja intervala QT, vključno z bolniki, ki jemljejo antiaritmična zdravila, kot so antiaritmiki razreda I (npr. kinidin, prokainamid, dizopiramid) ali razreda III (npr. amiodaron, sotalol, dofetilid in ibutilid) ali druga zdravila, ki lahko povzročijo podaljšanje intervala QT, kot so domperidon, droperidol, klorokin, halofantrin, klaritromicin, haloperidol, metadon, cisaprid in moksifloksacin. V primeru uporabe v kombinaciji s takimi zdravili je indicirano spremljanje dolžine intervala QT (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Medsebojno delovanje s hrano in pijačo

Ceritinib je treba jemati skupaj s hrano. Biološka uporabnost ceritiniba je ob prisotnosti hrane povečana.

Bolniki, pri katerih se razvije sočasno obolenje in ne morejo jemati ceritiniba s hrano, lahko ceritinib jemljejo na prazen želodec kot alternativni stalni režim zdravljenja, pri katerem bolnik ne sme zaužiti hrane najmanj dve uri pred in eno uro po odmerku. Bolniki ne smejo izmenjevati režima odmerjanja med jemanjem na tešče in s hrano. Odmerek je treba ustrezno prilagoditi, in sicer je treba bolnikom, ki se zdravijo z odmerkom 450 mg s hrano, odmerek povečati na 750 mg na prazen želodec, bolnikom, ki se zdravijo z odmerkom 300 mg s hrano na odmerek 450 mg na prazen želodec (glejte poglavje 5.2), pri bolnikih, ki se zdravijo z odmerkom 150 mg s hrano pa je treba zdravljenje ukiniti. Glede naknadnega prilagajanja odmerka in priporočil za obvladovanje neželenih učinkov prosimo glejte preglednico 1 (glejte poglavje 4.2). Največji dovoljeni odmerek pri odmerjanju na tešče je 750 mg (glejte poglavje 5.2).

Bolnikom je treba naročiti, naj ne uživajo grenivke in grenivkinega soka, saj zavirata CYP3A v črevesni steni in lahko povečata biološko uporabnost ceritiniba.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi/kontracepcija

Ženskam v rodni dobi je treba svetovati, naj v času zdravljenja in še 3 mesece po prekinitvi zdravljenja s ceritinibom uporabljajo zelo učinkovito kontracepcijsko metodo (glejte poglavje 4.5).

Nosečnost

Podatkov o uporabi ceritiniba pri nosečnicah ni oziroma so omejeni.

Ni dovolj študij na živalih o vplivu zdravila na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

Ceritiniba ne smete uporabljati pri nosečnicah, razen če klinično stanje nosečnice zahteva zdravljenje s ceritinibom.

Dojenje

Ni znano, ali se ceritinib/presnovki izločajo v materino mleko. Tveganja za novorojenčka/otroka ni mogoče izključiti.

Odločiti se je treba med prenehanjem dojenja in prenehanjem/prekinitvijo zdravljenja s ceritinibom, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja za mater (glejte poglavje 5.3).

Plodnost

Ni znano, ali lahko ceritinib povzroča neplodnost pri bolnikih moškega in ženskega spola (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Zykadia ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. V času zdravljenja je pri vožnji in upravljanju s stroji potrebna previdnost, saj pri bolnikih lahko pride do utrujenosti in motenj vida.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnih lastnosti

Spodaj navedeni neželeni učinki odražajo izpostavljenost ceritinibu pri odmerjanju 750 mg enkrat na dan na tešče pri 925 bolnikih, ki so imeli ALK-pozitivnega napredovalega nedrobnoceličnega pljučnega raka, po podatkih, združenih iz sedmih kliničnih študij, med katerimi sta dve randomizirani, aktivno kontrolirani študiji faze 3 (študiji A2301 in A2303).

Mediano trajanje izpostavljenosti ceritinibu pri odmerjanju 750 mg na tešče je bilo 44,9 tedna (v razponu od 0,1 do 200,1 tedna).

Neželeni učinki s pogostnostjo ≥ 10 % pri bolnikih, ki so prejeli ceritinib v odmerku 750 mg na tešče, so bili diareja, navzea, bruhanje, utrujenost, patološki laboratorijski izvidi jetrnih testov, bolečine v trebuhu, zmanjšan apetit, zmanjšanje telesne mase, obstipacija, zvišana vrednost kreatinina v krvi, izpuščaj, anemija in s požiralnikom povezane motnje.

Neželeni učinki stopnje 3-4 s pogostnostjo ≥ 5 % pri bolnikih, ki so prejeli ceritinib v odmerku 750 mg na tešče, so bili patološki izvidi laboratorijskih jetrnih testov, utrujenost, bruhanje, hiperglikemija, navzea in diareja.

V študiji za optimizacijo odmerka A2112 (ASCEND-8) pri predhodno zdravljenih in predhodno nezdravljenih bolnikih z ALK-pozitivnim nedrobnoceličnim pljučnim rakom je bil pri priporočenem odmerku 450 mg skupaj s hrano (N=108) skupni varnostni profil ceritiniba skladen z varnostnim profilom pri jemanju ceritiniba v odmerku 750 mg na tešče (N=110), z izjemo zmanjšane obsega gastrointestinalnih neželenih učinkov kljub doseganju primerljive izpostavljenosti zdravilu v stanju dinamičnega ravnovesja (glejte poglavje 5.1 in podpoglavje "Gastrointestinalni neželeni učinki" spodaj).

Tabelaričen prikaz neželenih učinkov

V preglednici 2 so navedene kategorije pogostnosti neželenih učinkov pri bolnikih, ki so prejeli ceritinib v odmerku 750 mg na tešče (N=925) v okviru sedmih kliničnih študij. Pogostnosti izbranih gastrointestinalnih neželenih učinkov (diareje, navzee in bruhanja) izhajajo iz podatkov bolnikov, ki so prejeli odmerek 450 mg enkrat na dan skupaj s hrano (N=108).

Neželeni učinki so navedeni po organskih sistemih klasifikacije MedDRA. V vsaki skupini po organskem sistemu so neželeni učinki razvrščeni po pogostnosti, pri čemer so najpogostejši učinki navedeni najprej. Pri tem ustrezna kategorija pogostnosti posameznega neželenega učinka temelji na naslednjem dogovoru (CIOMS III): zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redki

($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); zelo redki ($< 1/10.000$) in neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 2 Neželeni učinki pri bolnikih, ki so prejeli ceritinib

Organski sistem	Ceritinib N=925 %	Kategorija pogostnosti
Bolezni krvi in limfatičnega sistema		
anemija	15,2	zelo pogosti
Presnovne in prehranske motnje		
zmanjšan apetit	39,5	zelo pogosti
hiperglikemija	9,4	pogosti
hipofosfatemija	5,3	pogosti
Očesne bolezni		
motnje vida ^a	7,0	pogosti
Srčne bolezni		
perikarditis ^b	5,8	pogosti
bradikardija ^c	2,3	pogosti
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora		
pnevmonitis ^d	2,1	pogosti
Bolezni prebavil		
diareja ^e	59,3	zelo pogosti
navzea ^e	42,6	zelo pogosti
bruhanje ^e	38,0	zelo pogosti
bolečine v trebuhu ^f	46,1	zelo pogosti
obstipacija	24,0	zelo pogosti
s požiralnikom povezane motnje ^g	14,1	zelo pogosti
pankreatitis	0,5	občasni
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov		
patološke vrednosti testov jetrne funkcije ^h	2,2	pogosti
hepatotoksičnost ⁱ	1,1	pogosti
Bolezni kože in podkožja		
izpuščaji ^j	19,6	zelo pogosti
Bolezni sečil		
odpoved ledvic ^k	1,8	pogosti
okvara ledvic ^l	1,0	pogosti
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		
utrujenost ^m	48,4	zelo pogosti

Preiskave		
patološki izvidi laboratorijskih jetrnih testov ⁿ	60,5	zelo pogosti
zmanjšanje telesne mase	27,6	zelo pogosti
zvišana vrednost kreatinina v krvi	22,1	zelo pogosti
podaljšan interval QT na elektrokardiogramu	9,7	pogosti
zvišana vrednost lipaze	4,8	pogosti
zvišana vrednost amilaze	7,0	pogosti
Vključeni so primeri, o katerih so poročali z združenimi izrazi:		
a	motnje vida (okvara vida, zamegljen vid, fotopsija, delci v steklovini, zmanjšanje ostrine vida, motnje akomodacije, presbiopija)	
b	perikarditis (perikardialni izliv, perikarditis)	
c	bradikardija (bradikardija, sinusna bradikardija)	
d	pnevmonitis (intersticijska pljučna bolezen, pnevmonitis)	
e	Pogostnosti navedenih izbranih gastrointestinalnih neželenih učinkov (diareje, navzee in bruhanja) izhajajo iz podatkov bolnikov, ki so prejeli priporočeni odmerek ceritiniba 450 mg skupaj s hrano (N=108) v študiji A2112 (ASCEND-8) (glejte podpoglavje "Gastrointestinalni neželeni učinki" spodaj)	
f	bolečine v trebuhu (bolečine v trebuhu, bolečine v zgornjem delu trebuha, neprijeten občutek v trebuhu, neprijeten občutek v epigastričnem predelu)	
g	s požiralnikom povezane motnje (dispepsija, gastroezofagealna refluksna bolezen, disfagija)	
h	patološke vrednosti testov jetrne funkcije (motnje delovanja jeter, hiperbilirubinemija)	
i	hepatotoksičnost (z zdravili povzročena okvara jeter, holestatski hepatitis, okvara jetrnih celic, hepatotoksičnost)	
j	izpuščaj (izpuščaj, akneiformni dermatitis, makulopapulozni izpuščaj)	
k	odpoved ledvic (akutna poškodba ledvic, odpoved ledvic)	
l	okvara ledvic (azotemija, okvara ledvic)	
m	utrujenost (utrujenost, astenija)	
n	patološki izvidi laboratorijskih jetrnih testov (zvišana vrednost alanin-aminotransferaze, zvišana vrednost aspartat-aminotransferaze, zvišana vrednost gama-glutamiltransferaze, zvišana vrednost bilirubina v krvi, zvišane vrednosti aminotransferaz, zvišane vrednosti jetrnih encimov, patološke vrednosti testov jetrne funkcije, zvišane vrednosti testov jetrne funkcije, zvišana vrednost alkalne fosfataze v krvi)	

Starejši bolniki (stari 65 let ali več)

V sedmih kliničnih študijah je bilo med 925 bolniki, ki so prejeli ceritinib, 168 (18,2 %) bolnikov starih 65 let ali več. Varnostni profil zdravila je bil pri bolnikih, starih 65 let ali več, podoben kot pri bolnikih, ki so bili mlajši od 65 let (glejte poglavje 4.2). O varnosti uporabe pri bolnikih, ki so stari več kot 85 let, podatkov ni na voljo.

Hepatotoksičnost

V kliničnih študijah s ceritinibom so pri manj kot 1 % bolnikov opazili sočasno zvišanje vrednosti alanin-aminotransferaze (ALT) ali aspartat-aminotransferaze (AST), ki je presegalo 3-kratnik zgornje meje normalnih vrednosti (ZMN) in zvišanje vrednosti celokupnega bilirubina, ki je presegalo 2-kratnik ZMN, brez sočasnega zvišanja vrednosti alkalne fosfataze. Pri 25 % bolnikov, ki so prejeli ceritinib, so opazili zvišanje vrednosti ALT stopnje 3 ali 4. Primere hepatotoksičnosti so obvladali s prekinitvijo

odmerjanja ali znižanjem odmerka pri 40,6 % bolnikov. V kliničnih študijah s ceritinibom je bilo treba zdravljenje dokončno ukiniti pri 1 % bolnikov (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Pri bolnikih je treba določati laboratorijske vrednosti jetrnih testov, vključno z vrednostmi ALT, AST in celokupnega bilirubina, in sicer pred začetkom zdravljenja s ceritinibom, vsaka 2 tedna v prvih treh mesecih zdravljenja in nato enkrat mesečno, pogosteje pa jih je treba spremljati v primeru zvišanj 2., 3. ali 4. stopnje. Pri bolnikih je treba spremljati laboratorijske vrednosti jetrnih testov in v primeru patoloških vrednosti ukrepati v skladu s priporočili v poglavjih 4.2 in 4.4.

Gastrointestinalni neželeni učinki

Med gastrointestinalnimi težavami so najpogosteje poročali o navzei, diareji in bruhanju. V študiji za optimizacijo odmerka A2112 (ASCEND-8) pri predhodno zdravljenih in predhodno nezdravljenih bolnikih z ALK-pozitivnim nedrobnoceličnim pljučnim rakom, so pri priporočenem odmerku ceritiniba 450 mg skupaj s hrano (N=108) neželeni dogodki diareja, navzea in bruhanje večinoma dosegali izraženost stopnje 1 (52,8 %) ali stopnje 2 (22,2 %). O dogodkih stopnje 3, in sicer diareji in bruhanju, so poročali pri dveh različnih bolnikih (1,9 %). Gastrointestinalne težave so večinoma zdravili s sočasnim dajanjem drugih zdravil, med katerimi so bili antiemetiki oziroma antidiaroiiki. Devetim bolnikom (8,3 %) je bilo treba zaradi diareje, navzee ali bruhanja začasno prekiniti odmerjanje študijskega zdravila. Enemu bolniku (0,9 %) je bilo treba prilagoditi odmerek. Pri nobenem od bolnikov v skupini z odmerkom 450 mg skupaj s hrano ali v skupini z odmerkom 750 mg na tešče, ni prišlo do diareje, navzee ali bruhanja, zaradi katerih bi bilo treba dokončno ukiniti študijsko zdravilo. V isti študiji sta bili pogostnost in izraženost gastrointestinalnih neželenih učinkov manjši pri bolnikih, ki so prejeli ceritinib v odmerku 450 mg skupaj s hrano (diareja 59,3 %, navzea 42,6 %, bruhanje 38,0 %; o neželenem dogodku stopnje 3 so poročali pri 1,9 % bolnikov) kot pri bolnikih, ki so prejeli odmerek 750 mg na tešče (diareja 80,0 %, navzea 60,0 %, bruhanje 65,5 %; o neželenem dogodku stopnje 3 so poročali pri 17,3 % bolnikov). Pri bolnikih z navedenimi težavami je treba ukrepati v skladu s priporočili v poglavjih 4.2 in 4.4.

Podaljšanje intervala QT

Pri bolnikih, ki so prejeli ceritinib, so opazili podaljšanje intervala QTc. V sedmih kliničnih študijah je do podaljšanja intervala QT (katerekoli stopnje) prišlo pri 9,7 % bolnikov, ki so prejeli ceritinib, do podaljšanja 3. ali 4. stopnje pa pri 2,1 % bolnikov. Zaradi teh podaljšanj je bilo treba znižati odmerek ali prekiniti odmerjanje ceritiniba pri 2,1 % bolnikov, dokončna ukinitvev zdravila pa je bila potrebna pri 0,2 % bolnikov.

Zdravljenje s ceritinibom ni priporočeno pri bolnikih s prirojenim sindromom dolgega intervala QT in pri bolnikih, ki jemljejo zdravila, za katera je znano, da podaljšujejo interval QTc (glejte poglavji 4.4 in 4.5). Posebna previdnost je potrebna pri dajanju ceritiniba bolnikom, pri katerih se med zdravljenjem s katerim od zdravil, ki podaljšujejo interval QTc, poveča tveganje za razvoj *torsade de pointes*.

Pri bolnikih je treba spremljati trajanje intervala QT in v primeru podaljšanja ukrepati v skladu s priporočili v poglavjih 4.2 in 4.4.

Bradikardija

V sedmih kliničnih študijah so o primerih bradikardije in/ali sinusne bradikardije s frekvenco manj kot 60 utripov na minuto (pri vseh je šlo za 1. stopnjo) poročali pri 2,3 % bolnikov. Pri teh primerih je bilo treba znižati ali začasno prekiniti odmerjanje pri 0,2 % bolnikov. V nobenem od teh primerov ni bilo

treba dokončno ukiniti zdravljenja s ceritinibom. Skrbno je treba ovrednotiti sočasno uporabo drugih zdravil, ki lahko povzročajo bradikardijo. Pri bolnikih, pri katerih se razvije simptomatska bradikardija, je treba ukrepati v skladu s priporočili v poglavjih 4.2 in 4.4.

Intersticijska pljučna bolezen/pnevmonitis

Pri bolnikih, ki so se zdravili s ceritinibom, so opazali hude, življenjsko nevarne in smrtne primere intersticijske pljučne bolezni oziroma pnevmonitisa. V sedmih kliničnih študijah so o primerih intersticijske pljučne bolezni oziroma pnevmonitisa katerekoli stopnje poročali pri 2,1 % bolnikov, ki so prejeli ceritinib in o 3. ali 4. stopnji pri 1,2 % bolnikov. Zaradi teh zapletov je bilo treba znižati odmerke ali prekiniti odmerjanje ceritiniba pri 1,1 % bolnikov, dokončna ukinitve zdravljenja pa je bila potrebna pri 0,9 % bolnikov. Bolnike s pljučnimi simptomi, ki lahko pomenijo intersticijsko pljučno bolezen oziroma pnevmonitis, je treba spremljati in pri njih izključiti druge možne vzroke za razvoj intersticijske pljučne bolezni oziroma pnevmonitisa (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Hiperglikemija

O primerih hiperglikemije (katerekoli stopnje) so poročali pri 9,4 % bolnikov, ki so prejeli ceritinib v vseh sedmih kliničnih študijah in o hiperglikemiji 3. ali 4. stopnje pri 5,4 % bolnikov. Zaradi teh zapletov je bilo treba znižati odmerke ali prekiniti odmerjanje ceritiniba pri 1,4 % bolnikov, dokončna ukinitve zdravljenja pa je bila potrebna pri 0,1 % bolnikov. Tveganje za hiperglikemijo je bilo večje pri bolnikih, ki so imeli sladkorno bolezen in/ali so sočasno uporabljali steroide. Bolnikom je treba izmeriti vrednost glukoze v serumu na tešče pred začetkom zdravljenja s ceritinibom in nato občasno v skladu s kliničnimi indikacijami. Če je indicirano, je treba bolniku uvesti ali optimizirati odmerjanje zdravil proti hiperglikemiji (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

O izkušnjah s prevelikim odmerjanjem pri ljudeh ni poročil. V vseh primerih prevelikega odmerjanja je treba uvesti splošne podporne ukrepe.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila z delovanjem na novotvorbe (citostatiki), zaviralci kinaze anaplastičnega limfoma (ALK), oznaka ATC: L01ED02.

Mehanizem delovanja

Ceritinib je peroralen visoko selektiven in močan zaviralec ALK. Ceritinib zavira avtofosforilacijo ALK, z ALK posredovano fosforilacijo proteinov nadaljnje signalne poti in proliferacijo od ALK odvisnih tumorskih celic tako *in vitro* kot *in vivo*.

Translokacija ALK gena omogoči izražanje fuzijskega proteina in s tem nepravilno signaliziranje ALK v celicah nedrobnoceličnega pljučnega raka. V večini primerov nedrobnoceličnega pljučnega raka je translokacijski partner genu ALK gen EML4, kar omogoča nastanek fuzijskega proteina EML4-ALK. Ta vsebuje domeno proteinske kinaze, v kateri je ALK spojena z N-terminalnim delom proteina EML4. Dokazali so, da ceritinib učinkovito zavira aktivnost EML4-ALK v celičnih linijah nedrobnoceličnega pljučnega raka (H2228), kar *in vitro* omogoča zaviranje celične proliferacije in pri miših in podganah povzroči regresijo heterolognih tumorskih presadkov, pridobljenih iz celične linije H2228.

Klinična učinkovitost in varnost

Predhodno nezdravljeni bolniki z ALK-pozitivnim napredovalim nedrobnoceličnim pljučnim rakom - randomizirana študija faze 3 z oznako A2301 (študija ASCEND-4)

Učinkovitost in varnost ceritiniba pri zdravljenju bolnikov z napredovalim ALK-pozitivnim nedrobnoceličnim pljučnim rakom, ki predhodno še niso prejeli sistemskih protitumorskih zdravil (kar vključuje zaviralec ALK) z izjemo neoadjuvantnega ali adjuvantnega zdravljenja, sta bili dokazani v globalni, multicentrični, randomizirani, odprti študiji faze 3 z oznako A2301.

Skupno so randomizirali 376 bolnikov v razmerju 1:1 (s stratifikacijo glede na status zmogljivosti po SZO, predhodno adjuvantno oziroma neoadjuvantno zdravljenje s kemoterapijo in prisotnost oziroma odsotnost možganskih metastaz v času presejanja) na prejetje bodisi ceritiniba (750 mg na dan na tešče) ali kemoterapije (po izbiri raziskovalca - pemetreksed [500 mg/m²] s cisplatinom [75 mg/m²] ali karboplatin [AUC 5-6] z odmerjanjem vsakih 21 dni). Bolniki, ki so zaključili 4 cikle kemoterapije (indukcijsko zdravljenje) brez napredovanja bolezni, so nadaljevali zdravljenje s pemetreksedom kot samostojnim vzdrževalnim zdravljenjem z odmerjanjem 500 mg/m² vsakih 21 dni. Sto devetinsedemdeset (189) bolnikov so randomizirali na prejetje ceritiniba, sto sedeminsedemdeset (187) pa na prejetje kemoterapije.

Mediana starost bolnikov je bila 54 let (od 22 do 81 let); 78,5 % bolnikov je bilo starih manj kot 65 let. Skupno je bilo med bolniki 57,4 % žensk. 53,7 % študijske populacije je bilo belcev, 42,0 % je bilo pripadnikov rumene rase, 1,6 % pripadnikov črne rase in 2,6 % pripadnikov drugih ras. Večina bolnikov je imela adenokarcinom (96,5 %) in niso nikdar kadili ali pa so bili nekdanji kadilci (92,0 %). Stanje zmogljivosti po ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) lestvici z oceno 0 je imelo 37,0 % bolnikov, z oceno 1 56,4 % bolnikov in z oceno 2 6,4 % bolnikov. 32,2 % bolnikov je imelo ob izhodišču metastaze v možganih. 59,5 % bolnikov z možganskimi metastazami predhodno ni bilo zdravljenih z obsevanjem možganov. Bolniki s simptomatskimi metastazami v centralnem živčnem sistemu, ki niso bili nevrološko stabilni ali so potrebovali povečane odmerke steroidov za obvladovanje simptomov centralnega živčnega sistema v dveh tednih pred pregledom, so bili iz študije izključeni.

Bolnikom so dovolili, da so nadaljevali zdravljenje z dodeljenimi študijskimi zdravili tudi po začetnem napredovanju bolezni, če jim je zdravljenje še naprej klinično koristilo po presoji raziskovalca. Bolniki, ki so bili randomizirani v skupino s kemoterapijo, so lahko po napredovanju bolezni po kriterijih RECIST in potrditvi odbora BIRC prešli na prejemanje zdravila Zykadia. Od 145 bolnikov, ki so prekinili zdravljenje v skupini s kemoterapijo, jih je sto pet (105) (72,4 %) v nadaljevanju prejelo zaviralec ALK kot prvo protitumorsko zdravilo. Med njimi je 81 bolnikov prejelo ceritinib.

Mediano trajanje spremljanja (od randomizacije do presečnega datuma) za primarno analizo je bilo 19,7 meseca.

Študija je dosegla svoj primarni cilj, saj so dokazali statistično značilno izboljšanje preživetja brez napredovanja bolezni (*progression free survival*, PFS) po presoji odbora BIRC (glejte preglednico 3 in sliko 1). Ceritinib je omogočil izboljšanje PFS, ki se je ujemalo z oceno raziskovalcev in je bilo podobno v različnih podskupinah, v katerih so se bolniki med drugim razlikovali po starosti, spolu, rasi, kadilskem statusu, statusu zmogljivosti po lestvici ECOG in bremenu bolezni.

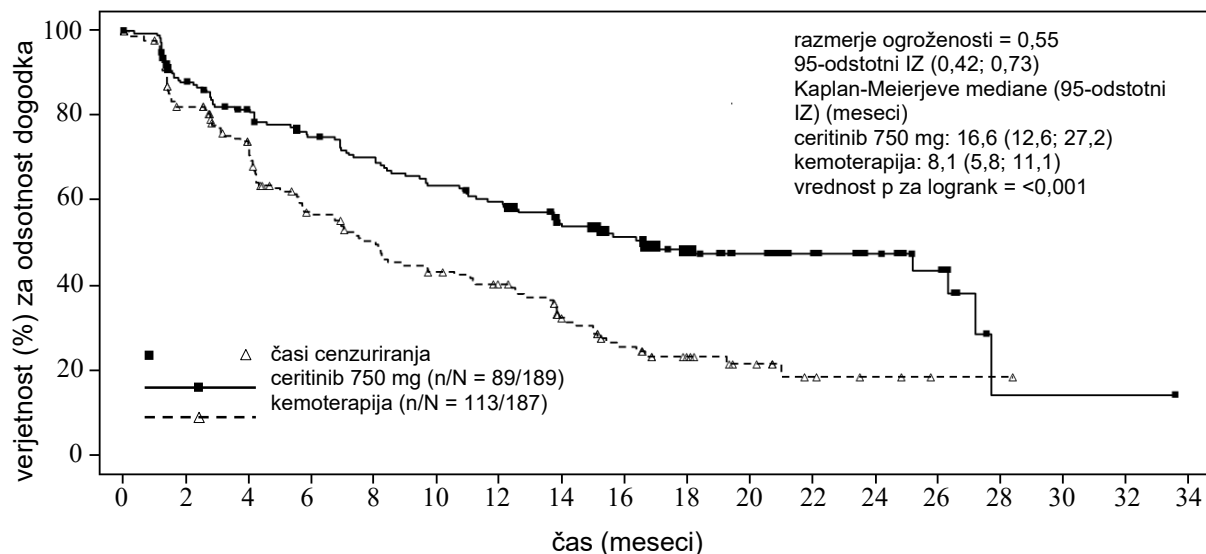
V času primarne analize podatki o celokupnem preživetju (*overall survival*, OS) še niso bili zreli: 107 smrti je predstavljalo približno 42,3 % dogodkov, ki so potrebni za končno analizo celokupnega preživetja.

V preglednici 3 so prikazani podatki o učinkovitosti iz študije A2301, na slikah 1 in 2 pa sta Kaplan-Meierjevi krivulji PFS in OS.

Preglednica 3 Študija ASCEND-4 (študija A2301) - rezultati za oceno učinkovitosti pri bolnikih s predhodno nezdravljenim ALK-pozitivnim napredovalim nedrobnoceličnim pljučnim rakom (primarna analiza)

	ceritinib (N=189)	kemoterapija (N=187)
preživetje brez napredovanja bolezni (PFS) (po presoji odbora BIRC)		
število dogodkov, n (%)	89 (47,1)	113 (60,4)
mediana, meseci ^d (95-odstotni IZ)	16,6 (12,6; 27,2)	8,1 (5,8; 11,1)
HR (95-odstotni IZ) ^a	0,55 (0,42; 0,73)	
vrednost p ^b	<0,001	
celokupno preživetje (OS) ^c		
število dogodkov, n (%)	48 (25,4)	59 (31,6)
mediana, meseci ^d (95-odstotni IZ)	NE (29,3; NE)	26,2 (22,8; NE)
celokupno preživetje po 24 mesecih ^d , % (95-odstotni IZ)	70,6 (62,2; 77,5)	58,2 (47,6; 67,5)
HR (95-odstotni IZ) ^a	0,73 (0,50; 1,08)	
vrednost p ^b	0,056	
tumorski odziv (po presoji odbora BIRC)		
celokupna stopnja odziva (95-odstotni IZ)	72,5 % (65,5; 78,7)	26,7 % (20,5; 33,7)
trajanje odziva (po presoji odbora BIRC)		
število bolnikov z odzivom	137	50
mediana, meseci ^d (95-odstotni IZ)	23,9 (16,6; NE)	11,1 (7,8; 16,4)
delež bolnikov brez dogodkov po 18 mesecih ^d , % (95-odstotni IZ)	59,0 (49,3; 67,4)	30,4 (14,1; 48,6)
HR=razmerje ogroženosti (<i>hazard ratio</i>); IZ=interval zaupanja; odbor BIRC=neodvisen odbor za pregled rezultatov slepega zdravljenja (<i>Blinded Independent Review Committee</i>); NE=vrednosti ni mogoče oceniti (<i>not estimable</i>);		
^a na osnovi analize stratificiranih podatkov s Coxovim modelom proporcionalnih tveganj		
^b na osnovi stratificiranega log-rank testa		
^c analiza celokupnega preživetja ni bila prilagojena na učinek zamenjave zdravila		
^d ocena s pomočjo Kaplan-Meierjeve metode		

Slika 1 Študija ASCEND-4 (študija A2301) - Kaplan-Meierjevi krivulji preživetja brez napredovanja bolezni (PFS) po presoji odbora BIRC (primarna analiza)



	število še ogroženih bolnikov																	
čas (mesece)	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34
ceritinib 750 mg	189	155	139	125	116	105	98	76	59	43	32	23	16	11	1	1	1	0
kemoterapija	187	136	114	82	71	60	53	35	24	16	11	5	3	1	1	0	0	0

V času končne analize celokupnega preživetja je v skupini s ceritinibom umrlo 113 bolnikov (59,8 %), v skupini s kemoterapijo pa 122 bolnikov (65,2 %). V skupini s ceritinibom je bila mediana celokupnega preživetja 62,9 meseca (95-odstotni IZ: 44,2; 77,6), v skupini s kemoterapijo pa 40,7 meseca (95-odstotni IZ: 28,5; 54,5). V skupini s ceritinibom je bilo tveganje za smrt statistično značilno manjše za 24 % kot v skupini s kemoterapijo (razmerje ogroženosti 0,76; 95-odstotni IZ: 0,59; 0,99; $p=0,020$). Stopnja prehoda na drugo študijsko zdravilo je bila visoka, in sicer je 61,5 % bolnikov iz skupine s kemoterapijo prešlo na prejemanje ceritiniba. Poleg tega so bolniki v obeh študijskih skupinah prejeli protitumorska zdravila naslednje linije, vključno z drugimi zaviralci ALK, kar je vplivalo na rezultate celokupnega preživetja.

Slika 2 Študija ASCEND-4 (študija A2301)- Kaplan-Meierjeva krivulja celokupnega preživetja (OS) po študijskih skupinah (končna analiza celokupnega preživetja)

prejemalo pemetreksed. V skupini s ceritinibom je bilo 115 bolnikov zdravljenih z odmerkom 750 mg enkrat na dan na tešče. Mediana starost bolnikov je bila 54,0 let (od 28 do 84 let); 77,1 % bolnikov je bilo starih manj kot 65 let. Skupno je bilo med bolniki 55,8 % žensk. 64,5 % študijske populacije je bilo belcev, 29,4 % je bilo pripadnikov rumene rase, 0,4 % pripadnikov črne rase in 2,6 % pripadnikov drugih ras. Večina bolnikov je imela adenokarcinom (97,0 %) in niso nikdar kadili ali pa so bili nekdanji kadilci (96,1 %). Stanje zmogljivosti po ECOG lestvici z oceno 0 je imelo 46,3 % bolnikov, z oceno 1 47,6 % bolnikov in z oceno 2 6,1 % bolnikov. 58,0 % bolnikov je imelo ob izhodišču metastaze v možganih. Vsi bolniki so bili predhodno zdravljeni s krizotinibom. Razen enega bolnika so predhodno vsi prejeli kemoterapijo (vključno z dvotirno terapijo z zdravilom na osnovi platine) zaradi napredovale bolezni. 11,3 % bolnikov v skupini s ceritinibom in 12,1 % bolnikov v skupini s kemoterapijo je predhodno prejelo zdravljenje z dvema režimoma kemoterapije zaradi napredovale bolezni.

Bolnikom so dovolili, da so nadaljevali zdravljenje z dodeljenimi študijskimi zdravili tudi po začetnem napredovanju bolezni, če jim je zdravljenje še naprej klinično koristilo po presoji raziskovalca. Bolniki, ki so bili randomizirani v skupino s kemoterapijo, so lahko po napredovanju bolezni po kriterijih RECIST in potrditvi odbora BIRC prešli na prejetje ceritiniba.

Mediano trajanje spremljanja (od randomizacije do presečnega datuma) za primarno analizo je bilo 16,5 meseca.

Študija je dosegla svoj primarni cilj, saj so dokazali statistično značilno izboljšanje PFS po presoji odbora BIRC z ocenjenim 51-odstotnim zmanjšanjem tveganja v skupini s ceritinibom v primerjavi s skupino s kemoterapijo (glejte preglednico 4 in sliko 3). Ceritinib je omogočil izboljšanje, ki je bilo podobno v različnih podskupinah, v katerih so se bolniki med drugim razlikovali po starosti, spolu, rasi, kadilskem statusu, statusu zmogljivosti po lestvici ECOG in prisotnosti možganskih metastaz ter predhodnem odzivu na krizotinib. Izboljšanje PFS so potrdili tudi raziskovalci na študijskih centrih ter rezultati analize celokupne stopnje odziva (*overall response rate*, ORR) in deleža bolnikov z obvladano boleznijo (*disease control rate*, DCR).

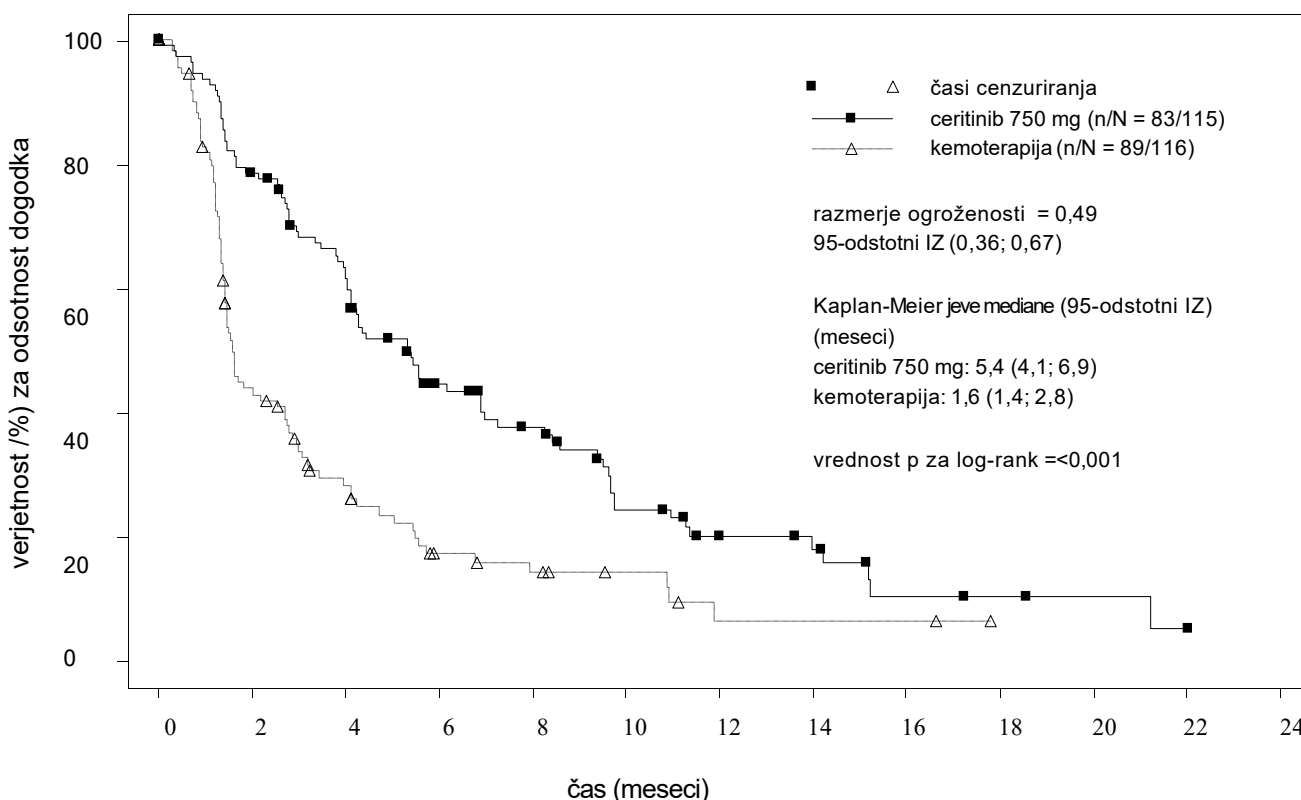
V času primarne analize podatki o OS še niso bili zreli: 48 dogodkov (41,7 %) v skupini s ceritinibom in 50 dogodkov (43,1 %) v skupini s kemoterapijo je predstavljalo približno 50 % dogodkov, ki so potrebni za končno analizo celokupnega preživetja (OS). Poleg tega je 81 bolnikov (69,8 %) iz skupine s kemoterapijo naknadno prejelo ceritinib kot prvo protitumorsko zdravilo po prekinitvi študijskega zdravljenja.

V preglednici 4 so prikazani podatki o učinkovitosti iz študije A2303, na slikah 3 in 4 pa sta Kaplan-Meierjevi krivulji PFS in OS.

Preglednica 4 **Študija ASCEND-5 (študija A2303) – rezultati za oceno učinkovitosti pri bolnikih s predhodno zdravljenim ALK-pozitivnim metastatskim/napredovalim nedrobnoceličnim pljučnim rakom (primarna analiza)**

	ceritinib (N=115)	kemoterapija (N=116)
trajanje spremljanja		16,5
mediana (meseci) (min – maks)		(2,8 – 30,9)
preživetje brez napredovanja bolezni (PFS) (po presoji odbora BIRC)		
število dogodkov, n (%)	83 (72,2 %)	89 (76,7 %)
mediana, meseci (95-odstotni IZ)	5,4 (4,1; 6,9)	1,6 (1,4; 2,8)
HR (95-odstotni IZ) ^a		0,49 (0,36; 0,67)
vrednost p ^b		<0,001
celokupno preživetje (OS) ^c		
število dogodkov, n (%)	48 (41,7 %)	50 (43,1 %)
mediana, meseci (95-odstotni IZ)	18,1 (13,4; 23,9)	20,1 (11,9; 25,1)
HR (95-odstotni IZ) ^a		1,00 (0,67; 1,49)
vrednost p ^b		0,496
tumorski odzivi (po presoji odbora BIRC)		
objektivna stopnja odziva (95-odstotni IZ)	39,1 % (30,2; 48,7)	6,9 % (3,0; 13,1)
trajanje odziva		
število bolnikov z odzivom	45	8
mediana, meseci ^d (95-odstotni IZ)	6,9 (5,4; 8,9)	8,3 (3,5; NE)
ocena verjetnosti za odsotnost dogodkov v 9 mesecih ^d (95-odstotni IZ)	31,5 % (16,7 %; 47,3 %)	45,7 % (6,9 %; 79,5 %)
HR=razmerje ogroženosti; IZ=interval zaupanja; odbor BIRC=neodvisen odbor za pregled rezultatov slepega zdravljenja (Blinded Independent Review Committee); NE=vrednosti ni mogoče oceniti (<i>not estimable</i>)		
^a na osnovi analize stratificiranih podatkov s Coxovim modelom proporcionalnih tveganj		
^b na osnovi stratificiranega log-rank testa		
^c analiza OS ni bila prilagojena na morebiten zakrivajoč vpliv zamenjave zdravila		
^d ocena s pomočjo Kaplan-Meierjeve metode		

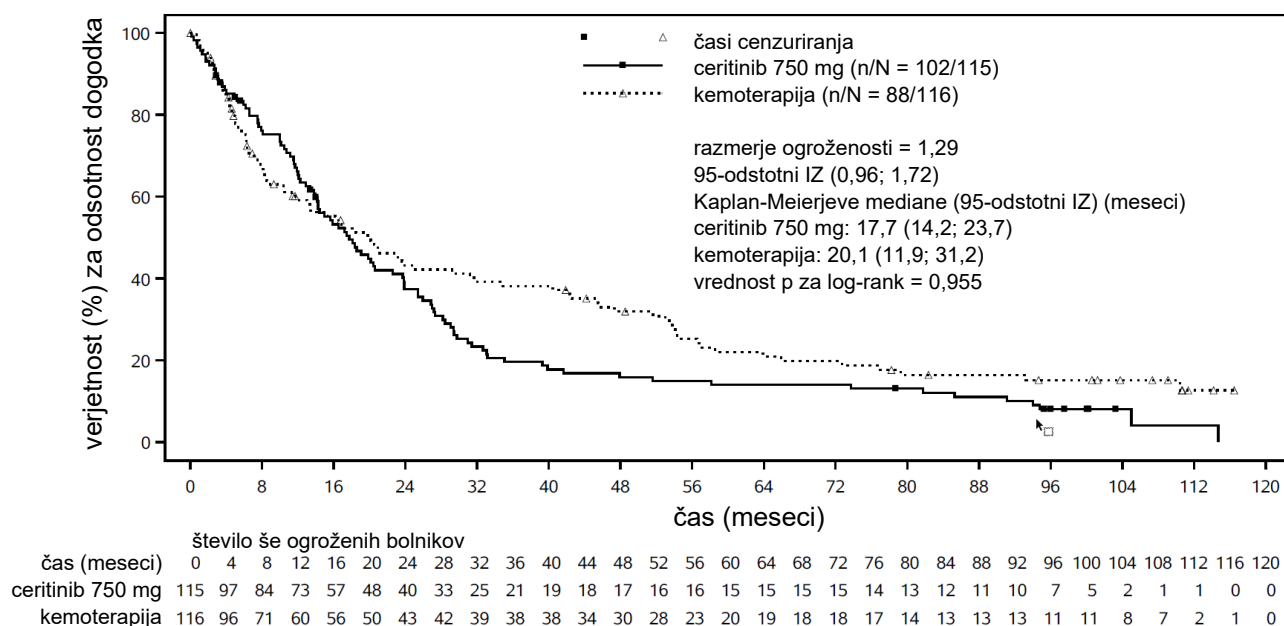
Slika 3 Študija ASCEND-5 (študija A2303) – Kaplan-Meierjeva krivulja preživetja brez napredovanja bolezni (PFS) po presoji odbora BIRC (primarna analiza)



	število še ogroženih bolnikov												
čas (mesece)	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24
ceritinib 750 mg	115	87	68	40	31	18	12	9	4	3	2	1	0
kemoterapija	116	45	26	12	9	6	2	2	2	0	0	0	0

V času končne analize celokupnega preživetja z mediano trajanja spremljanja 110 mesecev sta v skupini s ceritinibom umrla 102 bolnika (88,7 %), v skupini s kemoterapijo pa je umrlo 88 bolnikov (75,9 %). V skupini s ceritinibom je bila mediana celokupnega preživetja 17,7 meseca (95-odstotni IZ: 14,2; 23,7), v skupini s kemoterapijo pa 20,1 meseca (95-odstotni IZ: 11,9; 31,2). Med obema študijskima skupina ni bilo statistično značilne razlike v celokupnem preživetju (razmerje ogroženosti 1,29, 95-odstotni IZ: 0,96; 1,72; $p=0,955$). Stopnja zgodnjega prehoda na drugo študijsko zdravilo je bila visoka, in sicer je 88 (76 %) bolnikov iz skupine s kemoterapijo prešlo na prejemanje ceritiniba. Poleg tega so bolniki v obeh študijskih skupinah prejeli protitumorska zdravila naslednje linije, vključno z drugimi zaviralci ALK. Na splošno sta bila prehod na zdravljenje s ceritinibom v kontrolni skupini in uporaba zdravil naslednje linije glavna dejavnika, ki sta vplivala na zmožnost dokazati morebitno razliko v celokupnem preživetju med obema študijskima skupinama.

Slika 4 Študija ASCEND-5 (študija A2303) – Kaplan-Meierjeva krivulja celokupnega preživetja (OS) po študijskih skupinah (končna analiza celokupnega preživetja)



V študiji A2303 je nevrolog iz odbora BIRC ocenil intrakranialni odziv po modificiranih kriterijih RECIST 1.1 (to je do 5 lezij v možganih) pri 133 bolnikih, ki so imeli metastaze v možganih ob izhodišču (pri 66 bolnikih iz skupine s ceritinibom in pri 67 bolnikih iz skupine s kemoterapijo). Skupna stopnja intrakranialnega odziva (OIRR) pri bolnikih, ki so imeli merljive metastaze v možganih ob izhodišču in najmanj eno slikanje možganov po izhodiščnem, je bila večja v skupini s ceritinibom (35,3 % bolnikov, 95-odstotni IZ 14,2; 61,7) kot v skupini s kemoterapijo (5,0 % bolnikov, 95-odstotni IZ: 0,1; 24,9). Mediano preživetje brez napredovanja bolezni (PFS) po presoji odbora BIRC v skladu s kriteriji RECIST 1.1 je bilo v skupini s ceritinibom daljše kot v skupini s kemoterapijo, kar velja za obe podskupini bolnikov z možganskimi metastazami oziroma brez njih. Mediano preživetje brez napredovanja bolezni (PFS) pri bolnikih z možganskimi metastazami je bilo 4,4 meseca (95-odstotni IZ: 3,4; 6,2) v skupini s ceritinibom v primerjavi z 1,5 meseca (95-odstotni IZ: 1,3; 1,8) v skupini s kemoterapijo, pri čemer je bilo razmerje ogroženosti 0,54 (95-odstotni IZ: 0,36; 0,80). Mediano preživetje brez napredovanja bolezni (PFS) pri bolnikih brez možganskih metastaz je bilo 8,3 meseca (95-odstotni IZ: 4,1; 14,0) v skupini s ceritinibom v primerjavi z 2,8 meseca (95-odstotni IZ: 1,4; 4,1) v skupini s kemoterapijo, pri čemer je bilo razmerje ogroženosti 0,41 (95-odstotni IZ: 0,24; 0,69).

Študija za optimizacijo odmerka A2112 (ASCEND-8)

Učinkovitost ceritiniba v odmerku 450 mg skupaj s hrano so ovrednotili v multicentrični odprti študiji za optimizacijo odmerka z oznako A2112 (ASCEND-8). Skupno 147 predhodno nezdravljenih bolnikov z ALK-pozitivnim lokalno napredujočim ali metastatskim nedrobnoceličnim pljučnim rakom so randomizirali na prejemanje ceritiniba v odmerku 450 mg enkrat na dan skupaj s hrano (N=73) ali na prejemanje ceritiniba v odmerku 750 mg enkrat na dan na tešče (N=74). Ključni sekundarni cilj opazovanja za oceno učinkovitosti je bila celokupna stopnja odziva (ORR) v skladu s kriteriji RECIST 1.1 po presoji odbora BIRC.

V populaciji predhodno nezdravljenih bolnikov z ALK-pozitivnim lokalno napredujočim ali metastatskim nedrobnoceličnim pljučnim rakom so v obeh študijskih skupinah in sicer v skupini, ki je prejela

odmerek 450 mg skupaj s hrano (N=73) oziroma v skupini, ki je prejela odmerek 750 mg na tešče (N=74) zabeležili naslednje karakteristike: povprečna starost 54,3 oziroma 51,3 leta, starost manj kot 65 let (78,1 % oziroma 83,8 %), ženske (56,2 % oziroma 47,3 %), bela rasa (49,3 % oziroma 54,1 %), azijska rasa (39,7 % oziroma 35,1 %), nekadilci oziroma nekdanji kadilci (90,4 % oziroma 95,9 %), status zmogljivosti po SZO (*WHO PS*) 0 ali 1 (91,7 % oziroma 91,9 %), histološki izvid adenokarcinoma (98,6 % oziroma 93,2 %) in prisotnost možganskih metastaz (32,9 % oziroma 28,4 %).

V preglednici 5 spodaj so prikazani rezultati za oceno učinkovitosti iz študije ASCEND-8.

Preglednica 5 Študija ASCEND-8 (študija A2112) - rezultati za oceno učinkovitosti pri bolnikih s predhodno nezdravljenim ALK-pozitivnim lokalno napredovalim ali metastatskim nedrobnoceličnim pljučnim rakom po presoji odbora BIRC

parameter učinkovitosti	ceritinib 450 mg skupaj s hrano (N=73)	ceritinib 750 mg na tešče (N=74)
celokupna stopnja odziva (ORR: popolni odziv + delni odziv), n (%) (95-odstotni IZ) ^a	57 (78,1) (66,9; 86,9)	56 (75,7) (64,3; 84,9)
IZ: interval zaupanja		
popolni odziv (<i>complete response</i> , CR) oziroma delni odziv (<i>partial response</i> , PR) potrjen s ponovnim pregledom, ki so ga opravili najmanj 4 tedne po pregledu, pri katerem je bolnik prvič dosegel kriterije, ki opredeljujejo odziv		
celokupna stopnja odziva po presoji odbora BIRC v skladu s kriteriji RECIST 1.1		
^a eksaktni binomski 95-odstotni interval zaupanja		

Študiji s po eno študijsko skupino z oznakama X2101 in A2201

Uporabo ceritiniba za zdravljenje bolnikov z ALK-pozitivnim nedrobnoceličnim pljučnim rakom, ki so bili že zdravljeni z zaviralcem ALK, so raziskovali v dveh globalnih, multicentričnih, odprtih študijah faze 1/2 s po eno študijsko skupino (v študiji X2101 in študiji A2201).

V študiji X2101 je 246 bolnikov z ALK-pozitivnim nedrobnoceličnim pljučnim rakom prejelo ceritinib v odmerku 750 mg enkrat na dan na tešče: 163 bolnikov s predhodnim zdravljenjem z zaviralcem ALK in 83 bolnikov, ki pred tem še niso prejeli zaviralca ALK. Mediana starost 163 bolnikov z ALK-pozitivnim nedrobnoceličnim pljučnim rakom, ki so bili že prej zdravljeni z zaviralcem ALK, je bila 52 let (od 24 do 80 let); 86,5 % je bilo starih manj kot 65 let in 54 % je bilo žensk. Bolniki so bili večinoma belci (66,3 %) ali predstavniki rumene rase (28,8 %). 93,3 % bolnikov je imelo adenokarcinom in 96,9 % bolnikov ni nikdar kadilo ali pa so bili nekdanji kadilci. Vsi bolniki so pred vključitvijo v študijo že prejeli zdravila po najmanj enem režimu in 84,0 % bolnikov po dveh ali več režimih.

V študijo A2201 je bilo vključenih 140 bolnikov, ki so predhodno prejeli 1 do 3 citotoksične kemoterapevtike in nato še zdravljenje s krizotinibom, ob katerem je prišlo do napredovanja bolezni. Mediana starost je bila 51 let (od 29 do 80 let); 87,1 % bolnikov je bilo starih manj kot 65 let in 50 % je bilo žensk. Bolniki so bili večinoma belci (60,0 %) ali predstavniki rumene rase (37,9 %). 92,1 % bolnikov je imelo adenokarcinom.

Najpomembnejši podatki o učinkovitosti iz obeh študij so prikazani v preglednici 6. Podatki o končnem celokupnem preživetju (OS) so prikazani za študijo A2201, podatki o celokupnem preživetju za študijo X2101 pa v času analize še niso bili zreli.

Preglednica 6 Bolniki z ALK-pozitivnim napredovalim nedrobnoceličnim pljučnim rakom - pregled rezultatov za oceno učinkovitosti iz študij X2101 in A2201

	študija X2101 ceritinib 750 mg N=163	študija A2201 ceritinib 750 mg N=140
trajanje spremljanja	10,2	14,1
mediana (mesece) (min. – maks.)	(0,1 – 24,1)	(0,1 – 35,5)
celokupna stopnja odziva		
raziskovalec (95-odstotni IZ)	56,4 % (48,5; 64,2)	40,7 % (32,5; 49,3)
komisija BIRC (95-odstotni IZ)	46,0 % (38,2; 54,0)	35,7 % (27,8; 44,2)
trajanje odziva*		
raziskovalec (mesece, 95-odstotni IZ)	8,3 (6,8; 9,7)	10,6 (7,4; 14,7)
komisija BIRC (mesece, 95-odstotni IZ)	8,8 (6,0; 13,1)	12,9 (9,3; 18,4)
preživetje brez napredovanja bolezni		
raziskovalec (mesece, 95-odstotni IZ)	6,9 (5,6; 8,7)	5,8 (5,4; 7,6)
komisija BIRC (mesece, 95-odstotni IZ)	7,0 (5,7; 8,7)	7,4 (5,6; 10,9)
celokupno preživetje (mesece, 95-odstotni IZ)	16,7 (14,8; NE)	15,6 (13,6; 24,2)
NE = vrednosti ni mogoče oceniti (angl. <i>not estimable</i>)		
Študija X2101: odzive so ocenjevali po kriterijih RECIST 1.0.		
Študija A2201: odzive so ocenjevali po kriterijih RECIST 1.1.		
*vključuje samo bolnike s potrjenim popolnim oziroma delnim odzivom		

Metastaze v možganih so opazili pri 60,1 % bolnikov v študiji X2101 in pri 71,4 % bolnikov v študiji A2201. Podatki (po oceni odbora BIRC) o celokupni stopnji odziva, trajanju odziva in preživetju brez napredovanja bolezni pri bolnikih z metastazami v možganih ob izhodišču, se ujemajo s tovrstnimi podatki pri celotni populaciji bolnikov v teh dveh študijah.

Druge histološke oblike, ki niso adenokarcinom

Na voljo je le malo podatkov o bolnikih z ALK-pozitivnim nedrobnoceličnim pljučnim rakom drugih histoloških oblik, ki niso adenokarcinom.

Starejši bolniki

Na voljo je le malo podatkov o učinkovitosti pri starejših bolnikih. O učinkovitosti pri bolnikih, ki so stari več kot 85 let, ni na voljo nobenih podatkov.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij s ceritinibom za vse podskupine pediatrične populacije s pljučnim rakom (z drobnoceličnim ali nedrobnoceličnim rakom) (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Pri bolnikih doseže ceritinib najvišjo koncentracijo v plazmi ($C_{\max}$) približno 4 do 6 ur po enkratnem peroralnem odmerjanju. Ocenjena absorpcija po peroralnem odmerjanju je ≥ 25 % na osnovi odstotkov presnovkov v blatu. Absolutna biološka uporabnost ceritiniba ni ugotovljena.

Pri odmerjanju skupaj s hrano se je sistemska izpostavljenost ceritinibu povečala. Pri zdravih osebah se je pri zaužitju enkratnega odmerka 500 mg ceritiniba skupaj z obrokom z nizko vsebnostjo maščob (ki je vseboval približno 330 kilokalorij in 9 gramov maščob) $AUC_{\inf}$ povečala za približno 58 %, $C_{\max}$ pa se je zvišala za približno 43 % v primerjavi z odmerjanjem zdravila na tešče. Pri zaužitju skupaj z obrokom z visoko vsebnostjo maščob (ki je vseboval približno 1000 kilokalorij in 58 gramov maščob) pa se je $AUC_{\inf}$ povečala za približno 73 % in $C_{\max}$ zvišala za približno 41 % v primerjavi z odmerjanjem zdravila na tešče.

V študiji za optimizacijo odmerka A2112 (ASCEND-8) so pri bolnikih primerjali odmerjanje ceritiniba v odmerkih 450 mg ali 600 mg dnevno skupaj s hrano (z obroki, ki so vsebovali približno 100 do 500 kilokalorij in 1,5 do 15 gramov maščob) z odmerjanjem 750 mg dnevno na tešče (v prvotno odobreni odmerki in način jemanja glede na hrano). Pri tem v stanju dinamičnega ravnovesja niso opazili klinično pomembnih razlik v sistemske izpostavljenosti ceritinibu med skupino bolnikov z odmerjanjem 450 mg skupaj s hrano ($N=36$) in skupino bolnikov z odmerjanjem 750 mg na tešče ($N=31$), opazili so le manjše povečanje AUC v stanju dinamičnega ravnovesja za 4 % (90-odstotni IZ: -13 %; 24 %) in $C_{\max}$ za 3 % (90-odstotni IZ: -14 %; 22 %). Za razliko od skupine z odmerjanjem 450 mg pa se je v skupini z odmerjanjem 600 mg skupaj s hrano ($N=30$) AUC v stanju dinamičnega ravnovesja povečala za 24 % (90-odstotni IZ: 3 %; 49 %), $C_{\max}$ pa se je zvišala za 25 % (90-odstotni IZ: 4 %; 49 %) v primerjavi s skupino bolnikov z odmerjanjem 750 mg na tešče. Najvišji priporočeni odmerek ceritiniba je 450 mg peroralno enkrat na dan skupaj s hrano (glejte poglavje 4.2).

Po peroralnem odmerjanju enkratnega odmerka ceritiniba bolnikom se je izpostavljenost ceritinibu v plazmi, ki jo predstavljata $C_{\max}$ in AUC_{last} , povečevala sorazmerno z odmerkom v razponu odmerkov od 50 mg do 750 mg v pogojih odmerjanja na tešče. Za razliko od podatkov pri odmerjanju enkratnega odmerka se je pri večkratnem odmerjanju enkrat dnevno pokazalo, da se najnižja koncentracija pred naslednjim odmerjanjem ($C_{\min}$) zviša bolj kot sorazmerno z odmerkom.

Porazdelitev

Delež vezave ceritiniba na beljakovine v plazmi *in vitro* znaša približno 97 % in je neodvisen od koncentracije ceritiniba v razponu od 50 ng/ml do 10.000 ng/ml. Ceritinib se v nekoliko večji meri porazdeli v eritrocite v primerjavi s porazdelitvijo v plazmo, pri čemer znaša povprečno razmerje med koncentracijo v krvi in plazmi *in vitro* 1,35. Po podatkih študij *in vitro* je ceritinib substrat P-glikoproteina (P-gp), ni pa substrat proteina rezistence pri raku dojke (angl. *breast cancer resistance protein*, BCRP) ali proteina, ki je povezan z rezistenco na več zdravil (angl. *multi-resistance protein 2*, MRP2). Ugotovili so, da je navidezna pasivna permeabilnost ceritiniba *in vitro* majhna.

Pri podganah ceritinib prehaja intaktno krvno-možgansko pregrado z razmerjem izpostavljenosti v možganih proti izpostavljenosti v krvi ($AUC_{\inf}$) približno 15 %. Podatkov o tovrstnem razmerju pri ljudeh ni na voljo.

Biotransformacija

Študije *in vitro* so pokazale, da je CYP3A najpomembnejši encimski sistem, ki je vpleten v izločanje ceritiniba s presnovo.

Po peroralnem odmerjanju enkratnega odmerka radioaktivno označenega ceritiniba v odmerku 750 mg na tešče so v plazmi pri ljudeh našli predvsem ceritinib. V plazmi so našli še skupno 11 presnovkov v nizkih koncentracijah, pri čemer je povprečen prispevek k celotni AUC radioaktivnosti za vsakega od njih znašal $\leq 2,3$ %. Najpomembnejše poti biotransformacije, ki so jih ugotovili pri zdravih osebah, so bile monooksigenacija, O-dealkilacija in N-formilacija. Med sekundarnimi potmi biotransformacije, ki vključujejo produkte primarne biotransformacije, sta glukuronidacija in dehidrogenacija. Opazili so tudi dodatek tiolne skupine na O-dealkiliran ceritinib.

Izločanje

Po peroralnem odmerjanju enkratnih odmerkov ceritiniba bolnikom na tešče je geometrična srednja vrednost navideznega končnega razpolovnega časa izločanja iz plazme ($T_{1/2}$) znašala od 31 do 41 ur v razponu odmerkov od 400 do 750 mg. Pri vsakodnevem peroralnem odmerjanju ceritinib doseže stanje dinamičnega ravnovesja po približno 15 dneh in se nato stabilizira, po 3 tednih vsakodnevnega odmerjanja je geometrična srednja vrednost razmerja kopičenja 6,2. Geometrična srednja vrednost navideznega očistka (CL/F) ceritiniba je bila v stanju dinamičnega ravnovesja pri vsakodnevem odmerjanju 750 mg (33,2 litra/uro) nižja kot po enkratnem peroralnem odmerku 750 mg (88,5 litra/uro), kar pomeni, da je farmakokinetika ceritiniba v času nelinearna.

Ceritinib in njegovi presnovki se večinoma izločajo z blatom. Nespremenjen ceritinib, ki se izloča z blatom, predstavlja povprečno 68 % peroralnega odmerka. Samo 1,3 % danega peroralnega odmerka se izloči z urinom.

Posebne skupine bolnikov

Okvara jeter

Vpliv okvare jeter na farmakokinetiko enkratnega odmerka ceritiniba (750 mg na tešče) so ovrednotili pri preiskovancih z blago (Child-Pugh razreda A; N = 8), zmerno (Child-Pugh razreda B; N = 7) ali hudo okvaro jeter (Child-Pugh razreda C; N = 7) ter pri 8 zdravih preiskovancih z normalno jetrno funkcijo. Geometrična srednja vrednost AUC_{inf} (AUC_{inf} nevezane oblike) ceritiniba je bila pri preiskovancih z blago oziroma zmerno okvaro jeter večja za 18 % (za 35 %) oziroma za 2 % (za 22 %) v primerjavi s tema dvema vrednostima pri preiskovancih z normalno jetrno funkcijo.

Geometrična srednja vrednost AUC_{inf} (AUC_{inf} nevezane oblike) ceritiniba je bila pri preiskovancih s hudo okvaro jeter večja za 66 % (za 108 %) v primerjavi s tema dvema vrednostima pri preiskovancih z normalno jetrno funkcijo (glejte poglavje 4.2). Pri bolnikih z okvaro jeter niso opravili posebne farmakokinetične študije v stanju dinamičnega ravnovesja.

Okvara ledvic

Pri bolnikih z okvaro ledvic niso opravili posebne farmakokinetične študije. Po podatkih, ki so na voljo, je izločanje ceritiniba skozi ledvice zanemarljivo (1,3 % enkratnega peroralno danega odmerka).

Po podatkih populacijske farmakokinetične analize pri 345 bolnikih z blago okvaro ledvic (z očistkom kreatinina od 60 do <90 ml/min), pri 82 bolnikih z zmerno okvaro ledvic (z očistkom kreatinina od 30 do <60 ml/min) in pri 546 bolnikih z normalnim delovanjem ledvic (z očistkom kreatinina najmanj 90 ml/min) je bila izpostavljenost ceritinibu podobna pri bolnikih z blago in zmerno okvaro ledvic ter pri

bolnikov z normalnim delovanjem ledvic, kar pomeni, da pri bolnikih z blago do zmerno okvaro ledvic prilagajanje odmerka ni potrebno. Bolniki s hudo okvaro ledvic (z očistkom kreatinina <30 ml/min) niso bili vključeni v klinične študije ceritiniba (glejte poglavje 4.2).

Vpliv starosti, spola in rasne pripadnosti

Po podatkih populacijske farmakokinetične analize starost, spol in rasna pripadnost nimajo klinično pomembnega vpliva na izpostavljenost ceritinibu.

Elektrofiziologija srca

Potencial ceritiniba za podaljševanje intervala QT so ocenjevali v sedmih kliničnih študijah ceritiniba. Za ovrednotenje vpliva ceritiniba na interval QT so po odmerjanju enkratnega odmerka in v stanju dinamičnega ravnovesja posneli več zaporednih EKG posnetkov pri 925 bolnikih, ki so jim odmerjali ceritinib v odmerku 750 mg enkrat na dan na tešče. Glede na analizo odstopajočih EKG meritev po posameznih razredih je do podaljšanja intervala QTc na >500 ms na novo prišlo pri 12 bolnikih (1,3 %). Pri 58 bolnikih (6,3 %) je prišlo do podaljšanja intervala QTc za >60 ms od izhodiščne vrednosti. Rezultati analize centralne tendence podatkov o intervalu QTc pri povprečni koncentraciji v stanju dinamičnega ravnovesja iz študije A2301 so pokazali, da je pri odmerjanju ceritiniba v odmerku 750 mg na tešče zgornja meja dvostranskega 90-odstotnega intervala zaupanja za podaljšanje intervala QTc od izhodiščne vrednosti 15,3 ms. Rezultati farmakokinetične analize kažejo, da ceritinib povzroča od koncentracije odvisno podaljšanje intervala QTc (glejte poglavje 4.4).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Študije farmakološke varnosti kažejo, da ni verjetno, da bi ceritinib vplival na vitalne funkcije dihal in centralnega živčevja. Po podatkih *in vitro* je srednja inhibitorna koncentracija (IC₅₀) ceritiniba za zaviranje hERG kalijevih kanalčkov 0,4 μ mol/l. Rezultati *in vivo* telemetrične študije na opicah so pokazali manjše podaljšanje intervala QT pri 1 od 4 živali po prejemu najvišjega odmerka ceritiniba. V EKG študiji na opicah po 4 oziroma 13 tednih odmerjanja ceritiniba ni prišlo do podaljšanja intervala QT ali do drugih EKG nepravilnosti.

Mikronukleusni test v celicah TK6 je bil pozitiven. V drugih *in vitro* in *in vivo* študijah genotoksičnosti ni bilo nobenih znakov, da bi ceritinib lahko deloval mutageno ali klastogeno, zato genotoksičnega tveganja pri ljudeh ni pričakovati.

Študij kancerogenosti s ceritinibom niso izvedli.

V študijah reproduktivne toksičnosti (torej v študijah razvoja zarodka in plodu), ki so jih izvajali na brejih podganah in kuncih, po odmerjanju ceritiniba v času organogeneze ni bilo opaziti znakov škodljivega delovanja na plod ali teratogenosti. Vendar pa je bila izpostavljenost ceritinibu v plazmi pri samicah-materah manjša od izmerjene izpostavljenosti pri priporočenem odmerjanju pri ljudeh. Formalnih predkliničnih študij možnih vplivov ceritiniba na plodnost niso izvedli.

Poglavitni toksični učinek ceritiniba, ki so ga dajali podganam in opicam, je bilo vnetje ekstrahepatičnih žolčnih vodov ob povečani koncentraciji nevtrofilcev v periferni krvi. Mešano celično/nevtrofilno vnetje ekstrahepatičnih žolčnih vodov se je pri višjih odmerkih razširilo na trebušno slinavko in/ali dvanajstnik. Toksično delovanje na prebavila so opazili pri obeh živalskih vrstah, in sicer so opazili izgubljanje telesne mase, zmanjšano uživanje hrane, bruhanje (pri opicah), diarejo in pri dajanju visokih odmerkov histopatološke spremembe, vključno z erozijo, vnetjem sluznice in prisotnostjo penastih makrofagov v kriptah in podsluznici dvanajstnika. Pri obeh živalskih vrstah so bila prizadeta tudi jetra, in sicer pri izpostavljenosti, ki je bila približno enaka klinični izpostavljenosti pri uporabi priporočenega odmerka pri ljudeh. Prizadetost jeter je vključevala nekoliko zvišane vrednosti jetrnih aminotransferaz pri nekaj

živalih in vakuolizacijo epitelijskega intrahepatičnega žolčnega vodov. Prisotnost alveolarnih penastih makrofagov (potrjeno fosfolipidozo) v pljučih so opazili pri podganah, pri opicah pa ne. Poleg navedenega so pri podganah in pri opicah v bezgavkah našli skupke makrofagov. Stanje tarčnih organov se je izboljšalo deloma ali v celoti.

Vpliv na ščitnico so opazili tako pri podganah (blago zvišanje koncentracij tirotropina (TSH) in trijodtironina/tiroksina (T3/T4) brez ustreznih mikroskopskih sprememb) kot pri opicah (zmanjšanje količine koloida v ščitnici pri samcih v 4-tedenski študiji in en primer opice, pri kateri je po dajanju visokih odmerkov prišlo do difuzne hiperplazije folikularnih celic in zvišanja koncentracije tirotropina v 13-tedenski študiji). Navedeni neklinični učinki so bili blagi, variabilni in nekonsistentni, zato povezanost ceritiniba s spremembami v ščitnici pri živalih ni povsem jasna.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Vsebina kapsule

celuloza, mikrokristalna
hidroksipropilceluloza, malo substituirana
natrijev karboksimetilškrob (vrsta A)
magnezijev stearat
silicijev dioksid, koloidni, brezvodni

Ovojnica kapsule

želatina
indigotin (E132)
titanov dioksid (E171)

Črnilo za tisk

šelakova glazura 45 % (iz razbarvanega šelaka brez voska)
železov oksid, črni (E172)
propilenglikol
amonijev hidroksid 28 %

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omoti iz PVC/PCTFE (polivinilklorida/poliklorotrifluoroetilena) – aluminija, ki vsebujejo 10 trdih kapsul.

Pakiranja, ki vsebujejo 40, 90 ali 150 (3 pakiranja po 50) trdih kapsul.

Pretisni omoti iz PVC/PE/PVDC (polivinilklorida/polietilena/polivinilidenklorida) – aluminija, ki vsebujejo 10 trdih kapsul.

Pakiranja, ki vsebujejo 90 ali 150 (3 pakiraja po 50) trdih kapsul.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKE DOVOLJENJ ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/15/999/001-003

EU/1/15/999/005-006

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 06. maj 2015

Datum zadnjega podaljšanja: 16. februar 2022

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

13.3.2025

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

1. IME ZDRAVILA

Zykadia 150 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 150 mg ceritiniba.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta (tableta)

Svetlo modra, okrogla bikonveksna filmsko obložena tableta z zaobljenimi robovi, brez zareze, z vtisnjeno oznako "NVR" na eni strani in "ZY1" na drugi. Približen premer: 9,1 mm.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Zykadia je kot monoterapija indicirano za prvo linijo zdravljenja odraslih bolnikov z anaplastična limfomska kinaza (ALK)-pozitivnim napredovalim nedrobnoceličnim pljučnim rakom (NDCPR).

Zdravilo Zykadia je kot monoterapija indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov z ALK-pozitivnim napredovalim nedrobnoceličnim pljučnim rakom (NDCPR), ki so se predhodno že zdravili s krizotinibom.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z ceritinibom mora uvesti in nadzorovati zdravnik, ki ima izkušnje z uporabo zdravil proti raku.

Testiranje prisotnosti ALK

Za določanje bolnikov z ALK-pozitivnim nedrobnoceličnim pljučnim rakom je potrebna natančna in validirana testna metoda za določanje ALK (glejte poglavje 5.1).

Pred začetkom zdravljenja s ceritinibom je treba pri bolniku potrditi ALK-pozitiven status nedrobnoceličnega pljučnega raka. Ugotavljanje ALK-pozitivnega statusa je treba izvajati v laboratorijih z dokazano strokovno usposobljenostjo za uporabo specifične tehnologije.

Odmerjanje

Priporočeni odmerek ceritiniba je 450 mg peroralno enkrat na dan skupaj s hrano, in sicer vsak dan ob istem času.

Najvišji priporočeni odmerek skupaj s hrano je 450 mg peroralno enkrat na dan. Z zdravljenjem je treba nadaljevati tako dolgo, dokler je pri bolniku mogoče opaziti klinične koristi.

Če bolnik pozabi vzeti odmerek, naj to nadomesti tako, da ga vzame kasneje, razen v primeru, da je do naslednjega odmerka manj kot 12 ur.

Če med zdravljenjem pride do bruhanja, naj bolnik ne vzame dodatnega odmerka, ampak naj nadaljuje z naslednjim odmerkom po razporedu.

Bolnikom, ki ne prenašajo odmerka 150 mg na dan skupaj s hrano, je treba ceritinib ukiniti.

Prilagajanje odmerka zaradi neželenih učinkov

Glede na varnost zdravljenja in prenašanje zdravila pri posameznem bolniku, je v nekaterih primerih treba začasno prekiniti in/ali znižati odmerek ceritiniba. Če je treba odmerek znižati zaradi neželenega učinka zdravila, ki ni naveden v preglednici 1, naj zniževanje poteka v stopnjah po 150 mg na dan. Razmisliti je treba o možnosti zgodnjega odkrivanja in obvladovanja neželenih učinkov z običajnimi ukrepi podpornega zdravljenja.

Pri bolnikih, ki so prejeli ceritinib v odmerku 450 mg skupaj s hrano, je pri 24,1 % prišlo do neželenega dogodka, zaradi katerega je bolnik potreboval najmanj eno znižanje odmerka, pri 55,6 % bolnikov pa je prišlo do neželenega dogodka, zaradi katerega je bolnik potreboval najmanj eno začasno prekinitev odmerjanja. Mediana časa do prvega znižanja odmerka iz katerega koli vzroka je bila 9,7 tedna.

V preglednici 1 so navedena priporočila za začasno prekinitev zdravljenja, znižanje odmerka ali dokončno ukinitve zdravljenja s ceritinibom v okviru obvladovanja izbranih neželenih učinkov.

Preglednica 2 Prilagajanje odmerjanja ceritiniba in priporočila za obvladovanje neželenih učinkov

Kriteriji	Odmerjanje ceritiniba
hudi ali nevzdržni navzea, bruhanje ali diareja kljub optimalnemu antiemetičnemu oziroma antidiaroičnemu zdravljenju	Prekinite odmerjanje ceritiniba do izboljšanja, nato zdravljenje nadaljujte z odmerkom, ki je za 150 mg nižji od predhodnega.
zvišanje vrednosti alanin-aminotransferaze (ALT) ali aspartat-aminotransferaze (AST) na >5-kratnik zgornje meje normalnih vrednosti (ZMN), če je sočasno vrednost celokupnega bilirubina ≤2-kratniku ZMN	Prekinite odmerjanje ceritiniba, dokler se vrednosti ALT oziroma AST ne vrnejo na izhodiščno raven oziroma na vrednost ≤3-kratniku ZMN, nato zdravljenje nadaljujte z odmerkom, ki je za 150 mg nižji od predhodnega.
zvišanje vrednosti ALT ali AST na >3-kratnik ZMN, če je vrednost celokupnega bilirubina >2-kratnik ZMN (ne gre pa zaolestazo ali hemolizo)	Dokončno ukinite zdravljenje s ceritinibom.
intersticijska pljučna bolezen (IPB) / pnevmonitis katerekoli stopnje zaradi zdravljenja	Dokončno ukinite zdravljenje s ceritinibom.

trajanje intervala QT s korekcijo glede na srčno frekvenco (QTc) >500 ms na najmanj dveh ločenih elektrokardiogramih (EKG posnetkih)	Prekinite odmerjanje ceritiniba, dokler se interval QTc ne vrne na izhodiščno raven ali na vrednost ≤ 480 ms, preverite in po potrebi korigirajte vrednosti elektrolitov v krvi, nato zdravljenje nadaljujte z odmerkom, ki je za 150 mg nižji od predhodnega.
trajanje intervala QTc >500 ms ali podaljšanje intervala QTc za >60 ms od izhodiščne vrednosti in prisotnost <i>torsade de pointes</i> ali polimorfne ventrikularne tahikardije ali znakov/simptomov resne aritmije	Dokončno ukinite zdravljenje s ceritinibom.
bradikardija ^a (simptomatska, lahko huda in zdravstveno pomembna, potrebni so zdravstveni ukrepi)	Prekinite odmerjanje ceritiniba, dokler simptomi bradikardije ne izzvenijo (do stopnje ≤ 1) ali do zvišanja srčne frekvence na 60 utripov na minuto ali več. Preverite jemanje sočasnih zdravil, ki lahko povzročajo bradikardijo, in antihipertenzivnih zdravil. Če ugotovite, da katero od sočasno uporabljenih zdravil prispeva k razvoju bradikardije in ga bolnik preneha jemati ali prilagodite odmerjanje tega zdravila, lahko, po prenehanju simptomov ali zvišanju srčne frekvence na 60 utripov na minuto ali več, spet uvedete ceritinib z enakim odmerkom kot prej. Če za nobeno od sočasno uporabljenih zdravil ni ugotovljeno, da prispeva k razvoju bradikardije, ali če bolnik ne preneha jemati oziroma ne prilagodi odmerjanja zdravil, ki prispevajo k razvoju bradikardije, lahko, po prenehanju simptomov oziroma zvišanju srčne frekvence na 60 utripov na minuto ali več, spet uvedete ceritinib z odmerkom, ki je za 150 mg nižji od predhodnega.
bradikardija ^a (z življenjsko nevarnimi posledicami, potrebni so nujni ukrepi)	Če za nobeno od sočasno uporabljenih zdravil ni ugotovljeno, da prispeva k razvoju bradikardije, dokončno ukinite zdravljenje s ceritinibom. Če ugotovite, da katero od sočasno uporabljenih zdravil prispeva k razvoju bradikardije in ga bolnik preneha jemati ali prilagodi odmerjanje tega zdravila, lahko, po prenehanju simptomov oziroma zvišanju srčne frekvence na 60 utripov na minuto ali več, spet uvedete ceritinib z odmerkom, ki je za 150 mg nižji od predhodnega, bolnika pa pogosto nadzorujete ^b .

vztrajna hiperglikemija z vrednostmi glukoze, ki presegajo 250 mg/dl kljub optimalnemu zdravljenju za odpravljanje hiperglikemije	Prekinite odmerjanje ceritiniba do ustreznega zmanjšanja hiperglikemije, nato zdravljenje nadaljujte z odmerkom, ki je za 150 mg nižji od predhodnega. Če z optimalnimi zdravstvenimi ukrepi glikemije ni mogoče ustrezno urediti, dokončno ukinite zdravljenje s ceritinibom.
zvišanje vrednosti lipaze ali amilaze stopnje ≥ 3	Prekinite odmerjanje ceritiniba dokler se vrednosti lipaze oziroma amilaze ne znižajo do stopnje ≤ 1 , nato zdravljenje nadaljujte z odmerkom, ki je za 150 mg nižji od predhodnega.
^a srčna frekvenca manj kot 60 utripov na minuto ^b če se težave ponovijo, je treba zdravlilo dokončno ukiniti	

Močni zaviralci CYP3A

Izogibati se je treba sočasni uporabi močnih zaviralcev CYP3A (glejte poglavje 4.5). Če se sočasni uporabi močnih zaviralcev CYP3A ni mogoče izogniti, je treba odmerek ceritiniba znižati za približno eno tretjino (kar ni klinično preverjeno), tako da bo številčna vrednost zaokrožena na najbližji mnogokratnik odmerka 150 mg. Bolnike je treba skrbno spremljati glede varnosti.

Če je potrebno dolgotrajno sočasno zdravljenje z močnim zaviralcem CYP3A in bolnik znižan odmerek dobro prenaša, lahko, ob skrbnem spremljanju bolnika glede varnosti, odmerek znova zvišate in se tako izognete morebitnemu nezadostnemu zdravljenju.

Po ukinitvi močnega zaviralca CYP3A naj bolnik ponovno začne z jemanjem odmerka, ki ga je jemal pred uvedbo močnega zaviralca CYP3A.

Substrati CYP3A

Pri sočasni uporabi ceritiniba z drugimi zdravili je treba pregledati povzetek glavnih značilnosti drugega zdravila glede priporočil pri sočasni uporabi z zaviralci CYP3A4.

Sočasni uporabi ceritiniba s substrati, ki se presnavljajo predvsem s CYP3A, in s substrati CYP3A z ugotovljenim nizkim terapevtskim indeksom (kot so alfuzosin, amiodaron, cisaprid, ciklosporin, dihidroergotamin, ergotamin, fentanil, pimožid, kvetiapin, kinidin, lovastatin, simvastatin, sildenafil, midazolam, triazolam, takrolimus, alfentanil in sirolimus) se je treba izogibati in namesto njih, če je mogoče, uporabljati druge učinkovine, ki so manj občutljive na zaviranje CYP3A4. Če se sočasni uporabi ni mogoče izogniti, je treba razmisliti o znižanju odmerka sočasno uporabljanih zdravil, ki so substrati CYP3A z nizkim terapevtskim indeksom.

Posebne skupine bolnikov

Okvara ledvic

Pri bolnikih z okvaro ledvic niso opravili posebne farmakokinetične študije, vendar je po podatkih, ki so na voljo, izločanje ceritiniba skozi ledvice zanemarljivo. Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro ledvic zato prilagajanje odmerkov ni potrebno. Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic je potrebna previdnost, saj pri tej populaciji ni izkušenj z uporabo ceritiniba (glejte poglavje 5.2).

Okvara jeter

Po podatkih, ki so na voljo, se ceritinib izloča predvsem preko jeter. Posebna previdnost je potrebna pri zdravljenju bolnikov s hudo okvaro jeter. Odmerek je treba znižati za približno eno tretjino, zaokroženo na najbližji večkratnik odmerka 150 mg (glejte poglavji 4.4 in 5.2). Prilagajanje odmerkov ni potrebno pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro jeter.

Starejši bolniki (stari 65 let ali več)

Majhno število podatkov o varnosti in učinkovitosti ceritiniba pri bolnikih, ki so stari 65 let ali več, ne kaže, da bi bilo treba pri starejših bolnikih prilagajati odmerjanje zdravila (glejte poglavje 5.2). O uporabi pri bolnikih, ki so stari več kot 85 let, podatkov ni na voljo.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost ceritiniba pri otrocih in mladostnikih, starih do 18 let, nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Ceritinib je namenjen peroralni uporabi. Tablete je treba vzeti peroralno enkrat na dan skupaj s hrano, in sicer vsak dan ob istem času. Za doseganje ustrezne izpostavljenosti zdravilu je pomembno, da se ceritinib zaužije skupaj s hrano. Hrano pri tem lahko predstavlja vse od lahkega do polnega obroka (glejte poglavje 5.2). Tablete je treba pogoltniti cele, z vodo, ne sme se jih zgristi ali zdrobiti.

Za uporabo pri bolnikih, pri katerih se razvije sočasno obolenje in ne morejo jemati ceritiniba s hrano, prosimo glejte poglavje 4.5.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Hepatotoksičnost

Hepatotoksičnost se je pojavila pri 1,1 % bolnikov, ki so prejeli ceritinib v kliničnih študijah. Pri 25 % bolnikov so opazili zvišanje vrednosti alanin-aminotransferaze stopnje 3 ali 4. V večini primerov je bilo težave mogoče odpraviti z začasno prekinitvijo zdravljenja in/ali znižanjem odmerka. V nekaj primerih je bilo treba zdravljenje ukiniti.

Pri bolnikih je treba spremljati laboratorijske vrednosti jetrnih testov (vključno z vrednostmi ALT, AST in celokupnega bilirubina) pred začetkom zdravljenja, vsaka 2 tedna v prvih treh mesecih zdravljenja in nato enkrat mesečno. Bolnikom, pri katerih se vrednosti aminotransferaz zvišajo, je treba v skladu s kliničnimi indikacijami vrednosti jetrnih aminotransferaz in celokupnega bilirubina določati pogostejše (glejte poglavji 4.2 in 4.8). Pri zdravljenju bolnikov s hudo okvaro jeter je potrebna posebna previdnost in prilagoditev odmerka (glejte poglavje 4.2). Po podatkih, ki izhajajo iz maloštevilnih izkušenj pri teh bolnikih, je pri 2 od 10 bolnikov, ki so prejeli enkratni odmerek 750 mg ceritiniba na tešče, prišlo do poslabšanja osnovne bolezni (do hepatične encefalopatije) (glejte poglavja 4.2, 4.8 in 5.2). Na razvoj hepatične encefalopatije, ki so jo opazili, bi lahko poleg študijskega zdravljenja vplivali tudi drugi dejavniki, vendar ni mogoče povsem izključiti povezave med študijskim zdravilom in temi dogodki. Prilagajanje odmerkov ni potrebno pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro jeter (glejte poglavje 4.2).

Intersticijska pljučna bolezen/pnevmonitis

Pri bolnikih, ki so se zdravili s ceritinibom v kliničnih študijah, so opazili hude, življenjsko nevarne in smrtne primere IPB oziroma pnevmonitisa. V večini teh hudih oziroma življenje ogrožujočih primerov je po prekinitvi zdravljenja prišlo do izboljšanja ali ozdravitve.

Bolnike je treba opazovati glede pojavljanja pljučnih simptomov, ki bi lahko kazali na IPB oziroma pnevmonitis. Izključiti je treba druge možne vzroke za razvoj IPB oziroma pnevmonitisa in pri bolnikih z diagnozo z zdravilom povzročene IPB oziroma pnevmonitisa katere koli stopnje dokončno ukiniti ceritinib (glejte poglavji 4.2 in 4.8).

Podaljšanje intervala QT

Pri bolnikih, ki so v kliničnih študijah prejeli ceritinib, so opazili podaljšanje intervala QTc (glejte poglavji 4.8 in 5.2), kar lahko poveča tveganje za ventrikularne tahiaritmije (npr. *torsade de pointes*) ali nenadno smrt.

Pri bolnikih s prirojenim sindromom dolgega intervala QT se je treba uporabi ceritiniba izogibati. Pred začetkom zdravljenja je treba pretehtati koristi in potencialna tveganja zdravljenja s ceritinibom pri bolnikih, ki imajo že prisotno bradikardijo (s frekvenco manj kot 60 utripov na minuto), pri bolnikih, ki imajo podaljšanje intervala QTc v anamnezi ali so nagnjeni k podaljšanju intervala QTc, pri bolnikih, ki jemljejo antiaritmike ali druga zdravila, za katera je znano, da podaljšujejo interval QT, in pri bolnikih s pomembno že prisotno boleznijo srca ali neravnovesjem elektrolitov. Pri teh bolnikih so priporočeni redni pregledi, ki vključujejo snemanje EKG in določanje koncentracij elektrolitov (npr. kalija). V primeru bruhanja, diareje, dehidracije ali zmanjšane ledvične funkcije je treba koncentracije elektrolitov korigirati v skladu s kliničnimi indikacijami. Zdravljenje s ceritinibom je treba dokončno ukiniti pri bolnikih, pri katerih pride do podaljšanja intervala QTc na >500 ms ali za >60 ms od izhodiščne vrednosti in do aritmije *torsade de pointes* ali do polimorfne ventrikularne tahikardije ali do znakov oziroma simptomov resne aritmije. Pri bolnikih, pri katerih pride do podaljšanja intervala QTc na >500 ms na najmanj dveh ločenih EKG posnetkih, je treba zdravljenje s ceritinibom začasno prekiniti, dokler se interval QTc ne vrne na izhodiščno raven oziroma na vrednost ≤ 480 ms, nato pa je zdravljenje mogoče nadaljevati z odmerkom, ki je za 150 mg nižji od predhodnega (glejte poglavja 4.2, 4.8 in 5.2).

Bradikardija

Primere asimptomatske bradikardije (s frekvenco manj kot 60 utripov na minuto) so opazili pri 21 od 925 bolnikov (2,3 %), ki so prejeli ceritinib v kliničnih študijah.

V največji možni meri se je treba izogibati uporabi ceritiniba v kombinaciji z drugimi zdravili, za katera je znano, da povzročajo bradikardijo (kot so antagonisti adrenergičnih receptorjev beta, nedihidropiridinski zaviralci kalcijevih kanalčkov, klonidin in digoksin). Bolnikom je treba redno meriti srčno frekvenco in krvni tlak. V primeru simptomatske bradikardije, ki ne ogroža življenja, je treba zdravljenje s ceritinibom prekiniti do prenehanja simptomov bradikardije ali zvišanja srčne frekvenca na 60 utripov na minuto ali več, preveriti sočasno uporabo drugih zdravil in ustrezno prilagoditi odmerjanje ceritiniba, če je potrebno. V primeru življenjsko nevarne bradikardije je treba zdravljenje s ceritinibom dokončno ukiniti, če bolnik ne jemlje sočasno nobenega od zdravil, ki bi lahko prispevala k razvoju bradikardije. Če je taka bradikardija povezana s sočasno uporabo zdravila, za katerega je znano, da povzroča bradikardijo ali hipotenzijo, je treba odmerjanje ceritiniba prekiniti začasno do prenehanja simptomov bradikardije oziroma zvišanja srčne frekvenca na 60 utripov na minuto ali več. Če je odmerjanje sočasno uporabljanega zdravila mogoče prilagoditi ali prekiniti, je treba po prenehanju simptomov bradikardije oziroma zvišanju srčne frekvenca na 60 utripov na minuto ali več ceritinib spet uvesti in zdravljenje nadaljevati z odmerkom, ki je za 150 mg nižji od predhodnega, bolnika pa med zdravljenjem pogosto nadzorovati (glejte poglavji 4.2 in 4.8).

Gastrointestinalni neželeni učinki

Do diareje, navzee ali bruhanja je prišlo pri 76,9 % od 108 bolnikov, ki so prejeli ceritinib v priporočenem odmerku 450 mg skupaj s hrano v študiji za optimizacijo odmerka. Navedeni dogodki so večinoma dosegali izraženost stopnje 1 (52,8 %) ali stopnje 2 (22,2 %). Pri dveh bolnikih (1,9 %) je prišlo do enega dogodka stopnje 3 (pri enem bolniku do diareje in pri enem bolniku do bruhanja). Devetim bolnikom (8,3 %) je bilo treba zaradi diareje, navzee ali bruhanja začasno prekiniti odmerjanje študijskega zdravila. Enemu bolniku (0,9 %) je bilo treba zaradi bruhanja prilagoditi odmerek. V isti študiji sta bili pogostnost in resnost gastrointestinalnih neželenih učinkov večji pri bolnikih, ki so se zdravili s ceritinibom v odmerku 750 mg na tešče (diareja 80,0 %, navzea 60,0 %, bruhanje 65,5 %; 17,3 % poročil so bili dogodki stopnje 3) v primerjavi z bolniki, ki so se zdravili z odmerkom 450 mg s hrano (diareja 59,3 %, navzea 42,6 %, bruhanje 38,0 %; 1,9 % poročil so bili dogodki stopnje 3).

Tako v skupini z odmerkom 450 mg skupaj s hrano, kot v skupini z odmerkom 750 mg na tešče v tej študiji za optimizacijo odmerka, ni bilo treba pri nobenem od bolnikov dokončno ukiniti ceritiniba zaradi diareje, navzee ali bruhanja (glejte poglavje 4.8).

Bolnike je treba spremljati in jih ustrezno zdraviti z običajnimi zdravstvenimi ukrepi, ki vključujejo zdravljenje z antidiaroiiki, antiemetiki in nadomeščanje tekočin v skladu s kliničnimi indikacijami. Po potrebi je treba prekiniti zdravljenje oziroma znižati odmerek zdravila (glejte poglavji 4.2 in 4.8). Če med zdravljenjem pride do bruhanja, naj bolnik ne vzame dodatnega odmerka, ampak naj nadaljuje z naslednjim odmerkom po razporedu.

Hiperglikemija

O primerih hiperglikemije (katerekoli stopnje) so poročali pri manj kot 10 % bolnikov, ki so prejeli ceritinib v kliničnih študijah, o hiperglikemiji 3.-4. stopnje pa so poročali pri 5,4 % bolnikov. Tveganje za hiperglikemijo je bilo večje pri bolnikih, ki so imeli sladkorno bolezen in/ali so sočasno uporabljali steroide.

Bolnikom je treba izmeriti vrednost glukoze v plazmi na tešče pred začetkom zdravljenja s ceritinibom in nato občasno v skladu s kliničnimi indikacijami. Če je indicirano, je treba bolniku uvesti ali optimizirati odmerjanje zdravil proti hiperglikemiji (glejte poglavji 4.2 in 4.8).

Zvišanje vrednosti lipaze in/ali amilaze

Pri bolnikih, ki so v kliničnih študijah prejeli ceritinib, je prišlo do zvišanja vrednosti lipaze in/ali amilaze. Pri bolnikih, ki se zdravijo s ceritinibom, je treba spremljati morebitna zvišanja vrednosti lipaze in amilaze pred začetkom zdravljenja in nato občasno v skladu s kliničnimi indikacijami (glejte poglavji 4.2 in 4.8). Pri bolnikih, ki so se zdravili s ceritinibom, so poročali o primerih pankreatitisa (glejte poglavje 4.8).

Vsebnost natrija

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na filmsko obloženo tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Zdravila, ki lahko zvišajo koncentracijo ceritiniba v plazmi

Močni zaviralci CYP3A

Pri zdravih osebah je sočasno odmerjanje enkratnega odmerka 450 mg ceritiniba na tešče skupaj s ketokonazolom, močnim zaviralcem CYP3A/P-gp (200 mg dvakrat na dan 14 dni), povzročilo 2,9-kratno povečanje AUC_{inf} ceritiniba in 1,2-kratno zvišanje njegove C_{max} v primerjavi z vrednostima pri samostojnem odmerjanju ceritiniba. S pomočjo simulacij so ocenili, da je pri uporabi nižjih odmerkov ceritiniba in sočasnem odmerjanju ketokonazola 200 mg dvakrat na dan 14 dni, AUC ceritiniba v stanju dinamičnega ravnovesja podobna kot pri samostojnem odmerjanju ceritiniba. V času zdravljenja s ceritinibom se je treba izogibati sočasni uporabi močnih zaviralcev CYP3A. Če se ni mogoče izogniti sočasni uporabi z močnimi zaviralci CYP3A (med katerimi so med drugim ritonavir, sakvinavir, telitromicin, ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol, posakonazol in nefazodon), je treba odmerek ceritiniba znižati za približno eno tretjino, tako da bo številčna vrednost zaokrožena na najbližji mnogokratnik odmerne jakosti 150 mg. Po ukinitvi močnega zaviralca CYP3A je treba ponovno začeti z jemanjem ceritiniba v odmerku, ki ga je bolnik jemal pred uvedbo močnega zaviralca CYP3A.

Zaviralci P-gp

Po podatkih *in vitro* je ceritinib substrat izločevalnega prenašalca P-glikoproteina (P-gp). Pri odmerjanju ceritiniba skupaj z zdravili, ki zavirajo P-gp, bo verjetno prišlo do zvišanja koncentracije ceritiniba. Pri sočasni uporabi zaviralcev P-gp je potrebna previdnost in skrbno spremljanje pojavljanja neželenih učinkov.

Zdravila, ki lahko znižajo koncentracijo ceritiniba v plazmi

Močni induktorji CYP3A in P-gp

Pri zdravih osebah je sočasno odmerjanje enkratnega odmerka 750 mg ceritiniba na tešče skupaj z rifampicinom, močnim induktorjem CYP3A/P-gp (600 mg na dan 14 dni), povzročilo zmanjšanje AUC_{inf} ceritiniba za 70 % in znižanje njegove C_{max} za 44 % v primerjavi z vrednostima pri samostojnem odmerjanju ceritiniba. Sočasno odmerjanje ceritiniba z močnimi induktorji CYP3A/P-gp znižuje koncentracijo ceritiniba v plazmi. Sočasni uporabi z močnimi induktorji CYP3A, med katerimi so med drugim karbamazepin, fenobarbital, fenitoin, rifabutin, rifampicin in šentjanževka (*Hypericum perforatum*), se je treba izogibati. Pri sočasni uporabi induktorjev P-gp je potrebna previdnost.

Zdravila, ki vplivajo na pH želodca

Topnost ceritiniba je odvisna od pH vrednosti in pri zvišanju vrednosti pH *in vitro* postane ceritinib slabo topen. Zdravila za zmanjšanje izločanja oziroma nevtralizacijo kisline (na primer zaviralci protonske črpalke, antagonisti histaminskih receptorjev H_2 in antacidi) lahko vplivajo na topnost ceritiniba in zmanjšajo njegovo biološko uporabnost. Sočasna uporaba enkratnega odmerka 750 mg ceritiniba na tešče z zaviralcem protonske črpalke (esomeprazol) v odmerku 40 mg dnevno 6 dni je pri zdravih teščajih osebah zmanjšala AUC ceritiniba za 76 % in C_{max} za 79 %. Študija medsebojnega delovanja zdravil je bila oblikovana tako, da pokaže vpliv zaviralcev protonske črpalke v najslabšem možnem primeru, kaže pa, da je v klinični praksi vpliv zaviralcev protonske črpalke na izpostavljenost ceritinibu manj izrazit. Posebne študije za ovrednotenje vpliva zdravil za zmanjšanje izločanja oziroma nevtralizacijo želodčne kisline na biološko uporabnost ceritiniba v stanju dinamičnega ravnovesja niso izvedli. Pri sočasni uporabi zaviralcev protonske črpalke se priporoča previdnost, saj je lahko izpostavljenost ceritinibu zmanjšana. O sočasni uporabi antagonistov histaminskih receptorjev H_2 ali antacidov ni podatkov. Je pa tveganje za klinično pomembno zmanjšanje biološke razpoložljivosti ceritiniba ob sočasni uporabi antagonistov histaminskih receptorjev H_2 verjetno manjše, če se jih vzame 10 ur pred ali 2 uri po odmerku ceritiniba, in v primeru antacidov, če se jih vzame 2 uri pred ali 2 uri po odmerku ceritiniba.

Zdravila, na katerih koncentracijo v plazmi lahko vpliva ceritinib

Substrati CYP3A in CYP2C9

Po podatkih *in vitro* ceritinib kompetitivno zavira metabolizem midazolama, substrata CYP3A, in diklofenaka, substrata CYP2C9. Opažali so tudi časovno odvisno zaviranje CYP3A.

Ceritinib so *in vivo* uvrstili med močne zaviralce CYP3A4 in lahko vstopa v interakcije z učinkovinami, ki se presnavljajo s CYP3A, kar lahko zviša koncentracije teh učinkovin v serumu. Sočasno odmerjanje enkratnega odmerka midazolama (ki je občutljiv substrat CYP3A) je pri bolnikih po 3 tednih odmerjanja ceritiniba (750 mg na dan na tešče) povečalo AUC_{inf} midazolama na 5,4-kratno vrednost (90-odstotni IZ: 4,6; 6,3) v primerjavi z odmerjanjem samo midazolama. Izogibati se je treba sočasnemu odmerjanju ceritiniba s substrati, ki se presnavljajo predvsem s CYP3A oziroma so substrati CYP3A z ugotovljenim nizkim terapevtskim indeksom (kot so alfuzosin, amiodaron, cisaprid, ciklosporin, dihidroergotamin, ergotamin, fentanil, pimoqid, kvetiapin, kinidin, lovastatin, simvastatin, sildenafil, midazolam, triazolam, takrolimus, alfentanil in sirolimus) in namesto njih, če je mogoče, uporabljati druge učinkovine, ki so manj občutljive na zaviranje CYP3A4. Če se sočasni uporabi ni mogoče izogniti, je treba razmisliti o znižanju odmerka sočasno uporabljenih zdravil, ki so substrati CYP3A z nizkim terapevtskim indeksom.

Ceritinib so *in vivo* uvrstili med šibke zaviralce CYP2C9. Sočasno odmerjanje enkratnega odmerka varfarina (ki je substrat CYP2C9) je pri bolnikih po 3 tednih odmerjanja ceritiniba (750 mg na dan na tešče) povečalo AUC_{inf} S-varfarina za 54 % (90-odstotni IZ: 36 %; 75 %) v primerjavi z odmerjanjem samo varfarina. Izogibati se je treba sočasnemu odmerjanju ceritiniba s substrati, ki se presnavljajo predvsem s CYP2C9 oziroma so substrati CYP2C9 z ugotovljenim nizkim terapevtskim indeksom (kot sta fenitoin in varfarin). Če se sočasni uporabi ni mogoče izogniti, je treba razmisliti o znižanju odmerka sočasno uporabljenih zdravil, ki so substrati CYP2C9 z nizkim terapevtskim indeksom. Če se sočasnemu odmerjanju z varfarinom ni mogoče izogniti, je treba razmisliti o povečanju pogostnosti merjenja internacionalnega normaliziranega razmerja (INR).

Substrati CYP2A6 in CYP2E1

Po podatkih *in vitro* ceritinib v klinično ustreznih koncentracijah zavira tudi CYP2A6 in CYP2E1, zato bi ceritinib lahko zvišal plazemske koncentracije sočasno uporabljenih zdravil, ki se presnavljajo predvsem s tema encimoma. Pri sočasni uporabi substratov CYP2A6 in CYP2E1 je potrebna previdnost in skrbno spremljanje pojavljanja neželenih učinkov.

Možnosti za indukcijo drugih s PXR reguliranih encimov (poleg CYP3A4), ni mogoče povsem izključiti. Pri sočasni uporabi se lahko zmanjša učinkovitost peroralnih kontraceptivov.

Zdravila, ki so substrati prenašalcev

Po podatkih *in vitro* ceritinib v klinično ustreznih koncentracijah ne zavira apikalnega izločevalnega prenašalca MRP2, jetnih privzemnih prenašalcev OATP1B1 in OATP1B3, ledvičnih privzemnih prenašalcev organskih anionov OAT1 in OAT3 ter privzemnih prenašalcev organskih kationov OCT1 in OCT2. Iz tega razloga skorajda ni možnosti za klinične interakcije, do katerih bi prišlo zato, ker bi ceritinib zaviral substrate navedenih prenašalcev. Na osnovi podatkov *in vitro* ocenjujejo, da ceritinib v klinično ustreznih koncentracijah zavira intestinalni P-gp in BCRP, zato bi ceritinib lahko zvišal plazemsko koncentracijo sočasno uporabljenih zdravil, ki jih prenašata ta dva proteina. Pri sočasni uporabi s substrati prenašalca BCRP (npr. z rosuvastatinom, topotekanom in sulfasalazinom) in substrati P-gp (z digoksinom, dabigatranom, kolhicinom ali pravastatinom) je potrebna previdnost in skrbno spremljanje pojavljanja neželenih učinkov.

Farmakodinamične interakcije

V kliničnih študijah so pri uporabi ceritiniba opazali podaljšanje intervala QT. Previdnost je zato potrebna pri uporabi ceritiniba pri bolnikih, ki že imajo podaljšan interval QT ali lahko pri njih pride do podaljšanja intervala QT, vključno z bolniki, ki jemljejo antiaritmična zdravila, kot so antiaritmiki razreda I (npr. kinidin, prokainamid, dizopiramid) ali razreda III (npr. amiodaron, sotalol, dofetilid in ibutilid) ali druga zdravila, ki lahko povzročijo podaljšanje intervala QT, kot so domperidon, droperidol, klorokin, halofantrin, klaritromicin, haloperidol, metadon, cisaprid in moksifloksacin. V primeru uporabe v kombinaciji s takimi zdravili je indicirano spremljanje dolžine intervala QT (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Medsebojno delovanje s hrano in pijačo

Ceritinib je treba jemati skupaj s hrano. Biološka uporabnost ceritiniba je ob prisotnosti hrane povečana.

Bolniki, pri katerih se razvije sočasno obolenje in ne morejo jemati ceritiniba s hrano, lahko ceritinib jemljejo na prazen želodec kot alternativni stalni režim zdravljenja, pri katerem bolnik ne sme zaužiti hrane najmanj dve uri pred in eno uro po odmerku. Bolniki ne smejo izmenjevati režima odmerjanja med jemanjem na tešče in s hrano. Odmerek je treba ustrezno prilagoditi, in sicer je treba bolnikom, ki se zdravijo z odmerkom 450 mg s hrano, odmerek povečati na 750 mg na prazen želodec, bolnikom, ki se zdravijo z odmerkom 300 mg s hrano na odmerek 450 mg na prazen želodec (glejte poglavje 5.2), pri bolnikih, ki se zdravijo z odmerkom 150 mg s hrano pa je treba zdravljenje ukiniti. Glede naknadnega prilagajanja odmerka in priporočil za obvladovanje neželenih učinkov prosimo glejte preglednico 1 (glejte poglavje 4.2). Največji dovoljeni odmerek pri odmerjanju na tešče je 750 mg (glejte poglavje 5.2).

Bolnikom je treba naročiti, naj ne uživajo grenivke in grenivkinega soka, saj zavirata CYP3A v črevesni steni in lahko povečata biološko uporabnost ceritiniba.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi/kontracepcija

Ženskam v rodni dobi je treba svetovati, naj v času zdravljenja in še 3 mesece po prekinitvi zdravljenja s ceritinibom uporabljajo zelo učinkovito kontracepcijsko metodo (glejte poglavje 4.5).

Nosečnost

Podatkov o uporabi ceritiniba pri nosečnicah ni oziroma so omejeni.

Ni dovolj študij na živalih o vplivu zdravila na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

Ceritiniba ne smete uporabljati pri nosečnicah, razen če klinično stanje nosečnice zahteva zdravljenje s ceritinibom.

Dojenje

Ni znano, ali se ceritinib/presnovki izločajo v materino mleko. Tveganja za novorojenčka/otroka ni mogoče izključiti.

Odločiti se je treba med prenehanjem dojenja in prenehanjem/prekinitvijo zdravljenja s ceritinibom, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja za mater (glejte poglavje 5.3).

Plodnost

Ni znano, ali lahko ceritinib povzroča neplodnost pri bolnikih moškega in ženskega spola (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Zykadia ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. V času zdravljenja je pri vožnji in upravljanju s stroji potrebna previdnost, saj pri bolnikih lahko pride do utrujenosti in motenj vida.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnih lastnosti

Spodaj navedeni neželeni učinki odražajo izpostavljenost ceritinibu pri odmerjanju 750 mg enkrat na dan na tešče pri 925 bolnikih, ki so imeli ALK-pozitivnega napredovalega nedrobnoceličnega pljučnega raka, po podatkih, združenih iz sedmih kliničnih študij, med katerimi sta dve randomizirani, aktivno kontrolirani študiji faze 3 (študiji A2301 in A2303).

Mediano trajanje izpostavljenosti ceritinibu pri odmerjanju 750 mg na tešče je bilo 44,9 tedna (v razponu od 0,1 do 200,1 tedna).

Neželeni učinki s pogostnostjo ≥ 10 % pri bolnikih, ki so prejeli ceritinib v odmerku 750 mg na tešče, so bili diareja, navzea, bruhanje, utrujenost, patološki laboratorijski izvidi jetrnih testov, bolečine v trebuhu, zmanjšan apetit, zmanjšanje telesne mase, obstipacija, zvišana vrednost kreatinina v krvi, izpuščaj, anemija in s požiralnikom povezane motnje.

Neželeni učinki stopnje 3-4 s pogostnostjo ≥ 5 % pri bolnikih, ki so prejeli ceritinib v odmerku 750 mg na tešče, so bili patološki izvidi laboratorijskih jetrnih testov, utrujenost, bruhanje, hiperglikemija, navzea in diareja.

V študiji za optimizacijo odmerka A2112 (ASCEND-8) pri predhodno zdravljenih in predhodno nezdravljenih bolnikih z ALK-pozitivnim nedrobnoceličnim pljučnim rakom je bil pri priporočenem odmerku 450 mg skupaj s hrano (N=108) skupni varnostni profil ceritiniba skladen z varnostnim profilom pri jemanju ceritiniba v odmerku 750 mg na tešče (N=110), z izjemo zmanjšane obsega gastrointestinalnih neželenih učinkov kljub doseganju primerljive izpostavljenosti zdravilu v stanju dinamičnega ravnovesja (glejte poglavje 5.1 in podpoglavje "Gastrointestinalni neželeni učinki" spodaj).

Tabelaričen prikaz neželenih učinkov

V preglednici 2 so navedene kategorije pogostnosti neželenih učinkov pri bolnikih, ki so prejeli ceritinib v odmerku 750 mg na tešče (N=925) v okviru sedmih kliničnih študij. Pogostnosti izbranih gastrointestinalnih neželenih učinkov (diareje, navzee in bruhanja) izhajajo iz podatkov bolnikov, ki so prejeli odmerek 450 mg enkrat na dan skupaj s hrano (N=108).

Neželeni učinki so navedeni po organskih sistemih klasifikacije MedDRA. V vsaki skupini po organskem sistemu so neželeni učinki razvrščeni po pogostnosti, pri čemer so najpogostejši učinki navedeni najprej. Pri tem ustrezna kategorija pogostnosti posameznega neželenega učinka temelji na naslednjem dogovoru (CIOMS III): zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $<1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $<1/100$); redki

($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); zelo redki ($< 1/10.000$) in neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 2 Neželeni učinki pri bolnikih, ki so prejeli ceritinib

Organski sistem	Ceritinib N=925 %	Kategorija pogostnosti
Bolezni krvi in limfatičnega sistema		
anemija	15,2	zelo pogosti
Presnovne in prehranske motnje		
zmanjšan apetit	39,5	zelo pogosti
hiperglikemija	9,4	pogosti
hipofosfatemija	5,3	pogosti
Očesne bolezni		
motnje vida ^a	7,0	pogosti
Srčne bolezni		
perikarditis ^b	5,8	pogosti
bradikardija ^c	2,3	pogosti
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora		
pnevmonitis ^d	2,1	pogosti
Bolezni prebavil		
diareja ^e	59,3	zelo pogosti
navzea ^e	42,6	zelo pogosti
bruhanje ^e	38,0	zelo pogosti
bolečine v trebuhu ^f	46,1	zelo pogosti
obstipacija	24,0	zelo pogosti
s požiralnikom povezane motnje ^g	14,1	zelo pogosti
pankreatitis	0,5	občasni
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov		
patološke vrednosti testov jetrne funkcije ^h	2,2	pogosti
hepatotoksičnost ⁱ	1,1	pogosti
Bolezni kože in podkožja		
izpuščaji ^j	19,6	zelo pogosti
Bolezni sečil		
odpoved ledvic ^k	1,8	pogosti
okvara ledvic ^l	1,0	pogosti
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		
utrujenost ^m	48,4	zelo pogosti

Preiskave		
patološki izvidi laboratorijskih jetrnih testov ⁿ	60,5	zelo pogosti
zmanjšanje telesne mase	27,6	zelo pogosti
zvišana vrednost kreatinina v krvi	22,1	zelo pogosti
podaljšan interval QT na elektrokardiogramu	9,7	pogosti
zvišana vrednost lipaze	4,8	pogosti
zvišana vrednost amilaze	7,0	pogosti
Vključeni so primeri, o katerih so poročali z združenimi izrazi:		
a	motnje vida (okvara vida, zamegljen vid, fotopsija, delci v steklovini, zmanjšanje ostrine vida, motnje akomodacije, presbiopija)	
b	perikarditis (perikardialni izliv, perikarditis)	
c	bradikardija (bradikardija, sinusna bradikardija)	
d	pnevmonitis (intersticijska pljučna bolezen, pnevmonitis)	
e	Pogostnosti navedenih izbranih gastrointestinalnih neželenih učinkov (diareje, navzee in bruhanja) izhajajo iz podatkov bolnikov, ki so prejeli priporočeni odmerek ceritiniba 450 mg skupaj s hrano (N=108) v študiji A2112 (ASCEND-8) (glejte podpoglavje "Gastrointestinalni neželeni učinki" spodaj)	
f	bolečine v trebuhu (bolečine v trebuhu, bolečine v zgornjem delu trebuha, neprijeten občutek v trebuhu, neprijeten občutek v epigastričnem predelu)	
g	s požiralnikom povezane motnje (dispepsija, gastroezofagealna refluksna bolezen, disfagija)	
h	patološke vrednosti testov jetrne funkcije (motnje delovanja jeter, hiperbilirubinemija)	
i	hepatotoksičnost (z zdravili povzročena okvara jeter, holestatski hepatitis, okvara jetrnih celic, hepatotoksičnost)	
j	izpuščaj (izpuščaj, akneiformni dermatitis, makulopapulozni izpuščaj)	
k	odpoved ledvic (akutna poškodba ledvic, odpoved ledvic)	
l	okvara ledvic (azotemija, okvara ledvic)	
m	utrujenost (utrujenost, astenija)	
n	patološki izvidi laboratorijskih jetrnih testov (zvišana vrednost alanin-aminotransferaze, zvišana vrednost aspartat-aminotransferaze, zvišana vrednost gama-glutamiltransferaze, zvišana vrednost bilirubina v krvi, zvišane vrednosti aminotransferaz, zvišane vrednosti jetrnih encimov, patološke vrednosti testov jetrne funkcije, zvišane vrednosti testov jetrne funkcije, zvišana vrednost alkalne fosfataze v krvi)	

Starejši bolniki (stari 65 let ali več)

V sedmih kliničnih študijah je bilo med 925 bolniki, ki so prejeli ceritinib, 168 (18,2 %) bolnikov starih 65 let ali več. Varnostni profil zdravila je bil pri bolnikih, starih 65 let ali več, podoben kot pri bolnikih, ki so bili mlajši od 65 let (glejte poglavje 4.2). O varnosti uporabe pri bolnikih, ki so stari več kot 85 let, podatkov ni na voljo.

Hepatotoksičnost

V kliničnih študijah s ceritinibom so pri manj kot 1 % bolnikov opazili sočasno zvišanje vrednosti alanin-aminotransferaze (ALT) ali aspartat-aminotransferaze (AST), ki je presegalo 3-kratnik zgornje meje normalnih vrednosti (ZMN) in zvišanje vrednosti celokupnega bilirubina, ki je presegalo 2-kratnik ZMN, brez sočasnega zvišanja vrednosti alkalne fosfataze. Pri 25 % bolnikov, ki so prejeli ceritinib, so opazili zvišanje vrednosti ALT stopnje 3 ali 4. Primere hepatotoksičnosti so obvladali s prekinitvijo

odmerjanja ali znižanjem odmerka pri 40,6 % bolnikov. V kliničnih študijah s ceritinibom je bilo treba zdravljenje dokončno ukiniti pri 1 % bolnikov (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Pri bolnikih je treba določati laboratorijske vrednosti jetrnih testov, vključno z vrednostmi ALT, AST in celokupnega bilirubina, in sicer pred začetkom zdravljenja s ceritinibom, vsaka 2 tedna v prvih treh mesecih zdravljenja in nato enkrat mesečno, pogosteje pa jih je treba spremljati v primeru zvišanj 2., 3. ali 4. stopnje. Pri bolnikih je treba spremljati laboratorijske vrednosti jetrnih testov in v primeru patoloških vrednosti ukrepati v skladu s priporočili v poglavjih 4.2 in 4.4.

Gastrointestinalni neželeni učinki

Med gastrointestinalnimi težavami so najpogosteje poročali o navzei, diareji in bruhanju. V študiji za optimizacijo odmerka A2112 (ASCEND-8) pri predhodno zdravljenih in predhodno nezdravljenih bolnikih z ALK-pozitivnim nedrobnoceličnim pljučnim rakom, so pri priporočenem odmerku ceritiniba 450 mg skupaj s hrano (N=108) neželeni dogodki diareja, navzea in bruhanje večinoma dosegali izraženost stopnje 1 (52,8 %) ali stopnje 2 (22,2 %). O dogodkih stopnje 3, in sicer diareji in bruhanju, so poročali pri dveh različnih bolnikih (1,9 %). Gastrointestinalne težave so večinoma zdravili s sočasnim dajanjem drugih zdravil, med katerimi so bili antiemetiki oziroma antidiaroiiki. Devetim bolnikom (8,3 %) je bilo treba zaradi diareje, navzee ali bruhanja začasno prekiniti odmerjanje študijskega zdravila. Enemu bolniku (0,9 %) je bilo treba prilagoditi odmerek. Pri nobenem od bolnikov v skupini z odmerkom 450 mg skupaj s hrano ali v skupini z odmerkom 750 mg na tešče, ni prišlo do diareje, navzee ali bruhanja, zaradi katerih bi bilo treba dokončno ukiniti študijsko zdravilo. V isti študiji sta bili pogostnost in izraženost gastrointestinalnih neželenih učinkov manjši pri bolnikih, ki so prejeli ceritinib v odmerku 450 mg skupaj s hrano (diareja 59,3 %, navzea 42,6 %, bruhanje 38,0 %; o neželenem dogodku stopnje 3 so poročali pri 1,9 % bolnikov) kot pri bolnikih, ki so prejeli odmerek 750 mg na tešče (diareja 80,0 %, navzea 60,0 %, bruhanje 65,5 %; o neželenem dogodku stopnje 3 so poročali pri 17,3 % bolnikov). Pri bolnikih z navedenimi težavami je treba ukrepati v skladu s priporočili v poglavjih 4.2 in 4.4.

Podaljšanje intervala QT

Pri bolnikih, ki so prejeli ceritinib, so opazili podaljšanje intervala QTc. V sedmih kliničnih študijah je do podaljšanja intervala QT (katerekoli stopnje) prišlo pri 9,7 % bolnikov, ki so prejeli ceritinib, do podaljšanja 3. ali 4. stopnje pa pri 2,1 % bolnikov. Zaradi teh podaljšanj je bilo treba znižati odmerek ali prekiniti odmerjanje ceritiniba pri 2,1 % bolnikov, dokončna ukinitvev zdravila pa je bila potrebna pri 0,2 % bolnikov.

Zdravljenje s ceritinibom ni priporočeno pri bolnikih s prirojenim sindromom dolgega intervala QT in pri bolnikih, ki jemljejo zdravila, za katera je znano, da podaljšujejo interval QTc (glejte poglavji 4.4 in 4.5). Posebna previdnost je potrebna pri dajanju ceritiniba bolnikom, pri katerih se med zdravljenjem s katerim od zdravil, ki podaljšujejo interval QTc, poveča tveganje za razvoj *torsade de pointes*.

Pri bolnikih je treba spremljati trajanje intervala QT in v primeru podaljšanja ukrepati v skladu s priporočili v poglavjih 4.2 in 4.4.

Bradikardija

V sedmih kliničnih študijah so o primerih bradikardije in/ali sinusne bradikardije s frekvenco manj kot 60 utripov na minuto (pri vseh je šlo za 1. stopnjo) poročali pri 2,3 % bolnikov. Pri teh primerih je bilo treba znižati ali začasno prekiniti odmerjanje pri 0,2 % bolnikov. V nobenem od teh primerov ni bilo

treba dokončno ukiniti zdravljenja s ceritinibom. Skrbno je treba ovrednotiti sočasno uporabo drugih zdravil, ki lahko povzročajo bradikardijo. Pri bolnikih, pri katerih se razvije simptomatska bradikardija, je treba ukrepati v skladu s priporočili v poglavjih 4.2 in 4.4.

Intersticijska pljučna bolezen/pnevmonitis

Pri bolnikih, ki so se zdravili s ceritinibom, so opazali hude, življenjsko nevarne in smrtne primere intersticijske pljučne bolezni oziroma pnevmonitisa. V sedmih kliničnih študijah so o primerih intersticijske pljučne bolezni oziroma pnevmonitisa katerekoli stopnje poročali pri 2,1 % bolnikov, ki so prejeli ceritinib in o 3. ali 4. stopnji pri 1,2 % bolnikov. Zaradi teh zapletov je bilo treba znižati odmerke ali prekiniti odmerjanje ceritiniba pri 1,1 % bolnikov, dokončna ukinitve zdravljenja pa je bila potrebna pri 0,9 % bolnikov. Bolnike s pljučnimi simptomi, ki lahko pomenijo intersticijsko pljučno bolezen oziroma pnevmonitis, je treba spremljati in pri njih izključiti druge možne vzroke za razvoj intersticijske pljučne bolezni oziroma pnevmonitisa (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Hiperglikemija

O primerih hiperglikemije (katerekoli stopnje) so poročali pri 9,4 % bolnikov, ki so prejeli ceritinib v vseh sedmih kliničnih študijah in o hiperglikemiji 3. ali 4. stopnje pri 5,4 % bolnikov. Zaradi teh zapletov je bilo treba znižati odmerke ali prekiniti odmerjanje ceritiniba pri 1,4 % bolnikov, dokončna ukinitve zdravljenja pa je bila potrebna pri 0,1 % bolnikov. Tveganje za hiperglikemijo je bilo večje pri bolnikih, ki so imeli sladkorno bolezen in/ali so sočasno uporabljali steroide. Bolnikom je treba izmeriti vrednost glukoze v serumu na tešče pred začetkom zdravljenja s ceritinibom in nato občasno v skladu s kliničnimi indikacijami. Če je indicirano, je treba bolniku uvesti ali optimizirati odmerjanje zdravil proti hiperglikemiji (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

O izkušnjah s prevelikim odmerjanjem pri ljudeh ni poročil. V vseh primerih prevelikega odmerjanja je treba uvesti splošne podporne ukrepe.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila z delovanjem na novotvorbe (citostatiki), zaviralci kinaze anaplastičnega limfoma (ALK), oznaka ATC: L01ED02.

Mehanizem delovanja

Ceritinib je peroralen visoko selektiven in močan zaviralec ALK. Ceritinib zavira avtofosforilacijo ALK, z ALK posredovano fosforilacijo proteinov nadaljnje signalne poti in proliferacijo od ALK odvisnih tumorskih celic tako *in vitro* kot *in vivo*.

Translokacija ALK gena omogoči izražanje fuzijskega proteina in s tem nepravilno signaliziranje ALK v celicah nedrobnoceličnega pljučnega raka. V večini primerov nedrobnoceličnega pljučnega raka je translokacijski partner genu ALK gen EML4, kar omogoča nastanek fuzijskega proteina EML4-ALK. Ta vsebuje domeno proteinske kinaze, v kateri je ALK spojena z N-terminalnim delom proteina EML4. Dokazali so, da ceritinib učinkovito zavira aktivnost EML4-ALK v celičnih linijah nedrobnoceličnega pljučnega raka (H2228), kar *in vitro* omogoča zaviranje celične proliferacije in pri miših in podganah povzroči regresijo heterolognih tumorskih presadkov, pridobljenih iz celične linije H2228.

Klinična učinkovitost in varnost

Predhodno nezdravljeni bolniki z ALK-pozitivnim napredovalim nedrobnoceličnim pljučnim rakom - randomizirana študija faze 3 z oznako A2301 (študija ASCEND-4)

Učinkovitost in varnost ceritiniba pri zdravljenju bolnikov z napredovalim ALK-pozitivnim nedrobnoceličnim pljučnim rakom, ki predhodno še niso prejeli sistemskih protitumorskih zdravil (kar vključuje zaviralec ALK) z izjemo neoadjuvantnega ali adjuvantnega zdravljenja, sta bili dokazani v globalni, multicentrični, randomizirani, odprti študiji faze 3 z oznako A2301.

Skupno so randomizirali 376 bolnikov v razmerju 1:1 (s stratifikacijo glede na status zmogljivosti po SZO, predhodno adjuvantno oziroma neoadjuvantno zdravljenje s kemoterapijo in prisotnost oziroma odsotnost možganskih metastaz v času presejanja) na prejetje bodisi ceritiniba (750 mg na dan na tešče) ali kemoterapije (po izbiri raziskovalca - pemetreksed [500 mg/m²] s cisplatinom [75 mg/m²] ali karboplatin [AUC 5-6] z odmerjanjem vsakih 21 dni). Bolniki, ki so zaključili 4 cikle kemoterapije (indukcijsko zdravljenje) brez napredovanja bolezni, so nadaljevali zdravljenje s pemetreksedom kot samostojnim vzdrževalnim zdravljenjem z odmerjanjem 500 mg/m² vsakih 21 dni. Sto devetinosemdeset (189) bolnikov so randomizirali na prejetje ceritiniba, sto sedeminosemdeset (187) pa na prejetje kemoterapije.

Mediana starost bolnikov je bila 54 let (od 22 do 81 let); 78,5 % bolnikov je bilo starih manj kot 65 let. Skupno je bilo med bolniki 57,4 % žensk. 53,7 % študijske populacije je bilo belcev, 42,0 % je bilo pripadnikov rumene rase, 1,6 % pripadnikov črne rase in 2,6 % pripadnikov drugih ras. Večina bolnikov je imela adenokarcinom (96,5 %) in niso nikdar kadili ali pa so bili nekdanji kadilci (92,0 %). Stanje zmogljivosti po ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) lestvici z oceno 0 je imelo 37,0 % bolnikov, z oceno 1 56,4 % bolnikov in z oceno 2 6,4 % bolnikov. 32,2 % bolnikov je imelo ob izhodišču metastaze v možganih. 59,5 % bolnikov z možganskimi metastazami predhodno ni bilo zdravljenih z obsevanjem možganov. Bolniki s simptomatskimi metastazami v centralnem živčnem sistemu, ki niso bili nevrološko stabilni ali so potrebovali povečane odmerke steroidov za obvladovanje simptomov centralnega živčnega sistema v dveh tednih pred pregledom, so bili iz študije izključeni.

Bolnikom so dovolili, da so nadaljevali zdravljenje z dodeljenimi študijskimi zdravili tudi po začetnem napredovanju bolezni, če jim je zdravljenje še naprej klinično koristilo po presoji raziskovalca. Bolniki, ki so bili randomizirani v skupino s kemoterapijo, so lahko po napredovanju bolezni po kriterijih RECIST in potrditvi odbora BIRC prešli na prejemanje zdravila Zykadia. Od 145 bolnikov, ki so prekinili zdravljenje v skupini s kemoterapijo, jih je sto pet (105) (72,4 %) v nadaljevanju prejelo zaviralec ALK kot prvo protitumorsko zdravilo. Med njimi je 81 bolnikov prejelo ceritinib.

Mediano trajanje spremljanja (od randomizacije do presečnega datuma) za primarno analizo je bilo 19,7 meseca.

Študija je dosegla svoj primarni cilj, saj so dokazali statistično značilno izboljšanje preživetja brez napredovanja bolezni (*progression free survival*, PFS) po presoji odbora BIRC (glejte preglednico 3 in sliko 1). Ceritinib je omogočil izboljšanje PFS, ki se je ujemalo z oceno raziskovalcev in je bilo podobno v različnih podskupinah, v katerih so se bolniki med drugim razlikovali po starosti, spolu, rasi, kadilskem statusu, statusu zmogljivosti po lestvici ECOG in bremenu bolezni.

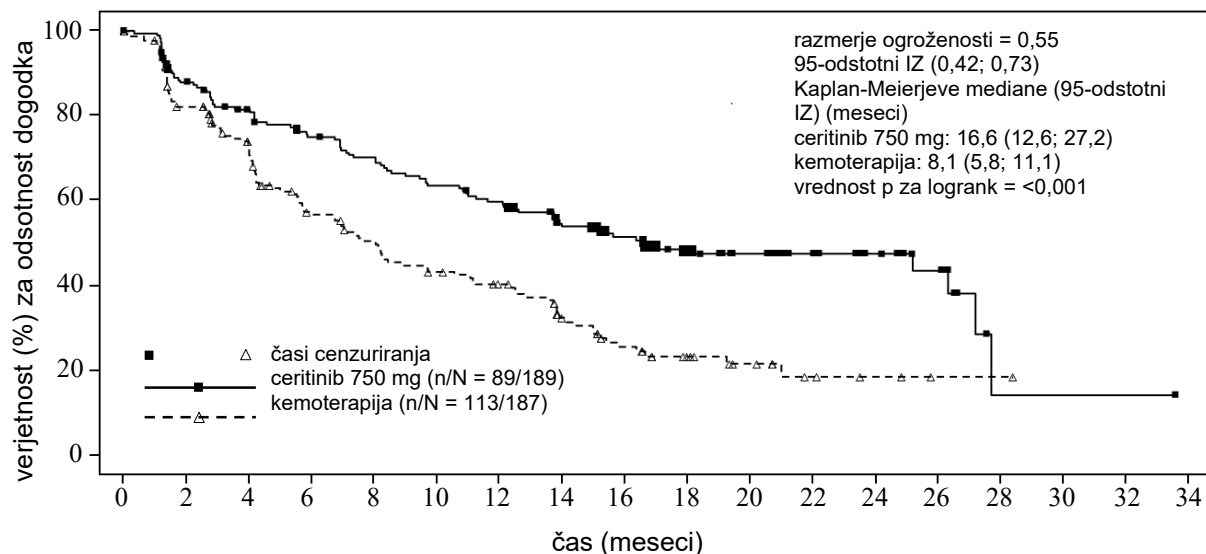
V času primarne analize podatki o celokupnem preživetju (*overall survival*, OS) še niso bili zreli: 107 smrti je predstavljalo približno 42,3 % dogodkov, ki so potrebni za končno analizo celokupnega preživetja.

V preglednici 3 so prikazani podatki o učinkovitosti iz študije A2301, na slikah 1 in 2 pa sta Kaplan-Meierjevi krivulji PFS in OS.

Preglednica 3 Študija ASCEND-4 (študija A2301) - rezultati za oceno učinkovitosti pri bolnikih s predhodno nezdravljenim ALK-pozitivnim napredovalim nedrobnoceličnim pljučnim rakom (primarna analiza)

	ceritinib (N=189)	kemoterapija (N=187)
preživetje brez napredovanja bolezni (PFS) (po presoji odbora BIRC)		
število dogodkov, n (%)	89 (47,1)	113 (60,4)
mediana, meseci ^d (95-odstotni IZ)	16,6 (12,6; 27,2)	8,1 (5,8; 11,1)
HR (95-odstotni IZ) ^a	0,55 (0,42; 0,73)	
vrednost p ^b	<0,001	
celokupno preživetje (OS) ^c		
število dogodkov, n (%)	48 (25,4)	59 (31,6)
mediana, meseci ^d (95-odstotni IZ)	NE (29,3; NE)	26,2 (22,8; NE)
celokupno preživetje po 24 mesecih ^d , % (95-odstotni IZ)	70,6 (62,2; 77,5)	58,2 (47,6; 67,5)
HR (95-odstotni IZ) ^a	0,73 (0,50; 1,08)	
vrednost p ^b	0,056	
tumorski odziv (po presoji odbora BIRC)		
celokupna stopnja odziva (95-odstotni IZ)	72,5 % (65,5; 78,7)	26,7 % (20,5; 33,7)
trajanje odziva (po presoji odbora BIRC)		
število bolnikov z odzivom	137	50
mediana, meseci ^d (95-odstotni IZ)	23,9 (16,6; NE)	11,1 (7,8; 16,4)
delež bolnikov brez dogodkov po 18 mesecih ^d , % (95-odstotni IZ)	59,0 (49,3; 67,4)	30,4 (14,1; 48,6)
HR=razmerje ogroženosti (<i>hazard ratio</i>); IZ=interval zaupanja; odbor BIRC=neodvisen odbor za pregled rezultatov slepega zdravljenja (<i>Blinded Independent Review Committee</i>); NE=vrednosti ni mogoče oceniti (<i>not estimable</i>);		
^a na osnovi analize stratificiranih podatkov s Coxovim modelom proporcionalnih tveganj		
^b na osnovi stratificiranega log-rank testa		
^c analiza celokupnega preživetja ni bila prilagojena na učinek zamenjave zdravila		
^d ocena s pomočjo Kaplan-Meierjeve metode		

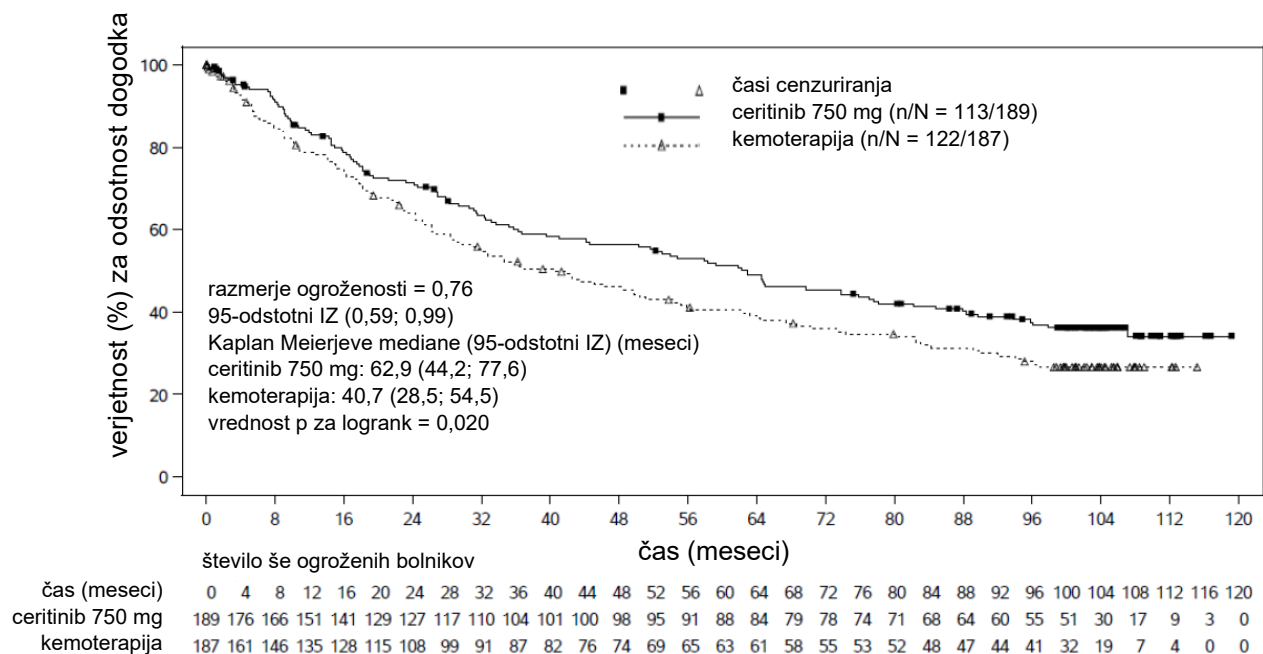
Slika 1 Študija ASCEND-4 (študija A2301) - Kaplan-Meierjevi krivulji preživetja brez napredovanja bolezni (PFS) po presoji odbora BIRC (primarna analiza)



	število še ogroženih bolnikov																	
čas (mesece)	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34
ceritinib 750 mg	189	155	139	125	116	105	98	76	59	43	32	23	16	11	1	1	1	0
kemoterapija	187	136	114	82	71	60	53	35	24	16	11	5	3	1	1	0	0	0

V času končne analize celokupnega preživetja je v skupini s ceritinibom umrlo 113 bolnikov (59,8 %), v skupini s kemoterapijo pa 122 bolnikov (65,2 %). V skupini s ceritinibom je bila mediana celokupnega preživetja 62,9 meseca (95-odstotni IZ: 44,2; 77,6), v skupini s kemoterapijo pa 40,7 meseca (95-odstotni IZ: 28,5; 54,5). V skupini s ceritinibom je bilo tveganje za smrt statistično značilno manjše za 24 % kot v skupini s kemoterapijo (razmerje ogroženosti 0,76; 95-odstotni IZ: 0,59; 0,99; $p=0,020$). Stopnja prehoda na drugo študijsko zdravilo je bila visoka, in sicer je 61,5 % bolnikov iz skupine s kemoterapijo prešlo na prejemanje ceritiniba. Poleg tega so bolniki v obeh študijskih skupinah prejeli protitumorska zdravila naslednje linije, vključno z drugimi zaviralci ALK, kar je vplivalo na rezultate celokupnega preživetja.

Slika 2 Študija ASCEND-4 (študija A2301)- Kaplan-Meierjeva krivulja celokupnega preživetja (OS) po študijskih skupinah (končna analiza celokupnega preživetja)



V študiji A2301 je nevrolog iz odbora BIRC ocenil intrakranialni odziv po modificiranih kriterijih RECIST 1.1 (to je do 5 lezij v možganih) pri 44 bolnikih, ki so imeli merljive metastaze v možganih ob izhodišču in najmanj eno slikanje možganov po izhodiščnem (pri 22 bolnikih iz skupine s ceritinibom in pri 22 bolnikih iz skupine s kemoterapijo). Skupna stopnja intrakranialnega odziva (*overall intracranial response rate*, OIRR) je bila večja v skupini s ceritinibom (72,7 % bolnikov, 95-odstotni IZ: 49,8; 89,3) kot v skupini s kemoterapijo (27,3 % bolnikov, 95-odstotni IZ: 10,7; 50,2).

Mediano preživetje brez napredovanja bolezni (PFS) po presoji odbora BIRC v skladu s kriteriji RECIST 1.1 je bilo v skupini s ceritinibom daljše kot v skupini s kemoterapijo, kar velja za obe podskupini bolnikov z možganskimi metastazami in brez njih. Mediano preživetje brez napredovanja bolezni (PFS) je bilo pri bolnikih z možganskimi metastazami 10,7 meseca (95-odstotni IZ: 8,1; 16,4) v skupini s ceritinibom in 6,7 meseca (95-odstotni IZ: 4,1; 10,6) v skupini s kemoterapijo, z razmerjem ogroženosti 0,70 (95-odstotni IZ: 0,44; 1,12). Mediano preživetje brez napredovanja bolezni (PFS) je bilo pri bolnikih brez možganskih metastaz 26,3 meseca (95-odstotni IZ: 15,4; 27,7) v skupini s ceritinibom in 8,3 meseca (95-odstotni IZ: 6,0; 13,7) v skupini s kemoterapijo, z razmerjem ogroženosti 0,48 (95-odstotni IZ: 0,33; 0,69).

Predhodno zdravljeni bolniki z ALK-pozitivnim napredovalim nedrobnoceličnim pljučnim rakom - randomizirana študija faze 3 z oznako A2303 (ASCEND-5)

Učinkovitost in varnost ceritiniba pri zdravljenju bolnikov z napredovalim ALK-pozitivnim nedrobnoceličnim pljučnim rakom, ki so predhodno že prejeli zdravljenje s krizotinibom, sta bili dokazani v globalni, multicentrični, randomizirani, odprti študiji faze 3 z oznako A2303.

Skupno so v analizo vključili 231 bolnikov z napredovalim ALK-pozitivnim nedrobnoceličnim pljučnim rakom, ki so predhodno prejeli zdravljenje s krizotinibom in kemoterapijo (z enim ali dvema režimoma z dvotirnim zdravljenjem, ki vključuje zdravilo na osnovi platine). Sto petnajst (115) bolnikov so randomizirali na prejemanje ceritiniba, sto šestnajst (116) pa na prejemanje kemoterapije (bodisi pemetrekseda ali docetaksela). Triinsedemdeset (73) bolnikov je prejelo docetaksel, 40 pa jih je

prejemalo pemetreksed. V skupini s ceritinibom je bilo 115 bolnikov zdravljenih z odmerkom 750 mg enkrat na dan na tešče. Mediana starost bolnikov je bila 54,0 let (od 28 do 84 let); 77,1 % bolnikov je bilo starih manj kot 65 let. Skupno je bilo med bolniki 55,8 % žensk. 64,5 % študijske populacije je bilo belcev, 29,4 % je bilo pripadnikov rumene rase, 0,4 % pripadnikov črne rase in 2,6 % pripadnikov drugih ras. Večina bolnikov je imela adenokarcinom (97,0 %) in niso nikdar kadili ali pa so bili nekdanji kadilci (96,1 %). Stanje zmogljivosti po ECOG lestvici z oceno 0 je imelo 46,3 % bolnikov, z oceno 1 47,6 % bolnikov in z oceno 2 6,1 % bolnikov. 58,0 % bolnikov je imelo ob izhodišču metastaze v možganih. Vsi bolniki so bili predhodno zdravljeni s krizotinibom. Razen enega bolnika so predhodno vsi prejeli kemoterapijo (vključno z dvotirno terapijo z zdravilom na osnovi platine) zaradi napredovale bolezni. 11,3 % bolnikov v skupini s ceritinibom in 12,1 % bolnikov v skupini s kemoterapijo je predhodno prejelo zdravljenje z dvema režimoma kemoterapije zaradi napredovale bolezni.

Bolnikom so dovolili, da so nadaljevali zdravljenje z dodeljenimi študijskimi zdravili tudi po začetnem napredovanju bolezni, če jim je zdravljenje še naprej klinično koristilo po presoji raziskovalca. Bolniki, ki so bili randomizirani v skupino s kemoterapijo, so lahko po napredovanju bolezni po kriterijih RECIST in potrditvi odbora BIRC prešli na prejetje ceritiniba.

Mediano trajanje spremljanja (od randomizacije do presečnega datuma) za primarno analizo je bilo 16,5 meseca.

Študija je dosegla svoj primarni cilj, saj so dokazali statistično značilno izboljšanje PFS po presoji odbora BIRC z ocenjenim 51-odstotnim zmanjšanjem tveganja v skupini s ceritinibom v primerjavi s skupino s kemoterapijo (glejte preglednico 4 in sliko 3). Ceritinib je omogočil izboljšanje, ki je bilo podobno v različnih podskupinah, v katerih so se bolniki med drugim razlikovali po starosti, spolu, rasi, kadilskem statusu, statusu zmogljivosti po lestvici ECOG in prisotnosti možganskih metastaz ter predhodnem odzivu na krizotinib. Izboljšanje PFS so potrdili tudi raziskovalci na študijskih centrih ter rezultati analize celokupne stopnje odziva (*overall response rate*, ORR) in deleža bolnikov z obvladano boleznijo (*disease control rate*, DCR).

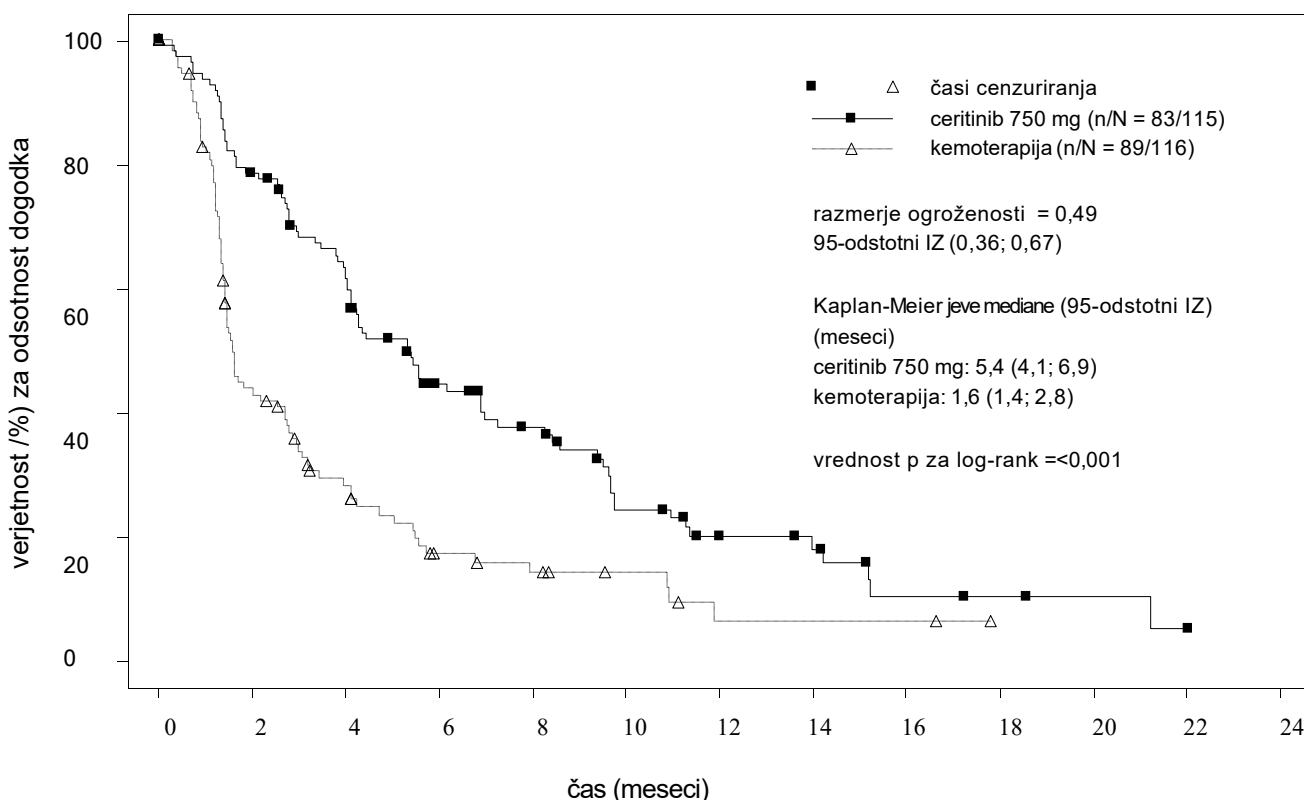
V času primarne analize podatki o OS še niso bili zreli: 48 dogodkov (41,7 %) v skupini s ceritinibom in 50 dogodkov (43,1 %) v skupini s kemoterapijo je predstavljalo približno 50 % dogodkov, ki so potrebni za končno analizo celokupnega preživetja (OS). Poleg tega je 81 bolnikov (69,8 %) iz skupine s kemoterapijo naknadno prejelo ceritinib kot prvo protitumorsko zdravilo po prekinitvi študijskega zdravljenja.

V preglednici 4 so prikazani podatki o učinkovitosti iz študije A2303, na slikah 3 in 4 pa sta Kaplan-Meierjevi krivulji PFS in OS.

Preglednica 4 **Študija ASCEND-5 (študija A2303) – rezultati za oceno učinkovitosti pri bolnikih s predhodno zdravljenim ALK-pozitivnim metastatskim/napredovalim nedrobnoceličnim pljučnim rakom (primarna analiza)**

	ceritinib (N=115)	kemoterapija (N=116)
trajanje spremljanja		16,5
mediana (meseci) (min – maks)		(2,8 – 30,9)
preživetje brez napredovanja bolezni (PFS) (po presoji odbora BIRC)		
število dogodkov, n (%)	83 (72,2 %)	89 (76,7 %)
mediana, meseci (95-odstotni IZ)	5,4 (4,1; 6,9)	1,6 (1,4; 2,8)
HR (95-odstotni IZ) ^a		0,49 (0,36; 0,67)
vrednost p ^b		<0,001
celokupno preživetje (OS) ^c		
število dogodkov, n (%)	48 (41,7 %)	50 (43,1 %)
mediana, meseci (95-odstotni IZ)	18,1 (13,4; 23,9)	20,1 (11,9; 25,1)
HR (95-odstotni IZ) ^a		1,00 (0,67; 1,49)
vrednost p ^b		0,496
tumorski odzivi (po presoji odbora BIRC)		
objektivna stopnja odziva (95-odstotni IZ)	39,1 % (30,2; 48,7)	6,9 % (3,0; 13,1)
trajanje odziva		
število bolnikov z odzivom	45	8
mediana, meseci ^d (95-odstotni IZ)	6,9 (5,4; 8,9)	8,3 (3,5; NE)
ocena verjetnosti za odsotnost dogodkov v 9 mesecih ^d (95-odstotni IZ)	31,5 % (16,7 %; 47,3 %)	45,7 % (6,9 %; 79,5 %)
HR=razmerje ogroženosti; IZ=interval zaupanja; odbor BIRC=neodvisen odbor za pregled rezultatov slepega zdravljenja (Blinded Independent Review Committee); NE=vrednosti ni mogoče oceniti (<i>not estimable</i>)		
^a na osnovi analize stratificiranih podatkov s Coxovim modelom proporcionalnih tveganj		
^b na osnovi stratificiranega log-rank testa		
^c analiza OS ni bila prilagojena na morebiten zakrivajoč vpliv zamenjave zdravila		
^d ocena s pomočjo Kaplan-Meierjeve metode		

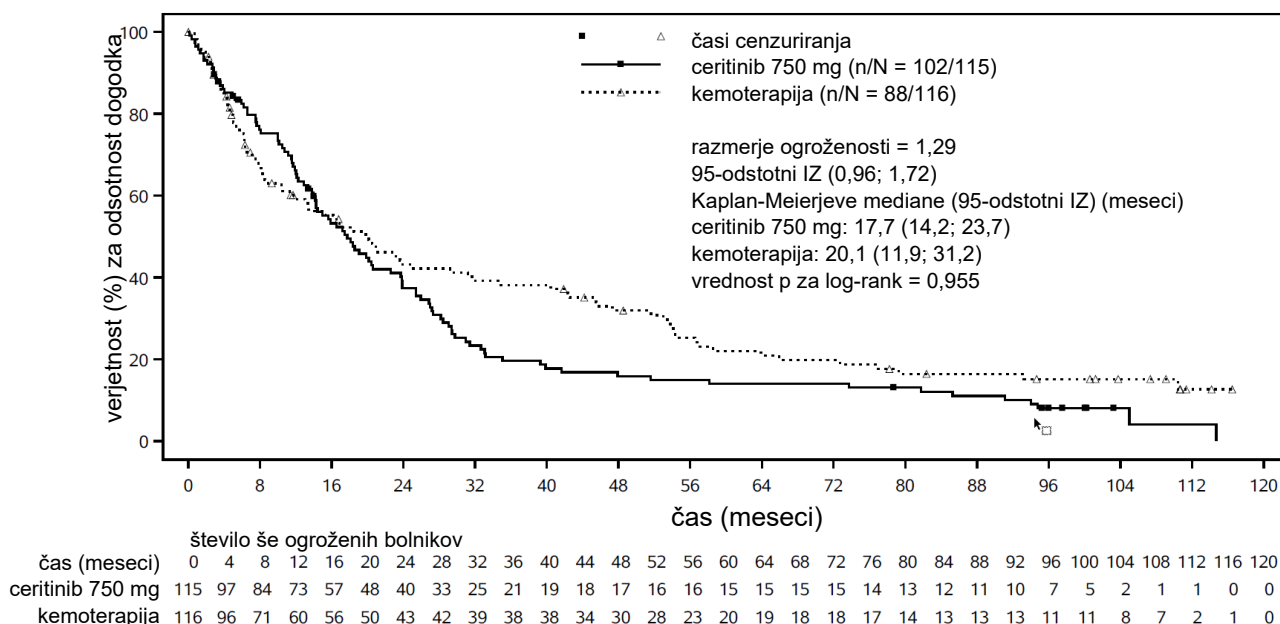
Slika 3 Študija ASCEND-5 (študija A2303) – Kaplan-Meierjeva krivulja preživetja brez napredovanja bolezni (PFS) po presoji odbora BIRC (primarna analiza)



	število še ogroženih bolnikov												
čas (mesece)	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24
ceritinib 750 mg	115	87	68	40	31	18	12	9	4	3	2	1	0
kemoterapija	116	45	26	12	9	6	2	2	2	0	0	0	0

V času končne analize celokupnega preživetja z mediano trajanja spremljanja 110 mesecev sta v skupini s ceritinibom umrla 102 bolnika (88,7 %), v skupini s kemoterapijo pa je umrlo 88 bolnikov (75,9 %). V skupini s ceritinibom je bila mediana celokupnega preživetja 17,7 meseca (95-odstotni IZ: 14,2; 23,7), v skupini s kemoterapijo pa 20,1 meseca (95-odstotni IZ: 11,9; 31,2). Med obema študijskima skupina ni bilo statistično značilne razlike v celokupnem preživetju (razmerje ogroženosti 1,29, 95-odstotni IZ: 0,96; 1,72; $p=0,955$). Stopnja zgodnjega prehoda na drugo študijsko zdravilo je bila visoka, in sicer je 88 (76 %) bolnikov iz skupine s kemoterapijo prešlo na prejemanje ceritiniba. Poleg tega so bolniki v obeh študijskih skupinah prejeli protitumorska zdravila naslednje linije, vključno z drugimi zaviralci ALK. Na splošno sta bila prehod na zdravljenje s ceritinibom v kontrolni skupini in uporaba zdravil naslednje linije glavna dejavnika, ki sta vplivala na zmožnost dokazati morebitno razliko v celokupnem preživetju med obema študijskima skupinama.

Slika 4 Študija ASCEND-5 (študija A2303) – Kaplan-Meierjeva krivulja celokupnega preživetja (OS) po študijskih skupinah (končna analiza celokupnega preživetja)



V študiji A2303 je nevrolog iz odbora BIRC ocenil intrakranialni odziv po modificiranih kriterijih RECIST 1.1 (to je do 5 lezij v možganih) pri 133 bolnikih, ki so imeli metastaze v možganih ob izhodišču (pri 66 bolnikih iz skupine s ceritinibom in pri 67 bolnikih iz skupine s kemoterapijo). Skupna stopnja intrakranialnega odziva (OIRR) pri bolnikih, ki so imeli merljive metastaze v možganih ob izhodišču in najmanj eno slikanje možganov po izhodiščnem, je bila večja v skupini s ceritinibom (35,3 % bolnikov, 95-odstotni IZ 14,2; 61,7) kot v skupini s kemoterapijo (5,0 % bolnikov, 95-odstotni IZ: 0,1; 24,9). Mediano preživetje brez napredovanja bolezni (PFS) po presoji odbora BIRC v skladu s kriteriji RECIST 1.1 je bilo v skupini s ceritinibom daljše kot v skupini s kemoterapijo, kar velja za obe podskupini bolnikov z možganskimi metastazami oziroma brez njih. Mediano preživetje brez napredovanja bolezni (PFS) pri bolnikih z možganskimi metastazami je bilo 4,4 meseca (95-odstotni IZ: 3,4; 6,2) v skupini s ceritinibom v primerjavi z 1,5 meseca (95-odstotni IZ: 1,3; 1,8) v skupini s kemoterapijo, pri čemer je bilo razmerje ogroženosti 0,54 (95-odstotni IZ: 0,36; 0,80). Mediano preživetje brez napredovanja bolezni (PFS) pri bolnikih brez možganskih metastaz je bilo 8,3 meseca (95-odstotni IZ: 4,1; 14,0) v skupini s ceritinibom v primerjavi z 2,8 meseca (95-odstotni IZ: 1,4; 4,1) v skupini s kemoterapijo, pri čemer je bilo razmerje ogroženosti 0,41 (95-odstotni IZ: 0,24; 0,69).

Študija za optimizacijo odmerka A2112 (ASCEND-8)

Učinkovitost ceritiniba v odmerku 450 mg skupaj s hrano so ovrednotili v multicentrični odprti študiji za optimizacijo odmerka z oznako A2112 (ASCEND-8). Skupno 147 predhodno nezdravljenih bolnikov z ALK-pozitivnim lokalno napredovalim ali metastatskim nedrobnoceličnim pljučnim rakom so randomizirali na prejemanje ceritiniba v odmerku 450 mg enkrat na dan skupaj s hrano (N=73) ali na prejemanje ceritiniba v odmerku 750 mg enkrat na dan na tešče (N=74). Ključni sekundarni cilj opazovanja za oceno učinkovitosti je bila celokupna stopnja odziva (ORR) v skladu s kriteriji RECIST 1.1 po presoji odbora BIRC.

V populaciji predhodno nezdravljenih bolnikov z ALK-pozitivnim lokalno napredovalim ali metastatskim nedrobnoceličnim pljučnim rakom so v obeh študijskih skupinah in sicer v skupini, ki je prejela

odmerek 450 mg skupaj s hrano (N=73) oziroma v skupini, ki je prejela odmerek 750 mg na tešče (N=74) zabeležili naslednje karakteristike: povprečna starost 54,3 oziroma 51,3 leta, starost manj kot 65 let (78,1 % oziroma 83,8 %), ženske (56,2 % oziroma 47,3 %), bela rasa (49,3 % oziroma 54,1 %), azijska rasa (39,7 % oziroma 35,1 %), nekadilci oziroma nekdanji kadilci (90,4 % oziroma 95,9 %), status zmogljivosti po SZO (*WHO PS*) 0 ali 1 (91,7 % oziroma 91,9 %), histološki izvid adenokarcinoma (98,6 % oziroma 93,2 %) in prisotnost možganskih metastaz (32,9 % oziroma 28,4 %).

V preglednici 5 spodaj so prikazani rezultati za oceno učinkovitosti iz študije ASCEND-8.

Preglednica 5 Študija ASCEND-8 (študija A2112) - rezultati za oceno učinkovitosti pri bolnikih s predhodno nezdravljenim ALK-pozitivnim lokalno napredovalim ali metastatskim nedrobnoceličnim pljučnim rakom po presoji odbora BIRC

parameter učinkovitosti	ceritinib 450 mg skupaj s hrano (N=73)	ceritinib 750 mg na tešče (N=74)
celokupna stopnja odziva (ORR: popolni odziv + delni odziv), n (%) (95-odstotni IZ) ^a	57 (78,1) (66,9; 86,9)	56 (75,7) (64,3; 84,9)
IZ: interval zaupanja		
popolni odziv (<i>complete response</i> , CR) oziroma delni odziv (<i>partial response</i> , PR) potrjen s ponovnim pregledom, ki so ga opravili najmanj 4 tedne po pregledu, pri katerem je bolnik prvič dosegel kriterije, ki opredeljujejo odziv		
celokupna stopnja odziva po presoji odbora BIRC v skladu s kriteriji RECIST 1.1		
^a eksaktni binomski 95-odstotni interval zaupanja		

Študiji s po eno študijsko skupino z oznakama X2101 in A2201

Uporabo ceritiniba za zdravljenje bolnikov z ALK-pozitivnim nedrobnoceličnim pljučnim rakom, ki so bili že zdravljeni z zaviralcem ALK, so raziskovali v dveh globalnih, multicentričnih, odprtih študijah faze 1/2 s po eno študijsko skupino (v študiji X2101 in študiji A2201).

V študiji X2101 je 246 bolnikov z ALK-pozitivnim nedrobnoceličnim pljučnim rakom prejelo ceritinib v odmerku 750 mg enkrat na dan na tešče: 163 bolnikov s predhodnim zdravljenjem z zaviralcem ALK in 83 bolnikov, ki pred tem še niso prejeli zaviralca ALK. Mediana starost 163 bolnikov z ALK-pozitivnim nedrobnoceličnim pljučnim rakom, ki so bili že prej zdravljeni z zaviralcem ALK, je bila 52 let (od 24 do 80 let); 86,5 % je bilo starih manj kot 65 let in 54 % je bilo žensk. Bolniki so bili večinoma belci (66,3 %) ali predstavniki rumene rase (28,8 %). 93,3 % bolnikov je imelo adenokarcinom in 96,9 % bolnikov ni nikdar kadilo ali pa so bili nekdanji kadilci. Vsi bolniki so pred vključitvijo v študijo že prejeli zdravila po najmanj enem režimu in 84,0 % bolnikov po dveh ali več režimih.

V študijo A2201 je bilo vključenih 140 bolnikov, ki so predhodno prejeli 1 do 3 citotoksične kemoterapevtike in nato še zdravljenje s krizotinibom, ob katerem je prišlo do napredovanja bolezni. Mediana starost je bila 51 let (od 29 do 80 let); 87,1 % bolnikov je bilo starih manj kot 65 let in 50 % je bilo žensk. Bolniki so bili večinoma belci (60,0 %) ali predstavniki rumene rase (37,9 %). 92,1 % bolnikov je imelo adenokarcinom.

Najpomembnejši podatki o učinkovitosti iz obeh študij so prikazani v preglednici 6. Podatki o končnem celokupnem preživetju (OS) so prikazani za študijo A2201, podatki o celokupnem preživetju za študijo X2101 pa v času analize še niso bili zreli.

Preglednica 6 Bolniki z ALK-pozitivnim napredovalim nedrobnoceličnim pljučnim rakom - pregled rezultatov za oceno učinkovitosti iz študij X2101 in A2201

	študija X2101 ceritinib 750 mg N=163	študija A2201 ceritinib 750 mg N=140
trajanje spremljanja	10,2	14,1
mediana (mesece) (min. – maks.)	(0,1 – 24,1)	(0,1 – 35,5)
celokupna stopnja odziva		
raziskovalec (95-odstotni IZ)	56,4 % (48,5; 64,2)	40,7 % (32,5; 49,3)
komisija BIRC (95-odstotni IZ)	46,0 % (38,2; 54,0)	35,7 % (27,8; 44,2)
trajanje odziva*		
raziskovalec (mesece, 95-odstotni IZ)	8,3 (6,8; 9,7)	10,6 (7,4; 14,7)
komisija BIRC (mesece, 95-odstotni IZ)	8,8 (6,0; 13,1)	12,9 (9,3; 18,4)
preživetje brez napredovanja bolezni		
raziskovalec (mesece, 95-odstotni IZ)	6,9 (5,6; 8,7)	5,8 (5,4; 7,6)
komisija BIRC (mesece, 95-odstotni IZ)	7,0 (5,7; 8,7)	7,4 (5,6; 10,9)
celokupno preživetje (mesece, 95-odstotni IZ)	16,7 (14,8; NE)	15,6 (13,6; 24,2)
NE = vrednosti ni mogoče oceniti (angl. <i>not estimable</i>)		
Študija X2101: odzive so ocenjevali po kriterijih RECIST 1.0.		
Študija A2201: odzive so ocenjevali po kriterijih RECIST 1.1.		
*vključuje samo bolnike s potrjenim popolnim oziroma delnim odzivom		

Metastaze v možganih so opazili pri 60,1 % bolnikov v študiji X2101 in pri 71,4 % bolnikov v študiji A2201. Podatki (po oceni odbora BIRC) o celokupni stopnji odziva, trajanju odziva in preživetju brez napredovanja bolezni pri bolnikih z metastazami v možganih ob izhodišču, se ujemajo s tovrstnimi podatki pri celotni populaciji bolnikov v teh dveh študijah.

Druge histološke oblike, ki niso adenokarcinom

Na voljo je le malo podatkov o bolnikih z ALK-pozitivnim nedrobnoceličnim pljučnim rakom drugih histoloških oblik, ki niso adenokarcinom.

Starejši bolniki

Na voljo je le malo podatkov o učinkovitosti pri starejših bolnikih. O učinkovitosti pri bolnikih, ki so stari več kot 85 let, ni na voljo nobenih podatkov.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij s ceritinibom za vse podskupine pediatrične populacije s pljučnim rakom (z drobnoceličnim ali nedrobnoceličnim rakom) (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Pri bolnikih doseže ceritinib najvišjo koncentracijo v plazmi ($C_{\max}$) približno 4 do 6 ur po enkratnem peroralnem odmerjanju. Ocenjena absorpcija po peroralnem odmerjanju je ≥ 25 % na osnovi odstotkov presnovkov v blatu. Absolutna biološka uporabnost ceritiniba ni ugotovljena.

Pri odmerjanju skupaj s hrano se je sistemska izpostavljenost ceritinibu povečala. Pri zdravih osebah se je pri zaužitju enkratnega odmerka 750 mg ceritiniba (tablet) skupaj z obrokom z nizko vsebnostjo maščob (ki je vseboval približno 330 kilokalorij in 9 gramov maščob) $AUC_{\inf}$ povečala za približno 39 %, $C_{\max}$ pa se je zvišala za približno 42 % v primerjavi z odmerjanjem zdravila na tešče. Pri zaužitju skupaj z obrokom z visoko vsebnostjo maščob (ki je vseboval približno 1000 kilokalorij in 58 gramov maščob) pa se je $AUC_{\inf}$ povečala za približno 64 % in $C_{\max}$ zvišala za približno 58 % v primerjavi z odmerjanjem zdravila na tešče.

V študiji za optimizacijo odmerka A2112 (ASCEND-8) so pri bolnikih primerjali odmerjanje ceritiniba v odmerkih 450 mg ali 600 mg dnevno skupaj s hrano (z obroki, ki so vsebovali približno 100 do 500 kilokalorij in 1,5 do 15 gramov maščob) z odmerjanjem 750 mg dnevno na tešče (v prvotno odobreni odmerki in način jemanja glede na hrano). Pri tem v stanju dinamičnega ravnovesja niso opazili klinično pomembnih razlik v sistemske izpostavljenosti ceritinibu med skupino bolnikov z odmerjanjem 450 mg skupaj s hrano (N=36) in skupino bolnikov z odmerjanjem 750 mg na tešče (N=31), opazili so le manjše povečanje AUC v stanju dinamičnega ravnovesja za 4 % (90-odstotni IZ: -13 %; 24 %) in $C_{\max}$ za 3 % (90-odstotni IZ: -14 %; 22 %). Za razliko od skupine z odmerjanjem 450 mg pa se je v skupini z odmerjanjem 600 mg skupaj s hrano (N=30) AUC v stanju dinamičnega ravnovesja povečala za 24 % (90-odstotni IZ: 3 %; 49 %), $C_{\max}$ pa se je zvišala za 25 % (90-odstotni IZ: 4 %; 49 %) v primerjavi s skupino bolnikov z odmerjanjem 750 mg na tešče. Najvišji priporočeni odmerek ceritiniba je 450 mg peroralno enkrat na dan skupaj s hrano (glejte poglavje 4.2).

Po peroralnem odmerjanju enkratnega odmerka ceritiniba bolnikom se je izpostavljenost ceritinibu v plazmi, ki jo predstavljata $C_{\max}$ in AUC_{last} , povečevala sorazmerno z odmerkom v razponu odmerkov od 50 mg do 750 mg v pogojih odmerjanja na tešče. Za razliko od podatkov pri odmerjanju enkratnega odmerka se je pri večkratnem odmerjanju enkrat dnevno pokazalo, da se najnižja koncentracija pred naslednjim odmerjanjem ($C_{\min}$) zviša bolj kot sorazmerno z odmerkom.

Porazdelitev

Delež vezave ceritiniba na beljakovine v plazmi *in vitro* znaša približno 97 % in je neodvisen od koncentracije ceritiniba v razponu od 50 ng/ml do 10.000 ng/ml. Ceritinib se v nekoliko večji meri porazdeli v eritrocite v primerjavi s porazdelitvijo v plazmo, pri čemer znaša povprečno razmerje med koncentracijo v krvi in plazmi *in vitro* 1,35. Po podatkih študij *in vitro* je ceritinib substrat P-glikoproteina (P-gp), ni pa substrat proteina rezistence pri raku dojke (angl. *breast cancer resistance protein*, BCRP) ali proteina, ki je povezan z rezistenco na več zdravil (angl. *multi-resistance protein 2*, MRP2). Ugotovili so, da je navidezna pasivna permeabilnost ceritiniba *in vitro* majhna.

Pri podganah ceritinib prehaja intaktno krvno-možgansko pregrado z razmerjem izpostavljenosti v možganih proti izpostavljenosti v krvi ($AUC_{\inf}$) približno 15 %. Podatkov o tovrstnem razmerju pri ljudeh ni na voljo.

Biotransformacija

Študije *in vitro* so pokazale, da je CYP3A najpomembnejši encimski sistem, ki je vpleten v izločanje ceritiniba s presnovo.

Po peroralnem odmerjanju enkratnega odmerka radioaktivno označenega ceritiniba v odmerku 750 mg na tešče so v plazmi pri ljudeh našli predvsem ceritinib. V plazmi so našli še skupno 11 presnovkov v nizkih koncentracijah, pri čemer je povprečen prispevek k celotni AUC radioaktivnosti za vsakega od njih znašal $\leq 2,3$ %. Najpomembnejše poti biotransformacije, ki so jih ugotovili pri zdravih osebah, so bile monooksigenacija, O-dealkilacija in N-formilacija. Med sekundarnimi potmi biotransformacije, ki vključujejo produkte primarne biotransformacije, sta glukuronidacija in dehidrogenacija. Opazili so tudi dodatek tiolne skupine na O-dealkiliran ceritinib.

Izločanje

Po peroralnem odmerjanju enkratnih odmerkov ceritiniba bolnikom na tešče je geometrična srednja vrednost navideznega končnega razpolovnega časa izločanja iz plazme ($T_{1/2}$) znašala od 31 do 41 ur v razponu odmerkov od 400 do 750 mg. Pri vsakodnevem peroralnem odmerjanju ceritinib doseže stanje dinamičnega ravnovesja po približno 15 dneh in se nato stabilizira, po 3 tednih vsakodnevnega odmerjanja je geometrična srednja vrednost razmerja kopičenja 6,2. Geometrična srednja vrednost navideznega očistka (CL/F) ceritiniba je bila v stanju dinamičnega ravnovesja pri vsakodnevem odmerjanju 750 mg (33,2 litra/uro) nižja kot po enkratnem peroralnem odmerku 750 mg (88,5 litra/uro), kar pomeni, da je farmakokinetika ceritiniba v času nelinearna.

Ceritinib in njegovi presnovki se večinoma izločajo z blatom. Nespremenjen ceritinib, ki se izloča z blatom, predstavlja povprečno 68 % peroralnega odmerka. Samo 1,3 % danega peroralnega odmerka se izloči z urinom.

Posebne skupine bolnikov

Okvara jeter

Vpliv okvare jeter na farmakokinetiko enkratnega odmerka ceritiniba (750 mg na tešče) so ovrednotili pri preiskovancih z blago (Child-Pugh razreda A; N = 8), zmerno (Child-Pugh razreda B; N = 7) ali hudo okvaro jeter (Child-Pugh razreda C; N = 7) ter pri 8 zdravih preiskovancih z normalno jetrno funkcijo. Geometrična srednja vrednost AUC_{inf} (AUC_{inf} nevezane oblike) ceritiniba je bila pri preiskovancih z blago oziroma zmerno okvaro jeter večja za 18 % (za 35 %) oziroma za 2 % (za 22 %) v primerjavi s tema dvema vrednostima pri preiskovancih z normalno jetrno funkcijo.

Geometrična srednja vrednost AUC_{inf} (AUC_{inf} nevezane oblike) ceritiniba je bila pri preiskovancih s hudo okvaro jeter večja za 66 % (za 108 %) v primerjavi s tema dvema vrednostima pri preiskovancih z normalno jetrno funkcijo (glejte poglavje 4.2). Pri bolnikih z okvaro jeter niso opravili posebne farmakokinetične študije v stanju dinamičnega ravnovesja.

Okvara ledvic

Pri bolnikih z okvaro ledvic niso opravili posebne farmakokinetične študije. Po podatkih, ki so na voljo, je izločanje ceritiniba skozi ledvice zanemarljivo (1,3 % enkratnega peroralno danega odmerka).

Po podatkih populacijske farmakokinetične analize pri 345 bolnikih z blago okvaro ledvic (z očistkom kreatinina od 60 do <90 ml/min), pri 82 bolnikih z zmerno okvaro ledvic (z očistkom kreatinina od 30 do <60 ml/min) in pri 546 bolnikih z normalnim delovanjem ledvic (z očistkom kreatinina najmanj 90 ml/min) je bila izpostavljenost ceritinibu podobna pri bolnikih z blago in zmerno okvaro ledvic ter pri

bolnikov z normalnim delovanjem ledvic, kar pomeni, da pri bolnikih z blago do zmerno okvaro ledvic prilagajanje odmerka ni potrebno. Bolniki s hudo okvaro ledvic (z očistkom kreatinina <30 ml/min) niso bili vključeni v klinične študije ceritiniba (glejte poglavje 4.2).

Vpliv starosti, spola in rasne pripadnosti

Po podatkih populacijske farmakokinetične analize starost, spol in rasna pripadnost nimajo klinično pomembnega vpliva na izpostavljenost ceritinibu.

Elektrofiziologija srca

Potencial ceritiniba za podaljševanje intervala QT so ocenjevali v sedmih kliničnih študijah ceritiniba. Za ovrednotenje vpliva ceritiniba na interval QT so po odmerjanju enkratnega odmerka in v stanju dinamičnega ravnovesja posneli več zaporednih EKG posnetkov pri 925 bolnikih, ki so jim odmerjali ceritinib v odmerku 750 mg enkrat na dan na tešče. Glede na analizo odstopajočih EKG meritev po posameznih razredih je do podaljšanja intervala QTc na >500 ms na novo prišlo pri 12 bolnikih (1,3 %). Pri 58 bolnikih (6,3 %) je prišlo do podaljšanja intervala QTc za >60 ms od izhodiščne vrednosti. Rezultati analize centralne tendence podatkov o intervalu QTc pri povprečni koncentraciji v stanju dinamičnega ravnovesja iz študije A2301 so pokazali, da je pri odmerjanju ceritiniba v odmerku 750 mg na tešče zgornja meja dvostranskega 90-odstotnega intervala zaupanja za podaljšanje intervala QTc od izhodiščne vrednosti 15,3 ms. Rezultati farmakokinetične analize kažejo, da ceritinib povzroča od koncentracije odvisno podaljšanje intervala QTc (glejte poglavje 4.4).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Študije farmakološke varnosti kažejo, da ni verjetno, da bi ceritinib vplival na vitalne funkcije dihal in centralnega živčevja. Po podatkih *in vitro* je srednja inhibitorna koncentracija (IC₅₀) ceritiniba za zaviranje hERG kalijevih kanalčkov 0,4 μ mol/l. Rezultati *in vivo* telemetrične študije na opicah so pokazali manjše podaljšanje intervala QT pri 1 od 4 živali po prejemu najvišjega odmerka ceritiniba. V EKG študiji na opicah po 4 oziroma 13 tednih odmerjanja ceritiniba ni prišlo do podaljšanja intervala QT ali do drugih EKG nepravilnosti.

Mikronukleusni test v celicah TK6 je bil pozitiven. V drugih *in vitro* in *in vivo* študijah genotoksičnosti ni bilo nobenih znakov, da bi ceritinib lahko deloval mutageno ali klastogeno, zato genotoksičnega tveganja pri ljudeh ni pričakovati.

Študij kancerogenosti s ceritinibom niso izvedli.

V študijah reproduktivne toksičnosti (torej v študijah razvoja zarodka in plodu), ki so jih izvajali na brejih podganah in kuncih, po odmerjanju ceritiniba v času organogeneze ni bilo opaziti znakov škodljivega delovanja na plod ali teratogenosti. Vendar pa je bila izpostavljenost ceritinibu v plazmi pri samicah-materah manjša od izmerjene izpostavljenosti pri priporočenem odmerjanju pri ljudeh. Formalnih predkliničnih študij možnih vplivov ceritiniba na plodnost niso izvedli.

Poglavitni toksični učinek ceritiniba, ki so ga dajali podganam in opicam, je bilo vnetje ekstrahepatičnih žolčnih vodov ob povečani koncentraciji nevtrofilcev v periferni krvi. Mešano celično/nevtrofilno vnetje ekstrahepatičnih žolčnih vodov se je pri višjih odmerkih razširilo na trebušno slinavko in/ali dvanajstnik. Toksično delovanje na prebavila so opazili pri obeh živalskih vrstah, in sicer so opazili izgubljanje telesne mase, zmanjšano uživanje hrane, bruhanje (pri opicah), diarejo in pri dajanju visokih odmerkov histopatološke spremembe, vključno z erozijo, vnetjem sluznice in prisotnostjo penastih makrofagov v kriptah in podsluznici dvanajstnika. Pri obeh živalskih vrstah so bila prizadeta tudi jetra, in sicer pri izpostavljenosti, ki je bila približno enaka klinični izpostavljenosti pri uporabi priporočenega odmerka pri ljudeh. Prizadetost jeter je vključevala nekoliko zvišane vrednosti jetrnih aminotransferaz pri nekaj

živalih in vakuolizacijo epitelijskega intrahepatičnih žolčnih vodov. Prisotnost alveolarnih penastih makrofagov (potrjeno fosfolipidozo) v pljučih so opazili pri podganah, pri opicah pa ne. Poleg navedenega so pri podganah in pri opicah v bezgavkah našli skupke makrofagov. Stanje tarčnih organov se je izboljšalo deloma ali v celoti.

Vpliv na ščitnico so opazili tako pri podganah (blago zvišanje koncentracij tirotropina (TSH) in trijodtironina/tiroksina (T3/T4) brez ustreznih mikroskopskih sprememb) kot pri opicah (zmanjšanje količine koloida v ščitnici pri samcih v 4-tedenski študiji in en primer opice, pri kateri je po dajanju visokih odmerkov prišlo do difuzne hiperplazije folikularnih celic in zvišanja koncentracije tirotropina v 13-tedenski študiji). Navedeni neklinični učinki so bili blagi, variabilni in nekonsistentni, zato povezanost ceritiniba s spremembami v ščitnici pri živalih ni povsem jasna.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

celuloza, mikrokristalna
hidroksipropilceluloza, malo substituirana
povidon
natrijev karmelozat, premreženi
magnezijev stearat
silicijev dioksid, koloidni, brezvodni

Filmska obloga

hipromeloza
titanov dioksid (E171)
makrogol
smukec
indigotin aluminijev lak (E132)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omot iz PVC/PCTFE (polivinilklorida/poliklorotrifluoroetilena) – aluminija, ki vsebuje 21 filmsko obloženih tablet.

Pakiranje vsebuje 84 filmsko obloženih tablet (4 pretisne omote v enem pakiranju).

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/15/999/004

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 06. maj 2015
Datum zadnjega podaljšanja: 16. februar 2022

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

13.3.2025

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

