

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zykadia 150 mg kapsułki twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda twarda kapsułka zawiera 150 mg certynibu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka twarda

Kapsułka składająca się z białej, nieprzezroczystej części dolnej i niebieskiego, nieprzezroczystego wieczka, z nadrukiem „LDK 150MG” na wieczku kapsułki i „NVR” na części dolnej kapsułki, zawierająca biały lub prawie biały proszek.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem leczniczym Zykadia powinno być rozpoczynane i nadzorowane przez lekarza doświadczonego w stosowaniu przeciwnowotworowych produktów leczniczych.

Badanie ALK

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

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

Dawkowanie

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

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

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

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

Należy przerwać podawanie produktu leczniczego Zykadia u pacjentów nietolerujących dawki 150 mg na dobę przyjmowanej z pożywieniem.

Dostosowanie dawki z powodu działań niepożądanych

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

Wśród pacjentów leczonych produktem leczniczym Zykadia w dawce 450 mg przyjmowanej z pożywieniem u 10% pacjentów wystąpiło zdarzenie niepożądane, które wymagało przynajmniej raz zmniejszenia dawki, a u 42% pacjentów wystąpiło zdarzenie niepożądane, które wymagało przynajmniej raz przerwania leczenia. Mediana czasu do pierwszego zmniejszenia dawki z dowolnej przyczyny wynosiła 8 tygodni.

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

Tabela 1 Dostosowanie dawki produktu leczniczego Zykadia i zalecenia dotyczące postępowania w przypadku wystąpienia działań niepożądanych

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

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

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

Silne inhibitory CYP3A

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

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

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

Substraty CYP3A

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

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

Szczególne populacje pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

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

Zaburzenia czynności wątroby

Na podstawie dostępnych danych można stwierdzić, że cerytynib jest wydalany głównie przez wątrobę. Należy zachować szczególną ostrożność podczas leczenia pacjentów z ciężkimi

zaburzeniami czynności wątroby; dawkę należy zmniejszyć o około jedną trzecią, w zaokrągleniu do najbliższej wielokrotności dawki 150 mg (patrz punkt 4.4 i 5.2). Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby.

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

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

Dzieci i młodzież

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

Sposób podawania

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

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

4.3 Przeciwwskazania

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Hepatotoksyczność

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

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

Śródmiąższowa choroba płuc/Zapalenie płuc

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

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

Wydłużenie odstępu QT

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

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

Bradykardia

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

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

Działania niepożądane ze strony układu pokarmowego

Biegunka, nudności lub wymioty występowały u 74,2% z 89 pacjentów leczonych produktem leczniczym Zykadia w zalecanej dawce 450 mg przyjmowanej z pożywieniem w badaniu nad

ustaleniem optymalnej dawki i były to zazwyczaj zdarzenia w 1. stopniu nasilenia (49,4%). U jednego pacjenta (1,1%) wystąpiła biegunka w 3. stopniu nasilenia. U siedmiu pacjentów (7,9%) było konieczne przerwanie podawania leku badanego z powodu biegunki lub nudności. Częstość i intensywność działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego była większa u pacjentów leczonych produktem leczniczym Zykadia w dawce 750 mg na czczo (biegunka 76%, nudności 50%, wymioty 56%, 12% pacjentów zgłosiło zdarzenia stopnia 3/4) w porównaniu do pacjentów leczonych produktem leczniczym Zykadia w dawce 450 mg przyjmowanej z pożywieniem (biegunka 56%, nudności 45%, wymioty 35%, 1,1% pacjentów zgłosiło zdarzenia stopnia 3/4).

U żadnego pacjenta nie było konieczne zmniejszenie dawki lub zakończenie podawania produktu leczniczego Zykadia z powodu biegunki, nudności lub wymiotów (patrz punkt 4.8).

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

Hiperglikemia

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

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

Wzrost aktywności lipazy i (lub) amylazy

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Substancje mogące zwiększać stężenie certynibu w osoczu

Silne inhibitory CYP3A

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

Inhibitory P-gp

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

Substancje mogące zmniejszać stężenie cerytynibu w osoczu

Silne induktory CYP3A i P-gp

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

Leki wpływające na odczyn pH w żołądku

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

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

Substraty CYP3A i CYP2C9

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

Cerytynib został zaliczony w warunkach *in vivo* do silnych inhibitorów CYP3A4 i ma potencjał wchodzenia w interakcje z produktami leczniczymi metabolizowanymi przez CYP3A, co może prowadzić do zwiększenia stężenia innego produktu w surowicy. Jednoczesne podanie pojedynczej dawki midazolamu (wrażliwego substratu CYP3A) po 3-tygodniowym podawaniu cerytynibu pacjentom (w dawce 750 mg na dobę, na czczo) zwiększyło AUC_{inf} midazolamu (90% CI) 5,4-krotnie (4,6; 6,3) w porównaniu z podawaniem samego midazolamu. Należy unikać jednoczesnego podawania cerytynibu z substratami metabolizowanymi głównie przez CYP3A lub substratami CYP3A, o których wiadomo, że mają wąskie indeksy terapeutyczne (np. alfuzosyną, amiodaronem, cyzaprydem, cyklosporyną, dihydroergotaminą, ergotaminą, fentanylem, pimozydem, kwetiapiną, chinidyną, lowastatyną, symwastatyną, sildenafilem, midazolamem, triazolamem, takrolimusem, alfentanylem i

syrolimusem); o ile to możliwe, należy zastosować alternatywne produkty lecznicze, które są mniej wrażliwe na zahamowanie CYP3A4. Jeśli takiej sytuacji nie można uniknąć, należy rozważyć zmniejszenie dawki jednocześnie podawanych produktów leczniczych będących substratami CYP3A4 o wąskim indeksie terapeutycznym.

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

Substraty CYP2A6 i CYP2E1

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

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

Substancje będące substratami białek nośników

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

Interakcje farmakodynamiczne

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

Interakcje z jedzeniem/piciem

Produkt leczniczy Zykadia należy przyjmować z pożywieniem. Biodostępność cerytynibu wzrasta w sytuacji jednoczesnego spożywania posiłku.

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

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym/Antykoncepcja

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

Ciąża

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

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

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

Karmienie piersią

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

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

Płodność

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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

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

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

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

W badaniu A2112 (ASCEND-8) nad ustaleniem optymalnej dawki produktu z udziałem zarówno wcześniej leczonych, jak i nieleczonych pacjentów z ALK-dodatnim zaawansowanym NDRP ogólny profil bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Zykadia podawanego w zalecanej dawce 450 mg z pożywieniem (n=89) był spójny z profilem bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Zykadia podawanym na czczo w dawce 750 mg (n=90), z wyjątkiem zmniejszenia liczby działań niepożądanych ze strony układu pokarmowego, przy uzyskaniu porównywalnej ekspozycji w stanie stacjonarnym (patrz punkt 5.1 i podpunkt „Działania niepożądane ze strony układu pokarmowego” niżej).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Tabela 2 przedstawia działania niepożądane z uwzględnieniem częstości ich występowania, zgłaszane u pacjentów leczonych dawką 750 mg produktu leczniczego Zykadia podawaną na czczo (n=925) w siedmiu badaniach klinicznych. Częstość występowania wybranych działań niepożądanych ze strony układu pokarmowego (biegunki, nudności i wymiotów) opiera się na danych od pacjentów leczonych dawką 450 mg podawaną raz na dobę z pożywieniem (n=89).

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

Tabela 2 Działania niepożądane u pacjentów leczonych produktem leczniczym Zykadia

| Klasyfikacja układów i narządów Terminologia zalecana | Zykadia n=925 % | Częstość występowania |
|---|-----------------------|-----------------------|
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego | | |
| Niedokrwistość | 15,2 | Bardzo często |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania | | |
| Zmniejszony apetyt | 39,5 | Bardzo często |
| Hiperglikemia | 9,4 | Często |
| Hipofosfatemia | 5,3 | Często |
| Zaburzenia oka | | |
| Zaburzenia widzenia ^a | 7,0 | Często |
| Zaburzenia serca | | |
| Zapalenie osierdzia ^b | 5,8 | Często |
| Bradykardia ^c | 2,3 | Często |
| Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia | | |
| Zapalenie płuc ^d | 2,1 | Często |
| Zaburzenia żołądka i jelit | | |
| Biegunka ^e | 56,2 | Bardzo często |
| Nudności ^e | 44,9 | Bardzo często |
| Wymioty ^e | 34,8 | Bardzo często |
| Ból w jamie brzusznej ^f | 46,1 | Bardzo często |
| Zaparcie | 24,0 | Bardzo często |
| Zaburzenia przełyku ^g | 14,1 | Bardzo często |
| Zapalenie trzustki | 0,5 | Niezbyt często |
| Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych | | |
| Nieprawidłowe wyniki prób czynnościowych wątroby ^h | 2,2 | Często |
| Hepatotoksyczność ⁱ | 1,1 | Często |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej | | |
| Wysypka ^j | 19,6 | Bardzo często |
| Zaburzenia nerek i dróg moczowych | | |
| Niewydolność nerek ^k | 1,8 | Często |
| Zaburzenia czynności nerek ^l | 1,0 | Często |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania | | |
| Uczucie zmęczenia ^m | 48,4 | Bardzo często |

| Badania diagnostyczne | | |
|--|------|---------------|
| Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych wątroby ⁿ | 60,5 | Bardzo często |
| Zmniejszenie masy ciała | 27,6 | Bardzo często |
| Wzrost stężenia kreatyniny we krwi | 22,1 | Bardzo często |
| Wydłużenie odstępu QT w badaniu elektrokardiograficznym | 9,7 | Często |
| Wzrost aktywności lipazy | 4,8 | Często |
| Wzrost aktywności amylazy | 7,0 | Często |
| <p>Obejmuje przypadki zgłaszane w obrębie grup objawów:</p> <p>^a Zaburzenia widzenia (upośledzenie widzenia, nieostre widzenie, błyski, zmętnienia w ciele szklistym, zmniejszenie ostrości widzenia, zaburzenia akomodacji, starczowzroczność)</p> <p>^b Zapalenie osierdzia (wysięk osierdziowy, zapalenie osierdzia)</p> <p>^c Bradykardia (bradykardia, bradykardia zatokowa)</p> <p>^d Zapalenie płuc (choroba śródmiąższowa płuc, zapalenie płuc)</p> <p>^e Częstość występowania wybranych działań niepożądanych ze strony układu pokarmowego (biegunki, nudności i wymiotów) opiera się na danych pochodzących od pacjentów leczonych zalecaną dawką 450 mg cerytynibu podawaną z pożywieniem (n=89) w badaniu A2112 (ASCEND-8) (patrz podpunkt „Działania niepożądane ze strony układu pokarmowego”)</p> <p>^f Ból w jamie brzusznej (ból w jamie brzusznej, ból w nadbrzuszu, dyskomfort w jamie brzusznej, dyskomfort w nadbrzuszu)</p> <p>^g Zaburzenia przełyku (niestrawność, choroba refluksowa przełyku, dysfagia)</p> <p>^h Nieprawidłowe wyniki prób czynnościowych wątroby (nieprawidłowa czynność wątroby, hiperbilirubinemia)</p> <p>ⁱ Hepatotoksyczność (polekowe uszkodzenie wątroby, cholestatyczne zapalenie wątroby, uszkodzenie komórek wątroby, hepatotoksyczność)</p> <p>^j Wysypka (wysypka, trądzikopodobne zapalenie skóry, wysypka grudkowo-plamkowa)</p> <p>^k Niewydolność nerek (ostre uszkodzenie nerek, niewydolność nerek)</p> <p>^l Zaburzenia czynności nerek (azotemia, zaburzenia czynności nerek)</p> <p>^m Uczucie zmęczenia (uczucie zmęczenia, osłabienie)</p> <p>ⁿ Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych wątroby (zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi, zwiększenie aktywności aminotransferaz, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, nieprawidłowe wyniki prób czynnościowych wątroby, zwiększenie wyników prób czynnościowych wątroby, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej)</p> | | |

Pacjenci w podeszłym wieku (>65 lat)

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

Hepatotoksyczność

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

Przed rozpoczęciem leczenia cerytynibem, co 2 tygodnie przez pierwsze trzy miesiące leczenia, a następnie co miesiąc należy wykonywać badania laboratoryjne wątroby, w tym oznaczenie AlAT,

AspAT i bilirubiny całkowitej, a ich częstość należy zwiększyć, jeśli dojdzie do wzrostu tych parametrów do stopnia 2., 3. lub 4. Należy monitorować pacjentów w celu wykrycia nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych wątroby i postępować zgodnie z zaleceniami podanymi w punkcie 4.2 i 4.4.

Działania niepożądane ze strony układu pokarmowego

Wśród najczęściej zgłaszanych działań ze strony układu pokarmowego były nudności, biegunka i wymioty. W badaniu A2112 (ASCEND-8) nad ustaleniem optymalnej dawki, prowadzonym z udziałem zarówno wcześniej leczonych, jak i nieleczonych pacjentów z ALK-dodatnim zaawansowanym NDRP, przyjmujących zalecaną dawkę certynibu 450 mg z pożywieniem (n=89), zdarzenia niepożądane w postaci biegunki, nudności i wymiotów były na ogół stopnia 1. (49,4%). Biegunkę stopnia 3. zgłoszono u jednego pacjenta (1,1%). Zdarzenia w obrębie układu pokarmowego leczono głównie przez jednoczesne podanie odpowiednich produktów leczniczych, w tym leków przeciwwymiotnych/przeciwbiegunkowych. Usiedmiu pacjentów (7,9%) było konieczne przerwanie podawania leku badanego z powodu biegunki lub nudności. U żadnego pacjenta nie wystąpiła biegunka, nudności lub wymioty powodujące konieczność zmniejszenia dawki lub zakończenia podawania leku badanego. Częstość występowania i nasilenie działań niepożądanych ze strony układu pokarmowego zmniejszyły się u pacjentów leczonych produktem leczniczym Zykadia przyjmowanym w dawce 450 mg z pożywieniem (biegunka 56%, nudności 45%, wymioty 35%; u 1,1% zgłoszono zdarzenia stopnia 3/4) w porównaniu z dawką 750 mg przyjmowaną na czczo (biegunka 76%, nudności 50%, wymioty 56%; u 12% zgłoszono zdarzenia stopnia 3/4). Należy zastosować postępowanie zalecane w punkcie 4.2 i 4.4.

Wydłużenie odstępu QT

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

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

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

Bradykardia

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

Śródmiąższowa choroba płuc/Zapalenie płuc

U pacjentów leczonych certynibem obserwowano ciężkie, zagrażające życiu lub śmiertelne przypadki śródmiąższowej choroby płuc (ang. interstitial lung disease, ILD)/zapalenia płuc. We wszystkich siedmiu badaniach klinicznych ILD/zapalenie płuc dowolnego stopnia zgłaszano u 2,1% pacjentów leczonych certynibem, a zdarzenia stopnia 3. lub 4. zgłaszano u 1,2% pacjentów.

Zdarzenia te wymagały zmniejszenia dawki lub przerwania leczenia u 1,1% pacjentów i były przyczyną zakończenia stosowania leku u 0,9% pacjentów. Pacjenci z objawami płucnymi wskazującymi na ILD/zapalenie płuc powinni być monitorowani. Należy wykluczyć inne potencjalne przyczyny ILD/zapalenia płuc (patrz punkt 4.2 i 4.4).

Hiperglikemia

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

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Aleje Jerozolimskie 181C
PL-02 222 Warszawa
Tel.: + 48 22 49 21 301
Faks: + 48 22 49 21 309 e-mail: ndl@urpl.gov.pl

4.9 Przedawkowanie

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące, kod ATC: L01XE28.

Mechanizm działania

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

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

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

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

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

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

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

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

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

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

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

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

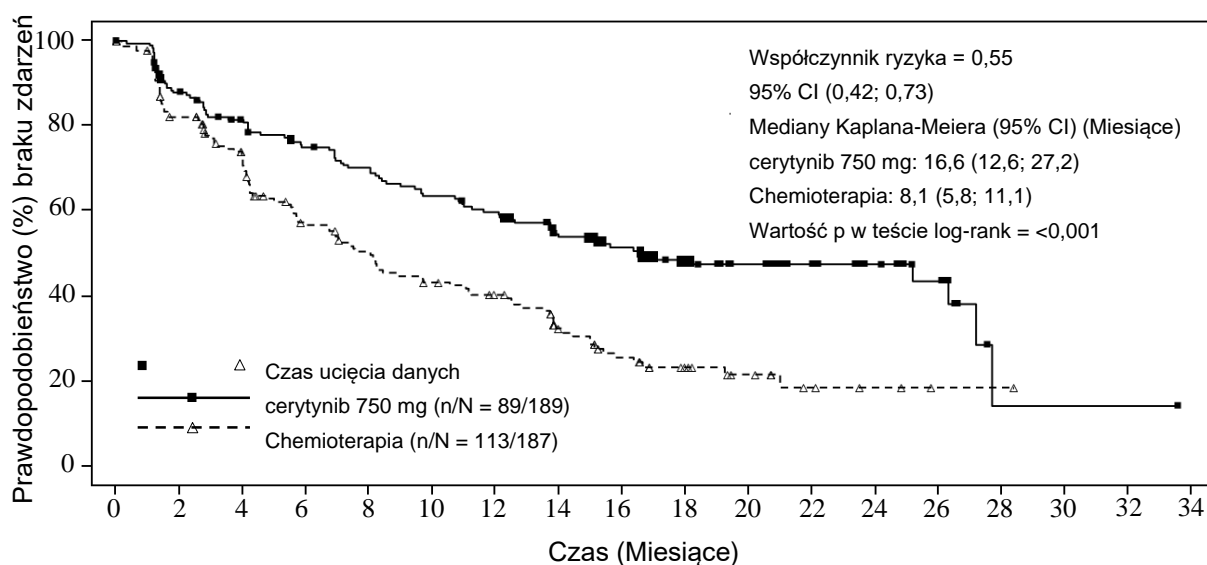
Tabela 3 ASCEND-4 (Badanie A2301) - Wyniki dotyczące skuteczności u pacjentów z nieleczonym wcześniej ALK-dodatnim zaawansowanym NDRP

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

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

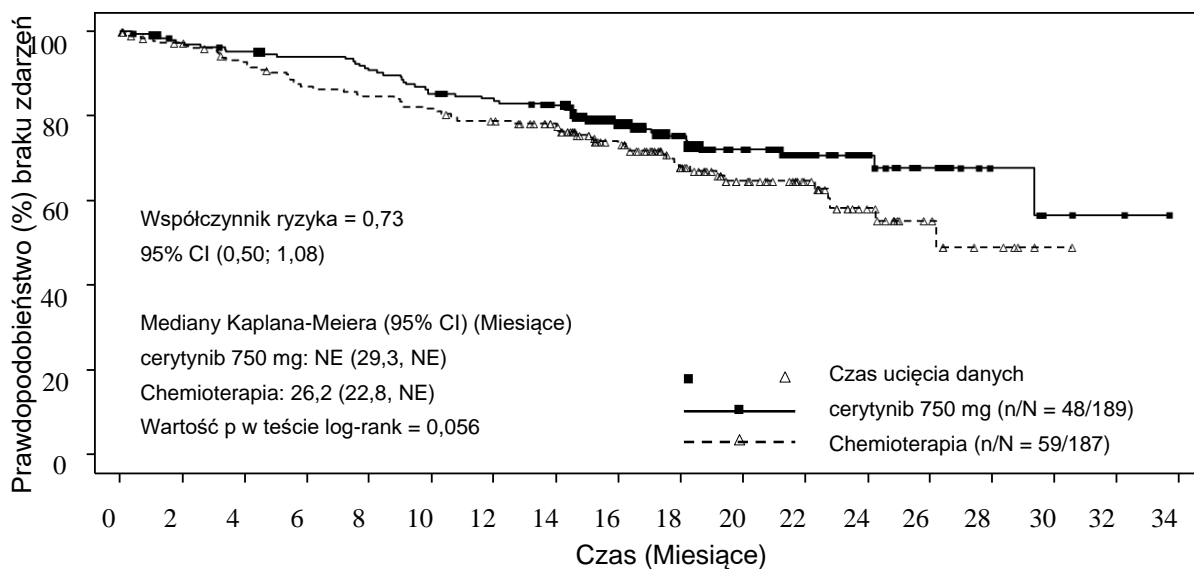
^a Na podstawie modeli proporcjonalnego hazardu Coxa ze stratyfikacją.
^b Na podstawie logarytmicznego testu rang ze stratyfikacją.
^c W analizie OS nie uwzględniono wpływu zmiany grup.
^d Oszacowane przy użyciu metody Kaplana-Meiera.

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



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

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



| Czas (Miesiące) | Liczba pacjentów nadal narażonych na ryzyko | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----------------|---|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| | 0 | 2 | 4 | 6 | 8 | 10 | 12 | 14 | 16 | 18 | 20 | 22 | 24 | 26 | 28 | 30 | 32 | 34 |
| certynib 750 mg | 189 | 180 | 175 | 171 | 165 | 155 | 150 | 138 | 103 | 77 | 56 | 39 | 26 | 18 | 6 | 3 | 2 | 0 |
| Chemioterapia | 187 | 172 | 161 | 150 | 146 | 141 | 134 | 124 | 97 | 69 | 49 | 35 | 19 | 10 | 5 | 1 | 0 | 0 |

Co najmniej 80% pacjentów wypełniło kwestionariusze oceny wyników leczenia (skala oceny objawów raka płuca [LCSS], EORTC-QLQ-C30 [C30], EORTC-QLQ-LC13 [LC13] i EQ-5D-5L) w grupie przyjmującej certynib i w grupie chemioterapii, co dotyczyło wszystkich kwestionariuszy w większości punktów czasowych w trakcie trwania badania.

Cerytynib istotnie wydłużał czas do pogorszenia określonych wcześniej objawów właściwych dla raka płuca będących przedmiotem zainteresowania, czyli kaszlu, bólu i duszności (złożony punkt końcowy LCSS: HR=0,61, 95% CI: 0,41; 0,90, mediana czasu do pogorszenia [TTD] niemożliwa do oszacowania NE [95% CI: 20,9; NE] w grupie cerytynibu w porównaniu z 18,4 miesiąca [13,9; NE] w grupie chemioterapii; LC13: HR=0,48, 95% CI: 0,34; 0,69, mediana TTD 23,6 miesiąca [95% CI: 20,7; NE] w grupie cerytynibu w porównaniu z 12,6 miesiąca [95% CI: 8,9; 14,9] w grupie chemioterapii).

U pacjentów przyjmujących cerytynib wykazywano istotną poprawę, w porównaniu z chemioterapią, ogólnej jakości życia i parametrów oceny globalnego stanu zdrowia (LCSS [p<0,001], QLQ-C30 [p<0,001] oraz wskaźnika EQ-5D-5L [p<0,001]).

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

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

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

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

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

Pacjenci mogli kontynuować przydzielone leczenie po początkowej progresji choroby w przypadku

utrzymywania się korzyści klinicznych w ocenie badacza. Pacjenci losowo przydzieleni do grupy chemioterapii mogli przejść do grupy przyjmującej produkt leczniczy Zykadia po stwierdzeniu progresji choroby potwierdzonej przez BIRC na podstawie kryteriów RECIST.

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

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

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

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

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

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

HR=współczynnik ryzyka; CI=przedział ufności; BIRC=zaślepiiona niezależna komisja;

NE=niemożliwe do oszacowania

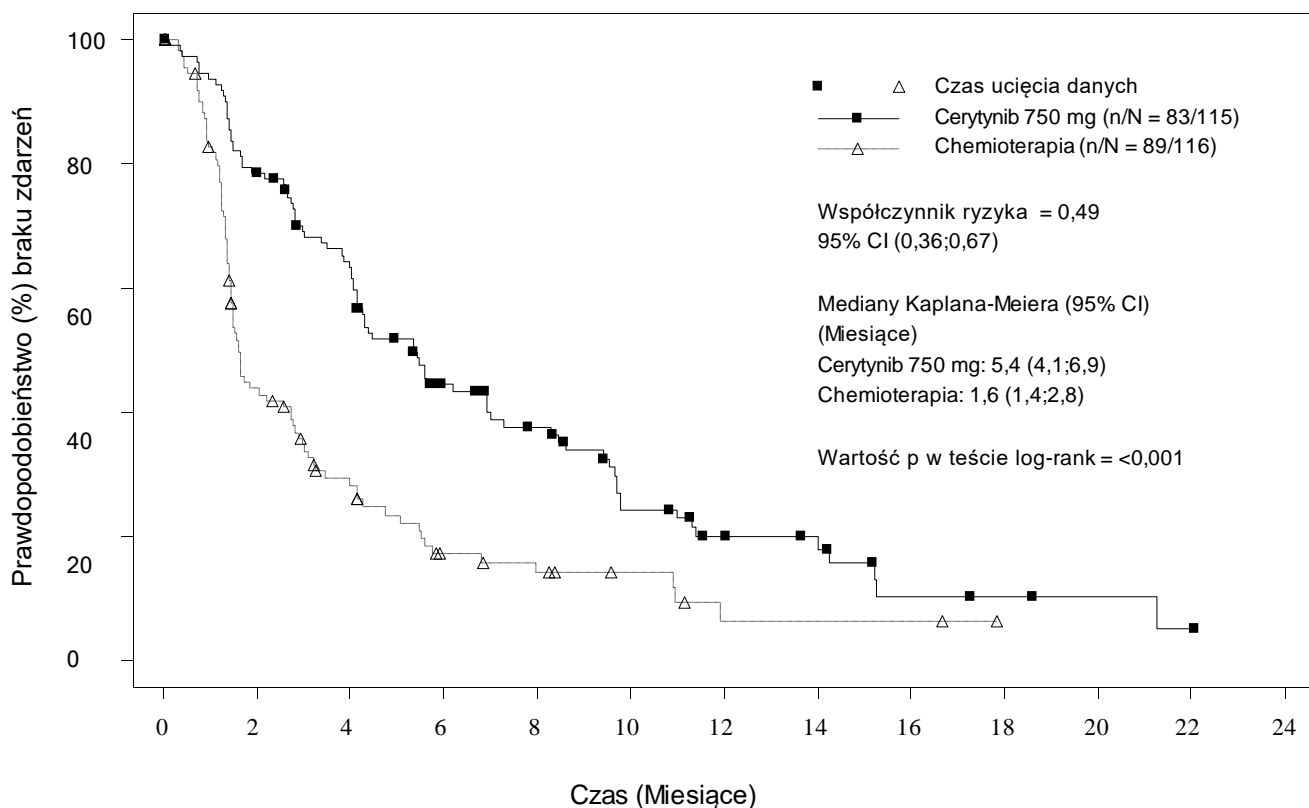
^a Na podstawie modeli proporcjonalnego hazardu Coxa ze stratyfikacją.

^b Na podstawie logarytmicznego testu rang ze stratyfikacją.

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

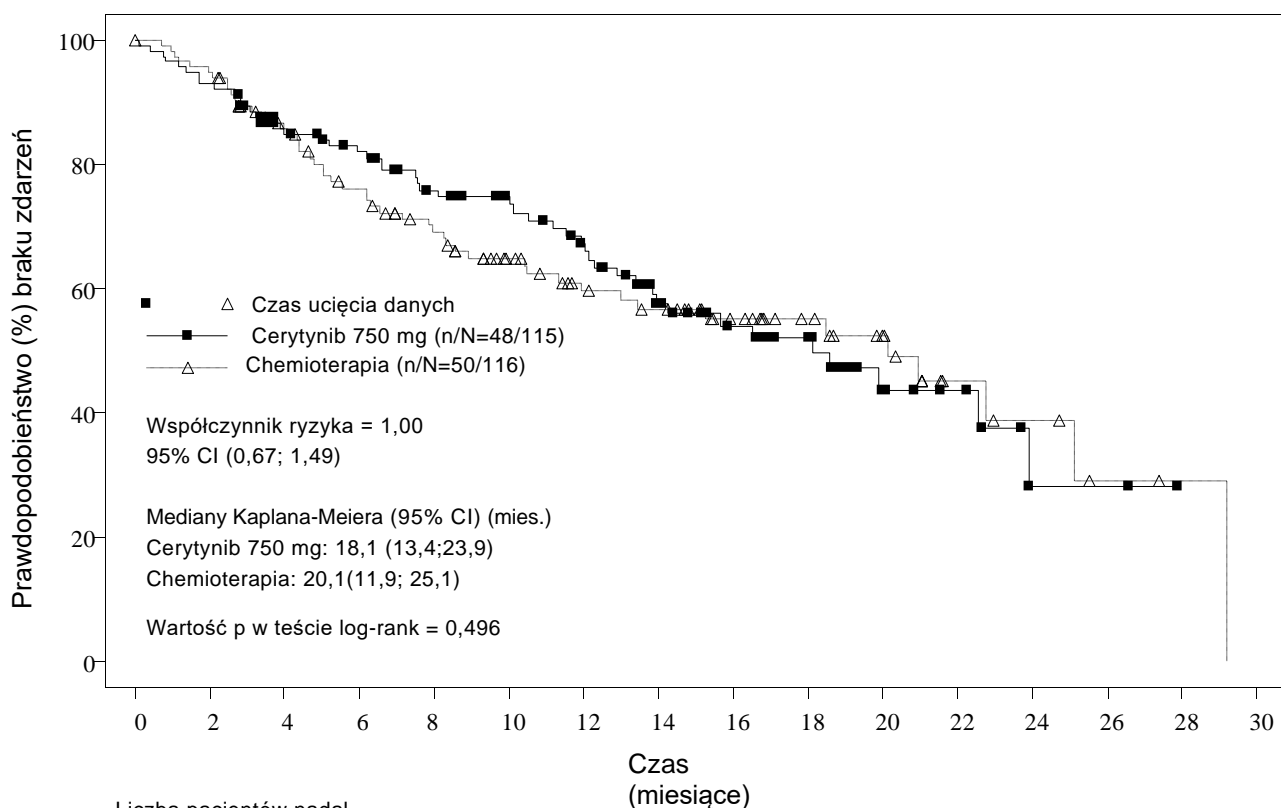
^d Oszacowane przy użyciu metody Kaplana-Meiera.

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



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

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



| Czas (mies.) | Liczba pacjentów nadal narażonych na ryzyko | | | | | | | | | | | | | | | |
|----------------|---|-----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| | 0 | 2 | 4 | 6 | 8 | 10 | 12 | 14 | 16 | 18 | 20 | 22 | 24 | 26 | 28 | 30 |
| Certynib 750mg | 115 | 107 | 92 | 83 | 71 | 61 | 52 | 37 | 28 | 23 | 13 | 8 | 2 | 2 | 0 | 0 |
| Chemioterapia | 116 | 109 | 91 | 78 | 66 | 53 | 43 | 39 | 29 | 22 | 17 | 7 | 5 | 2 | 1 | 0 |

Kwestionariusze wyników ocenianych przez pacjentów obejmowały EORTC QLQ C30/LC13, LCSS i EQ-5D-5L. Siedemdziesiąt pięć procent (75%) lub więcej pacjentów w grupach leczonych certynibem i chemioterapią wypełniło kwestionariusze LCSS w większości punktów czasowych w czasie trwania badania. Zgłoszono istotną poprawę większości objawów właściwych dla raka płuca w grupie otrzymującej produkt leczniczy Zykadia w porównaniu z chemioterapią (cztery z sześciu wyników dotyczących objawów w skali LCSS i 10 z 12 wyników dotyczących objawów w skali QLQ-LC13). Certynib istotnie wydłużał czas do nasilenia objawów właściwych dla raka płuca będących przedmiotem zainteresowania, tj. kaszlu, bólu i duszności (złożony punkt końcowy LCSS: HR=0,40; 95% CI: 0,25; 0,65, mediana czasu do pogorszenia [TTD] 18,0 miesiący [95% CI: 13,4; NE] w grupie certynibu w porównaniu z 4,4 miesiącami [95% CI: 1,6; 8,6] w grupie chemioterapii; LC13: HR=0,34; 95% CI: 0,22; 0,52, mediana TTD 11,1 miesiąca [95% CI: 7,1; 14,2] w grupie certynibu w porównaniu z 2,1 miesiąca [95% CI: 1,0; 5,6] w grupie chemioterapii). Wyniki kwestionariusza EQ-5D wykazały istotną poprawę ogólnego stanu zdrowia w przypadku produktu leczniczego Zykadia w porównaniu z chemioterapią.

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

CI: 1,3; 1,8) w grupie stosującej odpowiednio cerytynib i chemioterapię przy HR=0,54 (95% CI: 0,36; 0,80). Mediana PFS u pacjentów bez przerzutów do mózgu wyniosła 8,3 miesiąca (95% CI: 4,1; 14) w porównaniu z 2,8 miesiąca (95% CI: 1,4; 4,1) w grupie stosującej odpowiednio cerytynib i chemioterapię przy HR=0,41 (95% CI: 0,24; 0,69).

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

Skuteczność produktu leczniczego Zykadia podawanego w dawce 450 mg z pożywieniem oceniano w wieloośrodkowym, otwartym badaniu nad ustaleniem optymalnej dawki leku, A2112 (ASCEND-8). Łącznie 81 wcześniej nieleczonych pacjentów z ALK-dodatnim miejscowo zaawansowanym lub rozsiałym NDRP zostało losowo przydzielonych do grupy otrzymującej produkt leczniczy Zykadia w dawce 450 mg raz na dobę z pożywieniem (n=41) lub produkt leczniczy Zykadia w dawce 750 mg raz na dobę na czczo (n=40). Najważniejszym drugorzędowym punktem końcowym oceny skuteczności był ORR według kryteriów RECIST 1.1, oceniany przez BIRC.

Charakterystyka populacji dwóch grup badanych obejmowała: średni wiek 53 lata, wiek poniżej 65 lat (79%), płeć żeńską (57%), rasę białą (54%), rasę żółtą (33%), brak palenia w wywiadzie lub palenie w przeszłości (95%), stan sprawności wg WHO 0 lub 1 (93%), występowanie gruczolakoraka (94%) i obecność przerzutów do mózgu (33%).

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

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

| Parametr skuteczności | Cerytynib 450 mg z pożywieniem (n=41) | Cerytynib 750 mg na czczo (n=40) |
|--|--|-------------------------------------|
| Całkowity wskaźnik odpowiedzi (ORR: CR+PR), n (%) (95% CI) ^a | 32 (78,0) (62,4; 89,4) | 28 (70,0) (53,5; 83,4) |

CI: przedział ufności

Odpowiedź całkowita (CR), odpowiedź częściowa (PR) potwierdzona w powtórnych ocenach wykonywanych po nie mniej niż 4 tygodniach od pierwszego spełnienia kryteriów odpowiedzi
Całkowity wskaźnik odpowiedzi był określany na podstawie oceny BIRC według kryteriów RECIST 1.1

^aDokładny 95% przedział ufności z rozkładu dwumianowego

Badania z jedną grupą leczenia X2101 i A2201

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

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

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

żółtej (37,9%). U 92,1% pacjentów występował gruczolakorak.

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

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

| | Badanie X2101 certynib 750 mg n=163 | Badanie A2201 certynib 750 mg n=140 |
|---|---|---|
| Czas trwania obserwacji | 10,2 | 14,1 |
| Mediana (miesiące) (min. – maks.) | (0,1 – 24,1) | (0,1 – 35,5) |
| Całkowity wskaźnik odpowiedzi (ORR) | | |
| Badacz (95% CI) | 56,4% (48,5; 64,2) | 40,7% (32,5; 49,3) |
| BIRC (95% CI) | 46,0% (38,2; 54,0) | 35,7% (27,8; 44,2) |
| Czas trwania odpowiedzi (DOR)* | | |
| Badacz (miesiące 95% CI) | 8,3 (6,8; 9,7) | 10,6 (7,4; 14,7) |
| BIRC (miesiące, 95% CI) | 8,8 (6,0; 13,1) | 12,9 (9,3; 18,4) |
| Przeżycie bez progresji choroby (PFS) | | |
| Badacz (miesiące, 95% CI) | 6,9 (5,6; 8,7) | 5,8 (5,4; 7,6) |
| BIRC (miesiące, 95% CI) | 7,0 (5,7; 8,7) | 7,4 (5,6; 10,9) |
| Przeżycie całkowite (OS) (miesiące, 95% CI) | 16,7 (14,8; NE) | 15,6 (13,6; 24,2) |

NE = niemożliwy do oszacowania
Badanie X2101: Odpowiedź oceniana wg kryteriów RECIST 1.0
Badania A2201: Odpowiedź oceniana wg kryteriów RECIST 1.1
*Obejmuje tylko pacjentów z potwierdzoną CR, PR

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

Rozpoznanie histologiczne inne niż gruczolakorak

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

Osoby w podeszłym wieku

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

Dzieci i młodzież

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

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

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

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

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

Dystrybucja

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

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

Metabolizm

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

Po pojedynczym doustnym podaniu cerytynibu znakowanego radioaktywnie w dawce 750 mg na czczo, cerytynib był głównym składnikiem krążącym w osoczu krwi człowieka. Łącznie stwierdzono 11 metabolitów krążących w osoczu w małych stężeniach, a średni udział każdego z nich w AUC

radioaktywności wynosił $\leq 2,3\%$. Główne szlaki przemian metabolicznych zidentyfikowane u osób zdrowych obejmowały monooksygenację, O-dealkilację i N-formylację. Do szlaków wtórnej biotransformacji z udziałem produktów pierwotnych przemian metabolicznych należała glukuronidacja i dehydrogenacja. Obserwowano również przyłączanie grupy tiolowej do O-dealkilowanego cerytynibu.

Eliminacja

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

Cerytynib i jego metabolity są wydalane głównie z kałem. Średnio 68% doustnej dawki cerytynibu było obecne w kale w postaci niezmiennionej. Zaledwie 1,3% podanej dawki doustnej było odzyskiwane z moczu.

Szczególne populacje pacjentów

Zaburzenia czynności wątroby

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

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

Zaburzenia czynności nerek

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

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

Wpływ wieku, płci i rasy

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

Elektrofizjologia serca

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

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

Nie przeprowadzono badań nad rakotwórczym działaniem cerytynibu.

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

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

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

pomiędzy stosowaniem cerytynibu a zmianami w tarczycy u zwierząt jest niejasny.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Zawartość kapsułki

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

Oślonka kapsułki

Żelatyna
Indygotyna (E132)
Tytanu dwutlenek (E171)

Tusz do nadruku

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

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

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

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

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/15/999/001-003

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 6 maja 2015 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 22 marca 2017 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

01/2020

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

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zykadia 150 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 150 mg certynibu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane (tabletki)

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

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem leczniczym Zykadia powinno być rozpoczynane i nadzorowane przez lekarza doświadczonego w stosowaniu przeciwnowotworowych produktów leczniczych.

Badanie ALK

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

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

Dawkowanie

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

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

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

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

Należy przerwać podawanie produktu leczniczego Zykadia u pacjentów nietolerujących dawki 150 mg na dobę przyjmowanej z pożywieniem.

Dostosowanie dawki z powodu działań niepożądanych

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

Wśród pacjentów leczonych produktem leczniczym Zykadia w dawce 450 mg przyjmowanej z pożywieniem u 10% pacjentów wystąpiło zdarzenie niepożądane, które wymagało przynajmniej raz zmniejszenia dawki, a u 42% pacjentów wystąpiło zdarzenie niepożądane, które wymagało przynajmniej raz przerwania leczenia. Mediana czasu do pierwszego zmniejszenia dawki z dowolnej przyczyny wynosiła 8 tygodni.

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

Tabela 2 Dostosowanie dawki produktu leczniczego Zykadia i zalecenia dotyczące postępowania w przypadku wystąpienia działań niepożądanych

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

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

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

Silne inhibitory CYP3A

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

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

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

Substraty CYP3A

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

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

Szczególne populacje pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

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

Zaburzenia czynności wątroby

Na podstawie dostępnych danych można stwierdzić, że cerytynib jest wydalany głównie przez wątrobę. Należy zachować szczególną ostrożność podczas leczenia pacjentów z ciężkimi

zaburzeniami czynności wątroby; dawkę należy zmniejszyć o około jedną trzecią, w zaokrągleniu do najbliższej wielokrotności dawki 150 mg (patrz punkt 4.4 i 5.2). Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby.

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

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

Dzieci i młodzież

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

Sposób podawania

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

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

4.3 Przeciwwskazania

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Hepatotoksyczność

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

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

Śródmiąższowa choroba płuc/Zapalenie płuc

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

Należy monitorować stan pacjentów w celu wykrycia objawów płucnych wskazujących naILD/zapalenie płuc. Należy wykluczyć inne potencjalne przyczynyILD/zapalenia płuc, a u pacjentów z rozpoznaniem dowolnego stopniaILD/zapalenia płuc związanego z leczeniem, stosowanie produktu leczniczego Zykadia należy przerwać na stałe (patrz punkt 4.2 i 4.8).

Wydłużenie odstępu QT

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

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

Bradykardia

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

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

Działania niepożądane ze strony układu pokarmowego

Biegunka, nudności lub wymioty występowały u 74,2% z 89 pacjentów leczonych produktem leczniczym Zykadia w zalecanej dawce 450 mg przyjmowanej z pożywieniem w badaniu nad

ustaleniem optymalnej dawki i były to zazwyczaj zdarzenia w 1. stopniu nasilenia (49,4%). U jednego pacjenta (1,1%) wystąpiła biegunka w 3. stopniu nasilenia. U siedmiu pacjentów (7,9%) było konieczne przerwanie podawania leku badanego z powodu biegunki lub nudności. Częstość i intensywność działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego była większa u pacjentów leczonych produktem leczniczym Zykadia w dawce 750 mg na czczo (biegunka 76%, nudności 50%, wymioty 56%, 12% pacjentów zgłosiło zdarzenia stopnia 3/4) w porównaniu do pacjentów leczonych produktem leczniczym Zykadia w dawce 450 mg przyjmowanej z pożywieniem (biegunka 56%, nudności 45%, wymioty 35%, 1,1% pacjentów zgłosiło zdarzenia stopnia 3/4).

U żadnego pacjenta nie było konieczne zmniejszenie dawki lub zakończenie podawania produktu leczniczego Zykadia z powodu biegunki, nudności lub wymiotów (patrz punkt 4.8).

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

Hiperglikemia

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

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

Wzrost aktywności lipazy i (lub) amylazy

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Substancje mogące zwiększać stężenie certynibu w osoczu

Silne inhibitory CYP3A

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

Inhibitory P-gp

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

Substancje mogące zmniejszać stężenie cerytynibu w osoczu

Silne induktory CYP3A i P-gp

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

Leki wpływające na odczyn pH w żołądku

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

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

Substraty CYP3A i CYP2C9

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

Cerytynib został zaliczony w warunkach *in vivo* do silnych inhibitorów CYP3A4 i ma potencjał wchodzenia w interakcje z produktami leczniczymi metabolizowanymi przez CYP3A, co może prowadzić do zwiększenia stężenia innego produktu w surowicy. Jednoczesne podanie pojedynczej dawki midazolamu (wrażliwego substratu CYP3A) po 3-tygodniowym podawaniu cerytynibu pacjentom (w dawce 750 mg na dobę, na czczo) zwiększyło AUC_{inf} midazolamu (90% CI) 5,4-krotnie (4,6; 6,3) w porównaniu z podawaniem samego midazolamu. Należy unikać jednoczesnego podawania cerytynibu z substratami metabolizowanymi głównie przez CYP3A lub substratami CYP3A, o których wiadomo, że mają wąskie indeksy terapeutyczne (np. alfuzosyną, amiodaronem, cyzaprydem, cyklosporyną, dihydroergotaminą, ergotaminą, fentanylem, pimozydem, kwetiapiną, chinidyną, lowastatyną, symwastatyną, sildenafilem, midazolamem, triazolamem, takrolimusem, alfentanylem i

syrolimusem); o ile to możliwe, należy zastosować alternatywne produkty lecznicze, które są mniej wrażliwe na zahamowanie CYP3A4. Jeśli takiej sytuacji nie można uniknąć, należy rozważyć zmniejszenie dawki jednocześnie podawanych produktów leczniczych będących substratami CYP3A4 o wąskim indeksie terapeutycznym.

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

Substraty CYP2A6 i CYP2E1

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

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

Substancje będące substratami białek nośników

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

Interakcje farmakodynamiczne

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

Interakcje z jedzeniem/piciem

Produkt leczniczy Zykadia należy przyjmować z pożywieniem. Biodostępność cerytynibu wzrasta w sytuacji jednoczesnego spożywania posiłku.

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

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym/Antykoncepcja

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

Ciąża

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

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

Produktu Zykadia nie należy stosować w okresie ciąży, chyba że stan kliniczny kobiety wymaga podawania cerytynibu.

Karmienie piersią

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

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

Płodność

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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

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

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

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

W badaniu A2112 (ASCEND-8) nad ustaleniem optymalnej dawki produktu z udziałem zarówno wcześniej leczonych, jak i nieleczonych pacjentów z ALK-dodatnim zaawansowanym NDRP ogólny profil bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Zykadia podawanego w zalecanej dawce 450 mg z pożywieniem (n=89) był spójny z profilem bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Zykadia podawanym na czczo w dawce 750 mg (n=90), z wyjątkiem zmniejszenia liczby działań niepożądanych ze strony układu pokarmowego, przy uzyskaniu porównywalnej ekspozycji w stanie stacjonarnym (patrz punkt 5.1 i podpunkt „Działania niepożądane ze strony układu pokarmowego” niżej).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Tabela 2 przedstawia działania niepożądane z uwzględnieniem częstości ich występowania, zgłaszane u pacjentów leczonych dawką 750 mg produktu leczniczego Zykadia podawaną na czczo (n=925) w siedmiu badaniach klinicznych. Częstość występowania wybranych działań niepożądanych ze strony układu pokarmowego (biegunki, nudności i wymiotów) opiera się na danych od pacjentów leczonych dawką 450 mg podawaną raz na dobę z pożywieniem (n=89).

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

Tabela 2 Działania niepożądane u pacjentów leczonych produktem leczniczym Zykadia

| Klasyfikacja układów i narządów Terminologia zalecana | Zykadia n=925 % | Częstość występowania |
|---|-----------------------|-----------------------|
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego | | |
| Niedokrwistość | 15,2 | Bardzo często |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania | | |
| Zmniejszony apetyt | 39,5 | Bardzo często |
| Hiperglikemia | 9,4 | Często |
| Hipofosfatemia | 5,3 | Często |
| Zaburzenia oka | | |
| Zaburzenia widzenia ^a | 7,0 | Często |
| Zaburzenia serca | | |
| Zapalenie osierdzia ^b | 5,8 | Często |
| Bradykardia ^c | 2,3 | Często |
| Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia | | |
| Zapalenie płuc ^d | 2,1 | Często |
| Zaburzenia żołądka i jelit | | |
| Biegunka ^e | 56,2 | Bardzo często |
| Nudności ^e | 44,9 | Bardzo często |
| Wymioty ^e | 34,8 | Bardzo często |
| Ból w jamie brzusznej ^f | 46,1 | Bardzo często |
| Zaparcie | 24,0 | Bardzo często |
| Zaburzenia przełyku ^g | 14,1 | Bardzo często |
| Zapalenie trzustki | 0,5 | Niezbyt często |
| Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych | | |
| Nieprawidłowe wyniki prób czynnościowych wątroby ^h | 2,2 | Często |
| Hepatotoksyczność ⁱ | 1,1 | Często |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej | | |
| Wysypka ^j | 19,6 | Bardzo często |
| Zaburzenia nerek i dróg moczowych | | |
| Niewydolność nerek ^k | 1,8 | Często |
| Zaburzenia czynności nerek ^l | 1,0 | Często |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania | | |
| Uczucie zmęczenia ^m | 48,4 | Bardzo często |

| Badania diagnostyczne | | |
|---|--|---------------|
| Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych wątroby ⁿ | 60,5 | Bardzo często |
| Zmniejszenie masy ciała | 27,6 | Bardzo często |
| Wzrost stężenia kreatyniny we krwi | 22,1 | Bardzo często |
| Wydłużenie odstępu QT w badaniu elektrokardiograficznym | 9,7 | Często |
| Wzrost aktywności lipazy | 4,8 | Często |
| Wzrost aktywności amylazy | 7,0 | Często |
| Obejmuje przypadki zgłaszane w obrębie grup objawów: | | |
| a | Zaburzenia widzenia (upośledzenie widzenia, nieostre widzenie, błyski, zmętnienia w ciele szklistym, zmniejszenie ostrości widzenia, zaburzenia akomodacji, starczowzroczność) | |
| b | Zapalenie osierdzia (wysięk osierdziowy, zapalenie osierdzia) | |
| c | Bradykardia (bradykardia, bradykardia zatokowa) | |
| d | Zapalenie płuc (choroba śródmiąższowa płuc, zapalenie płuc) | |
| e | Częstość występowania wybranych działań niepożądanych ze strony układu pokarmowego (biegunki, nudności i wymiotów) opiera się na danych pochodzących od pacjentów leczonych zalecaną dawką 450 mg cerytynibu podawaną z pożywieniem (n=89) w badaniu A2112 (ASCEND-8) (patrz podpunkt „Działania niepożądane ze strony układu pokarmowego”) | |
| f | Ból w jamie brzusznej (ból w jamie brzusznej, ból w nadbrzuszu, dyskomfort w jamie brzusznej, dyskomfort w nadbrzuszu) | |
| g | Zaburzenia przełyku (niestrawność, choroba refluksowa przełyku, dysfagia) | |
| h | Nieprawidłowe wyniki prób czynnościowych wątroby (nieprawidłowa czynność wątroby, hiperbilirubinemia) | |
| i | Hepatotoksyczność (polekowe uszkodzenie wątroby, cholestatyczne zapalenie wątroby, uszkodzenie komórek wątroby, hepatotoksyczność) | |
| j | Wysypka (wysypka, trądzikopodobne zapalenie skóry, wysypka grudkowo-plamkowa) | |
| k | Niewydolność nerek (ostre uszkodzenie nerek, niewydolność nerek) | |
| l | Zaburzenia czynności nerek (azotemia, zaburzenia czynności nerek) | |
| m | Uczucie zmęczenia (uczucie zmęczenia, osłabienie) | |
| n | Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych wątroby (zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi, zwiększenie aktywności aminotransferaz, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, nieprawidłowe wyniki prób czynnościowych wątroby, zwiększenie wyników prób czynnościowych wątroby, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej) | |

Pacjenci w podeszłym wieku (>65 lat)

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

Hepatotoksyczność

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

Przed rozpoczęciem leczenia cerytynibem, co 2 tygodnie przez pierwsze trzy miesiące leczenia, a następnie co miesiąc należy wykonywać badania laboratoryjne wątroby, w tym oznaczenie AlAT,

AspAT i bilirubiny całkowitej, a ich częstość należy zwiększyć, jeśli dojdzie do wzrostu tych parametrów do stopnia 2., 3. lub 4. Należy monitorować pacjentów w celu wykrycia nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych wątroby i postępować zgodnie z zaleceniami podanymi w punkcie 4.2 i 4.4.

Działania niepożądane ze strony układu pokarmowego

Wśród najczęściej zgłaszanych działań ze strony układu pokarmowego były nudności, biegunka i wymioty. W badaniu A2112 (ASCEND-8) nad ustaleniem optymalnej dawki, prowadzonym z udziałem zarówno wcześniej leczonych, jak i nieleczonych pacjentów z ALK-dodatnim zaawansowanym NDRP, przyjmujących zalecaną dawkę certynibu 450 mg z pożywieniem (n=89), zdarzenia niepożądane w postaci biegunki, nudności i wymiotów były na ogół stopnia 1. (49,4%). Biegunkę stopnia 3. zgłoszono u jednego pacjenta (1,1%). Zdarzenia w obrębie układu pokarmowego leczono głównie przez jednoczesne podanie odpowiednich produktów leczniczych, w tym leków przeciwwymiotnych/przeciwbiegunkowych. Usiedmiu pacjentów (7,9%) było konieczne przerwanie podawania leku badanego z powodu biegunki lub nudności. U żadnego pacjenta nie wystąpiła biegunka, nudności lub wymioty powodujące konieczność zmniejszenia dawki lub zakończenia podawania leku badanego. Częstość występowania i nasilenie działań niepożądanych ze strony układu pokarmowego zmniejszyły się u pacjentów leczonych produktem leczniczym Zykadia przyjmowanym w dawce 450 mg z pożywieniem (biegunka 56%, nudności 45%, wymioty 35%; u 1,1% zgłoszono zdarzenia stopnia 3/4) w porównaniu z dawką 750 mg przyjmowaną na czczo (biegunka 76%, nudności 50%, wymioty 56%; u 12% zgłoszono zdarzenia stopnia 3/4). Należy zastosować postępowanie zalecane w punkcie 4.2 i 4.4.

Wydłużenie odstępu QT

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

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

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

Bradykardia

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

Śródmiąższowa choroba płuc/Zapalenie płuc

U pacjentów leczonych certynibem obserwowano ciężkie, zagrażające życiu lub śmiertelne przypadki śródmiąższowej choroby płuc (ang. interstitial lung disease, ILD)/zapalenia płuc. We wszystkich siedmiu badaniach klinicznych ILD/zapalenie płuc dowolnego stopnia zgłaszano u 2,1% pacjentów leczonych certynibem, a zdarzenia stopnia 3. lub 4. zgłaszano u 1,2% pacjentów.

Zdarzenia te wymagały zmniejszenia dawki lub przerwania leczenia u 1,1% pacjentów i były przyczyną zakończenia stosowania leku u 0,9% pacjentów. Pacjenci z objawami płucnymi wskazującymi na ILD/zapalenie płuc powinni być monitorowani. Należy wykluczyć inne potencjalne przyczyny ILD/zapalenia płuc (patrz punkt 4.2 i 4.4).

Hiperglikemia

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

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Aleje Jerozolimskie 181C
PL-02 222 Warszawa
Tel.: + 48 22 49 21 301
Faks: + 48 22 49 21 309 e-mail: ndl@urpl.gov.pl

4.9 Przedawkowanie

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące, kod ATC: L01XE28.

Mechanizm działania

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

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

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

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

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

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

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

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

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

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

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

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

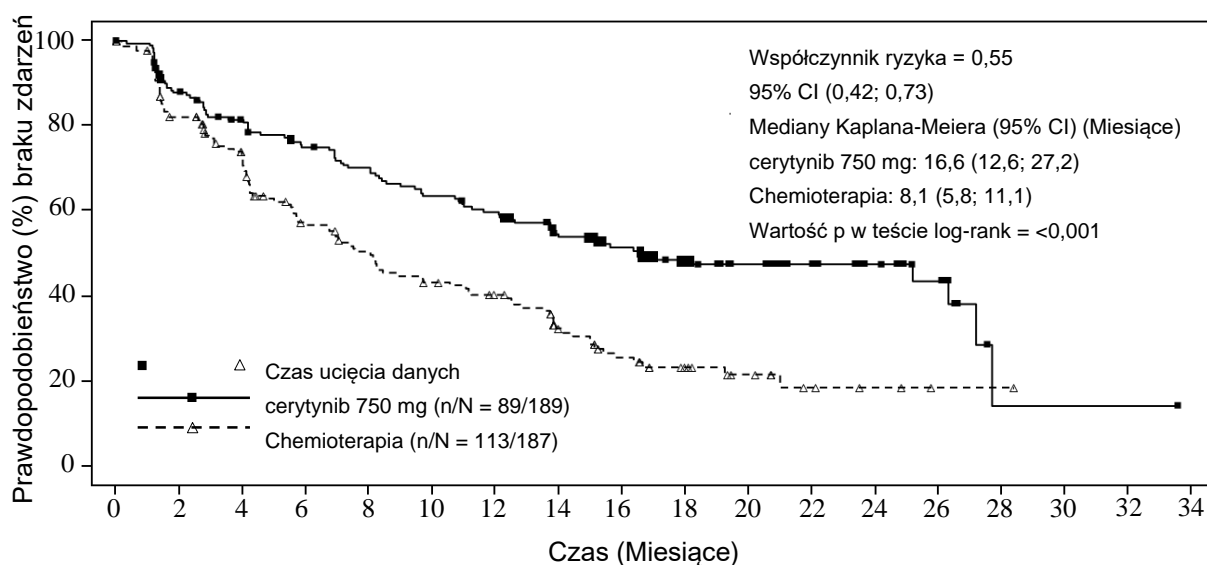
Tabela 3 ASCEND-4 (Badanie A2301) - Wyniki dotyczące skuteczności u pacjentów z nieleczonym wcześniej ALK-dodatnim zaawansowanym NDRP

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

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

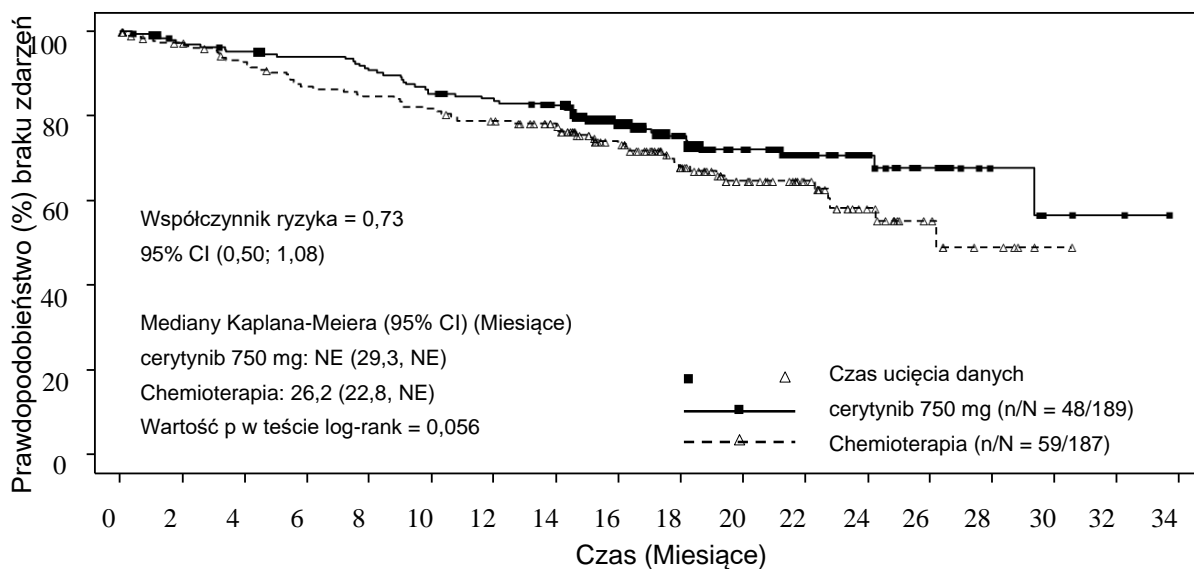
^a Na podstawie modeli proporcjonalnego hazardu Coxa ze stratyfikacją.
^b Na podstawie logarytmicznego testu rang ze stratyfikacją.
^c W analizie OS nie uwzględniono wpływu zmiany grup.
^d Oszacowane przy użyciu metody Kaplana-Meiera.

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



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

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



| Czas (Miesiące) | Liczba pacjentów nadal narażonych na ryzyko | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|------------------|---|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| | 0 | 2 | 4 | 6 | 8 | 10 | 12 | 14 | 16 | 18 | 20 | 22 | 24 | 26 | 28 | 30 | 32 | 34 |
| cerytynib 750 mg | 189 | 180 | 175 | 171 | 165 | 155 | 150 | 138 | 103 | 77 | 56 | 39 | 26 | 18 | 6 | 3 | 2 | 0 |
| Chemioterapia | 187 | 172 | 161 | 150 | 146 | 141 | 134 | 124 | 97 | 69 | 49 | 35 | 19 | 10 | 5 | 1 | 0 | 0 |

Co najmniej 80% pacjentów wypełniło kwestionariusze oceny wyników leczenia (skala oceny objawów raka płuca [LCSS], EORTC-QLQ-C30 [C30], EORTC-QLQ-LC13 [LC13] i EQ-5D-5L) w grupie przyjmującej cerytynib i w grupie chemioterapii, co dotyczyło wszystkich kwestionariuszy w większości punktów czasowych w trakcie trwania badania.

Cerytynib istotnie wydłużał czas do pogorszenia określonych wcześniej objawów właściwych dla raka płuca będących przedmiotem zainteresowania, czyli kaszlu, bólu i duszności (złożony punkt końcowy LCSS: HR=0,61, 95% CI: 0,41; 0,90, mediana czasu do pogorszenia [TTD] niemożliwa do oszacowania NE [95% CI: 20,9; NE] w grupie cerytynibu w porównaniu z 18,4 miesiąca [13,9; NE] w grupie chemioterapii; LC13: HR=0,48, 95% CI: 0,34; 0,69, mediana TTD 23,6 miesiąca [95% CI: 20,7; NE] w grupie cerytynibu w porównaniu z 12,6 miesiąca [95% CI: 8,9; 14,9] w grupie chemioterapii).

U pacjentów przyjmujących cerytynib wykazywano istotną poprawę, w porównaniu z chemioterapią, ogólnej jakości życia i parametrów oceny globalnego stanu zdrowia (LCSS [p<0,001], QLQ-C30 [p<0,001] oraz wskaźnika EQ-5D-5L [p<0,001]).

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

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

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

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

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

Pacjenci mogli kontynuować przydzielone leczenie po początkowej progresji choroby w przypadku

utrzymywania się korzyści klinicznych w ocenie badacza. Pacjenci losowo przydzieleni do grupy chemioterapii mogli przejść do grupy przyjmującej produkt leczniczy Zykadia po stwierdzeniu progresji choroby potwierdzonej przez BIRC na podstawie kryteriów RECIST.

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

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

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

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

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

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

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

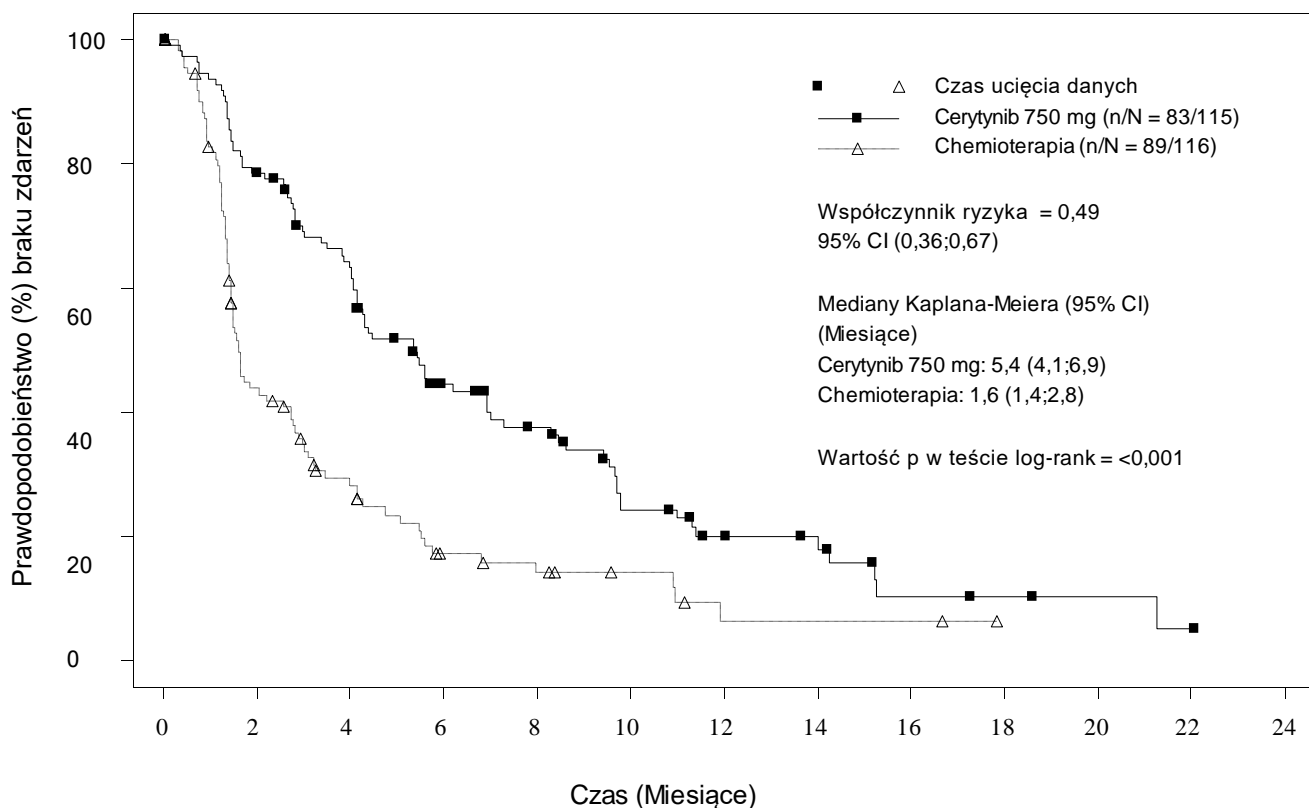
^a Na podstawie modeli proporcjonalnego hazardu Coxa ze stratyfikacją.

^b Na podstawie logarytmicznego testu rang ze stratyfikacją.

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

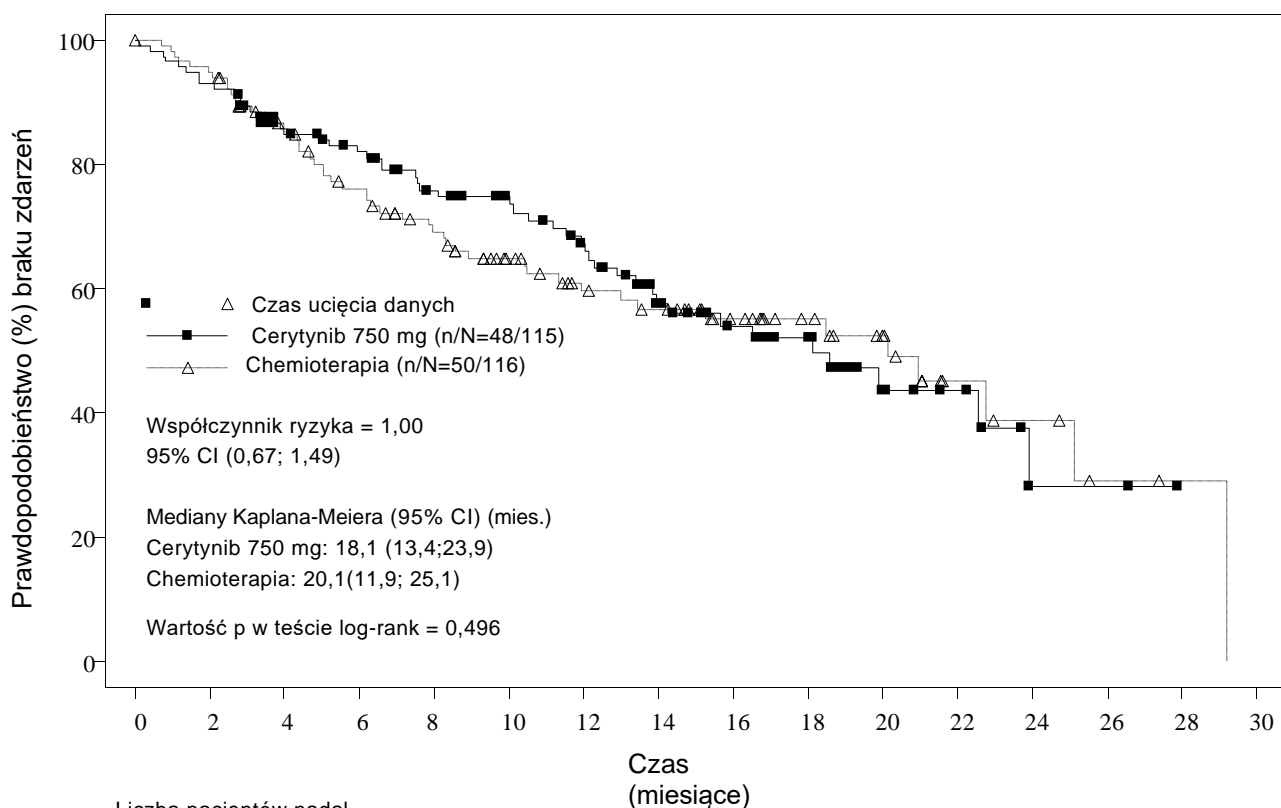
^d Oszacowane przy użyciu metody Kaplana-Meiera.

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



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

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



| Czas (mies.) | Liczba pacjentów nadal narażonych na ryzyko | | | | | | | | | | | | | | | |
|----------------|---|-----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| | 0 | 2 | 4 | 6 | 8 | 10 | 12 | 14 | 16 | 18 | 20 | 22 | 24 | 26 | 28 | 30 |
| Certynib 750mg | 115 | 107 | 92 | 83 | 71 | 61 | 52 | 37 | 28 | 23 | 13 | 8 | 2 | 2 | 0 | 0 |
| Chemioterapia | 116 | 109 | 91 | 78 | 66 | 53 | 43 | 39 | 29 | 22 | 17 | 7 | 5 | 2 | 1 | 0 |

Kwestionariusze wyników ocenianych przez pacjentów obejmowały EORTC QLQ C30/LC13, LCSS i EQ-5D-5L. Siedemdziesiąt pięć procent (75%) lub więcej pacjentów w grupach leczonych certynibem i chemioterapią wypełniło kwestionariusze LCSS w większości punktów czasowych w czasie trwania badania. Zgłoszono istotną poprawę większości objawów właściwych dla raka płuca w grupie otrzymującej produkt leczniczy Zykadia w porównaniu z chemioterapią (cztery z sześciu wyników dotyczących objawów w skali LCSS i 10 z 12 wyników dotyczących objawów w skali QLQ-LC13). Certynib istotnie wydłużał czas do nasilenia objawów właściwych dla raka płuca będących przedmiotem zainteresowania, tj. kaszlu, bólu i duszności (złożony punkt końcowy LCSS: HR=0,40; 95% CI: 0,25; 0,65, mediana czasu do pogorszenia [TTD] 18,0 miesiący [95% CI: 13,4; NE] w grupie certynibu w porównaniu z 4,4 miesiącami [95% CI: 1,6; 8,6] w grupie chemioterapii; LC13: HR=0,34; 95% CI: 0,22; 0,52, mediana TTD 11,1 miesiąca [95% CI: 7,1; 14,2] w grupie certynibu w porównaniu z 2,1 miesiąca [95% CI: 1,0; 5,6] w grupie chemioterapii). Wyniki kwestionariusza EQ-5D wykazały istotną poprawę ogólnego stanu zdrowia w przypadku produktu leczniczego Zykadia w porównaniu z chemioterapią.

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

CI: 1,3; 1,8) w grupie stosującej odpowiednio certynib i chemioterapię przy HR=0,54 (95% CI: 0,36; 0,80). Mediana PFS u pacjentów bez przerzutów do mózgu wyniosła 8,3 miesiąca (95% CI: 4,1; 14) w porównaniu z 2,8 miesiąca (95% CI: 1,4; 4,1) w grupie stosującej odpowiednio certynib i chemioterapię przy HR=0,41 (95% CI: 0,24; 0,69).

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

Skuteczność produktu leczniczego Zykadia podawanego w dawce 450 mg z pożywieniem oceniano w wieloośrodkowym, otwartym badaniu nad ustaleniem optymalnej dawki leku, A2112 (ASCEND-8). Łącznie 81 wcześniej nieleczonych pacjentów z ALK-dodatnim miejscowo zaawansowanym lub rozsiałym NDRP zostało losowo przydzielonych do grupy otrzymującej produkt leczniczy Zykadia w dawce 450 mg raz na dobę z pożywieniem (n=41) lub produkt leczniczy Zykadia w dawce 750 mg raz na dobę na czczo (n=40). Najważniejszym drugorzędowym punktem końcowym oceny skuteczności był ORR według kryteriów RECIST 1.1, oceniany przez BIRC.

Charakterystyka populacji dwóch grup badanych obejmowała: średni wiek 53 lata, wiek poniżej 65 lat (79%), płeć żeńską (57%), rasę białą (54%), rasę żółtą (33%), brak palenia w wywiadzie lub palenie w przeszłości (95%), stan sprawności wg WHO 0 lub 1 (93%), występowanie gruczolakoraka (94%) i obecność przerzutów do mózgu (33%).

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

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

| Parametr skuteczności | Certynib 450 mg z pożywieniem (n=41) | Certynib 750 mg na czczo (n=40) |
|--|---|------------------------------------|
| Całkowity wskaźnik odpowiedzi (ORR: CR+PR), n (%) (95% CI) ^a | 32 (78,0) (62,4; 89,4) | 28 (70,0) (53,5; 83,4) |

CI: przedział ufności

Odpowiedź całkowita (CR), odpowiedź częściowa (PR) potwierdzona w powtórnych ocenach wykonywanych po nie mniej niż 4 tygodniach od pierwszego spełnienia kryteriów odpowiedzi
Całkowity wskaźnik odpowiedzi był określany na podstawie oceny BIRC według kryteriów RECIST 1.1

^aDokładny 95% przedział ufności z rozkładu dwumianowego

Badania z jedną grupą leczenia X2101 i A2201

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

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

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

żółtej (37,9%). U 92,1% pacjentów występował gruczolakorak.

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

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

| | Badanie X2101 certynib 750 mg n=163 | Badanie A2201 certynib 750 mg n=140 |
|---|---|---|
| Czas trwania obserwacji | 10,2 | 14,1 |
| Mediana (miesiące) (min. – maks.) | (0,1 – 24,1) | (0,1 – 35,5) |
| Całkowity wskaźnik odpowiedzi (ORR) | | |
| Badacz (95% CI) | 56,4% (48,5; 64,2) | 40,7% (32,5; 49,3) |
| BIRC (95% CI) | 46,0% (38,2; 54,0) | 35,7% (27,8; 44,2) |
| Czas trwania odpowiedzi (DOR)* | | |
| Badacz (miesiące 95% CI) | 8,3 (6,8; 9,7) | 10,6 (7,4; 14,7) |
| BIRC (miesiące, 95% CI) | 8,8 (6,0; 13,1) | 12,9 (9,3; 18,4) |
| Przeżycie bez progresji choroby (PFS) | | |
| Badacz (miesiące, 95% CI) | 6,9 (5,6; 8,7) | 5,8 (5,4; 7,6) |
| BIRC (miesiące, 95% CI) | 7,0 (5,7; 8,7) | 7,4 (5,6; 10,9) |
| Przeżycie całkowite (OS) (miesiące, 95% CI) | 16,7 (14,8; NE) | 15,6 (13,6; 24,2) |

NE = niemożliwy do oszacowania
Badanie X2101: Odpowiedź oceniana wg kryteriów RECIST 1.0
Badania A2201: Odpowiedź oceniana wg kryteriów RECIST 1.1
*Obejmuje tylko pacjentów z potwierdzoną CR, PR

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

Rozpoznanie histologiczne inne niż gruczolakorak

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

Osoby w podeszłym wieku

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

Dzieci i młodzież

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

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

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

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

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

Dystrybucja

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

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

Metabolizm

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

Po pojedynczym doustnym podaniu cerytynibu znakowanego radioaktywnie w dawce 750 mg na czczo, cerytynib był głównym składnikiem krążącym w osoczu krwi człowieka. Łącznie stwierdzono 11 metabolitów krążących w osoczu w małych stężeniach, a średni udział każdego z nich w AUC

radioaktywności wynosił $\leq 2,3\%$. Główne szlaki przemian metabolicznych zidentyfikowane u osób zdrowych obejmowały monoooksygenację, O-dealkilację i N-formylację. Do szlaków wtórnej biotransformacji z udziałem produktów pierwotnych przemian metabolicznych należała glukuronidacja i dehydrogenacja. Obserwowano również przyłączanie grupy tiolowej do O-dealkilowanego cerytynibu.

Eliminacja

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

Cerytynib i jego metabolity są wydalane głównie z kałem. Średnio 68% doustnej dawki cerytynibu było obecne w kale w postaci niezmiennionej. Zaledwie 1,3% podanej dawki doustnej było odzyskiwane z moczu.

Szczególne populacje pacjentów

Zaburzenia czynności wątroby

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

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

Zaburzenia czynności nerek

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

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

Wpływ wieku, płci i rasy

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

Elektrofizjologia serca

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

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

Nie przeprowadzono badań nad rakotwórczym działaniem cerytynibu.

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

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

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

pomiędzy stosowaniem cerytynibu a zmianami w tarczycy u zwierząt jest niejasny.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

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

Otoczka tabletki

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

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

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

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

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/15/999/004

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 6 maja 2015 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 22 marca 2017 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

01/2020

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