

UPUTSTVO ZA LEK

Zykadia[®]; 150 mg; kapsule, tvrde

ceritinib

▼ Ovaj lek je pod dodatnim praćenjem. Time se omogućava brzo otkrivanje novih bezbednosnih informacija. Vi u tome možete da pomognete prijavljivanjem bilo koje neželjene reakcije koja se kod Vas javi. Za način prijavljivanja neželjenih reakcija, pogledajte informacije na kraju odeljka 4.

Pažljivo pročitajte ovo uputstvo, pre nego što počnete da uzimate ovaj lek, jer ono sadrži informacije koje su važne za Vas.

- Uputstvo sačuvajte. Može biti potrebno da ga ponovo pročitate.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom lekaru, farmaceutu ili medicinskoj sestri.
- Ovaj lek propisan je samo Vama i ne smete ga davati drugima. Može da im škodi, čak i kada imaju iste znake bolesti kao i Vi.
- Ukoliko Vam se javi bilo koje neželjeno dejstvo, obratite se Vašem lekaru, farmaceutu ili medicinskoj sestri. Ovo uključuje i bilo koje neželjeno dejstvo koje nije navedeno u ovom uputstvu. Vidite odeljak 4.

U ovom uputstvu pročitacete:

1. Šta je lek Zykadia i čemu je namenjen
2. Šta treba da znate pre nego što uzmete lek Zykadia
3. Kako se uzima lek Zykadia
4. Moguća neželjena dejstva
5. Kako čuvati lek Zykadia
6. Sadržaj pakovanja i ostale informacije

1. Šta je lek Zykadia i čemu je namenjen

Šta je lek Zykadia

Zykadia je lek protiv raka koji sadrži aktivnu supstancu ceritinib. Koristi se za lečenje odraslih osoba sa uznapredovalim stadijumom određene vrste raka pluća koji se zove nemikroćelijski (nemikrocelularni) karcinom pluća (engl. *non-small cell lung cancer*, NSCLC). Lek Zykadia se daje samo pacijentima čija je bolest uzrokovana oštećenjem na genu koji se zove ALK (kinaza anaplastičnog limfoma).

Kako lek Zykadia deluje

Kod pacijenata sa oštećenjima ALK, proizvodi se abnormalni protein koji stimuliše rast ćelija raka. Lek Zykadia blokira delovanje tog abnormalnog proteina i tako usporava rast i širenje NSCLC-a.

Ako imate bilo kakvih pitanja o tome kako lek Zykadia deluje ili zašto Vam je ovaj lek propisan, obratite se svom lekaru ili farmaceutu.

2. Šta treba da znate pre nego što uzmete lek Zykadia

Lek Zykadia ne smete uzimati:

- ako ste alergični (preosetljivi) na ceritinib ili na bilo koju od pomoćnih supstanci ovog leka (navedene u odeljku 6).

Upozorenja i mere opreza

Obratite se svom lekaru ili farmaceutu pre nego što uzmete lek Zykadia:

- ako imate problema sa jetrom.
- ako imate probleme sa plućima ili probleme sa disanjem.
- ako imate probleme sa srcem, uključujući snižen broj otkucaja srca, ili ako su rezultati elektrokardiograma (EKG) pokazali da imate poremećaj električne aktivnosti srca koji se naziva „produženi QT interval”.
- ako imate šećernu bolest (visok nivo šećera u krvi).
- ako imate problema sa gušteračom (pankreasom).
- ako trenutno uzimate steroide.

Odmah se obratite svom lekaru ili farmaceutu ako primetite bilo koji od navedenih znakova ili simptoma tokom terapije lekom Zykadia:

- umor, svrab kože, žuta prebojenost kože ili beonjača, mučnina ili povraćanje, smanjeni apetit, bol na desnoj strani abdomena (trbuha), tamna ili smeđa boja urina (mokraće), krvarenje ili stvaranje modrica lakše nego što je normalno. To mogu biti znaci ili simptomi problema sa jetrom.
- novi ili pogoršani kašalj sa sluzi ili bez nje, groznica (povišena telesna temperatura), bol u grudima, poteškoće sa disanjem ili nedostatak daha. To mogu biti simptomi problema sa plućima.
- bol ili nelagodnost u grudima, promene u otkucajima srca (ubrzani ili usporeni), omaglica, nesvestica, vrtoglavica, plave usne, nedostatak vazduha, oticanje donjih udova ili kože. To mogu biti znaci ili simptomi problema sa srcem.
- težak proliv, mučnina ili povraćanje. To mogu biti simptomi problema organa za varenje.
- prekomerna žeđ ili povećana učestalost mokrenja. To mogu biti simptomi visokog nivoa šećera u krvi.

Lekar će možda morati da Vam prilagodi terapiju ili privremeno ili trajno prekine primenu leka Zykadia.

Krvne analize tokom lečenja lekom Zykadia

Lekar bi trebalo da Vam uradi analize krvi pre nego što započnete lečenje, svake 2 nedelje prvog meseca lečenja i svaki mesec tokom lečenja. Svrha tih analiza je da se proveri funkcija Vaše jetre. Lekar bi takođe trebalo da uradi analize krvi zbog provere funkcionisanja pankreasa i nivoa šećera u krvi pre nego što započne terapiju lekom Zykadia i redovno tokom lečenja.

Deca i adolescenti

Ne preporučuje se primena leka Zykadia kod dece i adolescenata starosti do 18 godina.

Drugi lekovi i Zykadia

Obavestite Vašeg lekara ili farmaceuta ako uzimate, donedavno ste uzimali ili ćete možda uzimati druge lekove, uključujući lekove koji se izdaju bez lekarskog recepta kao što su vitamini ili biljni dodaci ishrani (suplementi), zato što oni mogu da stupaju u interakcije sa lekom Zykadia. Posebno je važno da spomenete bilo koji od sledećih lekova.

Lekovi koji mogu povećati rizik od pojave neželjenih dejstava sa lekom Zykadia:

- lekovi koji se koriste u terapiji AIDS/HIV (npr. ritonavir, sakvinavir).
- lekovi koji se koriste za lečenje infekcija. Oni uključuju lekove koji leče gljivične infekcije (antimikotike kao što su ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol, posakonazol) i lekove koji leče određene vrste bakterijskih infekcija (antibiotike kao što je telitromicin).

Sledeći lekovi mogu smanjiti efikasnost leka Zykadia:

- kantaron, biljni lek koji se koristi za lečenje depresije.
- lekovi koji se koriste za zaustavljanje konvulzija ili napada (antiepileptici poput fenitoina, karbamazepina ili fenobarbitala).
- lekovi koji se koriste za lečenje tuberkuloze (npr. rifampicin, rifabutin).

Zykadia može povećati broj neželjenih dejstava povezanih sa sledećim lekovima:

- lekovi koji se koriste za lečenje nepravilnih otkucaja srca ili drugih srčanih problema (npr. amjodaron, dizopiramid, prokainamid, hinidin, sotalol, dofetilid, ibutilid i digoksin).
- lekovi koji se koriste za lečenje problema sa želucom (npr. cisaprid).
- lekovi koji se koriste za lečenje duševnih problema (npr. haloperidol, droperidol, pimozid).
- lekovi koji se koriste za lečenje depresije (npr. nefazodon).
- midazolam, lek koji se koristi za lečenje akutnih napada ili kao sedativ pre ili tokom hirurškog zahvata ili medicinskih postupaka.
- varfarin i dabigatran, lekovi koji se koriste za sprečavanje nastanka krvnih ugrušaka.
- diklofenak, lek koji se koristi za lečenje bola i zapaljenja u zglobovima.
- alfentanil i fentanil, lekovi koji se koriste za lečenje teškog bola.
- astemizol, antihistaminik koji se koristi za sprečavanje alergija.
- ciklosporin, sirolimus i takrolimus, lekovi koji se koriste kod presađivanja (transplantacije) organa kako bi se sprečilo odbacivanje presađenog organa.
- ergotamin, lek koji se koristi za lečenje migrene.
- domperidon, lek koji se koristi za lečenje mučnine i povraćanja.
- moksifloksacin i klaritromicin, lekovi koji se koriste za lečenje bakterijskih infekcija.
- metadon, lek koji se koristi za lečenje bola i za lečenje zavisnosti od opioida.
- hlorohin i halofantrin, lekovi koji se koriste za lečenje malarije.
- topotekan, lek koji se koristi za lečenje određenih vrsta raka.
- kolhicin, lek koji se koristi za lečenje gihta.
- pravastatin i rosuvastatin, lekovi koji se koriste za snižavanje nivoa holesterola.
- sulfasalazin, lek koji se koristi za lečenje zapaljenske bolesti creva ili reumatoidnog artritisa.

Pitajte svog lekara ili farmaceuta ako niste sigurni da li je Vaš lek jedan od gore navedenih lekova.

Te lekove treba da uzimate oprezno ili ćete možda morati da ih izbegavate tokom lečenja lekom Zykadia. Ako uzimate bilo koji od njih, lekar će možda morati da Vam propiše neki drugi lek.

Takođe bi trebalo da obavestiti svog lekara ako već uzimate lek Zykadia, a propisan Vam je novi lek koji još niste uzimali istovremeno sa lekom Zykadia.

Oralni kontraceptivi

Ako uzimate lek Zykadia dok uzimate oralne kontraceptive, oralni kontraceptivi mogu da izgube svoje dejstvo.

Uzimanje leka Zykadia sa hranom i pićima

Ne smete da jedete grejpfrut ili da pijete sok od grejpfruta tokom lečenja. To bi moglo da poveća količinu leka Zykadia u krvi do štetnog nivoa.

Trudnoća, dojenje i plodnost

Morate koristiti veoma efektivnu metodu kontrole rađanja tokom lečenja lekom Zykadia i tokom tri meseca nakon prestanka lečenja. Razgovarajte sa svojim lekarom o metodama kontrole rađanja koje bi mogle da Vam odgovaraju.

Ne preporučuje se uzimanje leka Zykadia tokom trudnoće, osim ako potencijalna korist ne prevazilazi potencijalni rizik za dete. Ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate da zatrudnite, obratite se svom lekaru za savet. Lekar će sa Vama razgovarati o potencijalnim rizicima uzimanja leka Zykadia tokom trudnoće.

Lek Zykadia se ne sme uzimati tokom dojenja. Vi i Vaš lekar ćete zajedno odlučiti da li bi trebalo da dojite ili da uzimate lek Zykadia. Ne smete da radite oba.

Upravljanje vozilima i rukovanje mašinama

Morate da budete posebno oprezni kada upravljate vozilom i rukujete mašinama tokom primene leka Zykadia, jer biste mogli da osetite smetnje u vidu ili umor.

3. Kako se uzima primenjuje lek Zykadia

Uvek uzimate ovaj lek tačno onako kako Vam je rekao Vaš lekar. Proverite sa svojim lekarom ako niste sigurni.

Koliko uzimati

Preporučena doza je 750 mg (5 kapsula) jednom dnevno. Lekar će Vam reći koliko tačno kapsula morate da uzimate. Ne menjajte dozu ako prethodno niste o tome razgovarali sa svojim lekarom.

- Uzimate lek Zykadia jednom dnevno u približno isto vreme svakoga dana.
- Uzimate kapsule na prazan želudac. Nemojte uzimati nikakvu hranu najmanje dva sata pre i najmanje dva sata nakon uzimanja doze.
- Progutajte cele kapsule sa vodom. Nemojte ih žvakati ili drobiti.
- Ako povratite nakon što ste progutali kapsule leka Zykadia, nemojte da uzimate nove kapsule do sledeće doze po rasporedu.

Koliko dugo uzimati lek Zykadia

- Nastavite da uzimate lek Zykadia dokle god Vam lekar kaže.
- Ovo je dugotrajna terapija, koja može trajati mesecima. Lekar će pratiti Vaše stanje da bi ustanovio da li lečenje ima željeni efekat.

Ako imate pitanja o tome koliko dugo treba da uzimate lek Zykadia, obratite se svom lekaru ili farmaceutu.

Ako ste uzeli više leka Zykadia nego što treba

Ako slučajno uzmete previše kapsula, ili ako neko slučajno uzme Vaš lek, odmah se obratite lekaru ili bolnici za savet. Možda će Vam biti potrebno medicinsko zbrinjavanje.

Ako ste zaboravili da uzmete lek Zykadia

Šta treba da uradite ako ste zaboravili da uzmete dozu leka zavisi od toga kada je vreme za sledeću dozu leka.

- Ako sledeću dozu leka morate da uzmete za 12 ili više sati, uzmite propuštene kapsule čim se setite. Zatim uzmite sledeće kapsule u uobičajeno vreme.
- Ako sledeću dozu leka morate da uzmete za manje od 12 sati, preskočite propuštene kapsule. Zatim uzmite sledeće kapsule u uobičajeno vreme.

Nemojte da uzimate duplu dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

Ako naglo prestanete da uzimate lek Zykadia

Nemojte prestati da uzimate ovaj lek pre nego što porazgovarate sa svojim lekarom. Ako imate bilo koje pitanje, odmah se obratite svom lekaru.

Ako imate dodatnih pitanja o primeni ovog leka, obratite se svom lekaru, farmaceuti ili medicinskoj sestri.

4. Moguća neželjena dejstva

Kao i svi lekovi, ovaj lek može da prouzrokuje neželjena dejstva, iako ona ne moraju da se jave kod svih pacijenata koji uzimaju ovaj lek.

PRESTANITE da uzimate lek Zykadia i odmah potražite medicinsku pomoć ako osetite bilo što od dole navedenog, što bi mogli biti znaci alergijske reakcije:

- Poteškoće u disanju ili gutanju
- Oticanje lica, usana, jezika ili grla
- Jak svrab kože, sa crvenim osipom ili izdignutim čvorićima

Neka neželjena dejstva mogu biti ozbiljna

Ako primetite neko od sledećih neželjenih dejstava, odmah se obratite svom lekaru ili farmaceutu:

- Bol ili nelagodnost u grudima, promene u otkucajima srca (ubrzani ili usporeni), omaglica, nesvestica, vrtoglavica, plava prebojenost usana, nedostatak vazduha, oticanje donjih udova ili kože (potencijalni znaci ili simptomi problema sa srcem)
- Nov ili pogoršani kašalj sa ili bez sluzi, groznica (povišena telesna temperatura), bol u grudima, poteškoće sa disanjem ili nedostatak vazduha (potencijalni znaci problema sa plućima)
- Umor, svrab kože, žuta prebojenost kože ili beonjača, mučnina ili povraćanje, smanjeni apetit, bol na desnoj strani abdomena (trbuha), tamna ili smeđa boja urina (mokraće), krvarenje ili stvaranje modrica lakše nego što je normalno (potencijalni znaci ili simptomi problema sa jetrom)
- Teški proliv, mučnina ili povraćanje
- Prekomerna žeđ, povećana učestalost mokrenja (simptomi visokog nivoa glukoze u krvi)
- Težak bol u gornjem delu trbuha (znak zapaljenja gušterače (pankreas), takođe poznat kao pankreatitis)

Druga moguća neželjena dejstva

Ostala neželjena dejstva navedena su u nastavku. Ako ta neželjena dejstva postanu teška, obratite se svom lekaru ili farmaceutu.

Veoma česta neželjena dejstva (mogu se javiti kod više od 1 na 10 pacijenata koji uzimaju lek):

- Umor
- Poremećeni rezultati analiza krvi kojima se proverava funkcija jetre (visoke vrednosti enzima koji se zovu alanin aminotransferaza i/ili aspartat aminotransferaza i/ili gama glutamiltransferaza, visoke koncentracije bilirubina)
- Bol u trbuhu
- Smanjeni apetit
- Zatvor
- Osip
- Poremećeni rezultati analiza krvi kojima se proverava funkcija bubrega (visoke koncentracije

- kreatinina)
- Gorušica (potencijalni znak poremećaja sistema organa za varenje)
- Smanjenje broja crvenih krvnih ćelija, poznato kao anemija

Česta neželjena dejstva (mogu se javiti kod najviše 1 na 10 pacijenata koji uzimaju lek):

- Problemi sa vidom
- Niske koncentracije fosfata u krvi (ovo se otkriva prilikom analiza krvi)
- Visoke vrednosti enzima u krvi koji se zovu lipaza i/ili amilaza (to se otkriva prilikom analiza krvi)
- Značajno smanjeno mokrenje (potencijalni znak problema sa bubrežima)

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Ukoliko Vam se ispolji bilo koja neželjena reakcija, potrebno je da o tome obavestite lekara, farmaceuta ili medicinsku sestru. Ovo uključuje i svaku moguću neželjenu reakciju koja nije navedena u ovom uputstvu. Prijavljivanjem neželjenih reakcija možete da pomognete u proceni bezbednosti ovog leka. Sumnju na neželjene reakcije možete da prijavite Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

5. Kako čuvati lek Zykadia

Čuvati lek van vidokruga i domašaja dece.

Ne smete koristiti lek Zykadia nakon isteka roka upotrebe naznačenog na spoljašnjem pakovanju ili na blisteru nakon „Važi do“. Datum isteka roka roka upotrebe se odnosi na poslednji dan navedenog meseca.

Lek ne zahteva posebne uslove čuvanja.

Nemojte koristiti ovaj lek ako primetite oštećenje na pakovanju ili znakove nasilnog otvaranja

Neupotrebljivi lekovi se predaju apoteci u kojoj je istaknuto obaveštenje da se u toj apoteci prikupljaju neupotrebljivi lekovi od građana. Neupotrebljivi lekovi se ne smeju bacati u kanalizaciju ili zajedno sa komunalnim otpadom. Ove mere će pomoći u zaštiti životne sredine.

6. Sadržaj pakovanja i ostale informacije

Šta sadrži lek Zykadia

- Aktivna supstanca leka Zykadia je ceritinib. Jedna kapsula, tvrda sadrži 150 mg ceritiniba.
- Pomoćne supstance su:
 - *Sadržaj kapsule, tvrde:* silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni; hidroksipropilceluloza, niskosupstituisana; natrijum-skroboglikolat (tip A); magnezijum-stearat; celuloza, mikrokristalna.
 - *Mastilo za štampu:* šelak, glazura 45%; gvožđe (III)-oksid, crni (E172); propilenglikol, amonijum-hidroksid 28%.
 - Tvrda želatinska kapsula veličine „00“: *Sastav tela kapsule:* želatin; titan-dioksid (E171); crno mastilo. *Sastav kape kapsule:* želatin; titan-dioksid (E171); Indigotin FD&C Blue 2 (E132); crno mastilo.

Kako izgleda lek Zykadia i sadržaj pakovanja

Kapsula veličine „00“ sa neprovidnom plavom kapičicom sa utisnutom oznakom „LDK 150MG“ i telom bele boje sa utisnutom oznakom „NVR“, koja sadrži beo do skoro beo prašak.

Unutrašnje pakovanje gotovog leka je PVC/polihlorotrifluoroetilen (PCTFE) – aluminijski blister koji sadrži 10 kapsula, tvrdih.

Intermedijerno pakovanje je složiva kartonska kutija koja sadrži 5 PVC/PCTFE-aluminijumska blistera sa po 10 kapsula, tvrdih (ukupno 50 kapsula, tvrdih).

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze 3 intermedijerna pakovanja sa po 50 kapsula, tvrdih (ukupno 150 kapsula, tvrdih).

Nosilac dozvole

PREDSTAVNIŠTVO NOVARTIS PHARMA SERVICES INC. BEOGRAD (NOVI BEOGRAD)
Omladinskih Brigada 90 A, Beograd - Novi Beograd

Proizvođač:

NOVARTIS PHARMA STEIN AG
Schaffhauserstrasse, Stein, Švajcarska

Ovo uputstvo je poslednji put odobreno

Decembar, 2016.

Režim izdavanja leka:

Lek se može upotrebljavati u stacionarnoj zdravstvenoj ustanovi, izuzetno lek se može izdavati i uz lekarski recept, u cilju nastavka terapije kod kuće, što mora biti naznačeno i overeno na poleđini lekarskog recepta.

Broj i datum dozvole:

515-01-01265-16-001 od 13.12.2016.

Za ovaj lek je izdata „uslovna dozvola”, na period od 12 meseci.

SLEDEĆE INFORMACIJE NAMENJENE SU ISKLJUČIVO ZDRAVSTVENIM STRUČNJACIMA:

Terapijske indikacije

Lek Zykadia je indikovano za terapiju odraslih pacijenata sa uznapredovalim nemikrocelularnim karcinomom pluća (engl. *non-small cell lung cancer*, NSCLC) pozitivnim na kinazu anaplastičnog limfoma (engl. *anaplastic lymphoma kinase*, ALK) koji su prethodno lečeni krizotinibom.

Doziranje i način primene

Terapiju lekom Zykadia treba da započne i nadzire lekar sa iskustvom u primeni antitumorskih lekova.

Testiranje na ALK

Za selekciju pacijenata sa ALK-pozitivnim NSCLC-om neophodno je sprovesti tačan i validiran test na ALK (videti odeljak *Farmakodinamski podaci Sažetka karakteristika leka*).

Pre započinjanja terapije lekom Zykadia potrebno je potvrditi status ALK-pozitivnog NSCLC-a. Testiranje na ALK-pozitivan NSCLC mora se sprovesti u laboratorijama sa dokazanom stručnošću o specifičnoj tehnologiji koja se za to koristi.

Doziranje

Preporučena doza leka Zykadia je 750 mg uzeta oralno jednom dnevno, u isto vreme svakog dana.

Maksimalna preporučena doza je 750 mg dnevno. Terapiju treba nastaviti dok postoji klinička korist.

Ukoliko se doza propusti, pacijent treba da nadoknadi tu dozu, osim ako sledeću dozu mora uzeti u narednih 12 sati.

Terapiju lekom Zykadia treba prekinuti kod pacijenata koji ne mogu da tolerišu dozu od 300 mg dnevno.

Prilagođavanje doze kod neželjenih reakcija

U zavisnosti od individualne bezbednosti i podnošljivosti leka, možda će biti potreban privremeni prekid primene i/ili smanjenje doze leka Zykadia. Ako je potrebno smanjenje doze zbog neželjenih reakcija na lek, to se postiže smanjenje doze za 150 mg dnevno. Treba uzeti u obzir rano otkrivanje i praćenje neželjenih reakcija uz standardne mere medicinske nege.

Približno 54% pacijena koji započnu lečenje preporučenom dozom od 750 mg zahtevaju najmanje jedno prilagođavanje doze zbog neželjenih reakcija, uz medijanu vremena do prvog smanjenja doze od približno 7 nedelja.

Tabela 1 sumira preporuke za privremeni prekid, smanjenje doze ili trajni prekid primene leka Zykadia prilikom praćenja odabranih neželjenih reakcija.

Tabela 1 Preporuke za prilagođavanja doze leka Zykadia i zbrinjavanje neželjenih reakcija

Kriterijum	Doziranje leka Zykadia
Povišenje vrednosti alanin aminotransferaze (ALT) ili aspartat aminotransferaze (AST) >5 puta iznad gornje granice normale (GGN) uz ukupni bilirubin ≤2 puta GGN	Privremeno prekinuti primenu leka Zykadia do oporavka na početnu vrednost ili ≤3 puta GGN, zatim ponovno započeti primenu dozom smanjenom za 150 mg.
Povišenje vrednosti ALT-a ili AST-a >3 puta GGN uz istovremeno povišenje ukupnog bilirubina >2 puta GGN (u odsustvu holestaze ili hemolize)	Trajno prekinuti primenu leka Zykadia.
Pneumonitis bilo kojeg stepena povezan sa terapijom	Trajno prekinuti primenu leka Zykadia.
QT korigovan za srčanu frekvencu (QTc) >500 msec na najmanje 2 odvojena elektrokardiograma (EKG-a)	Privremeno prekinuti primenu leka Zykadia do oporavka na početnu vrednost ili do QTc-a ≤480 msec, proveriti i po potrebi korigovati elektrolite, zatim ponovno započeti primenu dozom smanjenom za 150 mg.
QTc >500 msec ili promena >60 msec u odnosu na početnu vrednost i <i>torsade de pointes</i> ili polimorfna ventrikularna tahikardija ili znakovi/simptomi ozbiljne aritmije	Trajno prekinuti primenu leka Zykadia.

Bradikardija ^a (simptomatska, može biti teška i medicinski značajna, indikovana medicinska intervencija)	Privremeno prekinuti primenu leka Zykadia do oporavka do asimptomatske (stepen ≤ 1) bradikardije ili do srčane frekvence od 60 otkucaja u minuti ili više. Proceniti istovremeno primenjene lekove za koje je poznato da uzrokuju bradikardiju, kao i antihipertenzivne lekove. Ako se identifikuje istovremeno primenjeni lek koji doprinosi tom stanju i prekine njegova primena ili se njegova doza prilagodi, ponovo započeti primenu leka Zykadia u prethodnoj dozi nakon oporavka do asimptomatske bradikardije ili do srčane frekvence od 60 otkucaja u minuti ili više. Ako se ne identifikuje istovremeno primenjeni lek koji doprinosi bradikardiji ili ako se ne prekine primena tog leka ili modifikuje njegova doza, ponovo započeti primenu leka Zykadia dozom smanjenom za 150 mg nakon oporavka do asimptomatske bradikardije ili do srčane frekvence od 60 otkucaja u minuti ili više.
Bradikardija ^a (posledice opasne po život, indikovana hitna intervencija)	Trajno prekinuti primenu leka Zykadia ako se ne identifikuje nijedan istovremeno primenjeni lek koji doprinosi bradikardiji. Ako se identifikuje istovremeno primenjeni lek koji doprinosi bradikardiji i prekine njegova primena ili prilagodi njegova doza, ponovo započeti primenu leka Zykadia dozom smanjenom za 300 mg nakon oporavka do asimptomatske bradikardije ili do srčane frekvence od 60 otkucaja u minuti ili više, uz učestalo praćenje ^b .
Teška (stepen 3) ili nepodnošljiva mučnina, povraćanje ili dijareja uprkos optimalnoj terapiji antiemeticima ili antidijaroicima	Privremeno prekinuti primenu leka Zykadia do poboljšanja, zatim ponovo započeti primenu leka Zykadia dozom smanjenom za 150 mg.
Perzistentna hiperglikemija veća od 250 mg/dL uprkos optimalnoj antidijabetesnoj terapiji	Privremeno prekinuti primenu leka Zykadia dok hiperglikemija ne bude odgovarajuće kontrolisana, zatim ponovo započeti primenu leka Zykadia dozom smanjenom za 150 mg. Ukoliko se ne može postići odgovarajuća kontrola glukoze uz optimalno medicinsko praćenje, trajno prekinuti primenu leka Zykadia.
Povišenje vrednosti lipaze ili amilaze stepana ≥ 3	Privremeno prekinuti primenu leka Zykadia do povratka vrednosti lipaze ili amilaze na stepen ≤ 1 , zatim ponovo započeti primenu leka Zykadia dozom smanjenom za 150 mg.
^a Srčana frekvencija niža od 60 otkucaja u minuti	
^b Trajno prekinuti primenu u slučaju ponovne pojave	

Potrebno je izbegavati istovremenu primenu snažnih CYP3A inhibitora tokom terapije lekom Zykadia (videti odeljak *Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija*). Ukoliko je neophodna istovremena primena snažnog CYP3A inhibitora, dozu treba smanjiti za približno jednu trećinu (doza koja nije klinički proverena), zaokruženo na najbliži ceo broj kapsula, tvrdih jačine od 150 mg. Pacijente treba pažljivo pratiti u cilju bezbednosti.

Ukoliko je neophodna dugotrajna istovremena terapija snažnim CYP3A inhibitorom, a pacijent dobro podnosi smanjenu dozu, doza se može ponovo povećati uz pažljivo praćenje u cilju bezbednosti, kako bi se izbeglo potencijalno smanjenje terapijskog efekta.

Nakon prekida primene snažnog CYP3A inhibitora nastavlja se sa dozom koja se primenivala pre uvođenja snažnog CYP3A inhibitora.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije bubrega

Nije sprovedeno posebno farmakokinetičko ispitivanje kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega. Međutim, na osnovu dostupnih podataka, eliminacija ceritiniba putem bubrega je zanemarljiva. Stoga nije potrebno prilagođavanje doze kod pacijenata sa blagim do umerenim oštećenjem funkcije bubrega. Potreban je oprez kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega, s obzirom na to da nema iskustva sa primenom ceritiniba u ovoj populaciji (videti odeljak *Farmakokinetički podaci Sažetka karakteristika leka*).

Oštećenje funkcije jetre

Nije sprovedeno posebno farmakokinetičko ispitivanje kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre. Na osnovu dostupnih podataka, ceritinib se primarno eliminiše putem jetre. Nije potrebno prilagođavanje doze kod pacijenata sa blagim oštećenjem funkcije jetre. Ceritinib se ne preporučuje kod pacijenata sa umerenim do teškim oštećenjem funkcije jetre (videti odeljak *Farmakokinetički podaci Sažetka karakteristika leka*).

Stariji pacijenti (≥65 godina)

Ograničeni podaci o bezbednosti i efikasnosti ceritiniba kod pacijenata starosti 65 godina i starijih ne ukazuju na potrebu za prilagođavanjem doze kod starijih pacijenata (videti odeljak *Farmakokinetički podaci Sažetka karakteristika leka*). Nema dostupnih podataka kod pacijenata starijih od 85 godina.

Pedijatrijska populacija

Bezbednost i efikasnost ceritiniba kod dece i adolescenata uzrasta do 18 godina nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primene

Lek Zykadia je namenjen za oralnu primenu. Kapsule treba uzimati oralno jednom dnevno, u isto vreme svakog dana. Treba ih progutati cele sa vodom i ne smeju se žvakati ili drobiti. Kapsule treba uzimati na prazan želudac i najmanje dva sata pre i dva sata nakon uzimanja doze se ne sme uzimati hrana (videti odeljak *Farmakokinetički podaci Sažetka karakteristika leka*).

Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku *Lista pomoćnih supstanci*.

Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Hepatotoksičnost

Slučajevi hepatotoksičnosti javili su se kod manje od 1% pacijenata koji su primali ceritinib u kliničkim ispitivanjima. Povećanja do stepena 3 ili 4 povišenja vrednosti ALT-a su bila uočena kod 25% pacijenata. Većina slučajeva se mogla kontrolisati privremenim prekidom primene i/ili smanjenjem doze. Nekoliko slučajeva je zahtevalo trajni prekid terapije.

Pacijente treba pratiti laboratorijskim testovima jetre (uključujući ALT, AST i ukupni bilirubin) pre početka terapije, svake 2 nedelje tokom prvog meseca terapije i svaki mesec nakon toga. Kod pacijenata kod kojih dođe do povišenja vrednosti transaminaza potrebno je sprovoditi učestalije praćenje transaminaza jetre i ukupnog bilirubina prema kliničkim indikacijama (videti odeljke *Doziranje i način primene* i *Neželjena dejstva*). Ceritinib se ne preporučuje kod pacijenata sa umerenim do teškim oštećenjem funkcije jetre (videti odeljke *Doziranje i način primene* i *Neželjena dejstva*).

Intersticijalna bolest pluća /pneumonitis

Teška, životno-ugrožavajuća ili fatalna intersticijalna bolest pluća/pneumonitis uočene su kod pacijenata lečenih ceritinibom u kliničkim ispitivanjima. Većina slučajeva se poboljšala ili rešila uz privremeni prekid terapije.

Pacijente treba pratiti na plućne simptome koji ukazuju na pneumonitis. Kod pacijenata kojima je dijagnostikovana pneumonitis povezan sa terapijom, potrebno je isključiti druge potencijalne uzroke pneumonitisa i trajno prekinuti primenu leka Zykadia (videti odeljke *Doziranje i način primene* i *Neželjena dejstva*).

Produženje QT intervala

Produženje QTc intervala je uočeno u kliničkim ispitivanjima kod pacijenata lečenih ceritinibom (videti odeljke *Neželjena dejstva* i *Farmakokinetički podaci Sažetka karakteristika leka*), što može dovesti do povećanog rizika od ventrikularnih tahiaritmija (npr. *torsade de pointes*) ili iznenadne smrti.

Primenu leka Zykadia treba izbegavati kod pacijenata sa kongenitalnim sindromom produženog QT intervala. Potrebno je razmotriti koristi i potencijalne rizike ceritiniba pre početka terapije kod pacijenata koji imaju već postojeću bradikardiju (srčanu frekvencu nižu od 60 otkucaja u minuti), pacijenata koji imaju predispoziciju za produženje QT intervala ili produženi QT interval u anamnezi, pacijenata koji uzimaju antiaritmike ili druge lekove za koje je poznato da produžavaju QT interval i pacijenata koji imaju od već postojeću srčanu bolest i/ili poremećaje elektrolita. Preporučuje se periodično praćenje EKG-om i periodično praćenje elektrolita (npr. kalijuma) kod tih pacijenata. U slučaju povraćanja, dijareje, dehidracije ili oštećene bubrežne funkcije potrebno je korigovati elektrolite prema kliničkim indikacijama. Primena leka Zykadia se mora trajno prekinuti kod pacijenata kod kojih se razviju QTc-a >500 msec ili promena >60 msec u odnosu na početnu vrednost i *torsade de pointes* ili polimorfne ventrikularne tahikardije ili znaci/simptomi ozbiljne aritmije. Primena leka Zykadia se mora privremeno prekinuti kod pacijenata kod kojih se razvije QTc >500 msec na najmanje dva odvojena EKG-a, do oporavka na početnu vrednost ili na QTc ≤480 msec, a zatim ponovno započeti primenu dozom smanjenom za 150 mg (videti odeljke *Doziranje i način primene*, *Neželjena dejstva* i *Farmakokinetički podaci Sažetka karakteristika leka*).

Bradikardija

Asimptomatski slučajevi bradikardije (srčane frekvence niže od 60 otkucaja u minuti) su uočeni kod 10 od 525 (1,9%) pacijenata lečenih ceritinibom u kliničkim ispitivanjima.

Primenu leka Zykadia u kombinaciji sa drugim lekovima za koje je poznato da uzrokuju bradikardiju (npr. beta blokatori, nedihidropiridinski blokatori kalcijumskih kanala, klonidin i digoksin) treba izbegavati koliko god je moguće. Treba redovno pratiti srčanu frekvencu i krvni pritisak. U slučajevima simptomatske bradikardije koja nije opasna po život, potrebno je privremeno prekinuti primenu leka Zykadia do oporavka do asimptomatske bradikardije ili do srčane frekvence od 60 otkucaja u minuti ili više, proceniti primenu istovremeno primenjenih lekova i prilagoditi dozu leka Zykadia ako je potrebno. U slučaju bradikardije opasne po život, potrebno je trajno prekinuti primenu leka Zykadia ako se ne identifikuje nijedan istovremeno primenjeni lek koji doprinosi bradikardiji: međutim, ako je povezana sa istovremeno primenjenim lekom za koji je poznato da uzrokuje bradikardiju ili hipotenziju, primenu leka Zykadia treba privremeno prekinuti do oporavka do asimptomatske bradikardije ili do srčane frekvence od 60 otkucaja u minuti ili više. Ako se primena istovremeno primenjenog leka može prilagoditi ili prekinuti, treba ponovo započeti primenu leka Zykadia dozom smanjenom za 300 mg nakon oporavka do asimptomatske bradikardije ili do srčane frekvence od 60 otkucaja u minuti ili više, uz učestalo praćenje (videti odeljke *Doziranje i način primene* i *Neželjena dejstva*).

Gastrointestinalna toksičnost

U kliničkim ispitivanjima sa ceritinibom, dijareja, mučnina i povraćanje su prijavljeni veoma često; slučajevi dijareje, mučnine ili povraćanja stepena 3-4 su bili prijavljeni kod 12,2% pacijenata.

Pacijente treba kontrolisati i pratiti uz standardne mere medicinske nege koja uključuje antidijaroike, antiemetike ili nadoknadu tečnosti, prema kliničkim indikacijama. Prekid doziranja i smanjivanje doze treba primenjivati prema potrebi (videti odeljke *Doziranje i način primene* i *Neželjena dejstva*). Ukoliko dođe do povraćanja tokom terapije, pacijent ne sme uzeti dodatnu dozu već treba nastaviti sa sledećom planiranom dozom.

Hiperglikemija

Slučajevi hiperglikemije (svih stepena) prijavljeni su kod manje od 10% pacijenata lečenih ceritinibom u kliničkim ispitivanjima; hiperglikemija stepena 3-4 prijavljena je kod 5% pacijenata. Rizik od hiperglikemije je bio viši kod pacijenata sa dijabetes melitusom i/ili istovremenom upotrebom steroida.

Kod pacijenata je potrebno pratiti glukozu u plazmi pre početka lečenja lekom Zykadia i periodično nakon toga prema kliničkim indikacijama. Antidijabetike treba uvesti ili prilagoditi prema indikacijama (videti odeljke *Doziranje i način primene* i *Neželjena dejstva*).

Povišenja vrednosti lipaze i/ili amilaze

Kod pacijenata lečenih ceritinibom u kliničkim ispitivanjima javila su se povišenja vrednosti lipaze i/ili amilaze. Pacijente treba kontrolisati na povišenje vrednosti lipaze i/ili amilaze pre početka terapije lekom Zykadia i periodično nakon toga prema kliničkim indikacijama (videti odeljke *Doziranje i način primene* i *Neželjena dejstva*). Kod pacijenata lečenih ceritinibom prijavljeni su slučajevi pankreatitisa (videti odeljak *Neželjena dejstva*).

Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Lekovi koji mogu povećati koncentraciju ceritiniba u plazmi

Kod zdravih ispitanika, istovremena primena jednokratne doze ceritiniba od 450 mg sa ketokonazolom (200 mg dva puta dnevno tokom 14 dana), snažnim CYP3A/P-gp inhibitorom, dovela je do povećanja od 2,9 puta u PIK_{inf} i od 1,2 puta u C_{max} ceritiniba, u poređenju sa primenom samog ceritiniba. Simulacijama je predviđeno da će PIK_{inf} ceritiniba u ravnotežnom stanju pri smanjenim dozama nakon istovremene primene ketokonazola od 200 mg dva puta dnevno tokom 14 dana biti sličan PIK_{inf} -u samog ceritiniba u ravnotežnom stanju. Ako nije moguće izbeći istovremenu primenu sa snažnim CYP3A inhibitorima (uključujući, ali ne ograničavajući se na, ritonavir, sakvinavir, telitromicin, ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol, posakonazol i nefazodon), potrebno je smanjiti dozu ceritiniba za približno jednu trećinu, zaokruženo na najbliži ceo broj kapsula, tvrdih jačine od 150 mg. Nakon prekida primene snažnog CYP3A inhibitora nastavlja se sa dozom ceritiniba koja se primenjivala pre uvođenja snažnog CYP3A inhibitora.

Na osnovu *in vitro* podataka, ceritinib je supstrat efluksnog transportera P-glikoproteina (P-gp). Ako se ceritinib primenjuje sa lekovima koji inhibiraju P-gp, povećanje koncentracije ceritiniba je verovatno. Potreban je oprez kod istovremene primene P-gp inhibitora i pažljivo praćenje neželjenih reakcija.

Lekovi koji mogu smanjiti koncentraciju ceritiniba u plazmi

Kod zdravih ispitanika, istovremena primena pojedinačne doze ceritiniba od 750 mg sa rifampicinom (600 mg dnevno tokom 14 dana), snažnim CYP3A/P-gp induktorom, dovela je do 70%-tnog smanjenja PIK_{inf} ceritiniba i 44%-tnog smanjenja C_{max} , u poređenju sa primenom samog ceritiniba. Istovremena primena ceritiniba sa snažnim CYP3A/P-gp induktorima smanjuje koncentracije ceritiniba u plazmi. Istovremenu primenu snažnih CYP3A induktora treba izbegavati; to uključuje, ali ne ograničava na, karbamazepin, fenobarbital, fenitoin, rifabutin, rifampicin i kantaron (*Hypericum perforatum*). Potreban je oprez kod istovremene primene P-gp induktora. Lekovi koje smanjuju lučenje želudačne kiseline (npr. inhibitori protonске pumpe, antagonisti H2-receptora, antacidi) mogu promeniti rastvorljivost ceritiniba i smanjiti njegovu bioraspoloživost s obzirom na to da ceritinib ima rastvorljivost koja zavisi od pH i postaje slabo rastvorljiv kada se pH povećava *in vitro*. Nije sprovedeno posebno ispitivanje za procenu uticaja

lekova koji smanjuju sekreciju želudačne kiseline na bioraspoloživost ceritiniba.

Lekovi čija se koncentracija u plazmi može promeniti ceritinibom

Na osnovu *in vitro* podataka, ceritinib kompetitivno inhibira metabolizam CYP3A supstrata, midazolama, i CYP2C9 supstrata, diklofenaka. Bila je uočena i vremenski zavisna inhibicija CYP3A. Vrednost C_{max} ceritiniba u ravnotežnom stanju pri preporučenoj kliničkoj dozi od 750 mg dnevno može premašiti K_i vrednosti za CYP3A i CYP2C9, što ukazuje na to da bi ceritinib mogao inhibirati klirens drugih lekova koje ti enzimi metabolišu pri klinički relevantnim koncentracijama. Možda će biti potrebno smanjenje doze za istovremeno primenjene lekove koji se pretežno metabolišu pomoću CYP3A i CYP2C9. Treba izbegavati istovremenu primenu ceritiniba sa CYP3A supstratima za koje je poznato da imaju uske terapijske indekse (npr. astemizol, cisaprid, ciklosporin, ergotamin, fentanil, pimizid, kinidin, takrolimus, alfentanil i sirolimus) i CYP2C9 supstratima za koje se zna da imaju uske terapijske indekse (npr. fenitoin i varfarin).

Na osnovu *in vitro* podataka, ceritinib takođe inhibira CYP2A6 i CYP2E1 pri klinički relevantnim koncentracijama. Stoga bi ceritinib mogao imati potencijal povećavanja koncentracija u plazmi istovremeno primenjenih lekova koji se pretežno metabolišu putem tih enzima. Potreban je oprez kod istovremene primene CYP2A6 i CYP2E1 supstrata i pažljivo praćenje neželjenih reakcija.

Rizik od indukcije drugih enzima regulisanih PXR-om osim CYP3A4 se ne može u potpunosti isključiti. Efikasnost istovremeno primenjenih oralnih kontraceptiva bi mogla biti smanjena.

Lekovi koji su supstrati transportera

Na osnovu *in vitro* podataka, ceritinib ne inhibira apikalni efluksni transporter MRP2, transportere unosa u jetru OATP1B1 ili OATP1B3, bubrežne transportere za unos organskih anjona OAT1 i OAT3, ili transportere za unos organskih katjona OCT1 ili OCT2 pri klinički relevantnim koncentracijama. Stoga je malo verovatno da će doći do kliničkih interakcija između lekova kao rezultat inhibicije supstrata za te transportere posredovane ceritinibom. Na osnovu *in vitro* podataka, za ceritinib se pretpostavlja da inhibira intestinalni P-gp i BCRP pri klinički značajnim koncentracijama. Stoga ceritinib može potencijalno povećati koncentracije u plazmi lekova koji se istovremeno primenjuju, a transportuju putem tih proteina. Potreban je oprez pri istovremenoj primeni sa BCRP supstratima (npr. rosuvastatin, topotekan, sulfasalazin) i P-gp supstratima (digoksin, dabigatran, kolhicin, pravastatin) i pažljivo praćenje neželjenih reakcija.

Farmakodinamske interakcije

U kliničkim ispitivanjima sa ceritinibom uočeno je produženje QT intervala. Stoga je potrebno oprezno primenjivati ceritinib kod pacijenata koji imaju ili kod kojih može doći do produženja QT intervala, uključujući one pacijente koji uzimaju antiaritmike kao što su antiaritmici klase I (npr. hinidin, prokainamid, dizopiramid) ili klase III (npr. amjodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid) ili druge lekove koji mogu dovesti do produženja QT intervala kao što su astemizol, domperidon, droperidol, hlorokin, halofantrin, klaritromicin, haloperidol, metadon, cisaprid i moksifloksacin. Praćenje QT intervala je indikovano u slučaju kombinacije takvih lekova (videti odeljke *Doziranje i način primene* i *Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka*).

Interakcije sa hranom/pićem

Bioraspoloživost ceritiniba se povećava u prisustvu hrane u zavisnosti od sadržaja masti u obroku (videti odeljak *Farmakokinetički podaci Sažetka karakteristika leka*). Ceritinib se mora uzimati na prazan želudac. Ne sme se uzimati hrana bar dva sata pre i dva sata nakon uzimanja doze.

Pacijente treba savetovati da izbegavaju uzimanje grejpfruta i soka od grejpfruta, s obzirom na to da oni mogu inhibirati CYP3A u zidu creva i mogu povećati bioraspoloživost ceritiniba.

Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene u reproduktivnom periodu

Žene u reproduktivnom periodu treba savetovati da koriste visoko efektivnu metodu kontracepcije dok uzimaju lek Zykadia i do 3 meseca nakon prekida terapije (videti odeljak *Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija*).

Trudnoća

Nema dostupnih podataka ili su podaci o primeni ceritiniba kod trudnica ograničeni.

Rezultati studija na životinjama su nedovoljni da bi se doneo konačan zaključak o reproduktivnoj toksičnosti (videti odeljak *Preklinički podaci o bezbednosti leka Sažetka karakteristika leka*).

Lek Zykadia se ne sme primenjivati tokom trudnoće osim ako kliničko stanje žene ne zahteva lečenje ceritinibom.

Dojenje

Nije poznato da li se ceritinib/metaboliti izlučuju u majčino mleko. Ne može se isključiti rizik za novorođenče/odojče.

Odluka o tome da li da se prekine dojenje ili da se prekine/odloži terapija lekom Zykadia mora se doneti uzimajući u obzir korist od dojenja za dete i korist od terapije lekom Zykadia za ženu (videti odeljak *Preklinički podaci o bezbednosti leka Sažetka karakteristika leka*).

Plodnost

Nije poznat potencijal leka Zykadia da uzrokuje neplodnost kod muških ili ženskih pacijenata (videti odeljak *Preklinički podaci o bezbednosti leka Sažetka karakteristika leka*).

Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Lek Zykadia ima mali uticaj na sposobnost upravljanja motornim vozilima i rukovanje mašinama. Potreban je oprez kod upravljanja vozilima ili rukovanja mašinama tokom terapije s obzirom na to da pacijenti mogu osetiti umor ili poremećaje vida.

Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

Podaci opisani u nastavku prikazuju izloženost leku Zykadia kod 525 pacijenata sa karcinomima za koje je potvrđeno da imaju genetske abnormalnosti u ALK-u (515 pacijenata sa ALK-pozitivnim NSCLC-om i 10 pacijenata koji nemaju NSCLC) i koji su lečeni dozom od 750 mg u četiri otvorena klinička ispitivanja sa po jednom terapijskom grupom.

Medijana trajanja izloženosti leku Zykadia bila je 33,0 nedelja (raspon: 0,3 do 106,1 nedelja).

Neželjene reakcije sa incidencom $\geq 10\%$ bile su dijareja, mučnina, povraćanje, umor, abnormalnosti u laboratorijskim testovima jetre, bol u abdomenu, smanjeni apetit, konstipacija, osip, povišeni kreatinin u krvi, poremećaj jednjaka i anemija.

Neželjene reakcije stepena 3-4 sa incidencom $\geq 5\%$ bile su abnormalnosti u laboratorijskim testovima jetre, umor, dijareja, mučnina i hiperglikemija.

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Tabela 2 prikazuje kategoriju učestalosti neželjenih reakcija prijavljenih za lek Zykadia kod pacijenata lečenih početnom dozom od 750 mg u četiri klinička ispitivanja.

Neželjene reakcije su navedena prema MedDRA sistemu klase organa. U okviru svake klase sistema organa, neželjene reakcije su poredana prema opadajućoj ozbiljnosti. Dodatno, odgovarajuća kategorija učestalosti prema sledećoj konvenciji (CIOMS III) je takođe navedena za svaku neželjenu reakciju: veoma često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), povremeno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), retko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$), veoma retko ($< 1/10000$); nepoznato (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

Tabela 2 Neželjene reakcije pacijenata lečenih lekom Zykadia u dozi od 750 mg

Klasifikacija sistema organa Preporučeni izraz	Zykadia N=525 %	Kategorija učestalosti
Poremećaji krvi i limfnog sistema		
Anemija	11,4	Veoma često
Poremećaji metabolizma i ishrane		
Smanjenje apetit	41,1	Veoma često
Hiperglikemija	7,8	Često
Hipofosfatemija	5,3	Često
Poremećaji oka		
Poremećaj vida ^a	7,4	Često
Kardiološki poremećaji		
Perikarditis ^b	5,9	Često
Bradikardija ^c	1,9	Često
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji		
Pneumonitis ^d	3,2	Često
Gastrointestinalni poremećaji		
Dijareja	83,8	Veoma često
Mučnina	79,8	Veoma često
Povraćanje	62,9	Veoma često
Bol u abdomenu ^e	48,2	Veoma često
Konstipacija	25,1	Veoma često
Poremećaj jednjaka ^f	15,0	Veoma često
Pankreatitis	0,4	Povremeno
Hepatobilijarni poremećaji		
Abnormalni testovi funkcije jetre ^g	2,1	Često
Hepatotoksičnost ^h	0,6	Povremeno
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		
Osip ⁱ	19,0	Veoma često
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema		
Insuficijencija bubrega ^j	2,1	Često
Oštećenje bubrega ^k	1,3	Često
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene		
Zamor ^l	50,5	Veoma često
Ispitivanja		
Abnormalnosti u laboratorijskim testovima jetre ^m	50,5	Veoma često
Povišeni kreatinin u krvi	17,7	Veoma često
Produženi QT na elektrokardiogramu	6,5	Često
Povišena vrednost lipaze	4,6	Često
Povišena vrednost amilaze	4,6	Često
Uključuje slučajeve prijavljene u okviru objedinjenih izraza:		
^a Poremećaj vida (oštećenje vida, zamagljeni vid, fotopsija, mrlje u vidnom polju poreklom od staklastog tela, smanjena oštrina vida, poremećaj akomodacije, presbiopija)		
^b Perikarditis (perikardijalni izliv, perikarditis)		
^c Bradikardija (bradikardija, sinusna bradikardija)		
^d Pneumonitis (intersticijalna bolest pluća, pneumonitis)		
^e Bol u abdomenu (bol u abdomenu, bol u gornjem delu abdomena, nelagonost u abdomenu, nelagodnost u epigastriju)		
^f Poremećaj jednjaka (dispepsija, gastroezofagealna refluksna bolest, disfagija)		
^g Abnormalni testovi funkcije jetre (abnormalna funkcija jetre, hiperbilirubinemija)		
^h Hepatotoksičnost (oštećenje funkcije jetre izazvano lekom, holestatski hepatitis, hepatocelularno		

i	oštećenje, hepatotoksičnost
j	Osip (osip, akneiformni dermatitis, makulopapularni osip)
k	Insuficijencija bubrega (akutna insuficijencija bubrega, insuficijencija bubrega)
l	Oštećenje funkcije bubrega (azotemija, oštećenje funkcije bubrega)
m	Zamor (zamor, astenija)
	Abnormalnosti u laboratorijskim testovima jetre (povišena vrednost alanin aminotransferaza, povišena vrednost aspartat aminotransferaza, povišena vrednost gama-glutamilttransferaza, povišeni bilirubin u krvi, povišene vrednosti transaminaza, povišene vrednosti enzima jetre, abnormalni testovi funkcije jetre)

Odrasli pacijenti (>65 godina)

U četiri klinička ispitivanja, 89 od 525 pacijenata (17,0%) lečenih lekom Zykadia bilo je starosti 65 godina ili stariji. Bezbednosni profil pacijenata starosti 65 godina ili starijih bio je sličan profilu pacijenata mlađih od 65 godina (videti odeljak *Doziranje i način primene*). Nema dostupnih podataka o bezbednosti kod pacijenata starijih od 85 godina.

Hepatotoksičnost

Istovremena povišenja vrednosti ALT veća od 3 x GGN i ukupnog bilirubina veća od 2 x GGN bez povišene vrednosti alkalne fosfataza su uočena kod manje od 1% pacijenata u kliničkim ispitivanjima sa ceritinibom. Povišenja vrednosti ALT stepena 3 ili 4 su uočena kod 25% pacijenata koji primaju ceritinib. Hepatotoksični događaji su zbrinuti prekidima doziranja ili smanjenjima doze kod 34,3% pacijenata. Manje od 1% pacijenata je zahtevalo trajni prekid terapije u kliničkim ispitivanjima sa ceritinibom (videti odeljak *Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka*). Ceritinib se ne preporučuje kod pacijenata sa umerenim ili teškim oštećenjem funkcije jetre (videti odeljak *Doziranje i način primene*).

Laboratorijska ispitivanja jetre koja uključuju ALT, AST i ukupni bilirubin treba obaviti pre početka terapije, svake 2 nedelje tokom prvog meseca i svaki mesec nakon toga, uz učestalija ispitivanja za povišenja stepena 2, 3 ili 4. Kod pacijenata je potrebno pratiti eventualne abnormalnosti u laboratorijskim ispitivanjima jetre i kontrolisati prema preporukama u odeljcima *Doziranje i način primene* i *Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka*.

Uticaji na gastrointestinalni sistem

Najčešće prijavljeni gastrointestinalni događaji su bili mučnina, dijareja i povraćanje. Događaji dijareje, mučnine ili povraćanja stepena 3 ili 4 su bili prijavljeni kod 12,2% pacijenata. Gastrointestinalni događaji su primarno zbrinuti istovremenom primenom drugih lekova uključujući antiemetike/antidijaroeike (kod 84,8% pacijenata) i/ili smanjenjima doze ili prekidima doziranja (kod 33,0% pacijenata). Gastrointestinalni događaji su doveli do prekida terapije kod 0,6% pacijenata. Pacijente je potrebno pratiti prema preporukama u odeljcima *Doziranje i način primene* i *Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka*.

Produženje QT intervala

Produženje QTc-a je uočeno kod pacijenata lečenih ceritinibom. U četiri klinička ispitivanja, 6,5% pacijenata lečenih ceritinibom je imalo događaje produženja QT-a (bilo kog stepena), uključujući događaje stepena 3 ili 4 kod 0,8% pacijenata. Ti događaji su zahtevali smanjenje doze ili prekid doziranja kod 1% pacijenata i doveli do prekida terapije kod 0,2% pacijenata.

Lečenje ceritinibom se ne preporučuje kod pacijenata koji imaju kongenitalni sindrom produženog QT-a ili koji uzimaju lekove za koje se zna da produžuju QTc interval (videti odeljke *Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka* i *Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija*). Potreban je poseban oprez kod primene ceritiniba kod pacijenata sa povećanim rizikom od *torsade de pointes* tokom terapije lekom koji produžuje QTc.

Pacijente je potrebno pratiti na produženje QT-a i kontrolisati prema preporukama u odeljcima *Doziranje i*

način primene i Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka.

Bradikardija

U četiri klinička ispitivanja, događaji (svi stepeni 1) bradikardije i/ili sinusne bradikardije (srčane frekvence niže od 60 otkucaja u minuti) su bili prijavljeni kod 1,9% pacijenata. Nijedan od tih događaja nije doveo do smanjenja doze ili prekida doziranja ili do prekida lečenja ceritinibom. Potrebno je pažljivo proceniti istovremenu primenu drugih lekova povezanih sa bradikardijom. Pacijente koji razviju simptomatsku bradikardiju je potrebno kontrolisati prema preporukama u odeljcima *Doziranje i način primene i Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka.*

Intersticijalna bolest pluća/Pneumonitis

Teška, životno ugrožavajuća ili fatalna intersticijalna bolest pluća (IBP)/pneumonitis su uočeni kod pacijenata lečenih ceritinibom. U četiri klinička ispitivanja, IBP/pneumonitis bilo kog stepena je bio prijavljen kod 3,2% pacijenata lečenih ceritinibom, a događaji stepena 3 ili 4 su bili prijavljeni kod 1,9% pacijenata. Ti događaji su zahtevali smanjenje doze ili prekid doziranja kod 1,9% pacijenata doveli do prekida terapije kod 1,1% pacijenata. Potrebno je pratiti pacijente sa plućnim simptomima koji ukazuju na IBP/pneumonitis. Potrebno je isključiti druge potencijalne uzroke IBP-a/pneumonitisa (videti odeljke *Doziranje i način primene i Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka.*)

Hiperglikemija

Hiperglikemija (svih stepena) je bila prijavljena kod 7,8% pacijenata lečenih ceritinibom u četiri klinička ispitivanja; događaji stepena 3 ili 4 su bili prijavljeni kod 5,0% pacijenata. Ti događaji su zahtevali smanjenje doze ili prekid doziranja kod 1,3% pacijenata i doveli do prekida lečenja kod 0,2% pacijenata. Rizik od hiperglikemije je bio viši kod pacijenata sa dijabetes melitusom i/ili istovremenom primenom steroida. Potrebno je praćenje glukoze u serumu pre početka lečenja ceritinibom i periodično nakon toga prema kliničkim indikacijama. Primenu antidijabetika treba započeti ili optimizovati prema indikacijama (videti odeljke *Doziranje i način primene i Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka.*)

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

Predoziranje

Nema dostupnih prijavljenih slučajeva predoziranja kod ljudi. U svim slučajevima predoziranja potrebno je započeti suportivno lečenje.

Lista pomoćnih supstanci

Sadržaj kapsule, tvrde:

Silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni
Hidroksipropilceluloza, niskosupstituisana
Natrijum-skroboglikolat (tip A)
Magnezijum-stearat

Celuloza, mikrokristalna

Mastilo za štampu:

Šelak, glazura 45%

Gvožđe (III)-oksid, crni (E172)

Propilenglikol,

Amonijum-hidroksid 28%

Tvrda želatinska kapsula veličine „00”

Sastav tela kapsule:

Želatin

Titan-dioksid (E171)

Crno mastilo

Sastav kape kapsule:

Želatin

Titan-dioksid (E171)

Indigotin FD&C Blue 2 (E132)

Crno mastilo

Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

Rok upotrebe

2 godine

Posebne mere opreza pri čuvanju

Lek ne zahteva posebne uslove čuvanja.

Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje gotovog leka je PVC/polihlorotrifluoroetilen (PCTFE) – aluminijski blister koji sadrži 10 kapsula, tvrdih.

Intermedijerno pakovanje je složiva kartonska kutija koja sadrži 5 PVC/PCTFE-aluminijumska blistera sa po 10 kapsula, tvrdih (ukupno 50 kapsula, tvrdih).

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze 3 intermedijerna pakovanja sa po 50 kapsula, tvrdih (ukupno 150 kapsula, tvrdih).

Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Neupotrebljeni lek se uništava u skladu sa važećim propisima.