

**ІНСТРУКЦІЯ**  
**для медичного застосування лікарського засобу**

**ЦЕРИТИНІБ**  
**(CERITINIB)**

**Склад:**

діюча речовина: ceritinib.

**Лікарська форма.** Капсули тверді.

**Фармакотерапевтична група.** Протипухлинні та імуномодулюючі засоби. Інші протипухлинні засоби. Інгібітори протеїнкінази. Код АТХ L01X E28.

**Фармакологічні властивості.**

*Фармакодинаміка.*

Механізм дії

Церитиніб є пероральним високоселективним та потужним інгібітором кінази анапластичної лімфоми (ALK-інгібітором). Церитиніб пригнічує автофосфорилування ALK, ALK-опосередковане фосфорилування протеїнів низхідних сигналів та проліферацію ALK-залежних ракових клітин, як *in vitro*, так і *in vivo*.

Транслокація ALK обумовлює біосинтез кінцевого білка злиття та подальших аберантних ALK сигналів у недрібноклітинному раку легень (НДРЛ). У більшості випадків НДРЛ (EML4) є партнером транслокації для ALK; це генерує білок злиття EML4-ALK, що містить домен протеїнкінази ALK, який з'єднується з N-термінальним відділом EML4. Церитиніб виявився ефективним проти дії EML4-ALK в клітинній лінії НДРЛ (H2228), що призводило до пригнічення проліферації клітин *in vitro* та регресу пухлин в H2228-похідних ксенотрансплантатах у тварин.

Клінічна ефективність та безпека

Застосування Церитинібу в лікуванні пацієнтів, що хворіють на ALK-позитивний НДРЛ, які попередньо лікувалися за допомогою ALK-інгібітора, було досліджено у двох великих, багатоцентрових, відкритих, неконтрольованих дослідженнях (Дослідження А та Дослідження В). Ще немає порівняльних даних рандомізованих клінічних досліджень щодо ефективності.

Первинною кінцевою точкою оцінки ефективності у цих дослідженнях була частота загальної відповіді (ORR), яка визначається як процент пацієнтів з найкращою відповіддю при повній відповіді (CR) або частковій відповіді (PR), що підтверджується багаторазовими оцінками, які проводяться не менше ніж через 4 тижня після першого задоволення критерію для відповіді. Додаткові оцінки, що проводилися дослідником та маскованим незалежним наглядовим комітетом (BIRC), включали тривалість відповіді (DOR) та виживаність без прогресування захворювання (PFS), та загальну виживаність (OS). Оцінки пухлин проводилися відповідно до Критеріїв оцінки відповіді в солідних пухлинах (RECIST) 1.0 в Дослідженні А та RECIST 1.1 в Дослідженні В.

Дослідження А було дослідженням фази 1, яке включало фазу підвищення дози та фазу терапії із застосуванням дози, доведеної до максимально переносимої, при рекомендованій дозі 750 мг. Усі пацієнти, включені в дослідження, мали місцеворозповсюджену або метастатичну пухлину, що прогресувала, незважаючи на стандартну терапію. Усього було залучено 246 пацієнтів з ALK-позитивним НДРЛ, які лікувалися за допомогою Церитинібу в дозі 750 мг: 163 пацієнти, які отримували попереднє лікування за допомогою ALK-інгібітора, та 83 пацієнти, які попередньо на лікувалися за допомогою ALK-інгібітора.

Серед 163 пацієнтів з ALK-позитивним НДРЛ, які отримували попереднє лікування за допомогою ALK-інгібітора, середній вік становив 52 роки (діапазон: 24 – 80 років); 86,5 % пацієнтів були віком до 65 років. Загалом 54 % пацієнтів були жіночої статі. Більшість пацієнтів були європеоїдами (66,3 %) або азіатами (28,8%). Переважна більшість пацієнтів мали аденокарциному (93,3 %), вони або не палили, або палили раніше (96,9 %). Усі пацієнти лікувалися принаймні за однією схемою лікування до включення в дослідження: 16 % за однією схемою лікування та 84% – за більше ніж однією

схемою лікування.

Дослідження В було дослідженням фази 2 для оцінки ефективності та безпеки церитинібу 750 мг для пацієнтів з місцеворозповсюдженим або метастатичним ALK-позитивним НДРЛ. У Дослідження В було залучено 140 пацієнтів, які попередньо лікувалися за допомогою 1 – 3 ліній цитотоксичної хіміотерапії, після чого лікувалися за допомогою кризотинібу і мали прогрес при лікуванні.

У Дослідженні В середній вік пацієнтів становив 51 рік (діапазон: 29 – 80 років); 87,1 % пацієнтів були віком до 65 років. Загалом 50,0 % пацієнтів були жіночої статі. Більшість пацієнтів були європеоїдами (60,0 %) або азіатами (37,9 %).

Переважає більшість пацієнтів мали аденокарциному (92,1%).

Основні результати ефективності з Досліджень А та В Основні дані ефективності з обох досліджень представлено в таблиці 1. Подано остаточні дані дослідження В стосовно загальної виживаності (OS). Дані дослідження А стосовно загальної виживаності не були ще готові на момент аналізу.

Таблиця 1. ALK-позитивний розповсюджений НДРЛ: короткий опис результатів ефективності з Досліджень А та В

Показник	Дослідження А церитиніб 750 мг N = 163	Дослідження В церитиніб 750 мг N = 140
Тривалість подальшого нагляду Середнє значення (місяців) (мінімальне – максимальне)	10,2 (0,1 – 24,1)	14,1 (0,1 – 35,5)
Частота загальної відповіді Дослідник n (%) (95% довірчий інтервал (ДІ)) BIRC n (%) (95% ДІ)	92 (56,4) (48,5, 64,2) 75 (46,0) (38,2, 54,0)	57 (40,7) (32,5, 49,3) 50 (35,7) (27,8, 44,2)
Тривалість відповіді* Дослідник Середнє значення (місяців) (95% ДІ) BIRC Середнє значення (місяців) (95% ДІ)	8,3 (6,8, 9,7) 8,8 (6,0, 13,1)	10,6 (7,4, 14,7) 12,9 (9,3, 18,4)
Виживаність без прогресування захворювання Дослідник Середнє значення (місяців) (95% ДІ) BIRC Середнє значення (місяців) (95% ДІ)	6,9 (5,6, 8,7) 7,0 (5,7, 8,6)	5,8 (5,4, 7,6) 7,4 (5,6, 10,9)
Загальна виживаність Середнє значення (місяців) (95% ДІ)	16,7 (14,8, NE)	15,6 (13,6, 24,2)

NE = не можна оцінити.

Дослідження А: відповіді, оцінені із використанням RECIST 1.0.

Дослідження В: відповіді, оцінені із використанням RECIST 1.1.

\*Включає лише пацієнтів з підтвердженою CR, PR.

### Пацієнти з метастазами у мозку

У Дослідженнях А та В метастази у мозку спостерігалися у 60,1 % та 71,4 % пацієнтів відповідно. ORR, DOR та PFS (оцінка BIRC) у пацієнтів з метастазами у мозку на вихідному рівні узгоджувалися із даними загальної популяції цих досліджень.

### Гістологія, що не виявила аденокарциному

Є обмежена інформація про пацієнтів з ALK-позитивним НДРЛ з гістологією, що не виявила аденокарциному.

### Пацієнти літнього віку

Дані про ефективність для пацієнтів літнього віку обмежені. Немає жодних даних про ефективність для пацієнтів віком понад 85 років.

### Діти

Європейське агентство з лікарських засобів відмовилося від права вимагати виконання зобов'язань щодо подання результатів досліджень із застосуванням Церитинібу в усіх підгрупах дітей з карциномою легень (дрібноклітинна та недрібноклітинна карцинома).

### *Фармакокінетика*

#### *Абсорбція*

Пікові концентрації ( $C_{max}$ ) церитинібу в плазмі досягаються приблизно через 4 – 6 годин після перорального прийому за кількістю метаболітів в калі встановлено, що пероральна абсорбція становить  $\geq 25\%$ , на підставі відсотків метаболітів в калі. Абсолютна біодоступність церитинібу не встановлювалася.

Системний вплив церитинібу збільшується при прийомі із їжею. Значення  $AUC_{inf}$  церитинібу були приблизно на 58 % та 73 % вище ( $C_{max}$  приблизно на 43 % та 41 % вище) при прийомі з їжею з низьким вмістом жиру та при прийомі їжі з високим вмістом жиру відповідно.

Після однократного перорального прийому церитинібу вміст церитинібу в плазмі крові, як визначено за показниками  $C_{max}$  та  $AUC_{last}$ , збільшувався пропорційно дозі в інтервалі дози від 50 до 750 мг. Концентрація препарату в крові при прийомі чергової дози ( $C_{min}$ ) після багатократних щоденних доз очевидно збільшувалася в більшій мірі, ніж пропорційно дозі, на відміну від даних щодо однократної дози.

#### *Розподіл*

Зв'язування церитинібу з протеїнами плазми крові людини *in vitro* становить приблизно 97 % незалежно від концентрації, від 50 нг/мл до 10000 нг/мл. Церитиніб також має незначний преференційний розподіл еритроцитів відносно плазми, з середнім співвідношенням концентрації препарату в крові та плазмі *in vitro* 1,35. Дослідження *in vitro* свідчать про те, що церитиніб є субстратом для Р-глікопротеїну (Р-gp), проте не для білка резистентності раку молочної залози (BCRP) або для мультирезистентного білка 2 (MRP2). *In vitro* видима пасивна проникність церитинібу була встановлена як низька. У шурів церитиніб проникає через неушкоджений гематоенцефалічний бар'єр із співвідношенням впливу на мозок та впливу на кров ( $AUC_{inf}$ ) близько 15%. Немає даних про співвідношення впливу на мозок та впливу на кров для людей.

#### *Метаболізм*

Дослідження *in vitro* показали, що СYP3А є головним ферментом, що бере участь в метаболічному кліренсі церитинібу.

Після перорального однократного прийому дози радіоактивного церитинібу 750 мг церитиніб був основним циркулюючим компонентом в плазмі крові людини. Було виявлено, що всі 11 метаболітів циркулюють у плазмі в низьких концентраціях із середнім сприянням  $AUC$  радіоактивності  $\leq 2,3\%$ . Основні шляхи метаболізму, встановлені у здорових добровольців, включали монооксигенацію, О-дезалкілування та N-формілування. Вторинні шляхи метаболізму із залученням первинних продуктів метаболізму включали глюкуронування та дегідрогенізацію. Також спостерігалася додавання тіольної групи до О-дезалкілованого церитинібу.

#### *Виведення*

Після застосування однократних пероральних доз церитинібу від 400 до 750 мг геометричний середній встановлений плазмовий термінальний період напіввиведення ( $T_{1/2}$ ) церитинібу знаходився

в діапазоні від 31 до 41 години. При щоденному пероральному прийомі церитинібу рівноважний стан досягається приблизно на 15 добу та залишається стабільним з геометричним середнім співвідношенням накопичення 6,2 через 3 тижні щоденного прийому. Геометричний середній уявний кліренс (CL/F) церитинібу був меншим в рівноважному стані (33,2 л/год) після щоденного перорального прийому 750 мг, ніж після однократної пероральної дози 750 мг (88,5 л/год), що свідчить про нелінійну фармакокінетику з часом.

Основним шляхом виведення церитинібу та його метаболітів є виведення із калом. Частка незміненого церитинібу в калі становить в середньому 68 % пероральної дози. Лише 1,3 % прийнятої пероральної дози виявляється в сечі.

#### *Особливі групи пацієнтів*

##### *Печінкова недостатність*

Спеціальне дослідження фармакокінетики із залученням пацієнтів з печінковою недостатністю не проводилося. За наявними даними, церитиніб виводиться, головним чином, через печінку. Однак печінкова недостатність може збільшити концентрації церитинібу у плазмі.

Згідно з результатами аналізу популяційної фармакокінетики у 48 пацієнтів з печінковою недостатністю легкого ступеня (загальний білірубін  $\leq$  VMH та АСТ  $>$  VMH або загальний білірубін від 1,0 до 1,5 разів  $>$  за VMH та будь-який рівень АСТ) та 254 пацієнтів з функцією печінки в нормі (загальний білірубін  $\leq$  VMH та АСТ  $\leq$  VMH), вплив церитинібу був подібним у пацієнтів з печінковою недостатністю легкого ступеня та функцією печінки в нормі. На підставі результатів аналізу популяційної фармакокінетики корегування дози не рекомендується для пацієнтів з печінковою недостатністю легкого ступеня. Фармакокінетика церитинібу не досліджувалася для пацієнтів з печінковою недостатністю від помірного до тяжкого ступеня. Церитиніб не рекомендується для застосування таким пацієнтам.

##### *Порушення функції нирок*

Спеціальне дослідження фармакокінетики із залученням пацієнтів з порушенням функції нирок не проводилося. За наявними даними, виведення церитинібу нирками є незначним (1,3 % однократної перорально прийнятої дози).

Згідно з аналізом популяційної фармакокінетики у 97 пацієнтів з порушенням функції нирок легкого ступеня (кліренс креатиніну (CL<sub>Cr</sub>) від 60 до  $<$  90 мл/хв), 22 пацієнтів з порушенням функції нирок помірного ступеня (CL<sub>Cr</sub> від 30 до  $<$  60 мл/хв) та 183 пацієнтів з функцією нирок у нормі ( $\geq$  90 мл/хв), вплив церитинібу був подібним у пацієнтів з порушенням функції нирок від легкого до помірного ступеня та функцією нирок у нормі, що говорить про те, що корегування дози не потрібне для пацієнтів з порушенням функції нирок від легкого до помірного ступеня. Пацієнти з порушенням функції нирок тяжкого ступеня (CL<sub>Cr</sub>  $<$  30 мл/хв) не були включені до цих досліджень Церитинібу.

##### *Вплив віку, статі та раси*

Аналіз популяційної фармакокінетики показав, що вік, стать та раса не мають клінічно значимого впливу на дію церитинібу.

##### *Кардіоелектрофізіологія*

Потенціал церитинібу подовжувати інтервал QT було оцінено в чотирьох клінічних дослідженнях Церитинібу. Було зроблено серію ЕКГ після застосування однократної дози та в рівноважному стані для оцінки впливу церитинібу на інтервал QT. Центральний аналіз даних ЕКГ виявив новий інтервал QT<sub>c</sub>  $>$  500 мс у одного пацієнта (0,2 %). У 23 пацієнтів (4,4 %) інтервал QT<sub>c</sub> збільшився у порівнянні з початковим рівнем на  $>$  60 мс. У дослідженні А при середніх концентраціях в рівноважному стані верхня межа 2-стороннього 90% ДІ для збільшення QT<sub>c</sub> у порівнянні з початковим рівнем становила 16 мс при прийомі Церитинібу в дозі 750 мг. Аналіз фармакокінетики свідчить про те, що церитиніб викликає збільшення QT<sub>c</sub>, що залежать від концентрації.

##### *Дані доклінічних досліджень щодо безпеки*

Дослідження фармакологічної безпеки свідчать про те, що малоімовірно, що церитиніб вплине на життєві функції дихальної та центральної нервової систем. Дані *in vitro* показують, що показник IC<sub>50</sub> для пригнічувальної дії церитинібу на калієвий канал hERG становив 0,4 мкмоль. Телеметричне дослідження *in vivo* на тваринах виявило помірне подовження QT у 1 тварини з

4 після прийому найбільшої дози церитинібу. Дослідження ЕКГ на тваринах після 4-тижневого або 13-тижневого прийому церитинібу не виявили подовження QT або ЕКГ з відхиленнями від норми. Мікроядерний тест в клітинах ТК6 був позитивним. В інших дослідженнях генотоксичності церитинібу *in vitro* та *in vivo* не спостерігалось жодних ознак мутагенезу або кластогенності. Тому генотоксичний ризик для людей не очікується.

Дослідження канцерогенності церитинібу не проводилися.

Дослідження репродуктивної токсичності (тобто дослідження ембріонально-фетального розвитку) на вагітних тваринах не виявили фетотоксичності або тератогенності після прийому церитинібу під час органогенезу; однак вміст речовини в плазмі крові матері був меншим, ніж той, що спостерігався при рекомендованій дозі 750 мг в клінічних дослідженнях. Формальні доклінічні дослідження потенційного впливу церитинібу на фертильність не проводилися.

Основним токсичним ефектом у тварин, пов'язаним з прийомом церитинібу, було запалення позапечінкових жовчовивідних шляхів, що супроводжувалося збільшенням нейтрофілів в периферичній крові. Змішане запалення клітин/нейтрофілів позапечінкових шляхів поширювалося на підшлункову залозу та/або дванадцятипалу кишку при вищих дозах. Спостерігалася шлунково-кишкова токсичність у тварин, що характеризувалася втратою ваги тіла, зменшенням споживання їжі, блюванням, діареєю та, при високих дозах, гістопатологічними змінами, включаючи ерозію, запалення слизової оболонки і пінистий макрофаг в порожнинах дванадцятипалої кишки та підслизовому шарі. Печінка також була уражена при впливах, що наближались до впливів при рекомендованій дозі 750 мг і включали мінімальне збільшення трансаміназ печінки у декількох тварин та вакуолізацію епітелію позапечінкових жовчовивідних шляхів. Альвеолярні пінисті макрофаги (підтверджені фосфоліпідоз) спостерігалися в легенях, а лімфовузли у тварин мали макрофагальні скупчення. Найбільш уразливі органи та системи продемонстрували часткове або повне відновлення.

Вплив на щитоподібну залозу спостерігався як в одній досліджуваній групі тварин (незначне збільшення концентрацій тиреотропного гормону та трийодтироніну/тироксину Т3/Т4 без мікроскопічного кореляту), так і в іншій (колоїдне виснаження у самців в 4-тижневому дослідженні та дифузна гіперплазія фолікулярної клітини і збільшення рівня тиреотропного гормону в 13-тижневому дослідженні у 1 тварини, якій давали високу дозу). Оскільки ці доклінічні впливи були незначними, змінними та неузгодженими, зв'язок між церитинібом та змінами щитоподібної залози у тварин є невизначеним.

## **Клінічні характеристики**

### ***Показання***

Лікування дорослих пацієнтів, що страждають на ALK (кіназа анапластичної лімфоми) – позитивний розповсюджений недрібноклітинний рак легень (НДРЛ), який раніше лікували за допомогою кризотинібу.

### ***Протипоказання***

Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин.

### ***Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій***

#### ***Засоби, що можуть збільшити концентрації церитинібу в плазмі***

У здорових пацієнтів одночасний прийом одноразової дози церитинібу 450 мг з кетоконазолом (200 мг двічі на день протягом 14 днів), що є сильним інгібітором CYP3A/P-gp, призводив до збільшення в 2,9 раза та 1,2 раза AUC<sub>inf</sub> та C<sub>max</sub> церитинібу відповідно у порівнянні із прийомом лише церитинібу. Встановлено, що показник AUC у рівноважному стані при застосуванні церитинібу в зменшеній дозі з кетоконазолом 200 мг двічі на добу протягом 14 днів подібний до AUC в рівноважному стані при застосуванні лише церитинібу. Якщо неможливо уникнути супутнього застосування із сильними інгібіторами CYP3A (включаючи: ритонавір, саквінавір, телітроміцин, кетоконазол, ітраконазол, вориконазол, позаконазол та нефазодон), потрібно зменшити дозу церитинібу приблизно на третину, округливши до найближчого числа, кратного 150 мг концентрації дозування. Після припинення застосування сильного інгібітору CYP3A слід

відновити дозу церитинібу, яка приймалася до початку застосування сильного інгібітору СYP3A. За даними *in vitro*, церитиніб є субстратом для ефлюксного переносника Р-глікопротеїну (Р-gp). У разі застосування церитинібу одночасно з лікарськими засобами, що пригнічують Р-gp, ймовірно підвищення концентрації церитинібу. Слід бути обережними при одночасному застосовуванні інгібіторів Р-gp та ретельно моніторити побічні реакції на лікарський засіб.

*Засоби, що можуть зменшити концентрації церитинібу в плазмі*

У здорових пацієнтів одночасний прийом одноразової дози церитинібу 750 мг з рифампіцином (600 мг на добу протягом 14 днів), що є сильним стимулятором СYP3A/P-gp, призводив до зменшення на 70% та 44% AUC<sub>inf</sub> та C<sub>max</sub> церитинібу відповідно у порівнянні із прийомом лише церитинібу. Одночасне застосування церитинібу з сильними стимуляторами СYP3A/P-gp зменшує концентрації церитинібу в плазмі. Слід уникати одночасного застосування сильних стимуляторів СYP3A, включаючи: карбамазепін, фенобарбітал, фенітоїн, рифабутин, рифампіцин та звіробій (*Hypericum perforatum*). Слід бути обережними при одночасному застосовуванні стимуляторів Р-gp. Церитиніб демонструє залежну від рН розчинність та стає слабозрозчинним при збільшенні рН *in vitro*. Засоби, що знижують кислотність (наприклад інгібітори протонної помпи, антагоністи H<sub>2</sub>-рецепторів, антациди), можуть змінити розчинність церитинібу та знизити його біодоступність. Одночасне застосування разової дози церитинібу 750 мг з інгібітором протонної помпи (езомепразолом) в дозі 40 мг один раз на добу протягом 6 днів здоровими добровольцями натще знижувало AUC церитинібу на 76% і C<sub>max</sub> – на 79%. Спеціальне дослідження з оцінки впливу засобів, які знижують секрецію шлункового соку, на біодоступність церитинібу в рівноважному стані не проводилось. Слід виявляти обережність при одночасному застосовуванні інгібіторів протонної помпи, оскільки експозиція церитинібу може бути знижена. Немає даних щодо одночасного застосування блокаторів H<sub>2</sub> – рецепторів або антацидів. Однак ризик клінічно значущого зниження біодоступності церитинібу, ймовірно, знижується на фоні одночасного застосування з блокаторами H<sub>2</sub> – рецепторів, якщо вони застосовуються за 10 годин до або через 2 години після прийому дози церитинібу, та з антацидами, якщо вони застосовуються за 2 години до або через 2 години після прийому дози церитинібу.

*Засоби, на концентрацію у плазмі яких може впливати церитиніб*

За даними *in vitro*, церитиніб конкурентно пригнічує метаболізм субстрату СYP3A, мідазоламу та субстрату СYP2C9 диклофенаку. Також спостерігалось пригнічення СYP3A залежно від тривалості терапії. Значення C<sub>max</sub> в рівноважному стані церитинібу при рекомендованій клінічній дозі 750 мг на добу може перевищувати значення K<sub>i</sub> для СYP3A та СYP2C9, що свідчить про те, що церитиніб може пригнічувати кліренс інших лікарських засобів, що метаболізуються цими ферментами в клінічно значимих концентраціях. Може потребуватися зменшення дози супутніх лікарських засобів, що головним чином метаболізуються СYP3A та СYP2C9. Слід уникати супутнього застосування церитинібу із субстратами СYP3A, які, як відомо, мають обмежені терапевтичні показники (наприклад, астемізол, цизаприд, циклоспорин, ерготамін, фентаніл, пімозид, хінідин, такролімус, альфентаніл та сиролімус), і з субстратами СYP2C9, які мають обмежені терапевтичні показники (наприклад, фенітоїн та варфарин).

За даними *in vitro*, церитиніб також пригнічує СYP2A6 та СYP2E1 в клінічно значимих концентраціях. Тому церитиніб може збільшувати концентрації у плазмі супутніх лікарських засобів, що головним чином метаболізуються цими ферментами. Слід бути обережними при одночасному застосовуванні субстратів СYP2A6 та СYP2E1 і ретельно моніторити побічні реакції на лікарський засіб.

Неможливо повністю виключити ризик індукції інших ферментів, що регулюються прегнан-Х-рецептором, окрім СYP3A4. Ефективність пероральних контрацептивів при супутньому застосовуванні може бути знижена.

*Засоби, що є субстратами для переносників*

За даними *in vitro*, церитиніб в терапевтичних концентраціях не пригнічує апікальний ефлюксний переносник MRP2, печінкове поглинання переносників OATP1B1 або OATP1B3, ниркове поглинання переносників органічних аніонів OAT1 та OAT3 або катіонне поглинання органічних переносників OCT1 або OCT2. Тому клінічна взаємодія малоімовірна. На підставі даних *in vitro*

вважається, що церитиніб в терапевтичних концентраціях пригнічує інтестинальний P-гр та BCRP. Тому церитиніб може збільшувати концентрації у плазмі супутніх лікарських засобів, що переносяться цими білками. Слід бути обережними при супутньому застосуванні субстратів BCRP (наприклад, розувастатин, топотекам, сульфасалазин) та субстратів P-гр (дигоксин, дабігатран, колхіцин, правастатин) та ретельно моніторити побічні реакції на лікарський засіб.

#### *Фармакодинамічні взаємодії*

У клінічних дослідженнях при застосуванні церитинібу спостерігалось подовження інтервалу QT. Тому церитиніб слід застосовувати із обережністю пацієнтам, що мають або у яких може виникнути подовження інтервалу QT, включаючи тих пацієнтів, що приймають антиаритмічні лікарські засоби, такі як протиаритмічні лікарські засоби I класу (наприклад, хінідин, прокаїнамід, дизопірамід) або III класу (наприклад, аміодарон, соталол, дофетилід, ібутилід) чи інші лікарські засоби, які можуть призвести до подовження інтервалу QT, такі як астемізол, домперидон, дроперидол, хлорохін, галофантрин, кларитроміцин, галоперидол, метадон, цизаприд та моксифлоксацин. Рекомендується моніторити інтервал QT у разі застосування комбінацій таких лікарських засобів.

#### *Взаємодії з їжею/напоями*

Біодоступність церитинібу збільшується у присутності їжі, залежно від вмісту жирів у страві. Церитиніб слід приймати на голодний шлунок. Жодну їжу не слід приймати принаймні за дві години до та протягом двох годин після прийому дози.

Пацієнтів слід попередити, щоб вони уникали вживання грейпфрутів та грейпфрутового соку, оскільки вони можуть пригнічувати CYP3A в стінці кишечника та можуть збільшити біодоступність церитинібу.

#### **Особливості застосування.**

##### *Застосування у період вагітності або годування груддю*

Немає даних або існує обмежена кількість даних про застосування церитинібу вагітним жінкам.

Досліджень на тваринах недостатньо для оцінки репродуктивної токсичності.

Церитинібу не слід приймати під час вагітності, якщо тільки клінічний стан жінки не вимагає лікування за допомогою церитинібу.

##### *Годування груддю*

Невідомо, чи церитиніб/метаболіти виділяються в грудне молоко людини. Не можна виключити ризик для новонародженого немовляти.

Рішення про припинення годування груддю або припинення/утримання від терапії за допомогою Церитинібу слід приймати, беручи до уваги користь від годування груддю для дитини та користь терапії для жінки.

##### *Фертильність*

Невідомо про потенціал Церитинібу викликати безпліддя у пацієнтів чоловічої та жіночої статі.

##### *Жінки репродуктивного віку*

Жінок репродуктивного віку слід попередити про необхідність застосування високоефективного засобу контрацепції під час прийому Церитинібу та протягом 3 місяців після припинення лікування.

##### *Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами*

Церитиніб має незначний вплив на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами. Пацієнтам слід бути обережними при керуванні автотранспортом або роботі з механізмами під час лікування, оскільки можливе виникнення втоми або порушення зору.

#### **Спосіб застосування та дози**

Церитиніб призначається для перорального застосування. Капсули слід приймати перорально один раз на добу в один і той самий час кожного дня. Їх слід ковтати цілими, запиваючи водою. Капсули не потрібно жувати або подрібнювати. Капсули слід приймати на голодний шлунок. Жодну їжу не слід приймати принаймні за дві години до та протягом двох годин після прийому дози.

Лікування за допомогою Церитинібу має починатися та проводитися під наглядом лікаря, який має досвід у застосуванні лікарських засобів проти раку.

### Тест ALK

Для відбору пацієнтів, що страждають на ALK-позитивний НДРЛ, необхідно провести точне та валідоване дослідження ALK.

Статус ALK-позитивного НДРЛ слід встановити до початку терапії за допомогою Церитинібу. Оцінку ALK-позитивного НДРЛ слід провести в лабораторіях з підтвердженим досвідом застосування спеціальної технології.

### Спосіб застосування та дози

Рекомендована доза Церитинібу становить 750 мг, що приймається перорально один раз на добу в один і той самий час кожного дня.

Максимальна рекомендована доза становить 750 мг на добу. Лікування слід продовжувати, поки не буде спостерігатися клінічний результат.

У разі пропуску прийому дози пацієнту слід компенсувати цю дозу, якщо до моменту прийому наступної дози залишилося не менше 12 годин.

Прийом Церитинібу слід припинити пацієнтам, що не можуть переносити 300 мг на добу.

### Корегування дози у зв'язку із побічними реакціями

Для індивідуальної безпеки та переносимості препарату може вимагатися тимчасове припинення терапії та/або зменшення дози Церитинібу. Якщо потрібно зменшити дозу у зв'язку із будь-якою побічною реакцією на лікарський засіб, слід зменшувати її на 150 мг щодня. Слід розглянути необхідність заходів раннього виявлення та лікування побічних реакцій на лікарський засіб зі стандартною підтримувальною терапією.

Приблизно 54 % пацієнтів, що починали лікування із застосуванням максимально рекомендованої дози 750 мг, потребували принаймні одного корегування дози у зв'язку із побічною реакцією, з медіаною часу до першого зниження дози приблизно 7 тижнів.

У таблиці 2 викладені рекомендації щодо тимчасового припинення терапії, зменшення дози або повного припинення застосування Церитинібу при лікуванні окремих побічних реакцій на лікарський засіб.

Таблиця 2. Корегування дози Церитинібу та рекомендації щодо лікування побічних реакцій на лікарський засіб

Побічні реакції	Рекомендації
Підвищення рівня аланінамінотрансферази (АЛТ) або аспаратамінотрансферази (АСТ) > 5 x ВМН (за верхню межу норми) із загальним білірубінном ≤ 2 разів x ВМН	Тимчасово припинити прийом Церитинібу до відновлення початкового рівня або рівня ≤ 3 x ВМН, потім відновити прийом дози, зменшеної на один ступінь.
Підвищення АЛТ або АСТ > 3 x ВМН з одночасним підвищенням загального білірубіну > 2 x ВМН (за відсутності холестазу або гемолізу)	Повністю припинити прийом Церитинібу.
Будь-який ступінь пневмонії, пов'язаної з лікуванням	Повністю припинити прийом Церитинібу.
QT, скорегований для частоти серцевих скорочень (QTc) > 500 мс принаймні на 2 окремих електрокардіограмах (ЕКГ)	Тимчасово припинити прийом Церитинібу до відновлення початкового рівня або QTc ≤ 480 мс, перевірити та, в разі необхідності, скорегувати електроліти, потім відновити прийом препарату у дозі, зменшеній на один ступінь.



<p>QTc &gt; 500 мс або зміна у порівнянні з початковим рівнем &gt; 60 мс та двонаправлено-веретеноподібна шлуночкова тахікардія типу “пірует” (torsade de pointes), або поліморфна шлуночкова тахікардія, або симптоми серйозної аритмії</p>	<p>Повністю припинити прийом Церитинібу.</p>
<p>Брадикардія<sup>a</sup> (симптоматична, може бути тяжкого ступеня, показане медичне втручання)</p>	<p>Тимчасово припинити прийом Церитинібу до зникнення симптомів (ступінь ≤ 1) брадикардії або до відновлення ЧСС 60 ударів на хвилину (уд/хв) або вище. Оцінити необхідність застосування супутніх лікарських засобів, які викликають брадикардію, а також гіпотензивних лікарських засобів.</p>
	<p>Якщо припинено прийом супутнього лікарського засобу, що викликає брадикардію, або його дозу скориговано, відновити прийом Церитинібу у попередній дозі після зникнення симптомів брадикардії або відновлення ЧСС 60 уд/хв або вище. Якщо пацієнт не приймає жодного супутнього лікарського засобу, що викликає брадикардію або якщо застосування супутніх лікарських засобів, що викликають брадикардію, не припинено або їх дози не скориговано, відновити прийом Церитинібу у дозі, зменшеній на один ступінь, після зникнення симптомів брадикардії або відновлення ЧСС 60 уд/хв або вище.</p>
<p>Брадикардія<sup>a</sup> (наслідки, що становлять загрозу для життя, показане термінове втручання)</p>	<p>Повністю припинити прийом Церитинібу, якщо пацієнт не приймає жодного супутнього лікарського засобу, що викликає брадикардію. Якщо припинено прийом супутнього лікарського засобу, що викликає брадикардію, або його дозу скориговано, відновити прийом Церитинібу у дозі, зменшеній на 2 ступеня, після зникнення симптомів брадикардії або відновлення ЧСС 60 уд/хв або вище, з частим моніторингом<sup>b</sup>.</p>
<p>Тяжка (ступінь 3) або нестерпна нудота, блювання або діарея, незважаючи на оптимальну терапію проти блювання або проти діареї</p>	<p>Припинити застосування Церитинібу, до покращення стану, потім відновити прийом Церитинібу у дозі, зменшеній на один ступінь.</p>

Стойка гіперглікемія більше ніж 250 мг/дл, незважаючи на оптимальну терапію проти гіперглікемії	Припинити застосування Церитинібу поки гіперглікемія не буде належним чином контролюватися, потім відновити прийом Церитинібу у дозі, зменшеній на один ступінь. Якщо не вдається досягти відповідного контролю глюкози за допомогою оптимального медичного лікування, повністю припинити прийом Церитинібу.
Підвищення рівня ліпази або амілази $\geq 3$ ступеня	Припинити застосування Церитинібу до повернення рівня ліпази або амілази до $\leq 1$ ступеня, потім відновити прийом Церитинібу у дозі, зменшеній на один ступінь.
<sup>a</sup> ЧСС менше ніж 60 ударів на хвилину (уд/хв)	
<sup>b</sup> Повністю припинити прийом у разі рецидиву.	

Уникати одночасного застосування сильних інгібіторів СYP3A під час лікування за допомогою Церитинібу. Якщо одночасного застосування сильного інгібітору СYP3A уникнути неможливо, зменшити дозу приблизно на третину (доза клінічно не перевірена), округливши до найближчого числа, кратного 150 мг концентрації дозування. Слід ретельно моніторити стан таких пацієнтів. Якщо є потреба в довготривалому супутньому лікуванні за допомогою сильного інгібітору СYP3A і якщо пацієнт добре переносить зменшену дозу, задля уникнення неефективності лікування дозу можна знову підвищити з ретельним моніторингом стану пацієнта. Після припинення застосування сильного інгібітору СYP3A слід відновити прийом у дозі, що застосовувалася до початку прийому сильного інгібітору СYP3A.

#### Особливі групи пацієнтів

##### *Порушення функції нирок*

Спеціальне дослідження фармакокінетики із залученням пацієнтів з порушенням функції нирок не проводилося. За наявними даними, церитиніб виводиться нирками в незначній кількості. Тому корегування дози не потрібне для пацієнтів з порушенням функції нирок від легкого до помірного ступеня. Препарат слід застосовувати із обережністю пацієнтам з порушенням функції нирок тяжкого ступеня, оскільки немає досвіду застосування церитинібу в цій групі пацієнтів.

##### *Печінкова недостатність*

Спеціальне дослідження фармакокінетики із залученням пацієнтів з печінковою недостатністю не проводилося. За наявними даними, церитиніб в першу чергу виводиться через печінку. Корегування дози не потрібне для пацієнтів з печінковою недостатністю легкого ступеня. Церитиніб не рекомендується пацієнтам з печінковою недостатністю від помірного до тяжкого ступеня.

##### *Пацієнти літнього віку ( $\geq 65$ років)*

Обмежені дані щодо безпеки та ефективності церитинібу для пацієнтів віком від 65 років не свідчать про те, що потрібно корегувати дозу для пацієнтів літнього віку. Даних стосовно пацієнтів віком понад 85 років немає.

##### *Діти*

Безпеку та ефективність застосування церитинібу дітям (віком до 18 років) не встановлено. Дані відсутні.

#### **Передозування**

Немає повідомлень про передозування у людей. В усіх випадках передозування слід вжити загальних підтримувальних заходів.

#### **Побічні реакції**

Дані, наведені нижче, відображують вплив Церитинібу на 525 пацієнтів з пухлинами, у яких було підтверджено наявність генетичних порушень в ALK (515 пацієнтів з ALK-позитивним НМРЛ та 10 пацієнтів з не-НМРЛ) і які лікувалися із застосуванням дози 750 мг, в чотирьох відкритих

неконтрольованих клінічних дослідженнях.

Медіана тривалості впливу Церитинібу становила 33,0 тижня (діапазон: від 0,3 до 106,1 тижня).

Побічними реакціями на лікарських засіб з частотою  $\geq 10\%$  були діарея, нудота, блювання, втома, відхилення лабораторних проб печінки, біль у животі, зниження апетиту, запор, висип, підвищення рівня креатиніну в крові, порушення в стравоході та анемія.

Побічними реакціями на лікарський засіб 3 – 4 ступеня з частотою  $\geq 5\%$  були відхилення лабораторних проб печінки, втома, діарея, нудота та гіперглікемія.

У таблиці 3 представлено частоту виникнення побічних реакцій на лікарський засіб, про які були повідомлення при прийомі Церитинібу пацієнтами, які лікувалися із застосуванням початкової дози 750 мг, у чотирьох клінічних дослідженнях.

Побічні реакції на лікарський засіб перелічено відповідно до класів систем органів за Міжнародним словником стандартної медичної термінології (MedDRA). В межах кожного класу системи органів побічні реакції на лікарський засіб класифіковано за частотою, де на першому місці йдуть побічні реакції, що зустрічаються найчастіше. Частоту виникнення кожної побічної реакції визначено таким чином (CIOMS III): дуже часто ( $\geq 1/10$ ); часто (від  $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ); нечасто (від  $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ); рідко (від  $\geq 1/10000$  до  $< 1/1000$ ); дуже рідко ( $< 1/10000$ ); частота невідома (неможливо оцінити за наявними даними).

Таблиця 3

Побічні реакції на лікарський засіб у пацієнтів, які лікувалися за допомогою Церитинібу із застосуванням дози 750 мг

Клас системи органів Термін, якому надається перевага	Церитиніб N = 525 %	Частота виникнення
<i>З боку системи крові і лімфатичної системи</i>		
Анемія	11,4	Дуже часто
<i>З боку обміну речовин та харчування</i>		
Зниження апетиту	41,1	Дуже часто
Гіперглікемія	7,8	Часто
Гіпофосфатемія	5,3	Часто
<i>З боку органів зору</i>		
Порушення зору <sup>a</sup>	7,4	Часто
<i>З боку серцево - судинної системи</i>		
Перикардит <sup>b</sup>	5,9	Часто
Брадикардія <sup>c</sup>	1,9	Часто
<i>З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння</i>		
Пневмонія <sup>d</sup>	3,2	Часто
<i>З боку травного тракту</i>		
Діарея	83,8	Дуже часто
Нудота	79,8	Дуже часто
Блювання	62,9	Дуже часто
Біль у животі <sup>e</sup>	48,2	Дуже часто
Запор	25,1	Дуже часто
Порушення в стравоході <sup>f</sup>	15,0	Дуже часто
Панкреатит	0,4	Нечасто
<i>З боку гепатобіліарної системи</i>		
Відхилення від норми функціональних проб печінки <sup>g</sup>	2,1	Часто
Гепатотоксичність <sup>h</sup>	0,6	Нечасто

<i>З боку шкіри та підшкірної клітковини</i>		
Висип <sup>i</sup>	19,0	Дуже часто
<i>З боку нирок та сечовивідних шляхів</i>		
Ниркова недостатність <sup>j</sup>	2,1	Часто
Порушення функції нирок <sup>k</sup>	1,3	Часто
<i>Загальні порушення</i>		
Втома <sup>l</sup>	50,5	Дуже часто
<i>Лабораторні показники</i>		
Відхилення від норми лабораторних проб печінки <sup>m</sup>	50,5	Дуже часто
Підвищення рівня креатиніну в крові	17,7	Дуже часто
Подовження інтервалу QT на електрокардіограмі	6,5	Часто
Підвищення рівня ліпази	4,6	Часто
Підвищення рівня амілази	4,6	Часто
<p>Включає:</p> <p><sup>a</sup> погіршення зору, нечіткий зір, фотопсію, плаваючі помутніння скловидного тіла, зниження гостроти зору, порушення акомодатції, пресбіопію.</p> <p><sup>b</sup> перикардіальний випіт, перикардит</p> <p><sup>c</sup> брадикардію, синусова брадикардію.</p> <p><sup>d</sup> інтерстиціальну хворобу легень, пневмонію.</p> <p><sup>e</sup> біль у животі, біль у верхній частині живота, неприємне відчуття у животі, неприємне відчуття в епігастральній ділянці.</p> <p><sup>f</sup> диспепсію, гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу, дисфагію</p> <p><sup>g</sup> порушення функції печінки, гіпербілірубінемію.</p> <p><sup>h</sup> ураження печінки, викликане лікарським засобом, холестатичний гепатит, ушкодження клітин печінки, гепатотоксичність.</p> <p><sup>i</sup> висип, акнеїформний дерматит, макульозно-папульозний висип.</p> <p><sup>j</sup> гостру ниркову недостатність, ниркову недостатність.</p> <p><sup>k</sup> азотемію, порушення функції нирок.</p> <p><sup>l</sup> втому, астенію.</p> <p><sup>m</sup> підвищення аланінамінотрансферази, підвищення аспартатамінотрансферази, підвищення гамма-глутамілтрансферази, підвищення білірубіну в крові, підвищення трансаміназ, підвищення ферментів печінки, відхилення від норми функціональних проб печінки.</p>		

#### Пацієнти літнього віку (≥ 65 років)

У чотирьох клінічних дослідженнях 89 пацієнтів з 525 (17,0 %), які лікувалися за допомогою Церитинібу, були віком від 65 років. Профіль безпеки для пацієнтів віком від 65 років був подібним до профілю безпеки для пацієнтів віком до 65 років. Даних з безпеки для пацієнтів віком понад 85 років немає.

#### Гепатотоксичність

Одночасне підвищення рівня АЛТ більше ніж 3 × ВМН та загального білірубіну більше ніж 2 × ВМН без підвищення рівня лужної фосфатази спостерігалось у менше ніж 1% пацієнтів в клінічних дослідженнях церитинібу. Підвищення рівня АЛТ до 3 або 4 ступеня спостерігалось у 25 % пацієнтів, які приймали церитиніб. Гепатотоксичність лікували шляхом тимчасового припинення терапії або зниження дози у 34,3 % пацієнтів. Менше ніж 1 % пацієнтів потребували повного припинення лікування в клінічних дослідженнях церитинібу. Церитиніб не рекомендується пацієнтам з печінковою недостатністю від помірного до тяжкого ступеня.

Слід проводити лабораторні проби печінки, включаючи АЛТ, АСТ та загальний білірубін, перед початком лікування, кожні 2 тижні протягом першого місяця та один раз на місяць потім, з проведенням більш частих лабораторних випробувань для 2-го, 3-го або 4-го ступеня підвищення.

Стан пацієнтів слід моніторити на предмет відхилень від норми лабораторних проб печінки та лікувати, як рекомендовано.

#### Вплив на шлунково-кишковий тракт

Нудота, діарея та блювання були найбільш частими побічними реакціями з боку шлунково-кишкового тракту. Випадки діареї, нудоти або блювання 3-го чи 4-го ступеня були у 12,2 % пацієнтів. Побічні реакції з боку шлунково-кишкового тракту лікували, головним чином, супутніми лікарськими засобами, включаючи лікарські засоби проти блювання/діареї (у 84,8 % пацієнтів), та/або шляхом зниження дози або тимчасового припинення терапії (у 33,0 % пацієнтів). Побічні реакції з боку шлунково-кишкового тракту призвели до повного припинення лікування у 0,6 % пацієнтів. Пацієнтів слід лікувати, як рекомендовано у розділах: «Спосіб застосування та дози» і «Особливості застосування».

#### Подовження інтервалу QT

У пацієнтів, які лікувалися за допомогою церитинібу, спостерігалось подовження інтервалу QTc. У чотирьох клінічних дослідженнях у 6,5 % пацієнтів, які лікувалися за допомогою церитинібу, спостерігалось подовження інтервалу QT (будь-якого ступеня), включаючи випадки 3-го або 4-го ступеня у 0,8 % пацієнтів. Ці випадки потребували зменшення дози або тимчасового припинення терапії у 1% пацієнтів та призвели до повного припинення терапії у 0,2 % пацієнтів.

Лікування за допомогою церитинібу не рекомендується пацієнтам, які мають вроджений синдром подовженого інтервалу QT або які приймають лікарські препарати, що подовжують інтервал QTc. Слід бути особливо обережними при застосуванні церитинібу пацієнтам з підвищеним ризиком виникнення двонаправлено-веретеноподібної шлуночкової тахікардії типу “пірует” (torsade de pointes) під час лікування за допомогою лікарського засобу, що подовжує інтервал QTc.

Стан пацієнтів слід моніторити на предмет подовження інтервалу QT та лікувати, як рекомендовано.

#### Брадикардія

У чотирьох клінічних дослідженнях випадки брадикардії та/або синусової брадикардії (частота серцевих скорочень менше 60 уд/хв) (усі 1-го ступеня) були у 1,9 % пацієнтів. Жодна з цих подій не призвела до зниження дози, до тимчасового припинення терапії або до повного припинення лікування церитинібом. Застосування супутніх лікарських засобів на фоні брадикардії слід ретельно оцінити. Пацієнтів, у яких виникає симптоматична брадикардія, слід лікувати, як рекомендовано.

#### Інтерстиціальна хвороба легень/пневмонія

Тяжкі, загрозливі для життя або летальні інтерстиціальна хвороба легень (ІХЛ)/ пневмонія спостерігалися у пацієнтів, які лікувалися за допомогою церитинібу. У чотирьох клінічних дослідженнях ІХЛ/пневмонія будь-якого ступеня були у 3,2 % пацієнтів, які лікувалися за допомогою церитинібу, а випадки 3-го чи 4-го ступеня траплялися у 1,9 % пацієнтів. Ці стани потребували зменшення дози або тимчасового припинення терапії у 1,9 % пацієнтів та призвели до повного припинення лікування у

1,1 % пацієнтів. Слід моніторити стан пацієнтів з легеневиими симптомами, що вказують на ІХЛ/пневмонію. Слід виключити інші потенційні причини ІХЛ/пневмонії.

#### Гіперглікемія

Гіперглікемія (всіх ступенів) спостерігалася у 7,8 % пацієнтів, які лікувалися за допомогою церитинібу в чотирьох клінічних дослідженнях; про випадки 3-го чи 4-го ступеня були у 5,0 % пацієнтів. Ці випадки потребували зменшення дози або тимчасового припинення терапії у 1,3 % пацієнтів та призвели до повного припинення лікування у 0,2 % пацієнтів. Ризик гіперглікемії був вищим у пацієнтів з цукровим діабетом та/або при супутньому застосуванні стероїдів. Слід моніторити рівень глюкози в плазмі натще перед початком терапії церитинібом та періодично після терапії відповідно до клінічних показань. Слід почати або оптимізувати прийом гіпоглікемічних лікарських засобів відповідно до показань.

#### Підвищення рівня ліпази та/або амілази

Підвищення рівня ліпази та/або амілази спостерігалось у пацієнтів, які застосовували церитиніб під час клінічних досліджень. Слід спостерігати за станом пацієнтів для виявлення підвищення рівня ліпази та амілази перед початком терапії Церитинібом та періодично після цього відповідно до клінічних показань. У пацієнтів, які застосовували церитиніб, спостерігалися випадки панкреатиту.

#### Повідомлення про побічні реакції

Повідомлення про підозрювані побічні реакції після отримання реєстраційного посвідчення є

важливим. Це дозволяє постійно моніторити співвідношення ризик-користь лікарського засобу. Працівникам сфери охорони здоров'я необхідно повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції на лікарський засіб через національну систему повідомлення.

**Умови зберігання.** Зберігати при температурі не вище 30 °С. Зберігати в недоступному для дітей місці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.