

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Zykadia 150 mg σκληρά καψάκια

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 150 mg ceritinib.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Σκληρό καψάκιο.

Καψάκιο με λευκό αδιαφανές σώμα και μπλε αδιαφανές κέλυφος, μεγέθους 00 (κατά προσέγγιση μήκος 23,3 mm), στο κέλυφος του οποίου αποτυπώνεται η ένδειξη «LDK 150MG» και το σώμα του οποίου αποτυπώνεται η ένδειξη «NVR», το οποίο περιέχει λευκή προς σχεδόν λευκή κόνι.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Zykadia ως μονοθεραπεία ενδείκνυται για τη θεραπεία πρώτης γραμμής ενηλίκων ασθενών με θετικό σε κινάση του αναπλαστικού λεμφώματος (ALK), προχωρημένο μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (ΜΜΚΠ).

Το Zykadia ως μονοθεραπεία ενδείκνυται για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών με προηγούμενα θεραπευμένο, θετικό σε κινάση του αναπλαστικού λεμφώματος (ALK), προχωρημένο, μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (ΜΜΚΠ) οι οποίοι έχουν προηγουμένως λάβει θεραπεία με crizotinib.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία με ceritinib θα πρέπει να ξεκινά και να επιβλέπεται από ιατρό έμπειρο στη χρήση αντικαρκινικών φαρμακευτικών προϊόντων.

Έλεγχος ALK

Απαιτείται επικυρωμένη δοκιμασία ALK ακριβείας για την επιλογή των ALK-θετικών ασθενών με ΜΜΚΠ (βλ. παράγραφο 5.1).

Η ALK-θετική κατάσταση ΜΜΚΠ θα πρέπει να θεμελιώνεται πριν από την έναρξη της θεραπείας με ceritinib. Η εκτίμηση του ALK-θετικού ΜΜΚΠ θα πρέπει να πραγματοποιείται από εργαστήρια, τα οποία έχουν επιδείξει επάρκεια στη χρήση της συγκεκριμένης τεχνολογίας.

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση ceritinib είναι 450 mg λαμβανόμενα από του στόματος άπαξ ημερησίως με τροφή την ίδια ώρα κάθε ημέρα.

Η μέγιστη συνιστώμενη δόση με τροφή είναι 450 mg λαμβανόμενα από του στόματος άπαξ ημερησίως. Η θεραπεία θα πρέπει να συνεχίζεται για όσο διάστημα παρατηρείται κλινικό όφελος.

Σε περίπτωση παράλειψης μίας δόσης, ο ασθενής θα πρέπει να πάρει τη δόση που παραλήφθηκε εκτός αν η επόμενη δόση πρέπει να ληφθεί εντός 12 ωρών.

Εάν παρουσιαστεί εμετός κατά τη διάρκεια της θεραπείας, ο ασθενής δεν πρέπει να λάβει πρόσθετη δόση, αλλά πρέπει να συνεχίσει με την επόμενη προγραμματισμένη δόση.

Το ceritinib θα πρέπει να διακόπτεται σε ασθενείς που δεν μπορούν να ανεχθούν δόση 150 mg ημερησίως λαμβανόμενη με τροφή.

Προσαρμογή της δόσης λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών

Ενδέχεται να απαιτείται προσωρινή διακοπή της δόσης ή/και μείωση της δόσης του ceritinib βάσει της ασφάλειας και ανεκτικότητας του ατόμου. Σε περίπτωση που απαιτείται μείωση της δόσης λόγω ανεπιθύμητης ενέργειας η οποία δεν περιλαμβάνεται στον Πίνακα 1, τότε η μείωση αυτή θα πρέπει να επιτυγχάνεται με σταδιακή μείωση της τάξεως των 150 mg ημερησίως. Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο πρώιμου εντοπισμού και αντιμετώπισης των ανεπιθύμητων ενεργειών με τα συνήθη υποστηρικτικά μέτρα περίθαλψης.

Σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ceritinib 450 mg με τροφή, 24,1% των ασθενών παρουσίασαν μια ανεπιθύμητη ενέργεια η οποία απαίτησε μία τουλάχιστον μείωση της δόσης και το 55,6% των ασθενών παρουσίασαν μια ανεπιθύμητη ενέργεια η οποία απαίτησε τουλάχιστον μία διακοπή της δόσης. Ο διάμεσος χρόνος έως την πρώτη μείωση της δόσης ήταν 9,7 εβδομάδες.

Ο Πίνακας 1 συνοψίζει τις συστάσεις για την προσωρινή διακοπή, μείωση ή οριστική διακοπή της δόσης του ceritinib για την αντιμετώπιση επιλεγμένων ανεπιθύμητων αντιδράσεων φαρμάκου (ADR).

Πίνακας 1 Προσαρμογή της δόσης και συστάσεις αντιμετώπισης των ανεπιθύμητων ενεργειών φαρμάκου (ADR) για το ceritinib

Κριτήρια	Δόση ceritinib
Σοβαρή ή μη ανεκτή ναυτία, έμετος ή διάρροια παρά την χρήση βέλτιστης αντιεμετικής ή αντιδιαρροϊκής θεραπείας	Αναστολή της χορήγησης του ceritinib μέχρι να σημειωθεί βελτίωση, στη συνέχεια επανέναρξη του ceritinib με μειωμένη κατά 150 mg δόση
Αύξηση της αλανινικής αμινοτρανσφεράσης (ALT) ή της ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης (AST) >5 φορές επί το ανώτατο φυσιολογικό όριο (ULN) με ταυτόχρονη ολική χολερυθρίνη ≤2 φορές επί το ULN	Αναστολή της χορήγησης του ceritinib μέχρι να σημειωθεί ανάκαμψη στις αρχικές τιμές ALT/AST ή σε ≤3 φορές το ULN, στη συνέχεια επανέναρξη με μειωμένη κατά 150 mg δόση.
Αύξηση της ALT ή AST >3 φορές το ULN με ταυτόχρονη αύξηση ολικής χολερυθρίνης >2 φορές το ULN (επί απουσίας χολόστασης ή αιμόλυσης)	Οριστική διακοπή του ceritinib.
Οποιοδήποτε βαθμού σχετιζόμενη με τη θεραπεία διάμεση πνευμονοπάθεια/πνευμονίτιδα.	Οριστική διακοπή του ceritinib.
Διορθωμένο QT για την καρδιακή συχνότητα (QTc) >500 msec σε τουλάχιστον 2 διακριτά ηλεκτροκαρδιογραφήματα (ΗΚΓ)	Αναστολή της χορήγησης του ceritinib μέχρι να σημειωθεί ανάκαμψη στις αρχικές τιμές ή σε QTc ≤480 msec, έλεγχος και αν απαιτείται διόρθωση των ηλεκτρολυτών, στη συνέχεια επανέναρξη με μειωμένη κατά 150 mg δόση.
Μεταβολή του QTc >500 msec ή μεταβολή >60 msec από την αρχική εκτίμηση και ριποειδής ταχυκαρδία (torsade de pointes) ή πολυμορφική κοιλιακή ταχυκαρδία ή σημεία/συμπτώματα σοβαρής αρρυθμίας	Οριστική διακοπή του ceritinib.

Βραδυκαρδία ^a (συμπτωματική, ενδέχεται να είναι σοβαρή και ιατρικά σημαντική, ενδείκνυται ιατρική παρέμβαση)	Αναστολή του ceritinib μέχρι να σημειωθεί ανάκαμψη σε ασυμπτωματική (≤ 1ου βαθμού) βραδυκαρδία ή σε καρδιακή συχνότητα 60 παλμών ανά λεπτό (bpm) ή περισσότερο. Αξιολόγηση των συγχωρηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων που είναι γνωστό ότι προκαλούν βραδυκαρδία, καθώς και αντιυπερτασικών φαρμακευτικών προϊόντων. Εάν εντοπιστεί και διακοπεί το συγχωρηγούμενο φαρμακευτικό προϊόν που συμβάλλει στη βραδυκαρδία, ή γίνει προσαρμογή της δόσης του, επανέναρξη του ceritinib στην προηγούμενη δόση κατά την ανάκαμψη σε ασυμπτωματική βραδυκαρδία ή σε καρδιακή συχνότητα 60 bpm ή άνω. Εάν δεν εντοπιστεί συγχωρηγούμενο φαρμακευτικό προϊόν που συμβάλλει στη βραδυκαρδία, ή εάν τα συγχωρηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα που συμβάλλουν στη βραδυκαρδία δεν διακοπούν ή δεν τροποποιηθεί η δόση, επανέναρξη του ceritinib με δόση μειωμένη κατά 150 mg κατά την ανάκαμψη σε ασυμπτωματική βραδυκαρδία ή σε καρδιακή συχνότητα 60 bpm ή άνω.
Βραδυκαρδία ^a (απειλητικές για τη ζωή συνέπειες, ενδείκνυται η επείγουσα παρέμβαση)	Οριστική διακοπή του ceritinib εάν δεν εντοπίζεται συγχωρηγούμενο φαρμακευτικό προϊόν που συμβάλλει στη βραδυκαρδία. Εάν εντοπιστεί και διακοπεί το συγχωρηγούμενο φαρμακευτικό προϊόν που συμβάλλει στη βραδυκαρδία, ή γίνει προσαρμογή της δόσης του, επανέναρξη του ceritinib με δόση μειωμένη κατά 150 mg κατά την ανάκαμψη σε ασυμπτωματική βραδυκαρδία ή σε καρδιακή συχνότητα 60 bpm ή άνω, με συχνή παρακολούθηση.^b
Εμμένουσα υπεργλυκαιμία πάνω από 250 mg/dl παρά τη βέλτιστη αντιυπεργλυκαιμική θεραπεία	Αναστολή του ceritinib μέχρι να επιτευχθεί επαρκής έλεγχος της υπεργλυκαιμίας, στη συνέχεια επανέναρξη του ceritinib με δόση μειωμένη κατά 150 mg. Εάν δεν μπορεί να επιτευχθεί επαρκής έλεγχος της γλυκόζης με βέλτιστη ιατρική αντιμετώπιση, διακόψτε οριστικά το ceritinib.
Αύξηση λιπάσης ή αμυλάσης βαθμού ≥ 3	Αναστολή του ceritinib μέχρι η λιπάση ή η αμυλάση επιστρέψει σε βαθμό ≤ 1 , στη συνέχεια επανέναρξη με δόση μειωμένη κατά 150 mg.
^a Καρδιακή συχνότητα κάτω από 60 χτύπους ανά λεπτό (bpm)	
^b Οριστική διακοπή σε περίπτωση επανεμφάνισης.	

Ισχυροί αναστολείς του CYP3A

Η ταυτόχρονη χρήση ισχυρών αναστολέων του CYP3A θα πρέπει να αποφεύγεται (βλ. παράγραφο 4.5). Αν η ταυτόχρονη χρήση ισχυρών αναστολέων του CYP3A είναι αναπόφευκτη, η δόση του ceritinib θα πρέπει να μειώνεται κατά το ένα τρίτο περίπου (η δόση δεν είναι κλινικά επαληθευμένη) προσεγγίζοντας το πλησιέστερο πολλαπλάσιο της περιεκτικότητας των 150 mg. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για ασφάλεια.

Αν είναι απαραίτητη η μακροχρόνια ταυτόχρονη χορήγηση ενός ισχυρού αναστολέα του CYP3A και ο ασθενής ανέχεται καλά τη μειωμένη δόση, η δόση μπορεί να αυξηθεί ξανά με προσεκτική παρακολούθηση ώστε να αποφευχθεί πιθανή υποθεραπεία.

Μετά τη διακοπή ενός ισχυρού αναστολέα του CYP3A, επιστρέψτε στη δόση που λαμβάνονταν πριν την έναρξη της χορήγησης του ισχυρού αναστολέα CYP3A.

Υποστρώματα CYP3A

Όταν το ceritinib συγχωρηγείται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα, θα πρέπει να συμβουλευέστε την Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος (ΠΧΠ) του άλλου προϊόντος για συστάσεις σχετικά με τη συγχωρήγηση με αναστολείς του CYP3A4.

Η συγχωρήγηση του ceritinib με υποστρώματα που μεταβολίζονται κυρίως από το CYP3A ή υποστρώματα του CYP3A τα οποία είναι γνωστό ότι έχουν στενούς θεραπευτικούς δείκτες (π.χ. αλφουζοσίνη, αμιωδαρόνη, σισαπρίδη, κυκλοσπορίνη, διυδροεργοταμίνη, εργοταμίνη, φεντανύλη, πιμοζίδη, κετιαπίνη, κινιδίνη, λοβαστατίνη, σιμβαστατίνη, σιλντεναφίλη, μιδαζολάμη, τριαζολάμη, τακρόλιμους, αλφεντανίλη και σιρόλιμους) θα πρέπει να αποφεύγεται και αν είναι δυνατόν να χρησιμοποιούνται εναλλακτικά φαρμακευτικά προϊόντα που είναι λιγότερο ευαίσθητα στην αναστολή του CYP3A4. Αν δεν μπορεί να αποφευχθεί η χρήση τους, θα πρέπει να εξετάζεται η μείωση της δόσης των συγχωρηγούμενων φαρμάκων που είναι υποστρώματα του CYP3A και έχουν στενούς θεραπευτικούς δείκτες.

Ειδικοί πληθυσμοί

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν έχει διεξαχθεί ειδική μελέτη φαρμακοκινητικής σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία. Ωστόσο, με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα, η απομάκρυνση του ceritinib μέσω των νεφρών είναι αμελητέα. Επομένως, δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια προς μέτρια νεφρική δυσλειτουργία. Θα πρέπει να δίνεται προσοχή στους ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία καθώς δεν υπάρχει εμπειρία με το ceritinib στον συγκεκριμένο πληθυσμό (βλ. παράγραφο 5.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα, το ceritinib απομακρύνεται κυρίως μέσω του ήπατος. Πρέπει να δίδεται ιδιαίτερη προσοχή κατά τη θεραπεία ασθενών με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία και η δόση θα πρέπει να μειώνεται κατά περίπου το ένα τρίτο, στρογγυλοποιημένη στο πλησιέστερο πολλαπλάσιο των 150 mg που είναι η περιεκτικότητα της φαρμακοτεχνικής μορφής. (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2). Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια ηπατική ανεπάρκεια.

Ηλικιωμένοι (≥65 ετών)

Τα περιορισμένα δεδομένα ασφάλειας και αποτελεσματικότητας του ceritinib σε ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω δεν προτείνουν ότι απαιτείται προσαρμογή της δόσης στους ηλικιωμένους ασθενείς (βλ. παράγραφο 5.2). Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για ασθενείς ηλικίας άνω των 85 ετών.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του ceritinib σε παιδιά και εφήβους ηλικίας 0 έως 18 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης

Το ceritinib προορίζεται για χρήση από το στόμα. Τα καψάκια θα πρέπει να λαμβάνονται από το στόμα μία φορά την ημέρα με τροφή, την ίδια ώρα κάθε μέρα. Είναι σημαντικό να λαμβάνετε το ceritinib με τροφή ώστε να επιτυγχάνεται η κατάλληλη έκθεση. Η τροφή μπορεί να ποικίλει από ένα ελαφρύ έως ένα πλήρες γεύμα (βλ. παράγραφο 5.2). Τα καψάκια πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα με νερό και δεν θα πρέπει να μασώνται ή να θρυμματίζονται.

Για ασθενείς που παρουσιάζουν μια ταυτόχρονη ιατρική πάθηση και δεν μπορούν να λάβουν το ceritinib με τροφή, παρακαλούμε ανατρέξτε στην παράγραφο 4.5.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ηπατοτοξικότητα

Περιστατικά ηπατοτοξικότητας εμφανίστηκαν σε 1,1% των ασθενών που έλαβαν ceritinib σε κλινικές μελέτες. Αυξήσεις σε 3ου ή 4ου βαθμού αυξημένες τιμές ALT παρατηρήθηκαν στο 25% των ασθενών. Η πλειοψηφία των περιστατικών ήταν αντιμετωπίσιμη μέσω προσωρινής διακοπής της δόσης και/ή μείωσης της δόσης. Λίγα συμβάντα έρχονταν προσωρινής διακοπής της θεραπείας.

Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται με ηπατικές εργαστηριακές εξετάσεις (συμπεριλαμβανομένων των ALT, AST και της ολικής χολερυθρίνης) πριν από την έναρξη της θεραπείας, κάθε 2 εβδομάδες κατά τη διάρκεια των πρώτων τριών μηνών θεραπείας και μηνιαίως, στη συνέχεια. Στους ασθενείς που αναπτύσσουν αυξημένες τρανσαμινάσες, πρέπει να πραγματοποιείται συχνότερη παρακολούθηση των ηπατικών τρανσαμινασών και της ολικής χολερυθρίνης σύμφωνα με τις κλινικές ενδείξεις (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.8). Πρέπει να δίδεται ιδιαίτερη προσοχή κατά τη θεραπεία ασθενών με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία και η δόση πρέπει να προσαρμόζεται (βλ. παράγραφο 4.2). Η περιορισμένη εμπειρία σε αυτούς τους ασθενείς έδειξε επιδείνωση της υποκείμενης νόσου (ηπατική εγκεφαλοπάθεια) σε 2 από τους 10 ασθενείς που εκτέθηκαν σε εφάπαξ δόσεις ceritinib 750 mg υπό συνθήκες νηστείας (βλ. παραγράφους 4.2, 4.8 και 5.2). Άλλοι παράγοντες πέραν της υπό μελέτη θεραπείας θα μπορούσαν να έχουν επηρεάσει τα περιστατικά ηπατικής εγκεφαλοπάθειας που παρατηρήθηκαν, ωστόσο, η σχέση μεταξύ της υπό μελέτη θεραπείας και των περιστατικών δεν μπορεί να αποκλειστεί πλήρως. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια ηπατική ανεπάρκεια (βλ. Παράγραφο 4.2).

Διάμεση πνευμονοπάθεια/Πνευμονίτιδα

Σοβαρή, απειλητική για τη ζωή ή θανατηφόρος διάμεση πνευμονοπάθεια (ILD)/πνευμονίτιδα έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ceritinib σε κλινικές μελέτες. Τα περισσότερα από αυτά τα σοβαρά/απειλητικά για τη ζωή περιστατικά βελτιώθηκαν ή απέδραμαν με προσωρινή διακοπή της θεραπείας.

Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για πνευμονικά συμπτώματα ενδεικτικά ILD/πνευμονίτιδας. Θα πρέπει να αποκλειστούν οι άλλες πιθανές αιτίες ILD/πνευμονίτιδας, και το ceritinib πρέπει να διακόπτεται οριστικά στους ασθενείς που έχουν διαγνωστεί με οποιοδήποτε βαθμού σχετιζόμενη με τη θεραπεία ILD/πνευμονίτιδα (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.8).

Παράταση του διαστήματος QT

Παράταση του QTc έχει παρατηρηθεί σε κλινικές μελέτες σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ceritinib (βλ. παραγράφους 4.8 και 5.2), η οποία μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο κοιλικών ταχυαρρυθμιών (π.χ. ριποειδή ταχυκαρδία (torsade de pointes)) ή αιφνίδιου θανάτου.

Η χρήση της ceritinib σε ασθενείς με συγγενές σύνδρομο μακρού QT θα πρέπει να αποφεύγεται. Τα οφέλη και οι πιθανοί κίνδυνοι του ceritinib θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη πριν από την έναρξη της θεραπείας σε ασθενείς που έχουν προϋπάρχουσα βραδυκαρδία, (καρδιακή συχνότητα χαμηλότερη από 60 παλμούς ανά λεπτό [bpm]), ασθενείς που έχουν ιστορικό ή προδιάθεση παράτασης του QTc, ασθενείς που λαμβάνουν αντιαρρυθμικά ή άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι παρατείνουν το διάστημα QT και ασθενείς με σχετική προϋπάρχουσα καρδιακή νόσο και/ή διαταραχές ηλεκτρολυτών. Περιοδική παρακολούθηση με ΗΚΓ και η περιοδική παρακολούθηση των ηλεκτρολυτών (π.χ. του καλίου) συνιστάται σε αυτούς τους ασθενείς. Σε περίπτωση εμέτου, διάρροιας, αφυδάτωσης ή διαταραγμένης νεφρικής λειτουργίας, διορθώστε τους ηλεκτρολύτες σύμφωνα με τις κλινικές ενδείξεις. Η ceritinib θα πρέπει να διακόπτεται οριστικά σε ασθενείς που

εμφανίζουν QTc >500 msec ή μεταβολή >60 msec από την αρχική εκτίμηση και ριποειδή ταχυκαρδία (torsade de pointes) ή πολύμορφη κοιλιακή ταχυκαρδία ή σημεία/συμπτώματα σοβαρής αρρυθμίας. Η χορήγηση του ceritinib θα πρέπει να αναστέλλεται σε ασθενείς που εμφανίζουν QTc >500 msec σε τουλάχιστον δύο διαφορετικά ΗΚΓ μέχρι την ανάκαμψη στην αρχική τιμή ή μέχρι QTc ≤480 msec, στη συνέχεια επανέναρξη με μειωμένη κατά 150 mg (βλ. παραγράφους 4.2, 4.8 και 5.2).

Βραδυκαρδία

Ασυμπτωματικά περιστατικά βραδυκαρδίας (καρδιακή συχνότητα χαμηλότερη από 60 bpm) έχουν παρατηρηθεί σε 21 από τους 925 (2,3%) ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ceritinib σε κλινικές μελέτες.

Η χρήση του ceritinib σε συνδυασμό με άλλους παράγοντες που είναι γνωστό ότι προκαλούν βραδυκαρδία (π.χ. βήτα αποκλειστές, μη διϋδροπυριδινικούς αναστολείς των διαύλων ασβεστίου, κλονιδίνη και διγοξίνη) θα πρέπει να αποφεύγεται όσο το δυνατό περισσότερο. Ο καρδιακός ρυθμός και η αρτηριακή πίεση θα πρέπει να παρακολουθούνται τακτικά. Σε περιπτώσεις συμπτωματικής βραδυκαρδίας, η οποία δεν είναι απειλητική για τη ζωή, η χορήγηση του ceritinib θα πρέπει να αναστέλλεται μέχρι την ανάρρωση σε ασυμπτωματική βραδυκαρδία ή σε καρδιακό ρυθμό της τάξης των 60 bpm ή άνω, θα πρέπει να αξιολογείται η ταυτόχρονη χρήση φαρμακευτικών προϊόντων και θα πρέπει να τροποποιείται η δόση του ceritinib, εάν είναι απαραίτητο. Σε περίπτωση απειλητικής για τη ζωή βραδυκαρδίας, το ceritinib θα πρέπει να διακοπεί οριστικά εάν δεν εντοπιστεί κάποιο συγχωρηγούμενο φαρμακευτικό προϊόν, το οποίο συμβάλλει στη βραδυκαρδία. Ωστόσο, εάν η βραδυκαρδία συσχετιστεί με κάποιο συγχωρηγούμενο φαρμακευτικό προϊόν, το οποίο είναι γνωστό ότι προκαλεί βραδυκαρδία ή υπόταση, η χορήγηση του ceritinib θα πρέπει να αναστέλλεται μέχρι την ανάρρωση σε ασυμπτωματική βραδυκαρδία ή σε καρδιακό ρυθμό της τάξης των 60 bpm ή άνω. Εάν το συγχωρηγούμενο φαρμακευτικό προϊόν μπορεί να προσαρμοστεί ή να διακοπεί, το ceritinib θα πρέπει να ξεκινήσει πάλι με μειωμένη κατά 150 mg μετά από την ανάρρωση σε ασυμπτωματική βραδυκαρδία ή σε καρδιακό ρυθμό της τάξης των 60 bpm ή άνω, με συχνή παρακολούθηση (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.8).

Γαστρενερικές ανεπιθύμητες ενέργειες

Σε μία μελέτη βελτιστοποίησης της δοσολογίας, διάρροια, ναυτία, ή έμετος παρουσιάστηκαν στο 76,9% των 108 ασθενών που έλαβαν θεραπεία με ceritinib στη συνιστώμενη δόση των 450 mg λαμβανόμενη με τροφή και ήταν κυρίως περιστατικά βαθμού 1 (52,8%) και βαθμού 2 (22,2%). Δύο ασθενείς (1,9%) παρουσίασαν από ένα περιστατικό βαθμού 3 ο καθένας (διάρροια και έμετο αντίστοιχα). Σε εννέα ασθενείς (8,3%) απαιτήθηκε η διακοπή του υπό μελέτη φαρμάκου λόγω διάρροιας, ναυτίας ή εμέτου. Σε έναν ασθενή (0,9%) απαιτήθηκε προσαρμογή της δόσης λόγω εμέτου. Στην ίδια μελέτη, η επίπτωση και η βαρύτητα των γαστρεντερικών ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν υψηλότερες σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ceritinib 750 mg σε κατάσταση νηστείας (διάρροια 80%, ναυτία 60%, έμετος 65,5%. 17,3% ανέφεραν ένα περιστατικό βαθμού 3) σε σύγκριση με 450 mg με τροφή (διάρροια 59,3% ναυτία 42,6%, έμετος 38,0%. 1,9% ανέφεραν περιστατικό βαθμού 3).

Στα σκέλη των 450 mg με τροφή και 750 mg υπό νηστεία αυτή της μελέτης βελτιστοποίησης της δοσολογίας, δεν απαιτήθηκε σε κανέναν ασθενή μείωση της δόσης ή πλήρης διακοπή του ceritinib λόγω διάρροιας, ναυτίας, ή εμέτου (βλ. παράγραφο 4.8).

Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται και να αντιμετωπίζονται χρησιμοποιώντας καθιερωμένη φροντίδα, συμπεριλαμβανομένων αντιδιαρροϊκών, αντιεμετικών ή αποκατάστασης των υγρών, σύμφωνα με τις κλινικές ενδείξεις. Προσωρινή διακοπή ή μείωση της δόσης θα πρέπει να εφαρμόζεται εφόσον κρίνεται απαραίτητο (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.8). Σε περίπτωση που παρουσιαστεί έμετος κατά τη διάρκεια της θεραπείας οι ασθενείς δεν θα πρέπει να λαμβάνουν μια επιπλέον δόση αλλά να συνεχίζουν με τις επόμενες προγραμματισμένες δόσεις.

Υπεργλυκαιμία

Έχουν αναφερθεί περιστατικά υπεργλυκαιμίας (όλων των βαθμών) σε λιγότερο από το 10% των ασθενών που έλαβε θεραπεία με ceritinib σε κλινικές μελέτες. Αναφέρθηκε υπεργλυκαιμία 3ου-4ου στο 5,4% των ασθενών. Ο κίνδυνος υπεργλυκαιμίας ήταν υψηλότερος στους ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη και/ή ταυτόχρονη χρήση στεροειδών.

Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται όσον αφορά τη γλυκόζη πλάσματος νηστείας πριν από την έναρξη της θεραπείας με ceritinib και κατά διαστήματα στη συνέχεια σύμφωνα με τις κλινικές ενδείξεις. Η χορήγηση φαρμακευτικών προϊόντων κατά της υπεργλυκαιμίας θα πρέπει να ξεκινά ή να βελτιστοποιείται σύμφωνα με τις ενδείξεις (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.8).

Αυξήσεις της λιπάσης και/ή της αμυλάσης

Αυξήσεις της λιπάσης η/και της αμυλάσης έχουν παρουσιαστεί σε ασθενείς που υποβάλλονταν σε θεραπεία με ceritinib σε κλινικές μελέτες. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για αυξήσεις της λιπάσης και της αμυλάσης πριν την έναρξη της θεραπείας με ceritinib και έπειτα περιοδικά σύμφωνα με την ισχύουσα κλινική πρακτική (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.8). Περιστατικά παγκρεατίτιδας έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που υποβάλλονταν σε θεραπεία με ceritinib (βλ. παράγραφο 4.8).

Περιεχόμενο σε νάτριο

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά καψάκιο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Παράγοντες, οι οποίοι μπορεί να αυξήσουν τη συγκέντρωση του ceritinib στο πλάσμα

Ισχυροί αναστολείς του CYP3A

Σε υγιή άτομα, η συγχορήγηση εφάπαξ δόσης 450 mg ceritinib σε κατάσταση νηστείας με κετοконаζόλη (200 mg δις ημερησίως για 14 ημέρες), η οποία είναι ένας ισχυρός αναστολέας των CYP3A/Pgp, είχε ως αποτέλεσμα 2,9 φορές και 1,2 φορές αύξηση της AUC_{inf} και της C_{max} του ceritinib, αντίστοιχα, συγκριτικά με τη χορήγηση μόνο ceritinib. Μέσω προσομοιώσεων προβλέφθηκε ότι AUC σταθερής κατάστασης του ceritinib σε μειωμένες δόσεις μετά από συγχορήγηση με κετοконаζόλη 200 mg δύο φορές την ημέρα για 14 ημέρες είναι παρόμοια με την AUC σταθερής κατάστασης του ceritinib που χορηγείται μόνο του. Η ταυτόχρονη χρήση ισχυρών CYP3A αναστολέων θα πρέπει να αποφεύγεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ceritinib. Αν δεν είναι δυνατό να αποφευχθεί η ταυτόχρονη χρήση με ισχυρούς αναστολείς του CYP3A (στους οποίους περιλαμβάνονται μεταξύ άλλων, η ριτοναβίρη, η σακουιναβίρη, η τελιθρομυκίνη, η κετοконаζόλη, η ιτρακοναζόλη, η βορικοναζόλη, η ποσακοναζόλη και η νεφαζοδόνη), η δόση του ceritinib θα πρέπει να μειώνεται περίπου κατά το ένα τρίτο περίπου με προσέγγιση προς το πλησιέστερο πολλαπλάσιο της περιεκτικότητας των 150 mg. Μετά τη διακοπή ενός ισχυρού αναστολέα του CYP3A, το ceritinib θα πρέπει να αρχίσει ξανά στη δόση που λαμβάνονταν πριν την έναρξη της χορήγησης του ισχυρού αναστολέα CYP3A.

Αναστολείς P-gp

Με βάση δεδομένα *in vitro*, το ceritinib αποτελεί υπόστρωμα για την αντλία εκροής γλυκοπρωτεΐνη -P (Pgp). Εάν το ceritinib χορηγηθεί με φαρμακευτικά προϊόντα που αναστέλλουν την Pgp, είναι πιθανή η αύξηση της συγκέντρωσης του ceritinib. Θα πρέπει να ασκείται προσοχή κατά την ταυτόχρονη χρήση αναστολέων της Pgp και οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις φαρμάκου (ADR) πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά.

Παράγοντες, οι οποίοι μπορεί να μειώσουν τη συγκέντρωση του ceritinib στο πλάσμα

Ισχυροί επαγωγείς CYP3A και P-gp

Σε υγιή άτομα, η συγχορήγηση εφάπαξ δόσης 750 mg ceritinib σε κατάσταση νηστείας με ριφαμπικίνη (600 mg ημερησίως για 14 ημέρες), η οποία είναι ένας ισχυρός επαγωγέας των CYP3A/Pgp, είχε ως αποτέλεσμα ελάττωση κατά 70% και 44% της AUC_{inf} και της C_{max} του ceritinib, αντίστοιχα, συγκριτικά με τη χορήγηση μόνο ceritinib. Η συγχορήγηση του ceritinib με ισχυρούς επαγωγείς των CYP3A/Pgp μειώνει τις συγκεντρώσεις του ceritinib στο πλάσμα. Η ταυτόχρονη χρήση ισχυρών επαγωγέων του CYP3A θα πρέπει να αποφεύγεται. Σε αυτούς περιλαμβάνονται, μεταξύ άλλων, η καρβαμαζεπίνη, η φαινοβαρβιτάλη, η φαινυτοΐνη, η ριφαμπουτίνη, η ριφαμπικίνη και το βότανο St. John (*Hypericum perforatum*). Θα πρέπει να δίνεται προσοχή κατά την ταυτόχρονη χρήση επαγωγέων της Pgp.

Παράγοντες που επηρεάζουν το γαστρικό pH

Το ceritinib παρουσιάζει pH-εξαρτώμενη διαλυτότητα και *in vitro* γίνεται δυσδιάλυτο όσο το pH αυξάνει. Παράγοντες που μειώνουν το οξύ (π.χ. αναστολείς της αντλίας πρωτονίων, ανταγωνιστές των H_2 -υποδοχέων, αντιόξινα) μπορεί να μεταβάλουν τη διαλυτότητα του ceritinib και να μειώσουν τη βιοδιαθεσιμότητα. Η συγχορήγηση μιας εφάπαξ δόσης 750 mg ceritinib σε κατάσταση νηστείας με έναν αναστολέα της αντλίας πρωτονίων (esomeprazole) 40 mg ημερησίως για 6 ημέρες σε υγιή σε κατάσταση νηστείας άτομα, μείωσε την AUC του ceritinib κατά 76% και τη C_{max} κατά 79%. Η μελέτη αλληλεπίδρασης φαρμάκων σχεδιάστηκε ώστε να παρατηρηθεί η επίδραση αναστολέα της αντλίας πρωτονίων κατά το χειρότερο δυνατό σενάριο, αλλά κατά την κλινική χρήση η επίδραση αναστολέα της αντλίας πρωτονίων στην έκθεση στο ceritinib φαίνεται να είναι λιγότερο έντονη.

Δεν έχει διεξαχθεί ειδική μελέτη για να αξιολογηθεί η επίδραση παραγόντων που μειώνουν το γαστρικό οξύ στη βιοδιαθεσιμότητα του ceritinib σε σταθερή κατάσταση. Συνιστάται προσοχή σε περίπτωση ταυτόχρονης χρήσης αναστολέων αντλίας πρωτονίων, καθώς η έκθεση στο ceritinib μπορεί να μειωθεί. Δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με την ταυτόχρονη χρήση H_2 αναστολέων ή αντιόξινων. Ωστόσο ο κίνδυνος μιας κλινικά σχετικής μείωσης στη βιοδιαθεσιμότητα του ceritinib είναι πιθανά χαμηλότερος με ταυτόχρονη χρήση H_2 αναστολέων όταν αυτοί χορηγούνται 10 ώρες πριν ή 2 ώρες μετά τη χορήγηση του ceritinib και με αντιόξινα αν αυτά χορηγούνται 2 ώρες πριν ή 2 ώρες μετά τη χορήγηση του ceritinib.

Παράγοντες των οποίων η συγκέντρωση στο πλάσμα μπορεί να μεταβληθεί από το ceritinib

Υποστρώματα των CYP3A και CYP2C9

Με βάση δεδομένα *in vitro*, το ceritinib αναστέλει ανταγωνιστικά τον μεταβολισμό ενός υποστρώματος του CYP3A, της μιδαζολάμης, και ενός υποστρώματος του CYP2C9, της δικλοφαινάκης. Παρατηρήθηκε, επίσης, εξαρτώμενη από τον χρόνο αναστολή του CYP3A.

Το ceritinib έχει ταξινομηθεί *in vivo* ως ισχυρός CYP3A4 αναστολέας και έχει την δυνατότητα να αλληλεπιδρά με φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία μεταβολίζονται από το CYP3A, γεγονός που μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένες συγκεντρώσεις ορού του άλλου προϊόντος. Η συγχορήγηση μιας εφάπαξ δόσης μιδαζολάμης (ενός ευαίσθητου υποστρώματος του CYP3A) μετά από 3 εβδομάδες χορήγησης ceritinib σε ασθενείς (750 mg ημερησίως σε κατάσταση νηστείας) αύξησε την AUC_{inf} (90% CI) κατά 5,4 φορές (4,6, 6,3) σε σύγκριση με τη μιδαζολάμη μόνο. Η συγχορήγηση του ceritinib με υποστρώματα που μεταβολίζονται κυρίως από το CYP3A ή με υποστρώματα του CYP3A, τα οποία είναι γνωστό ότι έχουν στενούς θεραπευτικούς δείκτες (π.χ. αλφουζοσίνη, αμιωδαρόνη, σισαπρίδη, κυκλοσπορίνη, διύδροεργοταμίνη, εργοταμίνη, φαιντανύλη, πιμοζίδη, κετιαπίνη, κινιδίνη, λοβαστατίνη, σιμβαστατίνη, σιλντεναφίλη, μιδαζολάμη, τριαζολάμη, τακρόλιμους, αλφαιντανύλη και σιρόλιμους) θα πρέπει να αποφεύγεται και εάν είναι δυνατόν θα πρέπει να χρησιμοποιούνται εναλλακτικά φαρμακευτικά προϊόντα που είναι λιγότερο ευαίσθητα την αναστολή του CYP3A4. Αν δεν μπορεί να αποφευχθεί η χρήση τους, θα πρέπει να εξετάζεται η μείωση της δόσης των συγχωρηγούμενων φαρμάκων που είναι υποστρώματα του CYP3A και έχουν στενούς θεραπευτικούς δείκτες.

Το ceritinib έχει ταξινομηθεί *in vivo* ως ασθενής αναστολέας του CYP2C9. Η συγχορήγηση μιας εφάπαξ δόσης βαρφαρίνης (ένα υποστρώμα του CYP2C9) μετά από 3 εβδομάδες χορήγησης ceritinib σε ασθενείς (750 mg ημερησίως σε κατάσταση νηστείας) αύξησε την S-warfarin AUC_{inf} (90% CI) κατά 54% (36%, 75%) σε σύγκριση με τη βαρφαρίνη μόνο. Η συγχορήγηση του ceritinib με υποστρώματα που μεταβολίζονται κυρίως από το CYP2C9 ή υποστρώματα του CYP2C9 που είναι γνωστό ότι έχουν στενούς θεραπευτικούς δείκτες (π.χ. φαινυτοΐνη και βαρφαρίνη) θα πρέπει να αποφεύγεται. Αν δεν μπορεί να αποφευχθεί η χρήση τους, θα πρέπει να εξετάζεται η μείωση της δόσης των συγχορηγούμενων φαρμάκων που είναι υποστρώματα του CYP2C9 και έχουν στενούς θεραπευτικούς δείκτες. Αν η συγχορήγηση με βαρφαρίνη δεν μπορεί να αποφευχθεί θα πρέπει να εξετάζεται η αυξημένη συχνότητα παρακολούθησης του διεθνούς ομαλοποιημένου κλάσματος (INR).

Υποστρώματα των CYP2A6 και CYP2E1

Με βάση δεδομένα *in vitro*, το ceritinib αναστέλλει επίσης τα CYP2A6 και CYP2E1 σε κλινικά σχετικές συγκεντρώσεις. Επομένως, το ceritinib μπορεί δυνητικά να αυξήσει τις συγκεντρώσεις στο πλάσμα των συγχορηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων που μεταβολίζονται πρωτίστως από αυτά τα ένζυμα. Θα πρέπει να ασκείται προσοχή κατά την ταυτόχρονη χρήση υποστρωμάτων των CYP2A6 και CYP2E1 και οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις φαρμάκου (ADR) θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά.

Κίνδυνος επαγωγής άλλων ενζύμων που ρυθμίζονται από υποδοχέα του πρεγνανίου (PXR) εκτός του CYP3A4 δεν μπορεί να αποκλειστεί τελείως. Η αποτελεσματικότητα της ταυτόχρονης χορήγησης από του στόματος αντισυλληπτικών ενδέχεται να μειωθεί.

Παράγοντες που είναι υποστρώματα μεταφορέων

Με βάση δεδομένα *in vitro*, το ceritinib δεν αναστέλλει τις κορυφαίες αντλίες εκροής, MRP2, τους ηπατικούς μεταφορείς πρόσληψης OATP1B1 ή OATP1B3, τους νεφρικούς μεταφορείς πρόσληψης οργανικών ανιόντων OAT1 και OAT3, ή τους μεταφορείς πρόσληψης οργανικών κατιόντων OCT1 ή OCT2 σε κλινικά σχετικές συγκεντρώσεις. Επομένως, είναι απίθανο να συμβούν κλινικές φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις ως αποτέλεσμα της διαμεσολαβούμενης από το ceritinib αναστολής των υποστρωμάτων αυτών των μεταφορέων. Με βάση δεδομένα *in vitro*, το ceritinib προβλέπεται να αναστέλλει τις σπλαχνικές P gp και BCRP σε κλινικά σχετικές συγκεντρώσεις. Για το λόγο αυτό το ceritinib μπορεί να έχει τη δυνατότητα να αυξάνει τις συγκεντρώσεις στο πλάσμα συγχορηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων που μεταφέρονται από αυτές τις πρωτεΐνες. Θα πρέπει να δίδεται προσοχή σε ταυτόχρονη χρήση υποστρωμάτων της BCRP (π.χ. ροσουβαστατίνη, τοποτεκάνη, σουλφασαλαζανίνη) και υποστρωμάτων της P-gp (διγοξίνη, δαβιγατράνη, κολχικίνη, πραβαστατίνη) και οι ανεπιθύμητες ενέργειες να παρακολουθούνται προσεκτικά.

Φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις

Σε κλινικές μελέτες, παρατηρήθηκε παράταση του QT με το ceritinib. Επομένως, το ceritinib θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς που έχουν ή ενδέχεται να αναπτύξουν παράταση του διαστήματος QT, συμπεριλαμβανομένων των ασθενών που λαμβάνουν φαρμακευτικά σκευάσματα όπως αντιαρρυθμικά κατηγορίας I (π.χ. κινιδίνη, προκαΐναμίδη, δισοπιραμίδη) ή κατηγορίας III (π.χ. αμιωδαρόνη, σοταλόλη, δοφετιλίδη, ιβουτιλίδη) ή άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που μπορεί να οδηγήσουν σε παράταση του QT όπως δομπεριδόνη, δροπεριδόλη, χλωροκίνη, αλοφαντρίνη, κλαριθρομυκίνη, αλοπεριδόλη, μεθαδόνη, σισαπρίδη και μοξιφλοξασίνη.

Σε περίπτωση συνδυασμού τέτοιων φαρμακευτικών προϊόντων ενδείκνυται η παρακολούθηση του διαστήματος QT (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

Αλληλεπιδράσεις με τροφές/ποτά

Το ceritinib πρέπει να λαμβάνεται με τροφή. Η βιοδιαθεσιμότητα του ceritinib αυξάνεται παρουσία τροφής.

Για ασθενείς που παρουσιάζουν κάποια ταυτόχρονη ιατρική πάθηση και δεν μπορούν να λάβουν το ceritinib με τροφή, το ceritinib μπορεί να ληφθεί με άδειο στομάχι σύμφωνα με το εναλλακτικό

θεραπευτικό σχήμα συνεχούς αγωγής κατά το οποίο δεν θα πρέπει να καταναλώνεται τροφή για τουλάχιστον δύο ώρες πριν και μία ώρα μετά τη χορήγηση. Οι ασθενείς δεν θα πρέπει να εναλλάσσουν μεταξύ χορήγησης με και χωρίς τροφή. Η δόση θα πρέπει να προσαρμόζεται κατάλληλα, δηλαδή για ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με 450 mg ή 300 mg με τροφή, η δόση θα πρέπει να αυξάνεται σε 750 mg ή 450 mg αντίστοιχα, λαμβανόμενα με άδειο στομάχι (βλ. παράγραφο 5.2) και για ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με 150 mg με τροφή, η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται. Για επακόλουθες προσαρμογές της δόσης και συστάσεις για το χειρισμό των ανεπιθύμητων ενεργειών, παρακαλούμε ακολουθείστε τον πίνακα 1 (βλ. παράγραφο 4.2). Η μέγιστη επιτρεπόμενη δόση υπό συνθήκες νηστείας είναι 750 mg (βλ. παράγραφο 5.2).

Οι ασθενείς θα πρέπει να λάβουν οδηγίες προκειμένου να αποφύγουν το γκρέιπφρουτ και τον χυμό γκρέιπφρουτ καθώς μπορεί να αναστέλλουν το CYP3A στο εντερικό τοίχωμα και ενδέχεται να αυξήσουν τη βιοδιαθεσιμότητα του ceritinib.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία/Αντισύλληψη

Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να συμβουλευούνται να χρησιμοποιούν ιδιαίτερα αποτελεσματική μέθοδο αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ceritinib και έως 3 μήνες μετά από τη διακοπή της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.5).

Κύηση

Δεν διατίθενται ή είναι περιορισμένα τα κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση του ceritinib σε έγκυο γυναίκα.

Οι μελέτες σε ζώα είναι ανεπαρκείς όσον αφορά την αναπαραγωγική τοξικότητα (βλ. παράγραφο 5.3)

Το ceritinib δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, της εγκυμοσύνης εκτός εάν η κλινική κατάσταση της γυναίκας απαιτεί θεραπεία με το ceritinib.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν το ceritinib/οι μεταβολίτες απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Ο κίνδυνος στα νεογνήνητα / βρέφη δεν μπορεί να αποκλειστεί.

Πρέπει να αποφασιστεί εάν θα διακοπεί ο θηλασμός ή θα διακοπεί/ θα αποφευχθεί η θεραπεία με ceritinib, λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας για την γυναίκα (βλ. παράγραφο 5.3).

Γονιμότητα

Δεν είναι γνωστό εάν υπάρχει πιθανότητα να προκαλέσει το ceritinib στειρότητα σε άνδρες και γυναίκες ασθενείς (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Zykadia έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Θα πρέπει να δίνεται προσοχή κατά την οδήγηση ή τον χειρισμό μηχανημάτων κατά τη διάρκεια της θεραπείας καθώς οι ασθενείς ενδέχεται να εμφανίσουν κόπωση ή διαταραχές της όρασης.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που περιγράφονται στη συνέχεια αποτυπώνουν την έκθεση στο ceritinib 750 mg μία φορά την ημέρα σε κατάσταση νηστείας 925 ασθενών με ALK-θετικό προχωρημένο ΜΜΚΠ σε μία ομάδα επτά κλινικών μελετών περιλαμβανομένων δύο τυχαιοποιημένων, ελεγχόμενων με ενεργό φάρμακο, μελετών φάσης 3 (μελέτες A2301 και A2303).

Η διάμεση διάρκεια της έκθεσης στο ceritinib 750 mg σε κατάσταση νηστείας ήταν 44,9 εβδομάδες (εύρος: 0,1 έως 200,1 εβδομάδες).

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες (ADR) με επίπτωση $\geq 10\%$ σε ασθενείς υπό θεραπεία με ceritinib 750 mg μία φορά την ημέρα σε κατάσταση νηστείας ήταν η διάρροια, η ναυτία, ο έμετος, η κόπωση, οι μη φυσιολογικές τιμές στις ηπατικές εργαστηριακές εξετάσεις, το κοιλιακό άλγος, η μειωμένη όρεξη, το μειωμένο σωματικό βάρος ή δυσκοιλιότητα, η αυξημένη κρεατινίνη αίματος, το εξάνθημα, η αναιμία, και η οισοφαγική διαταραχή.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες 3-4ου βαθμού με επίπτωση $\geq 5\%$ σε ασθενείς υπό θεραπεία με ceritinib 750 mg μία φορά την ημέρα σε κατάσταση νηστείας ήταν οι μη φυσιολογικές τιμές στις ηπατικές εργαστηριακές εξετάσεις, η κόπωση, ο έμετος, η υπεργλυκαιμία, η ναυτία και η διάρροια.

Στη μελέτη βελτιστοποίησης της δοσολογίας A2112 (ASCEND-8) τόσο σε ασθενείς που είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία όσο και σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει θεραπεία με προχωρημένο ALK-θετικό ΜΜΚΠ, το συνολικό προφίλ ασφάλειας του ceritinib στη συνιστώμενη δόση των 450 mg με τροφή (N=108) ήταν σύμφωνο με αυτό του ceritinib 750 mg σε κατάσταση νηστείας (N=110), εκτός από τη μείωση των γαστρεντερικών ανεπιθύμητων ενεργειών του φαρμάκου, επιτυγχάνοντας ταυτόχρονα συγκρίσιμη έκθεση σε σταθερή κατάσταση (βλ. παράγραφο 5.1 και υποπαράγραφο γαστρεντερικές ανεπιθύμητες ενέργειες παρακάτω).

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών (ADR) σε μορφή πίνακα

Ο Πίνακας 2 παρουσιάζει την κατηγορία συχνότητας των ανεπιθύμητων ενεργειών (ADR) που έχει αναφερθεί με το ceritinib σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με δόση 750 mg σε κατάσταση νηστείας (N=925) σε επτά κλινικές μελέτες. Η συχνότητα επιλεγμένων γαστρεντερικών ανεπιθύμητων ενεργειών (διάρροια, ναυτία και έμετος) βασίστηκε σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με δόση 450 mg μία φορά την ημέρα με τροφή (N=108).

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες (ADR) παρατίθενται σύμφωνα με την κατηγορία οργανικού συστήματος κατά MedDRA. Σε κάθε κατηγορία οργανικού συστήματος, οι ανεπιθύμητες ενέργειες κατατάσσονται ανά συχνότητα, με πρώτες τις πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες. Επιπρόσθετα, παρέχεται, επίσης, η αντίστοιχη κατηγορία συχνότητας χρησιμοποιώντας την ακόλουθη σύμβαση (CIOMS III) για κάθε ανεπιθύμητη ενέργεια (ADR): πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $<1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $<1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $<1/1.000$), πολύ σπάνιες ($<1/10.000$), και μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Σε κάθε ομάδα συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται με φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Πίνακας 2 Ανεπιθύμητες ενέργειες σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ceritinib

Κατηγορία/ οργανικό σύστημα Προτιμώμενος όρος	Ceritinib N=925 %	Κατηγορία συχνότητας
Διαταραχές του αίματος και του λεμφικού συστήματος		
Αναιμία	15,2	Πολύ συχνές
Μεταβολικές και διατροφικές διαταραχές		
Μειωμένη όρεξη	39,5	Πολύ συχνές
Υπεργλυκαιμία	9,4	Συχνές
Υποφωσφαταιμία	5,3	Συχνές
Διαταραχές του οφθαλμού		
Διαταραχή της όρασης ^a	7,0	Συχνές
Καρδιακές διαταραχές		
Περικαρδίτιδα ^b	5,8	Συχνές
Βραδυκαρδία ^c	2,3	Συχνές
Αναπνευστικές, θωρακικές διαταραχές και διαταραχές του μεσοθωρακίου		
Πνευμονίτιδα ^d	2,1	Συχνές
Γαστρεντερικές διαταραχές		
Διάρροια ^e	59,3	Πολύ συχνές
Ναυτία ^e	42,6	Πολύ συχνές
Έμετος ^e	38,0	Πολύ συχνές
Κοιλιακό άλγος ^f	46,1	Πολύ συχνές
Δυσκοιλιότητα	24,0	Πολύ συχνές
Οισοφαγική διαταραχή ^g	14,1	Πολύ συχνές
Παγκρεατίτιδα	0,5	Οχι συχνές
Ηπατοχολικές διαταραχές		
Μη φυσιολογικές εξετάσεις ηπατικής λειτουργίας ^h	2,2	Συχνές
Ηπατοτοξικότητα ⁱ	1,1	Συχνές
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού		
Εξάνθημα ^j	19,6	Πολύ συχνές
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών		
Νεφρική ανεπάρκεια ^k	1,8	Συχνές
Νεφρική δυσλειτουργία ^l	1,0	Συχνές
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις στη θέση χορήγησης		
Κόπωση ^m	48,4	Πολύ συχνές

Παρακλινικές εξετάσεις		
Μη φυσιολογικές εξετάσεις ηπατικής λειτουργίας ⁿ	60,5	Πολύ συχνές
Μειωμένο σωματικό βάρος	27,6	Πολύ συχνές
Αυξημένη κρεατινίνη αίματος	22,1	Πολύ συχνές
Παράταση του QT στο ηλεκτροκαρδιογράφημα	9,7	Συχνές
Αυξημένη λιπάση	4,8	Συχνές
Αυξημένη αμυλάση	7,0	Συχνές
Περιλαμβάνει τα αναφερθέντα περιστατικά σε ομάδες όρων: ^a Διαταραχή της όρασης (δυσλειτουργία της όρασης, θολή όραση, φωτοψία, εναποθέσεις υαλοειδούς, μειωμένη οπτική οξύτητα, διαταραχή προσαρμογής, πρεσβυωπία) ^b Περικαρδίτιδα (περικαρδιακή συλλογή, περικαρδίτιδα) ^c Βραδυκαρδία (βραδυκαρδία, κολπική βραδυκαρδία) ^d Πνευμονίτιδα (διάμεση πνευμονοπάθεια, πνευμονίτιδα) ^e Η συχνότητα αυτών των επιλεγμένων γαστρεντερικών ανεπιθύμητων ενεργειών (διάρροια, ναυτία και έμετος) βασίστηκε σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με τη συνιστώμενη δόση 450 mg με τροφή (N=108) στη μελέτη A2112 (ASCEND-8) (δείτε υποπαράγραφο «Γαστρεντερικές ανεπιθύμητες ενέργειες» παρακάτω). ^f Κοιλιακό άλγος (κοιλιακό άλγος, άλγος άνω κοιλιακής χώρας, κοιλιακή δυσφορία, επιγαστρική δυσφορία) ^g Οισοφαγική διαταραχή (δυσπεψία, γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, δυσφαγία) ^h Μη φυσιολογική εξέταση ηπατικής λειτουργίας (μη φυσιολογική ηπατική λειτουργία, υπερχολερυθριναιμία) ⁱ Ηπατοτοξικότητα (φαρμακογενής ηπατική βλάβη, ηπατική χολοστατική, ηπατοκυτταρική βλάβη, ηπατοτοξικότητα) ^j Εξάνθημα (εξάνθημα, ομοιάζουσα με ακμή δερματίτιδα, κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα) ^k Νεφρική ανεπάρκεια (οξεία νεφρική κάκωση, νεφρική ανεπάρκεια) ^l Νεφρική δυσλειτουργία (αζωταιμία, νεφρική δυσλειτουργία) ^m Κόπωση (κόπωση, εξασθένιση) ⁿ Μη φυσιολογικές εργαστηριακές ηπατικές εξετάσεις (αυξημένη αλανινική αμινοτρανφεράση, αυξημένη ασπαρτική αμινοτρανσφεράση, αυξημένη γάμμα-γλουταμυλική τρανσφεράση, αυξημένη χολερυθρίνη αίματος, αυξημένες τρανσαμινάσες, αυξημένα ηπατικά ένζυμα, μη φυσιολογική εξέταση ηπατικής λειτουργίας, τιμή εξέτασης ηπατικής λειτουργίας αυξημένη, αλκαλική φωσφατάση αίματος αυξημένη)		

Ηλικιωμένοι (>65 ετών)

Στις επτά κλινικές μελέτες, οι 168 από τους 925 ασθενείς (18,2%) που έλαβαν θεραπεία με ceritinib ήταν ηλικίας 65 ετών ή άνω. Το προφίλ ασφάλειας των ασθενών ηλικίας 65 ετών ή άνω ήταν παρόμοιο με αυτό που παρατηρήθηκε στους ασθενείς ηλικίας κάτω των 65 ετών (βλ. παράγραφο 4.2). Δεν υπάρχουν δεδομένα για ασθενείς ηλικίας άνω των 85 ετών

Ηπατοτοξικότητα

Ταυτόχρονες αυξήσεις της ALT ή της AST μεγαλύτερες από 3× ULN και συνολικής χολερυθρίνης μεγαλύτερες από 2× ULN χωρίς αυξημένη αλκαλική φωσφατάση έχουν παρατηρηθεί σε λιγότερο από 1% των ασθενών που συμμετείχαν σε κλινικές μελέτες με ceritinib. Αυξήσεις σε βαθμό 3 ή 4 των αυξήσεων της ALT παρατηρήθηκαν στο 25% των ασθενών που ελάμβαναν ceritinib. Η διαχείριση των περιστατικών ηπατοτοξικότητας έγινε με διακοπές της χορήγησης ή με μειώσεις της δόσης στο 40,6% των ασθενών. 1% των ασθενών χρειάστηκε να διακόψει οριστικά τη θεραπεία σε κλινικές μελέτες με ceritinib (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

Ηπατικοί εργαστηριακοί έλεγχοι που περιλαμβάνουν έλεγχο της ALT, AST και ολικής χολερυθρίνης πρέπει να διενεργούνται πριν την έναρξη της θεραπείας, κάθε 2 εβδομάδες κατά τη διάρκεια των τριών πρώτων μηνών θεραπείας και στη συνέχεια κάθε μήνα με συχνότερο έλεγχο για αυξήσεις

βαθμού 2,3 ή 4. Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για ανωμαλίες των ηπατικών εργαστηριακών ελέγχων και να αντιμετωπίζονται όπως συνιστάται στις παραγράφους 4.2 και 4.4.

Γαστρεντερικές ανεπιθύμητες ενέργειες

Ναυτία, Διάρροια και έμετος ήταν μεταξύ των συχνότερα αναφερόμενων γαστρεντερικών ανεπιθύμητων ενεργειών. Στη μελέτη βελτιστοποίησης της δοσολογίας A2112 (ASCEND-8) τόσο σε ασθενείς που είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία όσο και σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει θεραπεία με προχωρημένο ALK-θετικό MMKP, στη συνιστώμενη δόση των 450 mg με τροφή (N=108) οι ανεπιθύμητες ενέργειες διάρροια, ναυτία και έμετος ήταν κυρίως βαθμού 1 (52,8%) και βαθμού 2 (22,2%). Περιστατικά διάρροιας και εμέτου βαθμού 3 αναφέρθηκαν καθένα σε δύο διαφορετικούς ασθενείς (1,9%). Οι γαστρεντερικές ανεπιθύμητες ενέργειες αντιμετωπίστηκαν κυρίως με ταυτόχρονη χορήγηση φαρμακευτικών προϊόντων περιλαμβανομένων αντιεμετικών και αντιδιαρροϊκών φαρμακευτικών προϊόντων. Σε εννέα ασθενείς (8,3%) απαιτήθηκε η διακοπή του υπό μελέτη φαρμάκου λόγω διάρροιας, ναυτίας ή εμέτου. Ένας ασθενής (0,9%) απαίτησε προσαρμογή της δόσης. Στα σκέλη των 450 mg με τροφή και των 750 mg υπό νηστεία κανένας ασθενής δεν παρουσίασε διάρροια, ναυτία ή έμετο που απαίτησε μείωση της δόσης ή πλήρη διακοπή του υπό μελέτη φαρμάκου. Στην ίδια μελέτη η συχνότητα εμφάνισης και η βαρύτητα των γαστρεντερικών ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν μειωμένη στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ceritinib 450 mg με τροφή (διάρροια 59,3%, ναυτία 42,6%, έμετος 38,0%. Το 1,9% ανέφερε ένα περιστατικό βαθμού 3) σε σύγκριση με τα 750 mg σε κατάσταση νηστείας (διάρροια 80,0%, ναυτία 60,0%, έμετος 65,5%. Το 17,3% ανέφερε ένα περιστατικό βαθμού 3). Οι ασθενείς θα πρέπει να αντιμετωπίζονται όπως συνιστάται στις παραγράφους 4.2 και 4.4.

Παράταση του διαστήματος QT

Παράταση του QTc έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς υπό θεραπεία με ceritinib. Σε επτά κλινικές μελέτες το 9,7% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με ceritinib παρουσίασε περιστατικά παράτασης του QT (κάθε βαθμού) περιλαμβανομένων περιστατικών βαθμού 3 ή 4 στο 2,1% των ασθενών. Τα περιστατικά αυτά απαίτησαν μείωση της δόσης ή διακοπή στο 1% των ασθενών και οδήγησαν σε οριστική διακοπή το 0,2% των ασθενών.

Η θεραπεία με ceritinib δεν συνιστάται σε ασθενείς που έχουν συγγενές σύνδρομο μακρού QT ή που λαμβάνουν φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι παρατείνουν το διάστημα QTc (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.5). Ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να δίδεται όταν χορηγείται ceritinib σε ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο να παρουσιάσουν ταχυκαρδία δίκην ριπιδίου (torsade de pointes) κατά τη θεραπεία με ένα φαρμακευτικό προϊόν που παρατείνει το QTc.

Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για παράταση του διαστήματος QTc και να αντιμετωπίζονται όπως συνιστάται στις παραγράφους 4.2 και 4.4.

Βραδυκαρδία

Από τις επτά κλινικές μελέτες, περιστατικά βραδυκαρδίας και/ή κολπικής βραδυκαρδίας (καρδιακή συχνότητα μικρότερη από 60 bpm) (όλα βαθμού 1) αναφέρθηκαν στο 2,3% των ασθενών. Τα περιστατικά απαίτησαν μείωση της δόσης διακοπή της θεραπείας σε 0,2% των ασθενών. Κανένα από αυτά τα περιστατικά δεν οδήγησε σε οριστική διακοπή της θεραπείας με ceritinib. Η ταυτόχρονη χρήση φαρμακευτικών προϊόντων που σχετίζονται με βραδυκαρδία θα πρέπει να αξιολογείται με προσοχή. Οι ασθενείς που παρουσιάζουν συμπτωματική βραδυκαρδία θα πρέπει να αντιμετωπίζονται όπως συνιστάται στις παραγράφους 4.2 και 4.4.

Διάμεση πνευμονοπάθεια/Πνευμονίτιδα

Σοβαρή, απειλητική για τη ζωή, ή μοιραία διάμεση πνευμονοπάθεια (ILD)/πνευμονίτιδα έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ceritinib. Από τις επτά κλινικές μελέτες διάμεση πνευμονοπάθεια (ILD)/πνευμονίτιδα κάθε βαθμού έχει αναφερθεί στο 2,1% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με ceritinib και περιστατικά βαθμού 3 ή 4 έχουν αναφερθεί στο 1,2% των ασθενών. Αυτά τα

περιστατικά απαιτήσαν μείωση της δόσης ή διακοπή στο 1,1% των ασθενών και οδήγησαν σε οριστική διακοπή στο 0,9% των ασθενών. Οι ασθενείς με πνευμονικά συμπτώματα ενδεικτικά διάμεσης πνευμονοπάθειας (ILD)/πνευμονίτιδας θα πρέπει να παρακολουθούνται. Άλλες πιθανές αιτίες διάμεσης πνευμονοπάθειας (ILD)/πνευμονίτιδας θα πρέπει να αποκλείονται (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

Υπεργλυκαιμία

Υπεργλυκαιμία (όλων των βαθμών) αναφέρθηκε στο 9,4% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με ceritinib στις επτά κλινικές μελέτες, περιστατικά βαθμού 3 ή 4 αναφέρθηκαν στο 5,4% των ασθενών. Αυτά τα περιστατικά απαιτήσαν μείωση της δόσης ή διακοπή στο 1,4% των ασθενών και οδήγησαν σε διακοπή το 0,1% των ασθενών. Ο κίνδυνος υπεργλυκαιμίας ήταν υψηλότερος σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη και/ή ταυτόχρονη χρήση στεροειδών. Απαιτείται η παρακολούθηση της γλυκόζης νηστείας του ορού πριν από την έναρξη της θεραπείας με ceritinib και έπειτα περιοδικά όπως ενδείκνυται από την κλινική πρακτική. Η χορήγηση αντιυπεργλυκαιμικών φαρμακευτικών προϊόντων θα πρέπει να ξεκινά ή να βελτιστοποιείται όπως ενδείκνυται (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπεται η συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν έχει αναφερθεί εμπειρία υπερδοσολογίας στους ανθρώπους. Σε κάθε περίπτωση υπερδοσολογίας θα πρέπει να ξεκινήσει η εφαρμογή γενικών υποστηρικτικών μέτρων.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: αντινεοπλασματικοί παράγοντες, αναστολείς της κινάσης του αναπλαστικού λεμφώματος (ALK) κωδικός ATC: L01ED02.

Μηχανισμός δράσης

Το ceritinib είναι ένας από του στόματος λαμβανόμενος υψηλής εκλεκτικότητας και δραστηριότητας αναστολέας της ALK. Το ceritinib αναστέλλει την αυτο-φωσφορυλίωση της ALK, την διαμεσολαβούμενη από την ALK φωσφορυλίωση πρωτεϊνών σηματοδότησης καθόδου και τον πολλαπλασιασμό των εξαρτώμενων από την ALK-καρκινικών κυττάρων τόσο *in vitro* όσο και *in vivo*.

Η αντιμετάθεση του ALK προσδιορίζει την έκφραση της προκύπτουσας πρωτεΐνης σύντηξης και την επακόλουθη παρεκκλίνουσα σηματοδότηση της ALK στο MMKP. Στην πλειοψηφία των περιστατικών MMKP, το EML4 λειτουργεί ως εταίρος αντιμετάθεσης για το ALK. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα μία πρωτεΐνη σύντηξης EML4ALK, η οποία περιέχει την περιοχή πρωτεϊνικής κινάσης της ALK συντηγμένη στο N-τελικό άκρο του EML4. Το ceritinib έχει καταδειχθεί ότι είναι αποτελεσματικό έναντι της δραστηριότητας της EML4ALK σε μία κυτταρική σειρά MMKP (H2228), προκαλώντας αναστολή του κυτταρικού πολλαπλασιασμού *in vitro* και αποδρομή των όγκων σε προερχόμενα από H2228 ξενομοσχεύματα σε επίμυες και αρουραίους.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Προχωρημένος ALK-θετικός MMKP χωρίς προηγούμενη θεραπεία-τυχαιοποιημένη φάσης 3 Μελέτη A2301 (ASCEND-4)

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του ceritinib για τη θεραπεία ασθενών με προχωρημένο ALK-θετικό MMKP οι οποίοι δεν έχουν λάβει προηγουμένως συστηματική αντικαρκινική θεραπεία (περιλαμβανομένου αναστολέα της ALK) με την εξαίρεση συμπληρωματικής ή εισαγωγικής θεραπείας επιδείχθηκε σε μια παγκόσμια πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, ανοιχτή μελέτη φάσης 3 τη Μελέτη A2301

Συνολικά 376 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 1:1 (Διαστρωμάτωση σύμφωνα με την κατάσταση απόδοσης του ΠΟΥ, προηγούμενη εισαγωγική/συμπληρωματική χημειοθεραπεία και παρουσία/απουσία εγκεφαλικής μετάστασης κατά την διαλογή) ώστε να λάβουν είτε ceritinib (750 mg ημερησίως, σε κατάσταση νηστείας) είτε χημειοθεραπεία (με βάση την επιλογή του ερευνητή - πεμετρεξίδη [500 mg/m²] συν σισπλατίνη [75 mg/m²] ή καρβοπλατίνη [AUC 5-6], χορηγούμενα κάθε 21 ημέρες). Οι ασθενείς που ολοκλήρωσαν 4 κύκλους χημειοθεραπείας (επαγωγή) χωρίς επιδείνωση της νόσου έλαβαν στη συνέχεια πεμετρεξίδη (500 mg/m²) ως μονοθεραπεία συντήρησης κάθε 21 ημέρες. Εκατόν ογδόντα εννέα (189) ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν στο ceritinib και εκατόν ογδόντα επτά (187) τυχαιοποιήθηκαν σε χημειοθεραπεία.

Η διάμεση ηλικία ήταν 54 έτη (εύρος 22 έως 81 έτη, 78,5% των ασθενών ήταν νεότεροι από 65 ετών. Συνολικά 57,4% των ασθενών ήταν γυναίκες. 53,7% του πληθυσμού της μελέτης ήταν Καυκάσιοι, το 42,0% Ασιάτες, 1,6% Μαύροι και 2,6% άλλες φυλές. Η πλειοψηφία των ασθενών είχε αδενοκαρκίνωμα (96,5%) και είτε δεν ήταν ποτέ καπνιστές είτε ήταν πρώην καπνιστές (92,0%). Η κατάσταση απόδοσης κατά Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) ήταν 0/1/2 στο 37,0%/56,4%/6,4% των ασθενών και 32,2% είχαν εγκεφαλικές μεταστάσεις κατά την έναρξη. 59,5% των ασθενών με εγκεφαλική μετάσταση κατά την έναρξη δεν έλαβαν προηγούμενη ακτινοθεραπεία στον εγκέφαλο. Οι ασθενείς με συμπτωματικές μεταστάσεις στο κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ) που ήταν νευρολογικά ασταθείς ή απαίτησαν αυξημένες δόσεις στεροειδών σε διάστημα 2 εβδομάδων πριν από τη διαλογή για τη διαχείριση των συμπτωμάτων από το ΚΝΣ, αποκλείστηκαν από τη μελέτη.

Στους ασθενείς επιτράπη να συνεχιστεί η καθορισμένη από τη μελέτη θεραπεία και μετά από την αρχική επιδείνωση σε περίπτωση συνεχιζόμενου κλινικού οφέλους σύμφωνα με τη γνώμη του ερευνητή. Οι ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν στο σκέλος της χημειοθεραπείας μπορούσαν να λάβουν ceritinib (διασταύρωση) σε περίπτωση επιδείνωσης της νόσου όπως αυτή καθορίζεται από τα κριτήρια RECIST επιβεβαιωμένης από τυφλοποιημένη ανεξάρτητη επιτροπή αξιολόγησης (BIRC). Εκατόν πέντε (105) ασθενείς από τους 145 ασθενείς (72,4%) που διέκοψαν τη θεραπεία στο σκέλος της χημειοθεραπείας έλαβαν ακολούθως αναστολέα της ALK ως πρώτη αντινεοπλασματική θεραπεία. Από αυτούς τους ασθενείς 81 έλαβαν ceritinib.

Η διάμεση διάρκεια παρακολούθησης ήταν 19,7 μήνες (από την τυχαιοποίηση έως την ημερομηνία αποκοπής) κατά την πρωτογενή ανάλυση.

Η μελέτη πέτυχε τον πρωταρχικό στόχο της, δείχνοντας μια στατιστικά σημαντική βελτίωση της επιβίωσης χωρίς επιδείνωση (PFS) σύμφωνα με την BIRC (βλ. Πίνακα 3 και Εικόνα 1). Το όφελος του ceritinib στην PFS ήταν συνεπές σύμφωνα με την εκτίμηση του ερευνητή και σε ποικίλες υποομάδες, όπως η ηλικία, το φύλο, η φυλή, η κατηγορία καπνίσματος, την κατάσταση απόδοσης ECOG και η επιβάρυνση από τη νόσο.

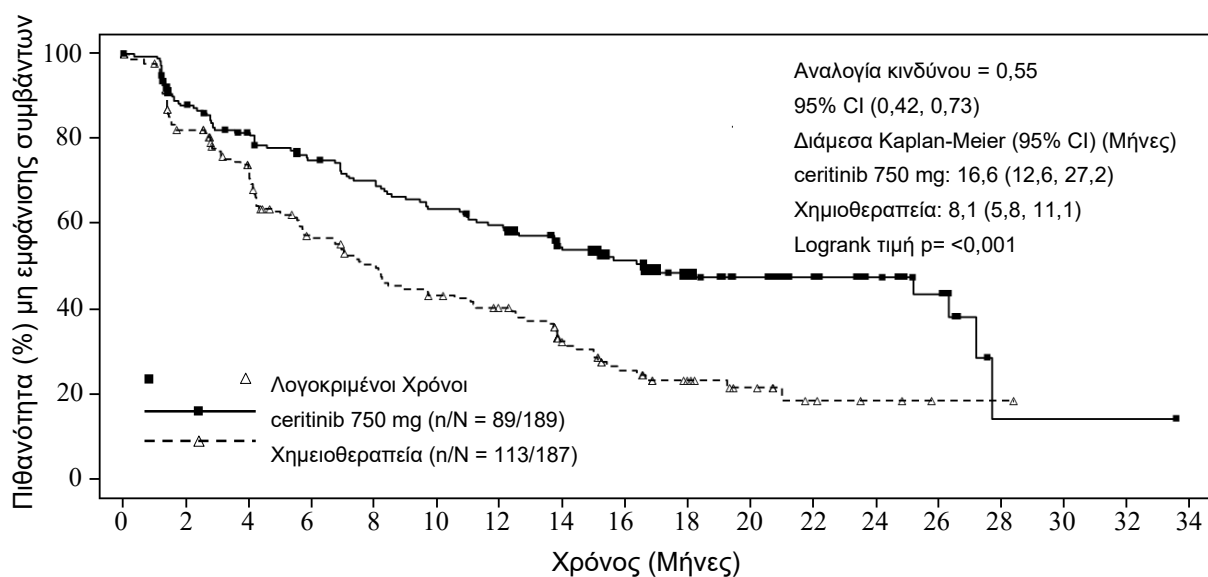
Κατά το χρόνο της πρωτογενούς ανάλυσης τα δεδομένα για τη συνολική επιβίωση (OS) δεν ήταν ώριμα με 107 θανάτους που αντιπροσωπεύουν το περίπου 42,3% των απαιτούμενων περιστατικών για την τελική ανάλυση της OS.

Τα δεδομένα για την αποτελεσματικότητα από τη Μελέτη A2301 συνοψίζονται στον Πίνακα 3 και οι καμπύλες Kaplan-Meier για την PFS και την OS παρουσιάζονται στην Εικόνα 1 και την Εικόνα 2 αντίστοιχα.

Πίνακας 3 ASCEND-4 (Μελέτη A2301) – Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας σε ασθενείς με ALK-θετικό προχωρημένο MMKP χωρίς προηγούμενη θεραπεία (πρωτογενής ανάλυση)

	Ceritinib (N=189)	Χημειοθεραπεία (N=187)
Επιβίωση χωρίς επιδείνωση (Με βάση την BIRC)		
Αριθμός περιστατικών, n (%)	89 (47,1)	113 (60,4)
Διάρκεια, μήνες ^δ (95% CI)	16,6 (12,6, 27,2)	8.1 (5,8, 11,1)
HR (95% CI) ^α	0,55 (0,42, 0,73)	
Τιμή p ^β	<0,001	
Συνολική επιβίωση ^γ		
Αριθμός περιστατικών, n (%)	48 (25,4)	59 (31,6)
Διάρκεια, μήνες ^δ (95% CI)	NE (29,3, NE)	26,2 (22,8, NE)
Ποσοστό OS στους 24 μήνες ^δ , % (95% CI)	70,6 (62,2, 77,5)	58,2 (47,6, 67,5)
HR (95% CI) ^α	0,73 (0,50,1,08)	
Τιμή p ^β	0,056	
Ανταπόκριση του όγκου (βασισμένη στη BIRC)		
Συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης (95% CI)	72,5% (65,5, 78,7)	26,7% (20,5, 33,7)
Διάρκεια ανταπόκρισης (βασισμένη στη BIRC)		
Αριθμός ανταποκρινόμενων	137	50
Διάρκεια, μήνες ^δ (95% CI)	23,9 (16,6, NE)	11.1 (7,8, 16,4)
Ποσοστό χωρίς συμβάντα στους 18 μήνες ^δ , % (95% CI)	59,0 (49,3, 67,4)	30,4 (14,1, 48,6)
HR=αναλογία κινδύνου, CI=διάστημα εμπιστοσύνης, BIRC= Τυφλοποιημένη Ανεξάρτητη Επιτροπή Αξιολόγησης, NE=δεν μπορεί να εκτιμηθεί		
^α Με βάση την ανάλυση διαστρωματωμένων κινδύνων Cox.		
^β Με βάση τη διαστρωματωμένη δοκιμασία log-rank test.		
^γ Η ανάλυση της OS δεν προσαρμόστηκε στην επίδραση της διασταύρωσης.		
^δ Υπολογίστηκε με χρήση της μεθόδου Kaplan-Meier.		

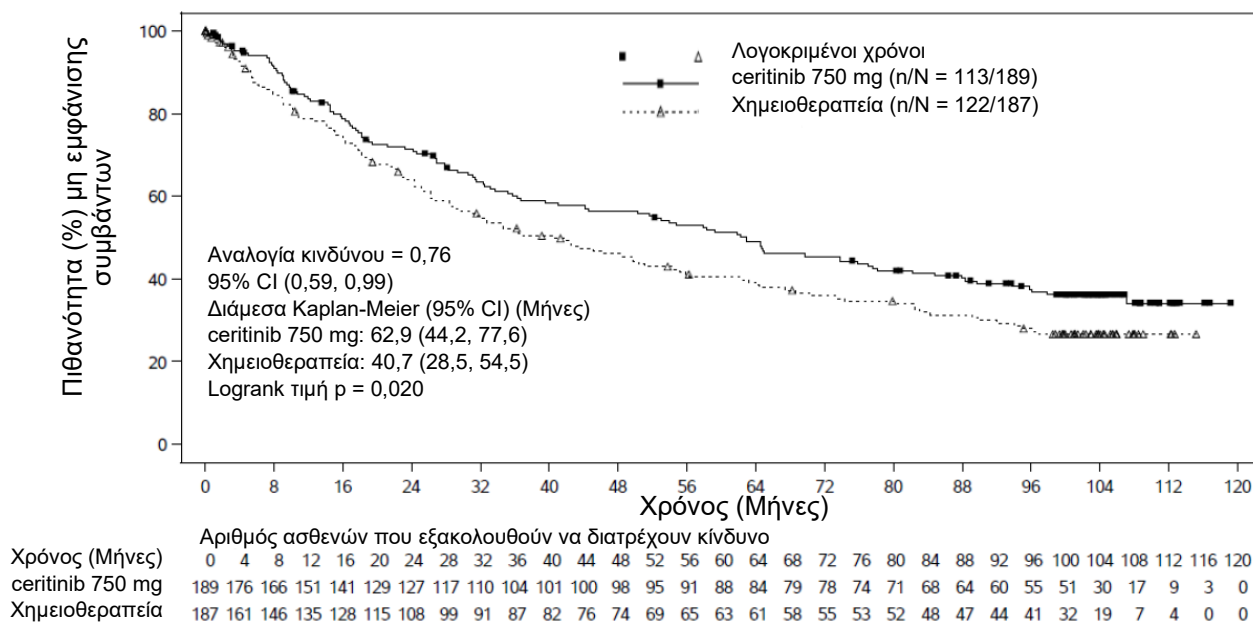
Εικόνα 1 ASCEND-4 (Μελέτη A2301) – καμπύλες Kaplan-Meier καμπύλες της επιβίωσης χωρίς εξέλιξη της νόσου, όπως εκτιμήθηκε από την BIRC (πρωτογενής ανάλυση)



	Αριθμός ασθενών που εξακολουθούν να διατρέχουν κίνδυνο																	
Χρόνος (Μήνες)	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34
ceritinib 750 mg	189	155	139	125	116	105	98	76	59	43	32	23	16	11	1	1	1	0
Χημιοθεραπεία	187	136	114	82	71	60	53	35	24	16	11	5	3	1	1	0	0	0

Στην τελική ανάλυση της OS, 113 (59,8%) ασθενείς είχαν πεθάνει στο σκέλος του ceritinib και 122 (65,2%) στο σκέλος χημιοθεραπείας. Η διάμεση OS ήταν 62,9 μήνες (95% CI: 44,2, 77,6) και 40,7 μήνες (95% CI: 28,5, 54,5) για το σκέλος του ceritinib και το σκέλος χημιοθεραπείας, αντίστοιχα. Υπήρξε στατιστικά σημαντική μείωση κατά 24% του κινδύνου θανάτου στο σκέλος του ceritinib σε σύγκριση με το σκέλος χημιοθεραπείας (HR 0,76, 95% CI: 0,59, 0,99, $p=0,020$). Υπήρξε υψηλό ποσοστό διασταύρωσης, με το 61,5% των ασθενών στο σκέλος χημιοθεραπείας να αλλάζουν για να λάβουν ceritinib. Επιπλέον, οι ασθενείς και στα δύο σκέλη έλαβαν αντινεοπλασματικές θεραπείες επόμενης γραμμής, συμπεριλαμβανομένων άλλων αναστολέων ALK, οι οποίες επηρέασαν την έκβαση της OS.

Εικόνα 2 ASCEND-4 (Μελέτη A2301)-σχεδιάγραμμα Kaplan-Meier για τη συνολική επιβίωση ανά κλάδο θεραπείας (τελική ανάλυση OS)



Στη μελέτη A2301, 44 ασθενείς με μετρήσιμες εγκεφαλικές μεταστάσεις κατά την έναρξη και τουλάχιστον μία ακτινολογική εκτίμηση του εγκεφάλου μετά την έναρξη (22 ασθενείς στο σκέλος του ceritinib και 22 ασθενείς στο σκέλος χημειοθεραπείας) αξιολογήθηκαν για ενδοκρανιακή ανταπόκριση από νευροακτινολόγο της BIRC. Σύμφωνα με τα τροποποιημένα κριτήρια RECIST 1.1 (δηλ. έως 5 βλάβες στον εγκέφαλο) Το συνολικό ενδοκρανιακό ποσοστό ανταπόκρισης (OIRR) ήταν υψηλότερη με το ceritinib (72,7%, 95% CI: 49,8, 89,3) σε σύγκριση με το σκέλος της χημειοθεραπείας (27,3%, 95% CI: 10,7, 50,2).

Η διάμεση PFS που αναφέρθηκε από την BIRC με τη χρήση των κριτηρίων RECIST 1.1 ήταν μεγαλύτερη στο σκέλος του ceritinib σε σύγκριση με το σκέλος χημειοθεραπείας και στις δύο υποομάδες ασθενών με εγκεφαλικές μεταστάσεις και χωρίς εγκεφαλικές μεταστάσεις. Η διάμεση PFS σε ασθενείς με εγκεφαλικές μεταστάσεις ήταν 10,7 μήνες (95% CI: 8,1, 16,4) έναντι 6,7 μηνών (95% CI: 4,1, 10,6) στα σκέλη του ceritinib και της χημειοθεραπείας αντίστοιχα, με HR 0,70 (95% CI: 0,44, 1,12). Η διάμεση PFS σε ασθενείς χωρίς εγκεφαλικές μεταστάσεις ήταν 26,3 μήνες (95% CI: 15,4, 27,7) έναντι 8,3 μηνών (95% CI: 6,0, 13,7) στα σκέλη του ceritinib και της χημειοθεραπείας αντίστοιχα, με HR 0,48 (95% CI: 0,33, 0,69).

Προχωρημένος ALK-θετικός MMKΠ με προηγούμενη θεραπεία-τυχαιοποιημένη φάσης 3 Μελέτη A2303 (ASCEND-5)

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του ceritinib για τη θεραπεία ασθενών με προχωρημένο ALK θετικό MMKΠ οι οποίοι έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία με crizotinib, επιδείχθηκε σε μία παγκόσμια, τυχαιοποιημένη, ανοικτή μελέτη φάσης 3 την Μελέτη A2303.

Συνολικά 231 ασθενείς με προχωρημένο ALK-θετικό MMKΠ που είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία με crizotinib και χημειοθεραπεία (ένα ή δύο σχήματα περιλαμβανομένου ενός διπλού χημειοθεραπευτικού σχήματος με βάση την πλατίνη) περιλήφθηκαν στην ανάλυση. Εκατόν δεκαπέντε (115) ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε ceritinib και εκατόν δεκαέξι (116) τυχαιοποιήθηκαν σε χημειοθεραπεία (είτε πεμετρεξίδη είτε δοσεταξέλη). Εβδομήντα τρεις (73) ασθενείς έλαβαν δοσεταξέλη και 40 έλαβαν πεμετρεξίδη. Στο σκέλος του ceritinib, 115 ασθενείς έλαβαν θεραπεία με 750 mg μία φορά την ημέρα σε κατάσταση νηστείας. Η διάμεση ηλικία ήταν 54,0 έτη (εύρος 28 έως 84 έτη), 77,1% των ασθενών ήταν νεότεροι των 65 ετών. Συνολικά το 55,8% των ασθενών ήταν γυναίκες. 64,5% του πληθυσμού της μελέτης ήταν Καυκάσιοι, το 29,4% Ασιάτες, 0,4% Μαύροι και 2,6% άλλες φυλές. Η πλειοψηφία των ασθενών είχε αδενοκαρκίνωμα (97,0%) και είτε δεν ήταν ποτέ καπνιστές είτε ήταν πρώην καπνιστές (96,1%). Η κατάσταση απόδοσης κατά την κλίμακα ECOG

ήταν 0/1/2 σε 46,3%/47,6%/6,1. των ασθενών αντίστοιχα και 58,0% είχαν εγκεφαλικές μεταστάσεις κατά την έναρξη. Όλοι οι ασθενείς είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία με crizotinib. Όλοι οι ασθενείς εκτός από έναν έλαβαν προηγούμενη χημειοθεραπεία (περιλαμβανομένου ενός διπλού σχήματος με πλατίνα) για προχωρημένη νόσο. 11,3% των ασθενών στον κλάδο του ceritinib και 12,1% των ασθενών στον κλάδο της χημειοθεραπείας είχαν λάβει θεραπεία με δύο προηγούμενα χημειοθεραπευτικά σχήματα για προχωρημένη νόσο.

Στους ασθενείς επιτράπη να συνεχιστεί η καθορισμένη από τη μελέτη θεραπεία και μετά από την αρχική επιδείνωση σε περίπτωση συνεχιζόμενου κλινικού οφέλους σύμφωνα με τη γνώμη του ερευνητή. Οι ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν στο σκέλος της χημειοθεραπείας μπορούσαν να λάβουν ceritinib (διασταύρωση) σε περίπτωση επιδείνωσης της νόσου όπως αυτή καθορίζεται από τα κριτήρια RECIST επιβεβαιωμένης από την BIRC).

Η διάμεση διάρκεια των παρακολουθήσεων ήταν 16,5 μήνες (από την τυχαιοποίηση έως την ημερομηνία αποκοπής) κατά την πρωτογενή ανάλυση.

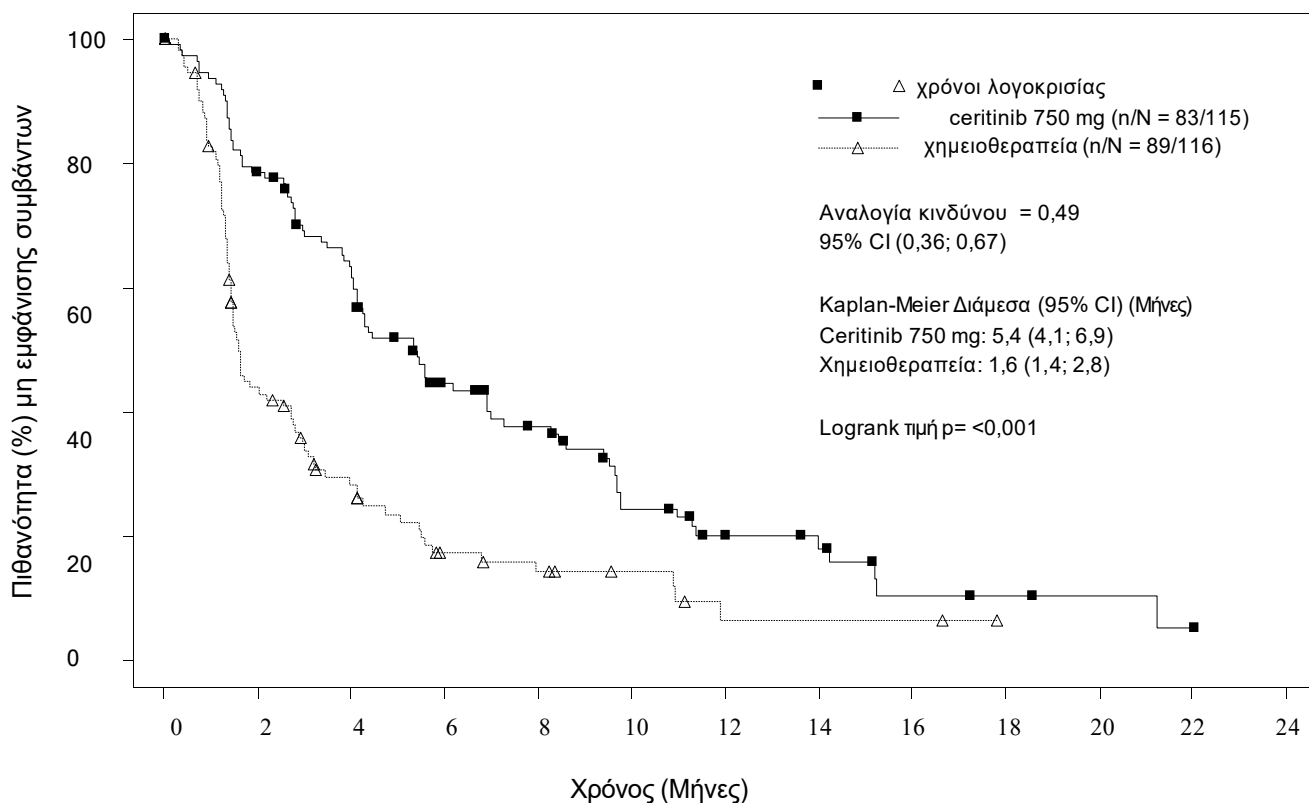
Η μελέτη πέτυχε τον πρωταρχικό στόχο της, επιδεικνύοντας μια στατιστικά σημαντική βελτίωση της PFS σύμφωνα με την BIRC με υπολογιζόμενη μείωση κινδύνου κατά 51% στον κλάδο του ceritinib σε σύγκριση με το σκέλος της χημειοθεραπείας (βλ. Πίνακα 4 και Εικόνα 3). Το όφελος του ceritinib στην PFS ήταν συνεπές σε διαφορετικές υποομάδες, περιλαμβανομένων ηλικίας, φύλου, φυλής, κατηγορίας καπνίσματος, κατάσταση απόδοσης ECOG και παρουσία εγκεφαλικών μεταστάσεων ή προηγούμενη ανταπόκριση στο crizotinib. Το όφελος στην PFS υποστηρίχθηκε περαιτέρω από τη εκτίμηση του τοπικού ερευνητή και την ανάλυση του συνολικού ποσοστού ανταπόκρισης (ORR) και του ποσοστού ελέγχου της νόσου (DCR).

Κατά την πρωτογενή ανάλυση τα δεδομένα για τη συνολική επιβίωση (OS) δεν ήταν ώριμα με 48 (41,7%) συμβάντα στο σκέλος του ceritinib και 50 (43,1%) συμβάντα στο σκέλος της χημειοθεραπείας να αντιστοιχούν στο 50% περίπου των απαιτούμενων συμβάντων για την τελική ανάλυση της OS. Επιπλέον, 81 ασθενείς (69,8%) στο σκέλος της χημειοθεραπείας έλαβαν ακολούθως ceritinib ως πρώτη αντινεοπλασματική θεραπεία μετά τη διακοπή της υπό μελέτη θεραπείας. Τα δεδομένα για την αποτελεσματικότητα από τη Μελέτη A2303 συνοψίζονται στον Πίνακα 4 και οι καμπύλες Kaplan-Meier για την PFS και την OS παρουσιάζονται στην Εικόνα 3 και 4 αντίστοιχα.

Πίνακας 4 ASCEND-5 (Μελέτη A2303) – Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας σε ασθενείς με προηγούμενως υποβληθέντα σε θεραπεία ALK-θετικό μεταστατικό/προχωρημένο NSCLC (πρωτογενής ανάλυση)

	Ceritinib (N=115)	Χημειοθεραπεία (N=116)
Διάρκεια παρακολούθησης		16,5
Διάμεση (μήνες) (min – max)		(2,8 – 30,9)
Επιβίωση χωρίς επιδείνωση (με βάση την BIRC)		
Αριθμός περιστατικών, n (%)	83 (72,2%)	89 (76,7%)
Διάμεσο, μήνες (95% CI)	5,4 (4,1, 6,9)	1,6 (1,4, 2,8)
HR (95% CI) ^a		0,49 (0,36, 0,67)
Τιμή p ^b		<0,001
Συνολική επιβίωση ^γ		
Αριθμός περιστατικών, n (%)	48 (41,7%)	50 (43,1%)
Διάμεσο, μήνες (95% CI)	18,1 (13,4, 23,9)	20,1 (11,9, 25,1)
HR (95% CI) ^a		1,00 (0,67,1,49)
Τιμή p ^b		0,496
Ανταποκρίσεις του όγκου (based on BIRC)		
Ποσοστό Αντικειμενικής Ανταπόκρισης (95% CI)	39,1% (30,2, 48,7)	6,9% (3,0, 13,1)
Διάρκεια της ανταπόκρισης		
Αριθμός ανταποκρινομένων	45	8
Διάμεση, μήνες ^δ (95% CI)	6,9 (5,4, 8,9)	8,3 (3,5, NE)
Εκτίμηση πιθανότητας χωρίς συμβάντα σε 9 μήνες ^δ (95% CI)	31,5% (16,7%, 47,3%)	45,7% (6,9%, 79,5%)
HR=αναλογία κινδύνου; CI=διάστημα εμπιστοσύνης; BIRC= Τυφλοποιημένη Ανεξάρτητη Επιτροπή Αξιολόγησης, NE=μη υπολογίσιμο		
^a Με βάση την αναλογική ανάλυση διαστρωματωμένων κινδύνων Cox..		
^b Με βάση τη διαστρωματωμένη δοκιμασία log-rank test.		
^γ Η ανάλυση της OS δεν προσαρμόστηκε στην επίδραση της διασταύρωσης.		
^δ Υπολογίστηκε με χρήση της μεθόδου Kaplan-Meier.		

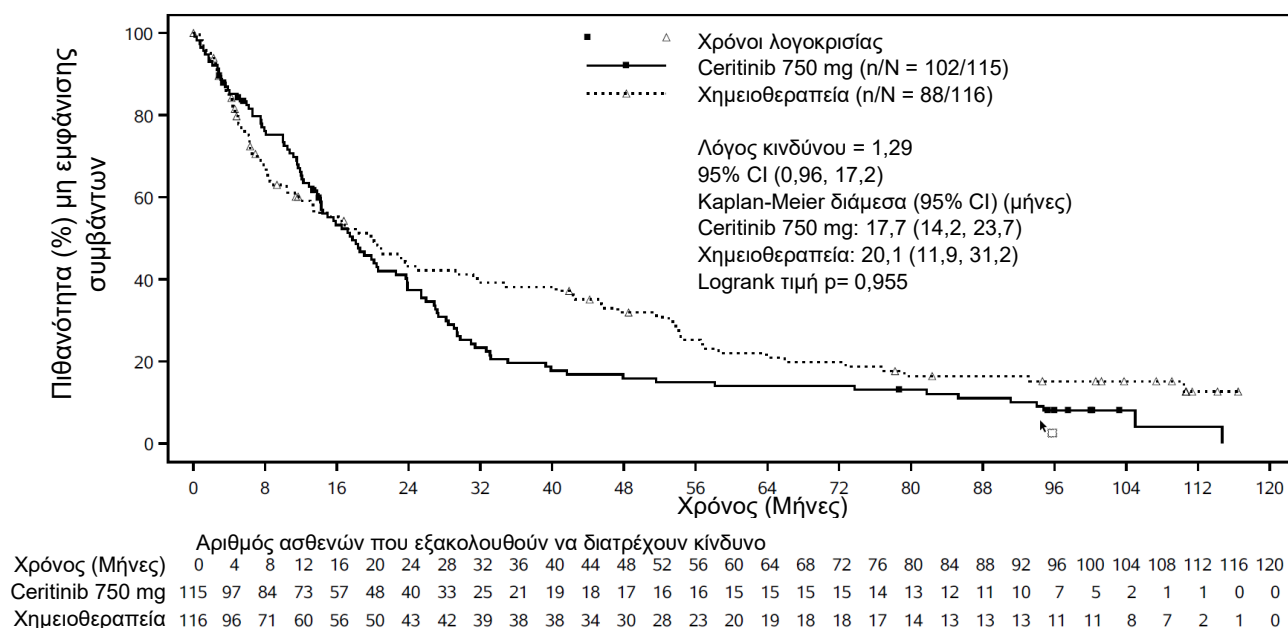
Εικόνα 3 ASCEND-5 (Μελέτη A2303) – Σχεδιάγραμμα Kaplan-Meier για τη συνολική επιβίωση όπως εκτιμήθηκε από την BIRC (πρωτογενής ανάλυση)



Χρόνος (μήνες)	Αριθμός ασθενών που εξακολουθούν να διατρέχουν κίνδυνο												
	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24
Ceritinib 750 mg	115	87	68	40	31	18	12	9	4	3	2	1	0
Χημειοθεραπεία	116	45	26	12	9	6	2	2	2	0	0	0	0

Κατά την τελική ανάλυση της OS, με διάμεση διάρκεια παρακολούθησης 110 μηνών, 102 (88,7%) ασθενείς είχαν πεθάνει στο σκέλος του ceritinib και 88 (75,9%) στο σκέλος της χημειοθεραπείας. Η διάμεση OS ήταν 17,7 μήνες (95% CI: 14,2, 23,7) και 20,1 μήνες (95% CI: 11,9, 31,2) για το σκέλος του ceritinib και το σκέλος της χημειοθεραπείας αντίστοιχα. Δεν υπήρξε σημαντική στατιστική διαφορά στην OS μεταξύ των δύο σκελών θεραπείας (HR 1,29; 95% CI: 0,96, 1,72; $p=0,955$). Υπήρξε υψηλό ποσοστό πρώιμης διασταύρωσης, με 88 (76%) ασθενείς στο σκέλος της χημειοθεραπείας να αλλάζουν σε λήψη ceritinib. Επιπλέον, οι ασθενείς και στα δύο σκέλη έλαβαν αντινεοπλασματικές θεραπείες επόμενης γραμμής, συμπεριλαμβανομένων άλλων αναστολέων ALK. Συνολικά η διασταύρωση και οι θεραπείες επόμενης γραμμής ήταν ένας σημαντικός παράγοντας σύγχυσης που θα μπορούσε να μειώσει οποιαδήποτε πιθανή διαφορά στην OS μεταξύ των σκελών θεραπείας.

Εικόνα 4 ASCEND-5 (Μελέτη A2303) – Σχεδιάγραμμα Kaplan-Meier για τη συνολική επιβίωση ανά σκέλος θεραπείας (τελική ανάλυση OS)



Στη μελέτη A2303, 133 ασθενείς με εγκεφαλικές μεταστάσεις κατά την έναρξη (66 ασθενείς στο σκέλος του ceritinib και 67 ασθενείς στο σκέλος της χημειοθεραπείας) αξιολογήθηκαν για ενδοκρανιακή ανταπόκριση από νευροακτινολόγο της BIRC σύμφωνα με τα τροποποιημένα κριτήρια RECIST 1.1 (δηλ. έως 5 βλάβες στον εγκέφαλο). Η OIRR σε ασθενείς με μετρήσιμη εγκεφαλική νόσο κατά την έναρξη και τουλάχιστον μία εκτίμηση μετά την έναρξη ήταν υψηλότερη στο σκέλος του ceritinib (35,3%, 95% CI: 14,2, 61,7) σε σύγκριση με το σκέλος της χημειοθεραπείας (5,0%, 95% CI: 0,1, 24,9). Η διάμεση PFS σύμφωνα με την BIRC με τη χρήση των κριτηρίων RECIST 1.1 ήταν μεγαλύτερη στον σκέλος του ceritinib σε σύγκριση με το σκέλος χημειοθεραπείας και στις δύο υποομάδες ασθενών με εγκεφαλικές μεταστάσεις και χωρίς εγκεφαλικές μεταστάσεις. Η διάμεση PFS σε ασθενείς με εγκεφαλικές μεταστάσεις ήταν 4,4 μήνες (95% CI: 3,4, 6,2) έναντι 1,5 μήνα (95% CI: 1,3, 1,8) στα σκέλη ceritinib και χημειοθεραπείας αντίστοιχα με HR 0,54 (95% CI: , 0,80). Η διάμεση PFS σε ασθενείς χωρίς εγκεφαλικές μεταστάσεις ήταν 8,3 μήνες (95% CI: 4,1, 14,0) έναντι 2,8 μηνών (95% CI: 1,4, 4,1) στα σκέλη ceritinib και χημειοθεραπείας αντιστοίχως με HR 0,41 (95% CI: 0,24, 0,69).

Μελέτη βελτιστοποίησης της δόσης A2112 (ASCEND-8)

Η αποτελεσματικότητα του ceritinib 450 mg με τροφή αξιολογήθηκε σε μια πολυκεντρική ανοικτή μελέτη βελτιστοποίησης της δοσολογίας A2112 (ASCEND-8). Συνολικά 147 ασθενείς με ALK-θετικό τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό MMKP, οι οποίοι δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία, τυχαιοποιήθηκαν ώστε να λάβουν ceritinib 450 mg μία φορά την ημέρα με τροφή (N=73) ή ceritinib 750 mg μία φορά την ημέρα σε κατάσταση νηστείας (N=74). Ένα βασικό δευτερεύον καταληκτικό σημείο ήταν το ORR σύμφωνα με τα κριτήρια RECIST 1.1, όπως αξιολογήθηκε από το BIRC.

Τα χαρακτηριστικά του πληθυσμού των ασθενών με ALK-θετικό τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό MMKP, οι οποίοι δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία, και στους δύο κλάδους, 450 mg με τροφή (N=73) και 750 mg σε κατάσταση νηστείας (N=74), ήταν: μέση ηλικία 54,3 και 51,3 έτη, ηλικία κάτω των 65 ετών (78,1% και 83,8%), θήλεις (56,2% και 47,3%), Καυκάσιοι (49,3% και 54,1%), Ασιάτες (39,7% και 35,1), μη καπνιστές ή πρώην καπνιστές (90,4% και 95,9%), WHO PS 0 ή 1 (91,7% και 91,9%), ιστολογία αδενοκαρκινώματος (98,6% και 93,2%) και μεταστάσεις στον εγκέφαλο (32,9% και 28,4%) αντίστοιχα.

Τα αποτελέσματα για την αποτελεσματικότητα από την ASCEND-8 συνοψίζονται στον Πίνακα 5 παρακάτω.

Πίνακας 5 ASCEND-8 (Μελέτη A2112) – Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας σε ασθενείς με ALK-θετικό τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό MMKP χωρίς προηγούμενη θεραπεία σύμφωνα με το BIRC

Παράμετρος αποτελεσματικότητας	Ceritinib 450 mg με τροφή (N=73)	Ceritinib 750 mg σε κατάσταση νηστείας (N=74)
Συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης (ORR: CR+PR), n (%) (95% CI) ^a	57 (78,1) (66,9, 86,9)	56 (75,7) (64,3, 84,9)

CI: διάστημα εμπιστοσύνης
 Πλήρης Ανταπόκριση (CR), Μερική Ανταπόκριση (PR) επιβεβαιωμένη μέσω επαναληπτικών αξιολογήσεων, οι οποίες διεξήχθησαν μετά το πέρας 4 εβδομάδων από την πρώτη εκπλήρωση των κριτηρίων ανταπόκρισης
 Το συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης καθορίστηκε με βάση την εκτίμηση του BIRC σύμφωνα με τα κριτήρια RECIST 1.1
^a Ακριβές διωνυμικό διάστημα εμπιστοσύνης 95%

Μελέτες ενός σκέλους X2101 και A2201

Η χρήση του ceritinib στη θεραπεία ασθενών με ALK-θετικό MMKP οι οποίοι είχαν προηγουμένως υποβληθεί σε θεραπεία με έναν αναστολέα της ALK διερευνήθηκε σε δύο διεθνείς, πολυκεντρικές, ανοιχτού σχεδιασμού, φάσης 1/2 μελέτες ενός σκέλους (Μελέτη X2101 και Μελέτη A2201).

Στη Μελέτη X2101 συνολικά 246 ασθενείς με ALK-θετικό MMKP, έλαβαν θεραπεία με ceritinib στη δόση των 750 mg μία φορά την ημέρα σε κατάσταση νηστείας: 163 ασθενείς, οι οποίοι είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία με αναστολέα της ALK και 83 ασθενείς, οι οποίοι δεν είχαν λάβει αναστολέα της ALK. Από τους 163 ασθενείς με ALK-θετικό MMKP που είχαν προηγουμένως υποβληθεί σε θεραπεία με έναν αναστολέα της ALK η διάμεση ηλικία ήταν 52 έτη (εύρος: 24-80 έτη), 86,5% ήταν νεώτεροι των 65 ετών και 54% ήταν γυναίκες. Η πλειονότητα των ασθενών ήταν Καυκάσιοι (66,3%) ή Ασιάτες (28,8%). Το 93,3% είχε αδενοκαρκίνωμα και 96,9% είτε δεν ήταν ποτέ καπνιστές είτε ήταν πρώην καπνιστές. Όλοι οι ασθενείς είχαν λάβει θεραπεία με ένα τουλάχιστον θεραπευτικό σχήμα πριν από την ένταξη στη μελέτη, και το 84,0% με δύο ή περισσότερα σχήματα.

Η Μελέτη A2201 περιελάμβανε 140 ασθενείς, οι οποίοι είχαν προηγουμένως λάβει 1-3 γραμμές κυτταροτοξικής χημειοθεραπείας, η οποία ακολουθήθηκε από θεραπεία με crizotinib, και οι οποίοι είχαν εμφανίσει εξέλιξη της νόσου με το crizotinib. Η διάμεση ηλικία ήταν 51 έτη (εύρος: 29-80 έτη), 87,1% των ασθενών ήταν νεώτεροι των 65 ετών και 50,0% ήταν γυναίκες. Η πλειονότητα των ασθενών ήταν Καυκάσιοι (60,0%) ή Ασιάτες (37,9%). 92,1% των ασθενών είχε αδενοκαρκίνωμα.

Τα κύρια δεδομένα για την αποτελεσματικότητα και για τις δύο μελέτες συνοψίζονται στον Πίνακα 6. Τα τελικά δεδομένα για την συνολική επιβίωση (OS) παρουσιάζονται για τη μελέτη A2201. Για τη μελέτη X2101 τα δεδομένα για τη συνολική επιβίωση (OS) δεν ήταν ώριμα κατά το χρόνο ανάλυσης.

Πίνακας 6 ALK-θετικός προχωρημένος MMKP - επισκόπηση των αποτελεσμάτων για την αποτελεσματικότητα από τις μελέτες X2101 και A2201

	Μελέτη X2101 ceritinib 750 mg N=163	Μελέτη X2101 ceritinib 750 mg N=140
Διάρκεια παρακολούθησης Διάμεση τιμή (μήνες) (ελάχιστο - μέγιστο)	10,2 (0,1 – 24,1)	14,1 (0,1 – 35,5)
Ποσοστό συνολικής ανταπόκρισης		
Ερευνήτης (95% CI)	56,4% (48,5, 64,2)	40,7% (32,5, 49,3)
BIRC(95% CI)	46,0% (38,2, 54,0)	35,7% (27,8, 44,2)
Διάρκεια ανταπόκρισης*		
Ερευνήτης (μήνες, 95% CI)	8,3 (6,8, 9,7)	10,6 (7,4, 14,7)
BIRC (μήνες, 95% CI)	8,8 (6,0, 13,1)	12,9 (9,3, 18,4)
Επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου		
Ερευνήτης (μήνες, 95% CI)	6,9 (5,6, 8,7)	5,8 (5,4, 7,6)
BIRC (μήνες, 95% CI)	7,0 (5,7, 8,7)	7,4 (5,6, 10,9)
Συνολική επιβίωση(μήνες, 95% CI)	16,7 (14,8, NE)	15,6 (13,6, 24,2)
NE = δεν εκτιμάται		
Μελέτη X2101: Ανταποκρίσεις που εκτιμήθηκαν χρησιμοποιώντας τα κριτήρια RECIST, έκδοση 1,0		
Μελέτη A2201: Ανταποκρίσεις που εκτιμήθηκαν χρησιμοποιώντας τα κριτήρια RECIST, έκδοση 1,1*		
*Περιλαμβάνει μόνο ασθενείς με επιβεβαιωμένα CR, PR		

Στις Μελέτες X2101 και A2201, εγκεφαλικές μεταστάσεις παρατηρήθηκαν στο 60,1%, και 71,4% των ασθενών, αντίστοιχα. Οι αξιολογήσεις για ORR, DOR και PFS (από την BIRC) για ασθενείς με εγκεφαλικές μεταστάσεις κατά την έναρξη συμφωνήσαν με αυτές που αναφέρθηκαν για το συνολικό πληθυσμό σε αυτές τις μελέτες.

Μη αδενοκαρκινωματική ιστολογία

Διατίθενται περιορισμένες πληροφορίες για τους ασθενείς με ALK-θετικό MMKP με ιστολογική εικόνα μη-αδενοκαρκινώματος.

Ηλικιωμένοι

Περιορισμένα δεδομένα για την αποτελεσματικότητα είναι διαθέσιμα για ηλικιωμένους ασθενείς. Δεν είναι διαθέσιμα δεδομένα για την αποτελεσματικότητα για ασθενείς ηλικίας άνω των 85 ετών.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το ceritinib σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού σε καρκίνωμα των πνευμόνων (μικροκυτταρικό και μη μικροκυτταρικό καρκίνωμα) (βλ. παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Τα μέγιστα επίπεδα του ceritinib στο πλάσμα (C_{max}) επιτυγχάνονται περίπου σε 4 έως 6 ώρες μετά από την εφάπαξ από του στόματος χορήγηση στους ασθενείς. Η από του στόματος απορρόφηση υπολογίστηκε ότι είναι $\geq 25\%$ με βάση τα ποσοστά μεταβολιτών στα κόπρανα. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα του ceritinib δεν έχει προσδιοριστεί.

Η συστηματική έκθεση του ceritinib αυξήθηκε όταν χορηγείται μαζί με τροφή. Οι τιμές της AUC_{inf} του ceritinib ήταν περίπου 58% και 73% υψηλότερες (C_{max} περίπου 43% και 41% υψηλότερη) σε υγιή άτομα όταν μία εφάπαξ δόση 500 mg ceritinib χορηγήθηκε με γεύμα χαμηλής περιεκτικότητας σε λίπος (που περιείχε περίπου 330 θερμίδες και 9 γραμμάρια λίπους) και με γεύμα υψηλής περιεκτικότητας σε λίπος, (που περιείχε περίπου 1.000 θερμίδες και 58 γραμμάρια λίπους) αντίστοιχα σε σύγκριση με την κατάσταση νηστείας.

Σε μία μελέτη βελτιστοποίησης της δοσολογίας την A2112 (ASCEND-8) σε ασθενείς η οποία συνέκρινε ceritinib 450 mg ή 600 mg την ημέρα με τροφή (περίπου 100 έως 500 θερμίδες και 1,5 έως 15 γραμμάρια λίπους) με 750 mg την ημέρα σε κατάσταση νηστείας (δόση και διατροφική κατάσταση όπως εγκρίθηκαν αρχικά), δεν υπήρχε κλινικά ουσιαστική διαφορά στη συστηματική έκθεση σταθερής κατάστασης του ceritinib για τον κλάδο των 450 mg με τροφή ($N=36$) σε σύγκριση με τον κλάδο των 750 mg σε κατάσταση νηστείας ($N=31$), με μικρές μόνο αυξήσεις κατά τη σταθερή κατάσταση AUC (90% CI) κατά 4% (-13%, 24%) και C_{max} (90% CI) κατά 3% (-14%, 22%). Σε αντίθεση, η AUC σταθερής κατάστασης (90% CI) και C_{max} (90% CI) για τον κλάδο των 600 mg με τροφή ($N=30$) αυξήθηκε κατά 24% (3%, 49%) και 25% (4%, 49%), αντίστοιχα, σε σύγκριση με τον κλάδο των 750 mg σε κατάσταση νηστείας. Η μέγιστη συνιστώμενη δόση του ceritinib είναι 450 mg λαμβανόμενα από του στόματος μία φορά την ημέρα με τροφή (βλ. παράγραφο 4.2).

Μετά από εφάπαξ από του στόματος χορήγηση του ceritinib σε ασθενείς, η έκθεση του πλάσματος στο ceritinib, όπως αποτυπώνεται στην C_{max} και την AUC_{last} , αυξήθηκε σε αναλογία με τη δόση σε εύρος δόσεων από 50 έως 750 mg σε κατάσταση νηστείας. Σε αντίθεση με τα δεδομένα για την εφάπαξ δόση, η συγκέντρωση προ της δόσης (C_{min}) μετά από επαναλαμβανόμενη ημερήσια δοσολογία φάνηκε να αυξάνεται με τρόπο μεγαλύτερο από ότι ανάλογα με τη δόση.

Κατανομή

Η δέσμευση του ceritinib σε πρωτεΐνες του ανθρώπινου πλάσματος *in vitro* είναι περίπου 97% με τρόπο ανεξάρτητο από τη συγκέντρωση, από τα 50 ng/ml έως τα 10.000 ng/ml. Το ceritinib διαθέτει επίσης ελαφρώς κατά προτίμηση κατανομή στα ερυθρά αιμοσφαίρια, σε σχέση με το πλάσμα, με μέση *in vitro* αναλογία αίμα/πλάσμα της τάξης του 1,35. *In vitro* μελέτες προτείνουν ότι το ceritinib είναι υπόστρωμα για την γλυκοπρωτεΐνη-P (Pgp), αλλά όχι για την πρωτεΐνη αντοχής του καρκίνου του μαστού (BCRP) ή για την πρωτεΐνη-2 πολλαπλής αντοχής (MRP2). Η *in vitro* προκύπτουσα παθητική διαπερατότητα του ceritinib προσδιορίστηκε ότι είναι χαμηλή.

Στους αρουραίους, το ceritinib διαπερνά τον ακέραιο αιματοεγκεφαλικό φραγμό με λόγο έκθεσης εγκεφάλου/αίματος (AUC_{inf}) της τάξεως περίπου του 15%. Δεν υπάρχουν δεδομένα που να σχετίζονται με το λόγο έκθεσης εγκεφάλου/αίματος στους ανθρώπους.

Βιομετασχηματισμός

In vitro μελέτες κατέδειξαν ότι το CYP3A ήταν το κύριο ένζυμο που εμπλέκεται στην μεταβολική κάθαρση του ceritinib.

Μετά από την εφάπαξ από του στόματος χορήγηση ραδιοεργού ceritinib σε δόση 750 mg σε κατάσταση νηστείας, το ceritinib ήταν το κύριο κυκλοφορούν συστατικό στο ανθρώπινο πλάσμα. Διαπιστώθηκε ότι συνολικά κυκλοφορούν στο πλάσμα 11 μεταβολίτες σε χαμηλά επίπεδα με μέση συνεισφορά στην ραδιοενεργή AUC της τάξης του $\leq 2,3\%$ για κάθε μεταβολίτη. Τα κύρια μονοπάτια

βιομετασχηματισμού που εντοπίστηκαν σε υγιή άτομα περιέλαβαν μονοοξυγόνωση, Ο-απαλκυλίωση και Ν-φορμυλίωση. Τα δευτερεύοντα μονοπάτια βιομετασχηματισμού που αφορούν στα κύρια προϊόντα του βιομετασχηματισμού περιελάμβαναν τη γλυκουρονιδίωση και την αφυδρογόνωση. Επίσης παρατηρήθηκε προσθήκη μίας θειολο-ομάδας στο Ο-απαλκυλιωμένο ceritinib.

Αποβολή

Μετά από εφάπαξ από του στόματος δόσεις ceritinib σε κατάσταση νηστείας, ο εμφανής γεωμετρικός μέσος φαινόμενος χρόνος ημίσειας ζωής ($T_{1/2}$) του ceritinib κυμαινόταν από 31 έως 41 ώρες στους ασθενείς σε εύρος δόσεων 400 έως 750 mg. Η ημερήσια από του στόματος χορήγηση δόσεων ceritinib οδηγεί σε επίτευξη σταθερής κατάστασης σε περίπου 15 ημέρες και στη συνέχεια παραμένει σταθερή, με γεωμετρικό μέσο λόγο συσσώρευσης της τάξης του 6,2 μετά από 3 εβδομάδες ημερήσιας δοσολογίας. Η γεωμετρική μέση φαινόμενη κάθαρση (CL/F) του ceritinib ήταν μικρότερη σε σταθερή κατάσταση (33,2 λίτρα/ώρα) μετά από ημερήσια χορήγηση δόσης των 750 mg σε σχέση με την εφάπαξ δόση των 750 mg από του στόματος (88,5 λίτρα/ώρα), γεγονός που υποδεικνύει ότι το ceritinib εμφανίζει μη-γραμμική φαρμακοκινητική με την πάροδο του χρόνου.

Η κύρια οδός αποβολής του ceritinib και των μεταβολιτών του είναι με τα κόπρανα. Η ανάκτηση του αμετάβλητου ceritinib από τα κόπρανα αντιστοιχεί στο 68% μίας από του στόματος δόσης. Μόνο 1,3% της χορηγούμενης από του στόματος δόσης ανακτάται στα ούρα.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηπατική δυσλειτουργία

Η επίδραση της ηπατικής δυσλειτουργίας στη φαρμακοκινητική εφάπαξ δόσης ceritinib (750 mg σε κατάσταση νηστείας) αξιολογήθηκε σε άτομα με ήπια (κατηγορία Child-Pugh A, N=8), μέτρια (κατηγορία Child-Pugh class B, N=7), ή σοβαρή (κατηγορία Child-Pugh C, N=7) ηπατική δυσλειτουργία και σε 8 υγιή άτομα με φυσιολογική ηπατική λειτουργία. Η γεωμετρική μέση AUC_{inf} (unbound AUC_{inf}) του ceritinib αυξήθηκε κατά 18% (35%) και 2% (22%) σε άτομα με ήπια και μέτρια ηπατική δυσλειτουργία αντίστοιχα σε σύγκριση με τα άτομα που είχαν φυσιολογική ηπατική λειτουργία.

Η γεωμετρική μέση AUC_{inf} (unbound AUC_{inf}) του ceritinib αυξήθηκε κατά 66% (108%) σε άτομα με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία σε σύγκριση με τα άτομα που είχαν φυσιολογική ηπατική λειτουργία (βλ. παράγραφο 4.2). Δεν έχει διεξαχθεί ειδική μελέτη φαρμακοκινητικής υπό σταθερή κατάσταση σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία.

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν έχει διεξαχθεί ειδική μελέτη φαρμακοκινητικής σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία. Με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα, η αποβολή του ceritinib μέσω των νεφρών είναι αμελητέα (1,3% της εφάπαξ από του στόματος χορηγούμενης δόσης).

Βάσει μίας φαρμακοκινητικής ανάλυσης πληθυσμού 345 ασθενών με ήπια νεφρική δυσλειτουργία (CL_{Cr} 60 έως <90 ml/min), 82 ασθενών με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (CL_{Cr} 30 to <60 ml/min) και 546 ασθενών με φυσιολογική νεφρική λειτουργία (≥ 90 ml/min), οι εκθέσεις στο ceritinib ήταν παρόμοιες σε ασθενείς με ήπια και μέτρια νεφρική δυσλειτουργία και σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία, υποδεικνύοντας ότι δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία. Ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (CL_{Cr} <30 ml/min) δεν συμπεριλήφθησαν στις κλινικές μελέτες του ceritinib (βλ. παράγραφο 4.2).

Επιδράσεις της ηλικίας, του φύλου και της φυλής

Οι φαρμακοκινητικές αναλύσεις πληθυσμού έδειξαν ότι η ηλικία, το φύλο και η φυλή δεν είχαν κλινικά σημαντική επίδραση στην έκθεση στο ceritinib.

Καρδιακή ηλεκτροφυσιολογία

Η πιθανότητα παράτασης του διαστήματος QT με το ceritinib εκτιμήθηκε σε επτά κλινικές μελέτες με το ceritinib. Συνελέγησαν διαδοχικά ΗΚΓ μετά από εφάπαξ δόση και σε σταθερή κατάσταση για να

αξιολογηθεί η επίδραση του ceritinib στο διάστημα QT σε 925 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ceritinib 750 mg μία φορά την ημέρα σε κατάσταση νηστείας. Μία ανάλυση κατηγορικής απόκλισης των δεδομένων του ΗΚΓ έδειξε νέο QTc >500 msec σε 12 ασθενείς (1,3%). Υπήρξαν 58 ασθενείς (6,3%) με αύξηση του QTc από την αρχική εκτίμηση >60 msec. Μία κεντρική ανάλυση τάσης των δεδομένων του QTc σε μέση συγκέντρωση σταθερής κατάστασης από τη Μελέτη A2301 το άνω όριο του αμφίπλευρου 90% CI για το QTc ήταν 15,3 msec αύξηση από την αρχική τιμή για το ceritinib στη δόση των 750 mg σε κατάσταση νηστείας. Μία φαρμακοκινητική ανάλυση έδειξε ότι το ceritinib προκαλεί εξαρτώμενη από τη συγκέντρωση αύξηση του QTc (βλ. παράγραφο 4.4).

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Οι φαρμακολογικές μελέτες ασφάλειας υποδεικνύουν ότι το ceritinib είναι απίθανο να επηρεάσει τις ζωτικές λειτουργίες του αναπνευστικού και του κεντρικού νευρικού συστήματος. *In vitro* δεδομένα δείχνουν ότι η IC₅₀ για την ανασταλτική δράση του ceritinib στον δίαυλο καλίου hERG ήταν 0,4 micromolar. Μία *in vivo* μελέτη τηλεμετρίας σε πιθήκους έδειξε ήπια παράταση του QT σε 1 από τα 4 ζώα μετά από τη λήψη της υψηλότερης δόσης του ceritinib. Μελέτες ΗΚΓ σε πιθήκους μετά από 4 ή 13 εβδομάδες χορήγησης δόσεων ceritinib δεν έδειξαν παράταση του QT ή παθολογικά ΗΚΓ.

Το τεστ μικροπυρήνων (micronucleus test) σε κύτταρα TK6 ήταν θετικό. Δεν παρατηρήθηκαν σημεία πρόκλησης μεταλλάξεων ή διάσπασης των γονιδίων (κλαστογονικότητας) σε άλλες *in vitro* και *in vivo* μελέτες γενοτοξικότητας με το ceritinib. Επομένως, δεν αναμένεται γενοτοξικός κίνδυνος στους ανθρώπους.

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες καρκινογένεσης με το ceritinib.

Μελέτες αναπαραγωγικής τοξικολογίας (δηλαδή μελέτες ανάπτυξης εμβρύου) σε αρουραίους και κουνίλους σε κατάσταση εγκυμοσύνης δεν έδειξαν εμβρυοτοξικότητα ή τερατογόνο δράση μετά από τη χορήγηση δόσεων του ceritinib κατά την οργανογένεση. Ωστόσο, η έκθεση του μητρικού πλάσματος ήταν μικρότερη από αυτή που παρατηρείται στη συνιστώμενη για τον άνθρωπο δόση. Δεν έχουν πραγματοποιηθεί επίσημες μη-κλινικές μελέτες για τις πιθανές επιπτώσεις του ceritinib στη γονιμότητα.

Η κύρια τοξικότητα που σχετίζεται με τη χορήγηση ceritinib σε αρουραίους και πιθήκους ήταν η φλεγμονή των εξωηπατικών χοληφόρων πόρων συνοδευόμενη από αυξημένο αριθμό ουδετερόφιλων στο περιφερικό αίμα. Η φλεγμονή από μικτό κυτταρικό πληθυσμό/ουδετερόφιλα των εξωηπατικών πόρων επεκτεινόταν στο πάγκρεας και/ή το δωδεκαδάκτυλο σε υψηλότερες δόσεις. Παρατηρήθηκε γαστρεντερική τοξικότητα και στα δύο είδη, η οποία χαρακτηριζόταν από απώλεια βάρους, μειωμένη κατανάλωση τροφής, έμετο (πίθηκοι), διάρροια και, σε υψηλές δόσεις, από ιστοπαθολογικές αλλοιώσεις συμπεριλαμβανομένων των διαβρώσεων, της φλεγμονής του βλεννογόνου και των αφρωδών μακροφάγων στις κρύπτες του δωδεκαδακτύλου και στον υποβλεννογόνο. Το ήπαρ επίσης επηρεάστηκε και στα δύο είδη, σε εκθέσεις που προσεγγίζουν τις κλινικές εκθέσεις στη συνιστώμενη για τον άνθρωπο δόση και περιελάμβανε ελάχιστες αυξήσεις στις ηπατικές τρανσαμινάσες σε λίγα ζώα και κενотоπίωση του επιθηλίου των ενδοηπατικών χοληφόρων πόρων. Παρατηρήθηκαν κυψελιδικά αφρώδη μακροφάγα (επιβεβαιωμένη φωσφολιπίδωση) στους πνεύμονες αρουραίων, αλλά όχι σε πιθήκους, ενώ οι λεμφαδένες των αρουραίων και των πιθήκων εμφάνιζαν συσσώρευση μακροφάγων. Οι επιδράσεις στα όργανα-στόχους έδειξαν μερική έως πλήρη ανάκαμψη.

Επιδράσεις στο θυρεοειδή παρατηρήθηκαν τόσο στον αρουραίο (μέτριες αυξήσεις της ορμόνης διέγερσης του θυρεοειδούς και της τριωδοθυρονίνης/θυροξίνης T3/T4 συγκεντρώσεις χωρίς μικροσκοπική συσχέτιση) όσο και στον πίθηκο (εξάντληση του κολλοειδούς στα αρσενικά σε μελέτη 4 εβδομάδων, και ενός πιθήκου σε υψηλή δόση με διάχυτη υπερπλασία στα θυλακίδια κύτταρα και αυξημένη ορμόνη διέγερσης θυρεοειδούς σε μελέτη 13 εβδομάδων). Καθώς αυτές οι προκλινικές επιδράσεις ήταν ήπιες μεταβλητές και αντιφατικές, η σχέση μεταξύ ceritinib και αλλαγών του θυρεοειδούς αδένος στα ζώα είναι ασαφής.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Περιεχόμενο καψακίου:

Κυτταρίνη μικροκρυσταλλική
Υδροξυπροπυλοκυτταρίνη, χαμηλής υποκατάστασης
Μονονάτριο γλυκολικό άμυλο (τύπου Α)
Στεατικό μαγνήσιο
Κολλοειδές άνυδρο πυρίτιο

Περίβλημα του καψακίου:

Ζελατίνη
Ινδιογοτίνη (E132)
Διοξειδίο τιτανίου (E171)

Μελάνι εκτύπωσης

Κομμέα λάκκας (λευκασμένα, αποκηρωμένα) στιλβωμένα 45%
Μέλαν οξείδιο σιδήρου (E172)
Προπυλενογλυκόλη
Υδροξείδιο αμμωνίας 28%

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

PVC/ PCTFE (πολυβινυλοχλωρίδιο/πολυχλωροτριφθοροαιθυλένιο) – Κυψέλες αλουμινίου, οι οποίες περιέχουν 10 σκληρά καψάκια.

Συσκευασίες, οι οποίες περιέχουν 40, 90 ή 150 (3 συσκευασίες των 50) σκληρά καψάκια.

PVC/PE/PVDC (πολυβινυλοχλωρίδιο/πολυαιθυλένιο/πολυβινυλιδένιο χλωριούχο) – Κυψέλες αλουμινίου, οι οποίες περιέχουν 10 σκληρά καψάκια.

Συσκευασίες, οι οποίες περιέχουν 90 ή 150 (3 συσκευασίες των 50) σκληρά καψάκια.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΙ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 06 Μαΐου 2015
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 16 Φεβρουαρίου 2022

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Zykadia 150 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 150 mg ceritinib.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (δισκίο).

Ανοιχτό μπλε, στρογγυλό, αμφίκυρτο επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο, με λοξότμητες άκρες, χωρίς εγκοπή, χαραγμένο με "NVR" στη μία πλευρά και "ZY1" στην άλλη πλευρά. Κατά προσέγγιση διάμετρος: 9,1 mm.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Zykadia ως μονοθεραπεία ενδείκνυται για τη θεραπεία πρώτης γραμμής ενηλίκων ασθενών με θετικό σε κινάση του αναπλαστικού λεμφώματος (ALK), προχωρημένο μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (ΜΜΚΠ).

Το Zykadia ως μονοθεραπεία ενδείκνυται για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών με προηγούμενα θεραπευμένο, θετικό σε κινάση του αναπλαστικού λεμφώματος (ALK), προχωρημένο, μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (ΜΜΚΠ) οι οποίοι έχουν προηγουμένως λάβει θεραπεία με crizotinib.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία με ceritinib θα πρέπει να ξεκινά και να επιβλέπεται από ιατρό έμπειρο στη χρήση αντικαρκινικών φαρμακευτικών προϊόντων.

Έλεγχος ALK

Απαιτείται επικυρωμένη δοκιμασία ALK ακριβείας για την επιλογή των ALK-θετικών ασθενών με ΜΜΚΠ (βλ. παράγραφο 5.1).

Η ALK-θετική κατάσταση ΜΜΚΠ θα πρέπει να θεμελιώνεται πριν από την έναρξη της θεραπείας με ceritinib. Η εκτίμηση του ALK-θετικού ΜΜΚΠ θα πρέπει να πραγματοποιείται από εργαστήρια, τα οποία έχουν επιδείξει επάρκεια στη χρήση της συγκεκριμένης τεχνολογίας.

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση του ceritinib είναι 450 mg λαμβανόμενα από του στόματος άπαξ ημερησίως με τροφή την ίδια ώρα κάθε ημέρα.

Η μέγιστη συνιστώμενη δόση με τροφή είναι 450 mg λαμβανόμενα από του στόματος άπαξ ημερησίως. Η θεραπεία θα πρέπει να συνεχίζεται για όσο διάστημα παρατηρείται κλινικό όφελος.

Σε περίπτωση παράλειψης μίας δόσης, ο ασθενής θα πρέπει να πάρει τη δόση που παραλήφθηκε εκτός αν η επόμενη δόση πρέπει να ληφθεί εντός 12 ωρών.

Εάν παρουσιαστεί εμετός κατά τη διάρκεια της θεραπείας, ο ασθενής δεν πρέπει να λάβει πρόσθετη δόση, αλλά πρέπει να συνεχίσει με την επόμενη προγραμματισμένη δόση.

Το ceritinib θα πρέπει να διακόπτεται σε ασθενείς που δεν μπορούν να ανεχθούν δόση 150 mg ημερησίως λαμβανόμενη με τροφή.

Προσαρμογή της δόσης λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών

Ενδέχεται να απαιτείται προσωρινή διακοπή της δόσης ή/και μείωση της δόσης του ceritinib βάσει της ασφάλειας και ανεκτικότητας του ατόμου. Σε περίπτωση που απαιτείται μείωση της δόσης λόγω ανεπιθύμητης ενέργειας η οποία δεν περιλαμβάνεται στον Πίνακα 1, τότε η μείωση αυτή θα πρέπει να επιτυγχάνεται με σταδιακή μείωση της τάξεως των 150 mg ημερησίως. Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο πρώιμου εντοπισμού και αντιμετώπισης των ανεπιθύμητων ενεργειών με τα συνήθη υποστηρικτικά μέτρα περίθαλψης.

Σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ceritinib 450 mg με τροφή, 24,1% των ασθενών παρουσίασαν μια ανεπιθύμητη ενέργεια η οποία απαιτήσε μία τουλάχιστον μείωση της δόσης και το 55,6% των ασθενών παρουσίασαν μια ανεπιθύμητη ενέργεια η οποία απαιτήσε τουλάχιστον μία διακοπή της δόσης. Ο διάμεσος χρόνος έως την πρώτη μείωση της δόσης ήταν 9,7 εβδομάδες.

Ο Πίνακας 1 συνοψίζει τις συστάσεις για την προσωρινή διακοπή, μείωση ή οριστική διακοπή της δόσης του ceritinib για την αντιμετώπιση επιλεγμένων ανεπιθύμητων αντιδράσεων φαρμάκου (ADR).

Πίνακας 1 Προσαρμογή της δόσης και συστάσεις αντιμετώπισης των ανεπιθύμητων ενεργειών φαρμάκου (ADR) για το ceritinib

Κριτήρια	Δόση του ceritinib
Σοβαρή ή μη ανεκτή ναυτία, έμετος ή διάρροια παρά την χρήση βέλτιστης αντιεμετικής ή αντιδιαρροϊκής θεραπείας	Αναστολή της χορήγησης του ceritinib μέχρι να σημειωθεί βελτίωση, στη συνέχεια επανέναρξη του ceritinib με μειωμένη κατά 150 mg δόση
Αύξηση της αλανινικής αμινοτρανσφεράσης (ALT) ή της ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης (AST) >5 φορές επί το ανώτατο φυσιολογικό όριο (ULN) με ταυτόχρονη ολική χολερυθρίνη ≤2 φορές επί το ULN	Αναστολή της χορήγησης του ceritinib μέχρι να σημειωθεί ανάκαμψη στις αρχικές τιμές ALT/AST ή σε ≤3 φορές το ULN, στη συνέχεια επανέναρξη με μειωμένη κατά 150 mg δόση.
Αύξηση της ALT ή AST >3 φορές το ULN με ταυτόχρονη αύξηση ολικής χολερυθρίνης >2 φορές το ULN (επί απουσίας χολόστασης ή αιμόλυσης)	Οριστική διακοπή του ceritinib.
Οποιοδήποτε βαθμού σχετιζόμενη με τη θεραπεία διάμεση πνευμονοπάθεια/πνευμονίτιδα.	Οριστική διακοπή του ceritinib.
Διορθωμένο QT για την καρδιακή συχνότητα (QTc) >500 msec σε τουλάχιστον 2 διακριτά ηλεκτροκαρδιογραφήματα (ΗΚΓ)	Αναστολή της χορήγησης του ceritinib μέχρι να σημειωθεί ανάκαμψη στις αρχικές τιμές ή σε QTc ≤480 msec, έλεγχος και αν απαιτείται διόρθωση των ηλεκτρολυτών, στη συνέχεια επανέναρξη με μειωμένη κατά 150 mg δόση.
Μεταβολή του QTc >500 msec ή μεταβολή >60 msec από την αρχική εκτίμηση και ριποειδής ταχυκαρδία (torsade de pointes) ή πολυμορφική κοιλιακή ταχυκαρδία ή σημεία/συμπτώματα σοβαρής αρρυθμίας	Οριστική διακοπή του ceritinib.

Βραδυκαρδία ^a (συμπτωματική, ενδέχεται να είναι σοβαρή και ιατρικά σημαντική, ενδείκνυται ιατρική παρέμβαση)	Αναστολή του ceritinib μέχρι να σημειωθεί ανάκαμψη σε ασυμπτωματική (≤ 1ου βαθμού) βραδυκαρδία ή σε καρδιακή συχνότητα 60 παλμών ανά λεπτό (bpm) ή περισσότερο. Αξιολόγηση των συγχωρηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων που είναι γνωστό ότι προκαλούν βραδυκαρδία, καθώς και αντιυπερτασικών φαρμακευτικών προϊόντων. Εάν εντοπιστεί και διακοπεί το συγχωρηγούμενο φαρμακευτικό προϊόν που συμβάλλει στη βραδυκαρδία, ή γίνει προσαρμογή της δόσης του, επανέναρξη του ceritinib στην προηγούμενη δόση κατά την ανάκαμψη σε ασυμπτωματική βραδυκαρδία ή σε καρδιακή συχνότητα 60 bpm ή άνω. Εάν δεν εντοπιστεί συγχωρηγούμενο φαρμακευτικό προϊόν που συμβάλλει στη βραδυκαρδία, ή εάν τα συγχωρηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα που συμβάλλουν στη βραδυκαρδία δεν διακοπούν ή δεν τροποποιηθεί η δόση, επανέναρξη του ceritinib με δόση μειωμένη κατά 150 mg κατά την ανάκαμψη σε ασυμπτωματική βραδυκαρδία ή σε καρδιακή συχνότητα 60 bpm ή άνω.
Βραδυκαρδία ^a (απειλητικές για τη ζωή συνέπειες, ενδείκνυται η επείγουσα παρέμβαση)	Οριστική διακοπή του ceritinib εάν δεν εντοπίζεται συγχωρηγούμενο φαρμακευτικό προϊόν που συμβάλλει στη βραδυκαρδία. Εάν εντοπιστεί και διακοπεί το συγχωρηγούμενο φαρμακευτικό προϊόν που συμβάλλει στη βραδυκαρδία, ή γίνει προσαρμογή της δόσης του, επανέναρξη του ceritinib με δόση μειωμένη κατά 150 mg κατά την ανάκαμψη σε ασυμπτωματική βραδυκαρδία ή σε καρδιακή συχνότητα 60 bpm ή άνω, με συχνή παρακολούθηση.^b
Εμμένουσα υπεργλυκαιμία πάνω από 250 mg/dl παρά τη βέλτιστη αντιυπεργλυκαιμική θεραπεία	Αναστολή του ceritinib μέχρι να επιτευχθεί επαρκής έλεγχος της υπεργλυκαιμίας, στη συνέχεια επανέναρξη του ceritinib με δόση μειωμένη κατά 150 mg. Εάν δεν μπορεί να επιτευχθεί επαρκής έλεγχος της γλυκόζης με βέλτιστη ιατρική αντιμετώπιση, διακόψτε οριστικά το ceritinib.
Αύξηση λιπάσης ή αμυλάσης βαθμού ≥ 3	Αναστολή του ceritinib μέχρι η λιπάση ή η αμυλάση επιστρέψει σε βαθμό ≤ 1 , στη συνέχεια επανέναρξη με δόση μειωμένη κατά 150 mg.
^a Καρδιακή συχνότητα κάτω από 60 χτύπους ανά λεπτό (bpm)	
^b Οριστική διακοπή σε περίπτωση επανεμφάνισης.	

Ισχυροί αναστολείς του CYP3A

Η ταυτόχρονη χρήση ισχυρών αναστολέων του CYP3A θα πρέπει να αποφεύγεται (βλ. παράγραφο 4.5). Αν η ταυτόχρονη χρήση ισχυρών αναστολέων του CYP3A είναι αναπόφευκτη, η δόση του ceritinib θα πρέπει να μειώνεται κατά το ένα τρίτο περίπου (η δόση δεν είναι κλινικά επαληθευμένη) προσεγγίζοντας το πλησιέστερο πολλαπλάσιο της περιεκτικότητας των 150 mg. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για ασφάλεια.

Αν είναι απαραίτητη η μακροχρόνια ταυτόχρονη χορήγηση ενός ισχυρού αναστολέα του CYP3A και ο ασθενής ανέχεται καλά τη μειωμένη δόση, η δόση μπορεί να αυξηθεί ξανά με προσεκτική παρακολούθηση ώστε να αποφευχθεί πιθανή υποθεραπεία.

Μετά τη διακοπή ενός ισχυρού αναστολέα του CYP3A, επιστρέψτε στη δόση που λαμβάνονταν πριν την έναρξη της χορήγησης του ισχυρού αναστολέα CYP3A.

Υποσπρώματα CYP3A

Όταν το ceritinib συγχωρηγείται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα, θα πρέπει να συμβουλευέστε την Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος (ΠΧΠ) του άλλου προϊόντος για συστάσεις σχετικά με τη συγχωρήγηση με αναστολείς του CYP3A4.

Η συγχωρήγηση του ceritinib με υποσπρώματα που μεταβολίζονται κυρίως από το CYP3A ή υποσπρώματα του CYP3A τα οποία είναι γνωστό ότι έχουν στενούς θεραπευτικούς δείκτες (π.χ. αλφουζοσίνη, αμιωδαρόνη, σισαπρίδη, κυκλοσπορίνη, διυδροεργοταμίνη, εργοταμίνη, φεντανύλη, πιμοζίδη, κετιαπίνη, κινιδίνη, λοβαστατίνη, σιμβαστατίνη, σιλντεναφίλη, μιδαζολάμη, τριαζολάμη, τακρόλιμους, αλφεντανίλη και σιρόλιμους) θα πρέπει να αποφεύγεται και αν είναι δυνατόν να χρησιμοποιούνται εναλλακτικά φαρμακευτικά προϊόντα που είναι λιγότερο ευαίσθητα στην αναστολή του CYP3A4. Αν δεν μπορεί να αποφευχθεί η χρήση τους, θα πρέπει να εξετάζεται η μείωση της δόσης των συγχωρηγούμενων φαρμάκων που είναι υποσπρώματα του CYP3A και έχουν στενούς θεραπευτικούς δείκτες.

Ειδικοί πληθυσμοί

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν έχει διεξαχθεί ειδική μελέτη φαρμακοκινητικής σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία. Ωστόσο, με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα, η απομάκρυνση του ceritinib μέσω των νεφρών είναι αμελητέα. Επομένως, δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια προς μέτρια νεφρική δυσλειτουργία. Θα πρέπει να δίνεται προσοχή στους ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία καθώς δεν υπάρχει εμπειρία με το ceritinib στον συγκεκριμένο πληθυσμό (βλ. παράγραφο 5.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα, το ceritinib απομακρύνεται κυρίως μέσω του ήπατος. Πρέπει να δίδεται ιδιαίτερη προσοχή κατά τη θεραπεία ασθενών με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία και η δόση θα πρέπει να μειώνεται κατά περίπου το ένα τρίτο, στρογγυλοποιημένη στο πλησιέστερο πολλαπλάσιο των 150 mg που είναι η περιεκτικότητα της φαρμακοτεχνικής μορφής. (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2). Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια ηπατική ανεπάρκεια.

Ηλικιωμένοι (≥65 ετών)

Τα περιορισμένα δεδομένα ασφάλειας και αποτελεσματικότητας του ceritinib σε ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω δεν προτείνουν ότι απαιτείται προσαρμογή της δόσης στους ηλικιωμένους ασθενείς (βλ. παράγραφο 5.2). Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για ασθενείς ηλικίας άνω των 85 ετών.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του ceritinib σε παιδιά και εφήβους ηλικίας 0 έως 18 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης

Το ceritinib προορίζεται για χρήση από το στόμα. Τα δισκία θα πρέπει να λαμβάνονται από το στόμα μία φορά την ημέρα με τροφή, την ίδια ώρα κάθε μέρα. Είναι σημαντικό να λαμβάνετε το ceritinib με τροφή ώστε να επιτυγχάνεται η κατάλληλη έκθεση. Η τροφή μπορεί να ποικίλει από ένα ελαφρύ έως ένα πλήρες γεύμα (βλ. παράγραφο 5.2) Τα δισκία πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα με νερό και δεν θα πρέπει να μασώνται ή να θρυμματίζονται.

Για ασθενείς που παρουσιάζουν μια ταυτόχρονη ιατρική πάθηση και δεν μπορούν να λάβουν το ceritinib με τροφή, παρακαλούμε ανατρέξτε στην παράγραφο 4.5.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ηπατοτοξικότητα

Περιστατικά ηπατοτοξικότητας εμφανίστηκαν σε 1,1% των ασθενών που έλαβαν ceritinib σε κλινικές μελέτες. Αυξήσεις σε 3ου ή 4ου βαθμού αυξημένες τιμές ALT παρατηρήθηκαν στο 25% των ασθενών. Η πλειοψηφία των περιστατικών ήταν αντιμετωπίσιμη μέσω προσωρινής διακοπής της δόσης και/ή μείωσης της δόσης. Λίγα συμβάντα έρχονταν προσωρινής διακοπής της θεραπείας.

Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται με ηπατικές εργαστηριακές εξετάσεις (συμπεριλαμβανομένων των ALT, AST και της ολικής χολερυθρίνης) πριν από την έναρξη της θεραπείας, κάθε 2 εβδομάδες κατά τη διάρκεια των πρώτων τριών μηνών θεραπείας και μηνιαίως, στη συνέχεια. Στους ασθενείς που αναπτύσσουν αυξημένες τρανσαμινάσες, πρέπει να πραγματοποιείται συχνότερη παρακολούθηση των ηπατικών τρανσαμινάσεων και της ολικής χολερυθρίνης σύμφωνα με τις κλινικές ενδείξεις (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.8). Πρέπει να δίδεται ιδιαίτερη προσοχή κατά τη θεραπεία ασθενών με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία και η δόση πρέπει να προσαρμόζεται (βλ. παράγραφο 4.2). Η περιορισμένη εμπειρία σε αυτούς τους ασθενείς έδειξε επιδείνωση της υποκείμενης νόσου (ηπατική εγκεφαλοπάθεια) σε 2 από τους 10 ασθενείς που εκτέθηκαν σε εφάπαξ δόσεις ceritinib 750 mg υπό συνθήκες νηστείας (βλ. παραγράφους 4.2, 4.8 και 5.2). Άλλοι παράγοντες πέραν της υπό μελέτη θεραπείας θα μπορούσαν να έχουν επηρεάσει τα περιστατικά ηπατικής εγκεφαλοπάθειας που παρατηρήθηκαν, ωστόσο, η σχέση μεταξύ της υπό μελέτη θεραπείας και των περιστατικών δεν μπορεί να αποκλειστεί πλήρως. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια ηπατική ανεπάρκεια (βλ. Παράγραφο 4.2).

Διάμεση πνευμονοπάθεια/Πνευμονίτιδα

Σοβαρή, απειλητική για τη ζωή ή θανατηφόρος διάμεση πνευμονοπάθεια (ILD)/πνευμονίτιδα έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ceritinib σε κλινικές μελέτες. Τα περισσότερα από αυτά τα σοβαρά/απειλητικά για τη ζωή περιστατικά βελτιώθηκαν ή απέδραμαν με προσωρινή διακοπή της θεραπείας.

Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για πνευμονικά συμπτώματα ενδεικτικά ILD/πνευμονίτιδας. Θα πρέπει να αποκλειστούν οι άλλες πιθανές αιτίες ILD/πνευμονίτιδας, και το ceritinib πρέπει να διακόπτεται οριστικά στους ασθενείς που έχουν διαγνωστεί με οποιοδήποτε βαθμού σχετιζόμενη με τη θεραπεία ILD/πνευμονίτιδα (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.8).

Παράταση του διαστήματος QT

Παράταση του QTc έχει παρατηρηθεί σε κλινικές μελέτες σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ceritinib (βλ. παραγράφους 4.8 και 5.2), η οποία μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο κοιλικών ταχυαρρυθμιών (π.χ. ριποειδή ταχυκαρδία (torsade de pointes)) ή αιφνίδιου θανάτου.

Η χρήση του ceritinib σε ασθενείς με συγγενές σύνδρομο μακρού QT θα πρέπει να αποφεύγεται. Τα οφέλη και οι πιθανοί κίνδυνοι του ceritinib θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη πριν από την έναρξη της θεραπείας σε ασθενείς που έχουν προϋπάρχουσα βραδυκαρδία, (καρδιακή συχνότητα χαμηλότερη από 60 παλμούς ανά λεπτό [bpm]), ασθενείς που έχουν ιστορικό ή προδιάθεση παράτασης του QTc, ασθενείς που λαμβάνουν αντιαρρυθμικά ή άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι παρατείνουν το διάστημα QT και ασθενείς με σχετική προϋπάρχουσα καρδιακή νόσο και/ή διαταραχές ηλεκτρολυτών. Περιοδική παρακολούθηση με ΗΚΓ και η περιοδική παρακολούθηση των ηλεκτρολυτών (π.χ. του καλίου) συνιστάται σε αυτούς τους ασθενείς. Σε περίπτωση εμέτου, διάρροιας, αφυδάτωσης ή διαταραγμένης νεφρικής λειτουργίας, διορθώστε τους ηλεκτρολύτες σύμφωνα με τις κλινικές ενδείξεις. Το ceritinib θα πρέπει να διακόπτεται οριστικά σε ασθενείς που

εμφανίζουν QTc >500 msec ή μεταβολή >60 msec από την αρχική εκτίμηση και ριποειδή ταχυκαρδία (torsade de pointes) ή πολύμορφη κοιλιακή ταχυκαρδία ή σημεία/συμπτώματα σοβαρής αρρυθμίας. Η χορήγηση του ceritinib θα πρέπει να αναστέλλεται σε ασθενείς που εμφανίζουν QTc >500 msec σε τουλάχιστον δύο διαφορετικά ΗΚΓ μέχρι την ανάκαμψη στην αρχική τιμή ή μέχρι QTc ≤480 msec, στη συνέχεια επανέναρξη με μειωμένη κατά 150 mg (βλ. παραγράφους 4.2, 4.8 και 5.2).

Βραδυκαρδία

Ασυμπτωματικά περιστατικά βραδυκαρδίας (καρδιακή συχνότητα χαμηλότερη από 60 bpm) έχουν παρατηρηθεί σε 21 από τους 925 (2,3%) ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ceritinib σε κλινικές μελέτες.

Η χρήση του ceritinib σε συνδυασμό με άλλους παράγοντες που είναι γνωστό ότι προκαλούν βραδυκαρδία (π.χ. βήτα αποκλειστές, μη διϋδροπυριδινικούς αναστολείς των διαύλων ασβεστίου, κλονιδίνη και διγοξίνη) θα πρέπει να αποφεύγεται όσο το δυνατό περισσότερο. Ο καρδιακός ρυθμός και η αρτηριακή πίεση θα πρέπει να παρακολουθούνται τακτικά. Σε περιπτώσεις συμπτωματικής βραδυκαρδίας, η οποία δεν είναι απειλητική για τη ζωή, η χορήγηση του ceritinib θα πρέπει να αναστέλλεται μέχρι την ανάρρωση σε ασυμπτωματική βραδυκαρδία ή σε καρδιακό ρυθμό της τάξης των 60 bpm ή άνω, θα πρέπει να αξιολογείται η ταυτόχρονη χρήση φαρμακευτικών προϊόντων και θα πρέπει να τροποποιείται η δόση του ceritinib, εάν είναι απαραίτητο. Σε περίπτωση απειλητικής για τη ζωή βραδυκαρδίας, το ceritinib θα πρέπει να διακοπεί οριστικά εάν δεν εντοπιστεί κάποιο συγχωρηγούμενο φαρμακευτικό προϊόν, το οποίο συμβάλλει στη βραδυκαρδία. Ωστόσο, εάν η βραδυκαρδία συσχετιστεί με κάποιο συγχωρηγούμενο φαρμακευτικό προϊόν, το οποίο είναι γνωστό ότι προκαλεί βραδυκαρδία ή υπόταση, η χορήγηση του ceritinib θα πρέπει να αναστέλλεται μέχρι την ανάρρωση σε ασυμπτωματική βραδυκαρδία ή σε καρδιακό ρυθμό της τάξης των 60 bpm ή άνω. Εάν το συγχωρηγούμενο φαρμακευτικό προϊόν μπορεί να προσαρμοστεί ή να διακοπεί, το ceritinib θα πρέπει να ξεκινήσει πάλι με μειωμένη κατά 150 mg μετά από την ανάρρωση σε ασυμπτωματική βραδυκαρδία ή σε καρδιακό ρυθμό της τάξης των 60 bpm ή άνω, με συχνή παρακολούθηση (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.8).

Γαστρεντερικές ανεπιθύμητες ενέργειες

Σε μία μελέτη βελτιστοποίησης της δοσολογίας, διάρροια, ναυτία, ή έμετος παρουσιάστηκαν στο 76,9% των 108 ασθενών που έλαβαν θεραπεία με ceritinib στη συνιστώμενη δόση των 450 mg λαμβανόμενη με τροφή και ήταν κυρίως περιστατικά βαθμού 1 (52,8%) και βαθμού 2 (22,2%). Δύο ασθενείς (1,9%) παρουσίασαν από ένα περιστατικό βαθμού 3 ο καθένας (διάρροια και έμετο αντίστοιχα). Σε εννέα ασθενείς (8,3%) απαιτήθηκε η διακοπή του υπό μελέτη φαρμάκου λόγω διάρροιας, ναυτίας ή εμέτου. Σε έναν ασθενή (0,9%) απαιτήθηκε προσαρμογή της δόσης λόγω εμέτου. Στην ίδια μελέτη, η επίπτωση και η βαρύτητα των γαστρεντερικών ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν υψηλότερες σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ceritinib 750 mg σε κατάσταση νηστείας (διάρροια 80,0%, ναυτία 60%, έμετος 65,5%. 17,3% ανέφεραν ένα περιστατικό βαθμού 3) σε σύγκριση με τα 450 mg με τροφή (διάρροια 59,3% ναυτία 42,6%, έμετος 38,0%. 1,9% ανέφεραν περιστατικό βαθμού 3).

Στα σκέλη των 450 mg με τροφή και 750 mg υπό νηστεία αυτή της μελέτης βελτιστοποίησης της δοσολογίας δεν απαιτήθηκε σε κανέναν ασθενή μείωση της δόσης ή πλήρης διακοπή του ceritinib λόγω διάρροιας, ναυτίας, ή εμέτου (βλ. παράγραφο 4.8).

Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται και να αντιμετωπίζονται χρησιμοποιώντας καθιερωμένη φροντίδα, συμπεριλαμβανομένων αντιδιαρροϊκών, αντιεμετικών ή αποκατάστασης των υγρών, σύμφωνα με τις κλινικές ενδείξεις. Προσωρινή διακοπή ή μείωση της δόσης θα πρέπει να εφαρμόζεται εφόσον κρίνεται απαραίτητο (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.8). Σε περίπτωση που παρουσιαστεί έμετος κατά τη διάρκεια της θεραπείας οι ασθενείς δεν θα πρέπει να λαμβάνουν μια επιπλέον δόση αλλά να συνεχίζουν με τις επόμενες προγραμματισμένες δόσεις.

Υπεργλυκαιμία

Έχουν αναφερθεί περιστατικά υπεργλυκαιμίας (όλων των βαθμών) σε λιγότερο από το 10% των ασθενών που έλαβε θεραπεία με ceritinib σε κλινικές μελέτες. Αναφέρθηκε υπεργλυκαιμία 3ου-4ου βαθμού στο 5,4% των ασθενών. Ο κίνδυνος υπεργλυκαιμίας ήταν υψηλότερος στους ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη και/ή ταυτόχρονη χρήση στεροειδών.

Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται όσον αφορά τη γλυκόζη πλάσματος νηστείας πριν από την έναρξη της θεραπείας με ceritinib και κατά διαστήματα στη συνέχεια σύμφωνα με τις κλινικές ενδείξεις. Η χορήγηση φαρμακευτικών προϊόντων κατά της υπεργλυκαιμίας θα πρέπει να ξεκινά ή να βελτιστοποιείται σύμφωνα με τις ενδείξεις (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.8).

Αυξήσεις της λιπάσης και/ή της αμυλάσης

Αυξήσεις της λιπάσης η/και της αμυλάσης έχουν παρουσιαστεί σε ασθενείς που υποβάλλονταν σε θεραπεία με ceritinib σε κλινικές μελέτες. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για αυξήσεις της λιπάσης και της αμυλάσης πριν την έναρξη της θεραπείας με ceritinib και έπειτα περιοδικά σύμφωνα με την ισχύουσα κλινική πρακτική (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.8). Περιστατικά παγκρεατίτιδας έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που υποβάλλονταν σε θεραπεία με ceritinib (βλ. παράγραφο 4.8).

Περιεχόμενο σε νάτριο

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά επικαλλυμένο με λεπτό υμένιο δισκίο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Παράγοντες, οι οποίοι μπορεί να αυξήσουν τη συγκέντρωση του ceritinib στο πλάσμα

Ισχυροί αναστολείς του CYP3A

Σε υγιή άτομα, η συγχορήγηση εφάπαξ δόσης 450 mg ceritinib σε κατάσταση νηστείας με κετοконаζόλη (200 mg δις ημερησίως για 14 ημέρες), η οποία είναι ένας ισχυρός αναστολέας των CYP3A/Pgp, είχε ως αποτέλεσμα 2,9 φορές και 1,2 φορές αύξηση της AUC_{inf} και της C_{max} του ceritinib, αντίστοιχα, συγκριτικά με τη χορήγηση μόνο ceritinib. Μέσω προσομοιώσεων προβλέφθηκε ότι AUC σταθερής κατάστασης του ceritinib σε μειωμένες δόσεις μετά από συγχορήγηση με κετοконаζόλη 200 mg δύο φορές την ημέρα για 14 ημέρες είναι παρόμοια με την AUC σταθερής κατάστασης του ceritinib που χορηγείται μόνο του. Η ταυτόχρονη χρήση ισχυρών CYP3A αναστολέων θα πρέπει να αποφεύγεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ceritinib. Αν δεν είναι δυνατό να αποφευχθεί η ταυτόχρονη χρήση με ισχυρούς αναστολείς του CYP3A (στους οποίους περιλαμβάνονται μεταξύ άλλων, η ριτοναβίρη, η σακουιναβίρη, η τελιθρομυκίνη, η κετοконаζόλη, η ιτρακοναζόλη, η βορικοναζόλη, η ποσακοναζόλη και η νεφαζοδόνη), η δόση του ceritinib θα πρέπει να μειώνεται περίπου κατά το ένα τρίτο περίπου με προσέγγιση προς το πλησιέστερο πολλαπλάσιο της περιεκτικότητας των 150 mg. Μετά τη διακοπή ενός ισχυρού αναστολέα του CYP3A, το ceritinib θα πρέπει να αρχίσει ξανά στη δόση που λαμβάνονταν πριν την έναρξη της χορήγησης του ισχυρού αναστολέα CYP3A.

Αναστολείς P-gp

Με βάση δεδομένα *in vitro*, το ceritinib αποτελεί υπόστρωμα για την αντλία εκροής γλυκοπρωτεΐνη -P (Pgp). Εάν το ceritinib χορηγηθεί με φαρμακευτικά προϊόντα που αναστέλλουν την Pgp, είναι πιθανή η αύξηση της συγκέντρωσης του ceritinib. Θα πρέπει να ασκείται προσοχή κατά την ταυτόχρονη χρήση αναστολέων της Pgp και οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις φαρμάκου (ADR) πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά.

Παράγοντες, οι οποίοι μπορεί να μειώσουν τη συγκέντρωση του ceritinib στο πλάσμα

Ισχυροί επαγωγείς CYP3A και P-gp

Σε υγιή άτομα, η συγχορήγηση εφάπαξ δόσης 750 mg ceritinib σε κατάσταση νηστείας με ριφαμπικίνη (600 mg ημερησίως για 14 ημέρες), η οποία είναι ένας ισχυρός επαγωγέας των CYP3A/Pgp, είχε ως αποτέλεσμα ελάττωση κατά 70% και 44% της AUC_{inf} και της C_{max} του ceritinib, αντίστοιχα, συγκριτικά με τη χορήγηση μόνο ceritinib. Η συγχορήγηση του ceritinib με ισχυρούς επαγωγείς των CYP3A/Pgp μειώνει τις συγκεντρώσεις του ceritinib στο πλάσμα. Η ταυτόχρονη χρήση ισχυρών επαγωγέων του CYP3A θα πρέπει να αποφεύγεται. Σε αυτούς περιλαμβάνονται, μεταξύ άλλων, η καρβαμαζεπίνη, η φαινοβαρβιτάλη, η φαινοτοΐνη, η ριφαμπουτίνη, η ριφαμπικίνη και το βότανο St. John (*Hypericum perforatum*). Θα πρέπει να δίνεται προσοχή κατά την ταυτόχρονη χρήση επαγωγέων της Pgp.

Παράγοντες που επηρεάζουν το γαστρικό pH

Το ceritinib παρουσιάζει pH-εξαρτώμενη διαλυτότητα και *in vitro* γίνεται δυσδιάλυτο όσο το pH αυξάνει. Παράγοντες που μειώνουν το οξύ (π.χ. αναστολείς της αντλίας πρωτονίων, ανταγωνιστές των H_2 -υποδοχέων, αντιόξινα) μπορεί να μεταβάλουν τη διαλυτότητα του ceritinib και να μειώσουν τη βιοδιαθεσιμότητα. Η συγχορήγηση μιας εφάπαξ δόσης 750 mg ceritinib σε κατάσταση νηστείας με έναν αναστολέα της αντλίας πρωτονίων (esomeprazole) 40 mg ημερησίως για 6 ημέρες σε υγιή σε κατάσταση νηστείας άτομα, μείωσε την AUC του ceritinib κατά 76% και τη C_{max} κατά 79%. Η μελέτη αλληλεπίδρασης φαρμάκων σχεδιάστηκε ώστε να παρατηρηθεί η επίδραση αναστολέα της αντλίας πρωτονίων κατά το χειρότερο δυνατό σενάριο, αλλά κατά την κλινική χρήση η επίδραση αναστολέα της αντλίας πρωτονίων στην έκθεση στο ceritinib φαίνεται να είναι λιγότερο έντονη.

Δεν έχει διεξαχθεί ειδική μελέτη για να αξιολογηθεί η επίδραση παραγόντων που μειώνουν το γαστρικό οξύ στη βιοδιαθεσιμότητα του ceritinib σε σταθερή κατάσταση. Συνιστάται προσοχή σε περίπτωση ταυτόχρονης χρήσης αναστολέων αντλίας πρωτονίων, καθώς η έκθεση στο ceritinib μπορεί να μειωθεί. Δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με την ταυτόχρονη χρήση H_2 αναστολέων ή αντιόξινων. Ωστόσο ο κίνδυνος μιας κλινικά σχετικής μείωσης στη βιοδιαθεσιμότητα του ceritinib είναι πιθανά χαμηλότερος με ταυτόχρονη χρήση H_2 αναστολέων όταν αυτοί χορηγούνται 10 ώρες πριν ή 2 ώρες μετά τη χορήγηση του ceritinib και με αντιόξινα αν αυτά χορηγούνται 2 ώρες πριν ή 2 ώρες μετά τη χορήγηση του ceritinib.

Παράγοντες των οποίων η συγκέντρωση στο πλάσμα μπορεί να μεταβληθεί από το ceritinib

Υποστρώματα των CYP3A και CYP2C9

Με βάση δεδομένα *in vitro*, το ceritinib αναστέλει ανταγωνιστικά τον μεταβολισμό ενός υποστρώματος του CYP3A, της μιδαζολάμης, και ενός υποστρώματος του CYP2C9, της δικλοφαινάκης. Παρατηρήθηκε, επίσης, εξαρτώμενη από τον χρόνο αναστολή του CYP3A.

Το ceritinib έχει ταξινομηθεί *in vivo* ως ισχυρός CYP3A4 αναστολέας και έχει την δυνατότητα να αλληλεπιδρά με φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία μεταβολίζονται από το CYP3A, γεγονός που μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένες συγκεντρώσεις ορού του άλλου προϊόντος. Η συγχορήγηση μιας εφάπαξ δόσης μιδαζολάμης (ενός ευαίσθητου υποστρώματος του CYP3A) μετά από 3 εβδομάδες χορήγησης ceritinib σε ασθενείς (750 mg ημερησίως σε κατάσταση νηστείας) αύξησε την AUC_{inf} (90% CI) κατά 5,4 φορές (4,6, 6,3) σε σύγκριση με τη μιδαζολάμη μόνο. Η συγχορήγηση του ceritinib με υποστρώματα που μεταβολίζονται κυρίως από το CYP3A ή με υποστρώματα του CYP3A, τα οποία είναι γνωστό ότι έχουν στενούς θεραπευτικούς δείκτες (π.χ. αλφουζοσίνη, αμιωδαρόνη, σισαπρίδη, κυκλοσπορίνη, εργοταμίνη, φαιντανύλη, πιμοζίδη, κετιαπίνη, κινιδίνη, λοβαστατίνη, σιμβαστατίνη, σιλντεναφίλη, μιδαζολάμη, τριαζολάμη, τακρόλιμους, αλφαιντανύλη και σιρόλιμους) θα πρέπει να αποφεύγεται και εάν είναι δυνατόν θα πρέπει να χρησιμοποιούνται εναλλακτικά φαρμακευτικά προϊόντα που είναι λιγότερο ευαίσθητα στην αναστολή του CYP3A4. Αν δεν μπορεί να αποφευχθεί η χρήση τους, θα πρέπει να εξετάζεται η μείωση της δόσης των συγχορηγούμενων φαρμάκων που είναι υποστρώματα του CYP3A και έχουν στενούς θεραπευτικούς δείκτες.

Το ceritinib έχει ταξινομηθεί *in vivo* ως ασθενής αναστολέας του CYP2C9. Η συγχορήγηση μιας εφάπαξ δόσης βαρφαρίνης (ένα υπόστρωμα του CYP2C9) μετά από 3 εβδομάδες χορήγησης ceritinib σε ασθενείς (750 mg ημερησίως σε κατάσταση νηστείας) αύξησε την S-warfarin AUC_{inf} (90% CI)

κατά 54% (36%, 75%) σε σύγκριση με τη βαρφαρίνη μόνο. Η συγχορήγηση του ceritinib με υποστρώματα που μεταβολίζονται κυρίως από το CYP2C9 ή υποστρώματα του CYP2C9 που είναι γνωστό ότι έχουν στενούς θεραπευτικούς δείκτες (π.χ. φαινυτοΐνη και βαρφαρίνη) θα πρέπει να αποφεύγεται. Αν δεν μπορεί να αποφευχθεί η χρήση τους, θα πρέπει να εξετάζεται η μείωση της δόσης των συγχορηγούμενων φαρμάκων που είναι υποστρώματα του CYP2C9 και έχουν στενούς θεραπευτικούς δείκτες. Αν η συγχορήγηση με βαρφαρίνη δεν μπορεί να αποφευχθεί θα πρέπει να εξετάζεται η αυξημένη συχνότητα παρακολούθησης του διεθνούς ομαλοποιημένου κλάσματος (INR).

Υποστρώματα των CYP2A6 και CYP2E1

Με βάση δεδομένα *in vitro*, το ceritinib αναστέλλει επίσης τα CYP2A6 και CYP2E1 σε κλινικά σχετικές συγκεντρώσεις. Επομένως, το ceritinib μπορεί δυνητικά να αυξήσει τις συγκεντρώσεις στο πλάσμα των συγχορηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων που μεταβολίζονται πρωτίστως από αυτά τα ένζυμα. Θα πρέπει να ασκείται προσοχή κατά την ταυτόχρονη χρήση υποστρωμάτων των CYP2A6 και CYP2E1 και οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις φαρμάκου (ADR) θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά.

Κίνδυνος επαγωγής άλλων ενζύμων που ρυθμίζονται από υποδοχέα του πρεγνανίου (PXR) εκτός του CYP3A4 δεν μπορεί να αποκλειστεί τελείως. Η αποτελεσματικότητα της ταυτόχρονης χορήγησης από του στόματος αντισυλληπτικών ενδέχεται να μειωθεί.

Παράγοντες που είναι υποστρώματα μεταφορέων

Με βάση δεδομένα *in vitro*, το ceritinib δεν αναστέλλει τις κορυφαίες αντλίες εκροής, MRP2, τους ηπατικούς μεταφορείς πρόσληψης OATP1B1 ή OATP1B3, τους νεφρικούς μεταφορείς πρόσληψης οργανικών ανιόντων OAT1 και OAT3, ή τους μεταφορείς πρόσληψης οργανικών κατιόντων OCT1 ή OCT2 σε κλινικά σχετικές συγκεντρώσεις. Επομένως, είναι απίθανο να συμβούν κλινικές φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις ως αποτέλεσμα της διαμεσολαβούμενης από το ceritinib αναστολής των υποστρωμάτων αυτών των μεταφορέων. Με βάση δεδομένα *in vitro*, το ceritinib προβλέπεται να αναστέλλει τις σπλαχνικές P gp και BCRP σε κλινικά σχετικές συγκεντρώσεις. Για το λόγο αυτό το ceritinib μπορεί να έχει τη δυνατότητα να αυξάνει τις συγκεντρώσεις στο πλάσμα συγχορηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων που μεταφέρονται από αυτές τις πρωτεΐνες. Θα πρέπει να δίδεται προσοχή σε ταυτόχρονη χρήση υποστρωμάτων της BCRP (π.χ. ροσουβαστατίνη, τοποτεκάνη, σουλφασαλαζανίνη) και υποστρωμάτων της P-gp (διγοξίνη, δαβιγατράνη, κολχικίνη, πραβαστατίνη) και οι ανεπιθύμητες ενέργειες να παρακολουθούνται προσεκτικά.

Φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις

Σε κλινικές μελέτες, παρατηρήθηκε παράταση του QT με το ceritinib. Επομένως, το ceritinib θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς που έχουν ή ενδέχεται να αναπτύξουν παράταση του διαστήματος QT, συμπεριλαμβανομένων των ασθενών που λαμβάνουν φαρμακευτικά σκευάσματα όπως αντιαρρυθμικά κατηγορίας I (π.χ. κινιδίνη, προκαΐναμίδη, δισοπιραμίδη) ή κατηγορίας III (π.χ. αμιωδαρόνη, σοταλόλη, δοφετιλίδη, ιβουτιλίδη) ή άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που μπορεί να οδηγήσουν σε παράταση του QT όπως δομπεριδόνη, δροπεριδόλη, χλωροκίνη, αλοφαντρίνη, κλαριθρομυκίνη, αλοπεριδόλη, μεθαδόνη, σισαπρίδη και μοξιφλοξασίνη.

Σε περίπτωση συνδυασμού τέτοιων φαρμακευτικών προϊόντων ενδείκνυται η παρακολούθηση του διαστήματος QT (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

Αλληλεπιδράσεις με τροφές/ποτά

Το ceritinib πρέπει να λαμβάνεται με τροφή. Η βιοδιαθεσιμότητα του ceritinib αυξάνεται παρουσία τροφής.

Για ασθενείς που παρουσιάζουν κάποια ταυτόχρονη ιατρική πάθηση και δεν μπορούν να λάβουν το ceritinib με τροφή, το ceritinib μπορεί να ληφθεί με άδειο στομάχι σύμφωνα με το εναλλακτικό θεραπευτικό σχήμα συνεχούς αγωγής κατά το οποίο δεν θα πρέπει να καταναλώνεται τροφή για τουλάχιστον δύο ώρες πριν και μία ώρα μετά τη χορήγηση. Οι ασθενείς δεν θα πρέπει να εναλλάσσουν μεταξύ χορήγησης με και χωρίς τροφή. Η δόση θα πρέπει να προσαρμόζεται

κατάλληλα, δηλαδή για ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με 450 mg ή 300 mg με τροφή, η δόση θα πρέπει να αυξάνεται σε 750 mg ή 450 mg αντίστοιχα, λαμβανόμενα με άδειο στομάχι (βλ. παράγραφο 5.2) και για ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με 150 mg με τροφή, η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται. Για επακόλουθες προσαρμογές της δόσης και συστάσεις για το χειρισμό των ανεπιθύμητων ενεργειών, παρακαλούμε ακολουθείστε τον πίνακα 1 (βλ. παράγραφο 4.2). Η μέγιστη επιτρεπόμενη δόση υπό συνθήκες νηστείας είναι 750 mg (βλ. παράγραφο 5.2).

Οι ασθενείς θα πρέπει να λάβουν οδηγίες προκειμένου να αποφύγουν το γκρέιπφρουτ και τον χυμό γκρέιπφρουτ καθώς μπορεί να αναστέλλουν το CYP3A στο εντερικό τοίχωμα και ενδέχεται να αυξήσουν τη βιοδιαθεσιμότητα του ceritinib.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία/Αντισύλληψη

Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να συμβουλευούνται να χρησιμοποιούν ιδιαίτερα αποτελεσματική μέθοδο αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ceritinib και έως 3 μήνες μετά από τη διακοπή της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.5).

Κύηση

Δεν διατίθενται ή είναι περιορισμένα τα κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση του ceritinib σε έγκυο γυναίκα.

Οι μελέτες σε ζώα είναι ανεπαρκείς όσον αφορά την αναπαραγωγική τοξικότητα (βλ. παράγραφο 5.3)

Το ceritinib δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, της εγκυμοσύνης εκτός εάν η κλινική κατάσταση της γυναίκας απαιτεί θεραπεία με το ceritinib.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν το ceritinib/οι μεταβολίτες απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Ο κίνδυνος στα νεογνίδια / βρέφη δεν μπορεί να αποκλειστεί.

Πρέπει να αποφασιστεί εάν θα διακοπεί ο θηλασμός ή θα διακοπεί/ θα αποφευχθεί η θεραπεία με ceritinib, λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας για την γυναίκα (βλ. παράγραφο 5.3).

Γονιμότητα

Δεν είναι γνωστό εάν υπάρχει πιθανότητα να προκαλέσει το ceritinib στειρότητα σε άνδρες και γυναίκες ασθενείς (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Zykadia έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Θα πρέπει να δίνεται προσοχή κατά την οδήγηση ή τον χειρισμό μηχανημάτων κατά τη διάρκεια της θεραπείας καθώς οι ασθενείς ενδέχεται να εμφανίσουν κόπωση ή διαταραχές της όρασης.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που περιγράφονται στη συνέχεια αποτυπώνουν την έκθεση στο ceritinib 750 mg μία φορά την ημέρα σε κατάσταση νηστείας 925 ασθενών με ALK-θετικό προχωρημένο ΜΜΚΠ σε μία ομάδα επτά κλινικών μελετών περιλαμβανομένων δύο τυχαιοποιημένων, ελεγχόμενων με ενεργό φάρμακο, μελετών φάσης 3 (μελέτες A2301 και A2303).

Η διάμεση διάρκεια της έκθεσης στο ceritinib 750 mg σε κατάσταση νηστείας ήταν 44,9 εβδομάδες (εύρος: 0,1 έως 200,1 εβδομάδες).

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες (ADR) με επίπτωση $\geq 10\%$ σε ασθενείς υπό θεραπεία με ceritinib 750 mg μία φορά την ημέρα σε κατάσταση νηστείας ήταν η διάρροια, η ναυτία, ο έμετος, η κόπωση, οι μη φυσιολογικές τιμές στις ηπατικές εργαστηριακές εξετάσεις, το κοιλιακό άλγος, η μειωμένη όρεξη, το μειωμένο σωματικό βάρος η δυσκοιλιότητα, η αυξημένη κρεατινίνη αίματος, το εξάνθημα, η αναιμία, και η οισοφαγική διαταραχή.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες 3-4ου βαθμού με επίπτωση $\geq 5\%$ σε ασθενείς υπό θεραπεία με ceritinib 750 mg μία φορά την ημέρα σε κατάσταση νηστείας ήταν οι μη φυσιολογικές τιμές στις ηπατικές εργαστηριακές εξετάσεις, η κόπωση, ο έμετος, η υπεργλυκαιμία, η ναυτία και η διάρροια.

Στη μελέτη βελτιστοποίησης της δοσολογίας A2112 (ASCEND-8) τόσο σε ασθενείς που είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία όσο και σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει θεραπεία με προχωρημένο ALK-θετικό MMKP, το συνολικό προφίλ ασφάλειας του ceritinib στη συνιστώμενη δόση των 450 mg με τροφή (N=108) ήταν σύμφωνο με αυτό του ceritinib 750 mg σε κατάσταση νηστείας (N=110), εκτός από τη μείωση των γαστρεντερικών ανεπιθύμητων ενεργειών του φαρμάκου, επιτυγχάνοντας ταυτόχρονα συγκρίσιμη έκθεση σε σταθερή κατάσταση (βλ. παράγραφο 5.1 και υποπαράγραφο γαστρεντερικές ανεπιθύμητες ενέργειες παρακάτω).

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών (ADR) σε μορφή πίνακα

Ο Πίνακας 2 παρουσιάζει την κατηγορία συχνότητας των ανεπιθύμητων ενεργειών (ADR) που έχει αναφερθεί με το ceritinib σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με δόση 750 mg σε κατάσταση νηστείας (N=925) σε επτά κλινικές μελέτες. Η συχνότητα επιλεγμένων γαστρεντερικών ανεπιθύμητων ενεργειών (διάρροια, ναυτία και έμετος) βασίστηκε σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με δόση 450 mg μία φορά την ημέρα με τροφή (N=108).

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες (ADR) παρατίθενται σύμφωνα με την κατηγορία οργανικού συστήματος κατά MedDRA. Σε κάθε κατηγορία οργανικού συστήματος, οι ανεπιθύμητες ενέργειες κατατάσσονται ανά συχνότητα, με πρώτες τις πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες. Επιπρόσθετα, παρέχεται, επίσης, η αντίστοιχη κατηγορία συχνότητας χρησιμοποιώντας την ακόλουθη σύμβαση (CIOMS III) για κάθε ανεπιθύμητη ενέργεια (ADR): πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), και μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Σε κάθε ομάδα συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται με φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Πίνακας 2 Ανεπιθύμητες ενέργειες σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ceritinib

Κατηγορία/ οργανικό σύστημα Προτιμώμενος όρος	Ceritinib N=925 %	Κατηγορία συχνότητας
Διαταραχές του αίματος και του λεμφικού συστήματος		
Αναιμία	15,2	Πολύ συχνές
Μεταβολικές και διατροφικές διαταραχές		
Μειωμένη όρεξη	39,5	Πολύ συχνές
Υπεργλυκαιμία	9,4	Συχνές
Υποφωσφαταιμία	5,3	Συχνές
Διαταραχές του οφθαλμού		
Διαταραχή της όρασης ^a	7,0	Συχνές
Καρδιακές διαταραχές		
Περικαρδίτιδα ^b	5,8	Συχνές
Βραδυκαρδία ^c	2,3	Συχνές
Αναπνευστικές, θωρακικές διαταραχές και διαταραχές του μεσοθωρακίου		
Πνευμονίτιδα ^d	2,1	Συχνές

Γαστρεντερικές διαταραχές		
Διάρροια ^e	59,3	Πολύ συχνές
Ναυτία ^e	42,6	Πολύ συχνές
Έμετος ^e	38,0	Πολύ συχνές
Κοιλιακό άλγος ^f	46,1	Πολύ συχνές
Δυσκοιλιότητα	24,0	Πολύ συχνές
Οισοφαγική διαταραχή ^g	14,1	Πολύ συχνές
Παγκρεατίτιδα	0,5	Οχι συχνές
Ηπατοχολικές διαταραχές		
Μη φυσιολογικές εξετάσεις ηπατικής λειτουργίας ^h	2,2	Συχνές
Ηπατοτοξικότητα ⁱ	1,1	Συχνές
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού		
Εξάνθημα ^j	19,6	Πολύ συχνές
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών		
Νεφρική ανεπάρκεια ^k	1,8	Συχνές
Νεφρική δυσλειτουργία ^l	1,0	Συχνές
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις στη θέση χορήγησης		
Κόπωση ^m	48,4	Πολύ συχνές
Παρακλινικές εξετάσεις		
Μη φυσιολογικές εξετάσεις ηπατικής λειτουργίας ⁿ	60,5	Πολύ συχνές
Μειωμένο σωματικό βάρος	27,6	Πολύ συχνές
Αυξημένη κρεατινίνη αίματος	22,1	Πολύ συχνές
Παράταση του QT στο ηλεκτροκαρδιογράφημα	9,7	Συχνές
Αυξημένη λιπάση	4,8	Συχνές
Αυξημένη αμυλάση	7,0	Συχνές
Περιλαμβάνει τα αναφερθέντα περιστατικά σε ομάδες όρων:		
^a	Διαταραχή της όρασης (δυσλειτουργία της όρασης, θολή όραση, φωτοψία, εναποθέσεις υαλοειδούς, μειωμένη οπτική οξύτητα, διαταραχή προσαρμογής, πρεσβυωπία)	
^b	Περικαρδίτιδα (περικαρδιακή συλλογή, περικαρδίτιδα)	
^c	Βραδυκαρδία (βραδυκαρδία, κολπική βραδυκαρδία)	
^d	Πνευμονίτιδα (διάμεση πνευμονοπάθεια, πνευμονίτιδα)	
^e	Η συχνότητα αυτών των επιλεγμένων γαστρεντερικών ανεπιθύμητων ενεργειών (διάρροια, ναυτία και έμετος) βασίστηκε σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με τη συνιστώμενη δόση 450 mg με τροφή (N=108) στη μελέτη A2112 (ASCEND-8) (δείτε υποπαράγραφο «Γαστρεντερικές ανεπιθύμητες ενέργειες» παρακάτω).	
^f	Κοιλιακό άλγος (κοιλιακό άλγος, άλγος άνω κοιλιακής χώρας, κοιλιακή δυσφορία, επιγαστρική δυσφορία)	
^g	Οισοφαγική διαταραχή (δυσπεψία, γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, δυσφαγία)	
^h	Μη φυσιολογική εξέταση ηπατικής λειτουργίας (μη φυσιολογική ηπατική λειτουργία, υπερχολερυθριναιμία)	
ⁱ	Ηπατοτοξικότητα (φαρμακογενής ηπατική βλάβη, ηπατική χολοστατική, ηπατοκυτταρική βλάβη, ηπατοτοξικότητα)	
^j	Εξάνθημα (εξάνθημα, ομοιάζουσα με ακμή δερματίτιδα, κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα)	
^k	Νεφρική ανεπάρκεια (οξεία νεφρική κάκωση, νεφρική ανεπάρκεια)	
^l	Νεφρική δυσλειτουργία (αζωταιμία, νεφρική δυσλειτουργία)	
^m	Κόπωση (κόπωση, εξασθένιση)	
ⁿ	Μη φυσιολογικές εργαστηριακές ηπατικές εξετάσεις (αυξημένη αλανινική αμινοτρανφεράση, αυξημένη ασπαρτική αμινοτρανσφεράση, αυξημένη γάμμα-γλουταμυλική τρανσφεράση, αυξημένη χολερυθρίνη αίματος, αυξημένες τρανσαμινάσες, αυξημένα ηπατικά ένζυμα, μη φυσιολογική εξέταση ηπατικής λειτουργίας, τιμή εξέτασης ηπατικής λειτουργίας αυξημένη, αλκαλική φωσφατάση αίματος αυξημένη)	

Ηλικιωμένοι (≥65 ετών)

Στις επτά κλινικές μελέτες, οι 168 από τους 925 ασθενείς (18,2%) που έλαβαν θεραπεία με ceritinib ήταν ηλικίας 65 ετών ή άνω. Το προφίλ ασφάλειας των ασθενών ηλικίας 65 ετών ή άνω ήταν παρόμοιο με αυτό που παρατηρήθηκε στους ασθενείς ηλικίας κάτω των 65 ετών (βλ. παράγραφο 4.2). Δεν υπάρχουν δεδομένα για ασθενείς ηλικίας άνω των 85 ετών

Ηπατοτοξικότητα

Ταυτόχρονες αυξήσεις της ALT ή της AST μεγαλύτερες από $3 \times$ ULN και συνολικής χολερυθρίνης μεγαλύτερες από $2 \times$ ULN χωρίς αυξημένη αλκαλική φωσφατάση έχουν παρατηρηθεί σε λιγότερο από 1% των ασθενών που συμμετείχαν σε κλινικές μελέτες με ceritinib. Αυξήσεις σε βαθμό 3 ή 4 των αυξήσεων της ALT παρατηρήθηκαν στο 25% των ασθενών που ελάμβαναν ceritinib. Η διαχείριση των περιστατικών ηπατοτοξικότητας έγινε με διακοπές της χορήγησης ή με μειώσεις της δόσης στο 40,6% των ασθενών. 1% των ασθενών χρειάστηκε να διακόψει οριστικά τη θεραπεία σε κλινικές μελέτες με ceritinib (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

Ηπατικοί εργαστηριακοί έλεγχοι που περιλαμβάνουν έλεγχο της ALT, AST και ολικής χολερυθρίνης πρέπει να διενεργούνται πριν την έναρξη της θεραπείας, κάθε 2 εβδομάδες κατά τη διάρκεια των τριών πρώτων μηνών θεραπείας και στη συνέχεια κάθε μήνα με συχνότερο έλεγχο για αυξήσεις βαθμού 2,3 ή 4. Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για ανωμαλίες των ηπατικών εργαστηριακών ελέγχων και να αντιμετωπίζονται όπως συνιστάται στις παραγράφους 4.2 και 4.4.

Γαστρεντερικές ανεπιθύμητες ενέργειες

Ναυτία, Διάρροια και έμετος ήταν μεταξύ των συχνότερα αναφερόμενων γαστρεντερικών ανεπιθύμητων ενεργειών. Στη μελέτη βελτιστοποίησης της δοσολογίας A2112 (ASCEND-8) τόσο σε ασθενείς που είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία όσο και σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει θεραπεία με προχωρημένο ALK-θετικό MMKP, στη συνιστώμενη δόση των 450 mg με τροφή (N=108) οι ανεπιθύμητες ενέργειες διάρροια, ναυτία και έμετος ήταν κυρίως βαθμού 1 (52,8%) και βαθμού 2 (22,2%). Περιστατικά βαθμού 3 διάρροιας και εμέτου αναφέρθηκαν καθένα σε δύο διαφορετικούς ασθενείς (1,9%). Οι γαστρεντερικές ανεπιθύμητες ενέργειες αντιμετωπίστηκαν κυρίως με ταυτόχρονη χορήγηση φαρμακευτικών προϊόντων περιλαμβανομένων αντιεμετικών και αντιδιαρροϊκών φαρμακευτικών προϊόντων. Σε εννέα ασθενείς (8,3%) απαιτήθηκε η διακοπή του υπό μελέτη φαρμάκου λόγω διάρροιας, ναυτίας ή εμέτου. Ένας ασθενής (0,9%) απαίτησε προσαρμογή της δόσης. Στα σκέλη των 450 mg με τροφή και των 750 mg υπό νηστεία κανένας ασθενής δεν παρουσίασε διάρροια, ναυτία ή έμετο που απαίτησε μείωση της δόσης ή πλήρη διακοπή του υπό μελέτη φαρμάκου. Στην ίδια μελέτη η συχνότητα εμφάνισης και η βαρύτητα των γαστρεντερικών ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν μειωμένη στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ceritinib 450 mg με τροφή (διάρροια 59,3%, ναυτία 42,6%, έμετος 38,0%. Το 1,9% ανέφερε ένα περιστατικό βαθμού 3) σε σύγκριση με τα 750 mg σε κατάσταση νηστείας (διάρροια 80,0%, ναυτία 60,0%, έμετος 65,5%. Το 17,3% ανέφερε ένα περιστατικό βαθμού 3). Οι ασθενείς θα πρέπει να αντιμετωπίζονται όπως συνιστάται στις παραγράφους 4.2 και 4.4.

Παράταση του διαστήματος QT

Παράταση του QTc έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς υπό θεραπεία με ceritinib. Σε επτά κλινικές μελέτες το 9,7% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με ceritinib παρουσίασε περιστατικά παράτασης του QT (κάθε βαθμού) περιλαμβανομένων περιστατικών βαθμού 3 ή 4 στο 2,1% των ασθενών. Τα περιστατικά αυτά απαίτησαν μείωση της δόσης ή διακοπή στο 1% των ασθενών και οδήγησαν σε οριστική διακοπή το 0,2% των ασθενών.

Η θεραπεία με ceritinib δεν συνιστάται σε ασθενείς που έχουν συγγενές σύνδρομο μακρού QT ή που λαμβάνουν φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι παρατείνουν το διάστημα QTc (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.5). Ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να δίδεται όταν χορηγείται ceritinib σε ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο να παρουσιάσουν ταχυκαρδία δίκην ριπιδίου (torsade de pointes) κατά τη θεραπεία με ένα φαρμακευτικό προϊόν που παρατείνει το QTc.

Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για παράταση του διαστήματος QTc και να αντιμετωπίζονται όπως συνιστάται στις παραγράφους 4.2 και 4.4.

Βραδυκαρδία

Από τις επτά κλινικές μελέτες, περιστατικά βραδυκαρδίας και/ή κοιλικής βραδυκαρδίας (καρδιακή συχνότητα μικρότερη από 60 bpm) (όλα βαθμού 1) αναφέρθηκαν στο 2,3% των ασθενών. Τα περιστατικά απαίτησαν μείωση της δόσης διακοπή της θεραπείας σε 0,2% των ασθενών. Κανένα από αυτά τα περιστατικά δεν οδήγησε σε οριστική διακοπή της θεραπείας με ceritinib. Η ταυτόχρονη χρήση φαρμακευτικών προϊόντων που σχετίζονται με βραδυκαρδία θα πρέπει να αξιολογείται με προσοχή. Οι ασθενείς που παρουσιάζουν συμπτωματική βραδυκαρδία θα πρέπει να αντιμετωπίζονται όπως συνιστάται στις παραγράφους 4.2 και 4.4.

Διάμεση πνευμονοπάθεια/Πνευμονίτιδα

Σοβαρή, απειλητική για τη ζωή, ή μοιραία διάμεση πνευμονοπάθεια (ILD)/πνευμονίτιδα έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ceritinib. Από τις επτά κλινικές μελέτες διάμεση πνευμονοπάθεια (ILD)/πνευμονίτιδα κάθε βαθμού έχει αναφερθεί στο 2,1% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με ceritinib και περιστατικά βαθμού 3 ή 4 έχουν αναφερθεί στο 1,2% των ασθενών. Αυτά τα περιστατικά απαίτησαν μείωση της δόσης ή διακοπή στο 1,1% των ασθενών και οδήγησαν σε οριστική διακοπή στο 0,9% των ασθενών. Οι ασθενείς με πνευμονικά συμπτώματα ενδεικτικά διάμεσης πνευμονοπάθειας (ILD)/πνευμονίτιδας θα πρέπει να παρακολουθούνται. Άλλες πιθανές αιτίες διάμεσης πνευμονοπάθειας (ILD)/πνευμονίτιδας θα πρέπει να αποκλείονται (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

Υπεργλυκαιμία

Υπεργλυκαιμία (όλων των βαθμών) αναφέρθηκε στο 9,4% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με ceritinib στις επτά κλινικές μελέτες, περιστατικά βαθμού 3 ή 4 αναφέρθηκαν στο 5,4% των ασθενών. Αυτά τα περιστατικά απαίτησαν μείωση της δόσης ή διακοπή στο 1,4% των ασθενών και οδήγησαν σε διακοπή το 0,1% των ασθενών. Ο κίνδυνος υπεργλυκαιμίας ήταν υψηλότερος σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη και/ή ταυτόχρονη χρήση στεροειδών. Απαιτείται η παρακολούθηση της γλυκόζης νηστείας του ορού πριν από την έναρξη της θεραπείας με ceritinib και έπειτα περιοδικά όπως ενδείκνυται από την κλινική πρακτική. Η χορήγηση αντιυπεργλυκαιμικών φαρμακευτικών προϊόντων θα πρέπει να ξεκινά ή να βελτιστοποιείται όπως ενδείκνυται (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν έχει αναφερθεί εμπειρία υπερδοσολογίας στους ανθρώπους. Σε κάθε περίπτωση υπερδοσολογίας θα πρέπει να ξεκινήσει η εφαρμογή γενικών υποστηρικτικών μέτρων.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: αντινεοπλασματικοί παράγοντες, αναστολείς της κινάσης του αναπλαστικού λεμφώματος (ALK) κωδικός ATC: L01ED02.

Μηχανισμός δράσης

Το ceritinib είναι ένας από του στόματος λαμβανόμενος υψηλής εκλεκτικότητας και δραστηριότητας αναστολέας της ALK. Το ceritinib αναστέλλει την αυτο-φωσφορυλίωση της ALK, την διαμεσολαβούμενη από την ALK φωσφορυλίωση πρωτεϊνών σηματοδότησης καθόδου και τον πολλαπλασιασμό των εξαρτώμενων από την ALK-καρκινικών κυττάρων τόσο *in vitro* όσο και *in vivo*.

Η αντιμετάθεση του ALK προσδιορίζει την έκφραση της προκύπτουσας πρωτεΐνης σύντηξης και την επακόλουθη παρεκκλίνουσα σηματοδότηση της ALK στο MMKP. Στην πλειοψηφία των περιστατικών MMKP, το EML4 λειτουργεί ως εταίρος αντιμετάθεσης για το ALK. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα μία πρωτεΐνη σύντηξης EML4ALK, η οποία περιέχει την περιοχή πρωτεϊνικής κινάσης της ALK συντηγμένη στο N-τελικό άκρο του EML4. Το ceritinib έχει καταδειχθεί ότι είναι αποτελεσματικό έναντι της δραστηριότητας της EML4ALK σε μία κυτταρική σειρά MMKP (H2228), προκαλώντας αναστολή του κυτταρικού πολλαπλασιασμού *in vitro* και αποδρομή των όγκων σε προερχόμενα από H2228 ξενομοσχεύματα σε επίμυες και αρουραίους.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Προχωρημένος ALK-θετικός MMKP χωρίς προηγούμενη θεραπεία-τυχαιοποιημένη φάσης 3 Μελέτη A2301 (ASCEND-4)

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του ceritinib για τη θεραπεία ασθενών με προχωρημένο ALK-θετικό MMKP οι οποίοι δεν έχουν λάβει προηγουμένως συστηματική αντικαρκινική θεραπεία (περιλαμβανομένου αναστολέα της ALK) με την εξαίρεση συμπληρωματικής ή εισαγωγικής θεραπείας επιδείχθηκε σε μια παγκόσμια πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, ανοιχτή μελέτη φάσης 3 τη Μελέτη A2301

Συνολικά 376 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 1:1 (Διαστρωμάτωση σύμφωνα με την κατάσταση απόδοσης του ΠΟΥ, προηγούμενη εισαγωγική/συμπληρωματική χημειοθεραπεία και παρουσία/απουσία εγκεφαλικής μετάστασης κατά την διαλογή) ώστε να λάβουν είτε ceritinib (750 mg ημερησίως, σε κατάσταση νηστείας) είτε χημειοθεραπεία (με βάση την επιλογή του ερευνητή - πεμετρεξίδη [500 mg/m²] συν σισπλατίνη [75 mg/m²] ή καρβοπλατίνη [AUC 5-6], χορηγούμενα κάθε 21 ημέρες). Οι ασθενείς που ολοκλήρωσαν 4 κύκλους χημειοθεραπείας (επαγωγή) χωρίς επιδείνωση της νόσου έλαβαν στη συνέχεια πεμετρεξίδη (500 mg/m²) ως μονοθεραπεία συντήρησης κάθε 21 ημέρες. Εκατόν ογδόντα εννέα (189) ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν στο ceritinib και εκατόν ογδόντα επτά (187) τυχαιοποιήθηκαν σε χημειοθεραπεία.

Η διάμεση ηλικία ήταν 54 έτη (εύρος 22 έως 81 έτη, 78,5% των ασθενών ήταν νεότεροι από 65 ετών. Συνολικά 57,4% των ασθενών ήταν γυναίκες. 53,7% του πληθυσμού της μελέτης ήταν Καυκάσιοι, το 42,0% Ασιάτες, 1,6% Μαύροι και 2,6% άλλες φυλές. Η πλειοψηφία των ασθενών είχε αδενοκαρκίνωμα (96,5%) και είτε δεν ήταν ποτέ καπνιστές είτε ήταν πρώην καπνιστές (92,0%). Η κατάσταση απόδοσης κατά Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) ήταν 0/1/2 στο 37,0%/56,4%/6,4% των ασθενών και 32,2% είχαν εγκεφαλικές μεταστάσεις κατά την έναρξη. 59,5% των ασθενών με εγκεφαλική μετάσταση κατά την έναρξη δεν έλαβαν προηγούμενη ακτινοθεραπεία στον εγκέφαλο. Οι ασθενείς με συμπτωματικές μεταστάσεις στο κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ) που ήταν νευρολογικά ασταθείς ή απαιτήσαν αυξημένες δόσεις στεροειδών σε διάστημα 2 εβδομάδων πριν από τη διαλογή για τη διαχείριση των συμπτωμάτων από το ΚΝΣ, αποκλείστηκαν από τη μελέτη.

Στους ασθενείς επιτράπη να συνεχιστεί η καθορισμένη από τη μελέτη θεραπεία και μετά από την αρχική επιδείνωση σε περίπτωση συνεχιζόμενου κλινικού οφέλους σύμφωνα με τη γνώμη του ερευνητή. Οι ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν στο σκέλος της χημειοθεραπείας μπορούσαν να λάβουν ceritinib (διασταύρωση) σε περίπτωση επιδείνωσης της νόσου όπως αυτή καθορίζεται από τα κριτήρια RECIST επιβεβαιωμένης από τυφλοποιημένη ανεξάρτητη επιτροπή αξιολόγησης (BIRC). Εκατόν πέντε (105) ασθενείς από τους 145 ασθενείς (72,4%) που διέκοψαν τη θεραπεία στο σκέλος της χημειοθεραπείας έλαβαν ακολούθως αναστολέα της ALK ως πρώτη αντινεοπλασματική θεραπεία. Από αυτούς τους ασθενείς 81 έλαβαν ceritinib.

Η διάμεση διάρκεια παρακολούθησης ήταν 19,7 μήνες (από την τυχαιοποίηση έως την ημερομηνία αποκοπής) κατά την πρωτογενή ανάλυση.

Η μελέτη πέτυχε τον πρωταρχικό στόχο της, δείχνοντας μια στατιστικά σημαντική βελτίωση της επιβίωσης χωρίς επιδείνωση (PFS) σύμφωνα με την BIRC (βλ. Πίνακα 3 και Εικόνα 1). Το όφελος του ceritinib στην PFS ήταν συνεπές σύμφωνο με την εκτίμηση του ερευνητή και σε ποικίλες υποομάδες, όπως η ηλικία, το φύλο, η φυλή, η κατηγορία καπνίσματος, την κατάσταση απόδοσης ECOG και η επιβάρυνση από τη νόσο.

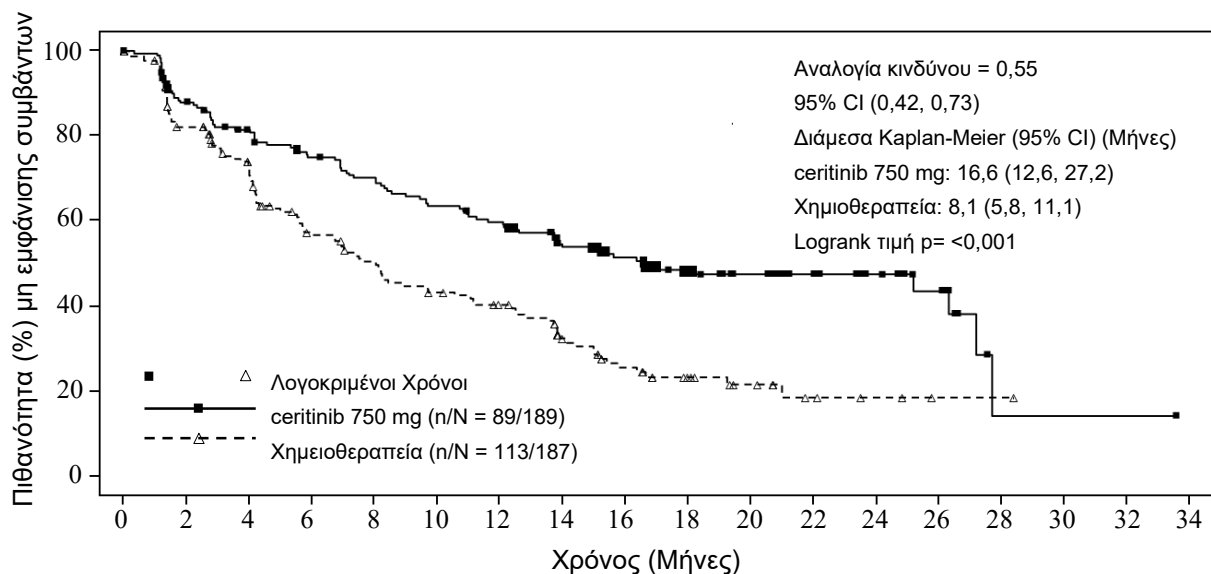
Κατά το χρόνο της πρωτογενούς ανάλυσης τα δεδομένα για τη συνολική επιβίωση (OS) δεν ήταν ώριμα με 107 θανάτους που αντιπροσωπεύουν το περίπου 42,3% των απαιτούμενων περιστατικών για την τελική ανάλυση της OS.

Τα δεδομένα για την αποτελεσματικότητα από τη Μελέτη A2301 συνοψίζονται στον Πίνακα 3 και οι καμπύλες Kaplan-Meier για την PFS και την OS παρουσιάζονται στην Εικόνα 1 και την Εικόνα 2 αντίστοιχα.

Πίνακας 3 ASCEND-4 (Μελέτη A2301) – Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας σε ασθενείς με ALK-θετικό προχωρημένο MMKP χωρίς προηγούμενη θεραπεία (πρωτογενής ανάλυση)

	Ceritinib (N=189)	Χημειοθεραπεία (N=187)
Επιβίωση χωρίς επιδείνωση (Με βάση την BIRC)		
Αριθμός περιστατικών, n (%)	89 (47,1)	113 (60,4)
Διάρκεια, μήνες ^δ (95% CI)	16,6 (12,6, 27,2)	8.1 (5,8, 11,1)
HR (95% CI) ^α	0,55 (0,42, 0,73)	
Τιμή p ^β	<0,001	
Συνολική επιβίωση ^γ		
Αριθμός περιστατικών, n (%)	48 (25,4)	59 (31,6)
Διάρκεια, μήνες ^δ (95% CI)	NE (29,3, NE)	26,2 (22,8, NE)
Ποσοστό OS στους 24 μήνες ^δ , % (95% CI)	70,6 (62,2, 77,5)	58,2 (47,6, 67,5)
HR (95% CI) ^α	0,73 (0,50,1,08)	
Τιμή p ^β	0,056	
Ανταπόκριση του όγκου (βασισμένη στη BIRC)		
Συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης (95% CI)	72,5% (65,5, 78,7)	26,7% (20,5, 33,7)
Διάρκεια ανταπόκρισης (βασισμένη στη BIRC)		
Αριθμός ανταποκρινόμενων	137	50
Διάρκεια, μήνες ^δ (95% CI)	23,9 (16,6, NE)	11.1 (7,8, 16,4)
Ποσοστό χωρίς συμβάντα στους 18 μήνες ^δ , % (95% CI)	59,0 (49,3, 67,4)	30,4 (14,1, 48,6)
HR=αναλογία κινδύνου, CI=διάστημα εμπιστοσύνης, BIRC= Τυφλοποιημένη Ανεξάρτητη Επιτροπή Αξιολόγησης, NE=δεν μπορεί να εκτιμηθεί		
^α Με βάση την ανάλυση διαστρωματωμένων κινδύνων Cox.		
^β Με βάση τη διαστρωματωμένη δοκιμασία log-rank test.		
^γ Η ανάλυση της OS δεν προσαρμόστηκε στην επίδραση της διασταύρωσης.		
^δ Υπολογίστηκε με χρήση της μεθόδου Kaplan-Meier.		

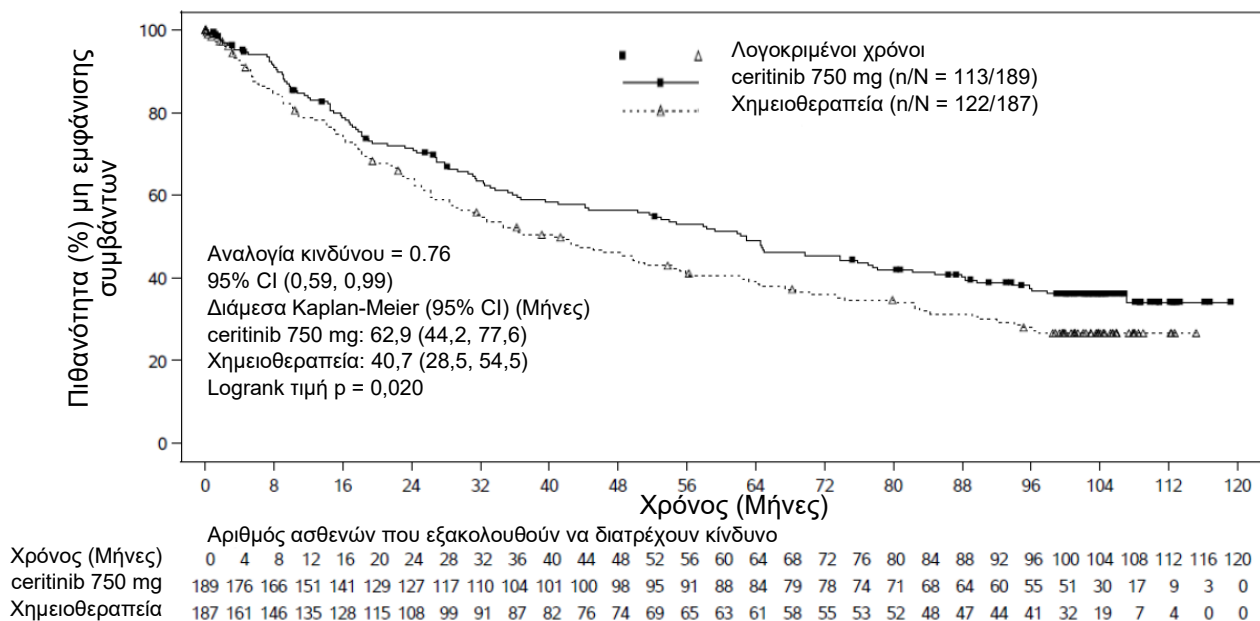
Εικόνα 1 ASCEND-4 (Μελέτη A2301) – καμπύλες Kaplan-Meier καμπύλες της επιβίωσης χωρίς εξέλιξη της νόσου, όπως εκτιμήθηκε από την BIRC (πρωτογενής ανάλυση)



	Αριθμός ασθενών που εξακολουθούν να διατρέχουν κίνδυνο																	
Χρόνος (Μήνες)	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34
ceritinib 750 mg	189	155	139	125	116	105	98	76	59	43	32	23	16	11	1	1	1	0
Χημειοθεραπεία	187	136	114	82	71	60	53	35	24	16	11	5	3	1	1	0	0	0

Στην τελική ανάλυση της OS, 113 (59,8%) ασθενείς είχαν πεθάνει στο σκέλος του ceritinib και 122 (65,2%) στο σκέλος χημειοθεραπείας. Η διάμεση OS ήταν 62,9 μήνες (95% CI: 44,2, 77,6) και 40,7 μήνες (95% CI: 28,5, 54,5) για το σκέλος του ceritinib και το σκέλος χημειοθεραπείας, αντίστοιχα. Υπήρξε στατιστικά σημαντική μείωση κατά 24% του κινδύνου θανάτου στο σκέλος του ceritinib σε σύγκριση με το σκέλος χημειοθεραπείας (HR 0,76, 95% CI: 0,59, 0,99, p=0,020). Υπήρξε υψηλό ποσοστό διασταύρωσης, με το 61,5% των ασθενών στο σκέλος χημειοθεραπείας να αλλάζουν για να λάβουν ceritinib. Επιπλέον, οι ασθενείς και στα δύο σκέλη έλαβαν αντινεοπλασματικές θεραπείες επόμενης γραμμής, συμπεριλαμβανομένων άλλων αναστολέων ALK, οι οποίες επηρέασαν την έκβαση της OS.

Εικόνα 2 ASCEND-4 (Μελέτη A2301)-σχεδιάγραμμα Kaplan-Meier για τη συνολική επιβίωση ανά κλάδο θεραπείας (τελική ανάλυση OS)



Στη μελέτη A2301, 44 ασθενείς με μετρήσιμες εγκεφαλικές μεταστάσεις κατά την έναρξη και τουλάχιστον μία ακτινολογική εκτίμηση του εγκεφάλου μετά την έναρξη (22 ασθενείς στο σκέλος του ceritinib και 22 ασθενείς στο σκέλος χημειοθεραπείας) αξιολογήθηκαν για ενδοκρανιακή ανταπόκριση από νευροακτινολόγο της BIRC. Σύμφωνα με τα τροποποιημένα κριτήρια RECIST 1.1 (δηλ. έως 5 βλάβες στον εγκέφαλο) Το συνολικό ενδοκρανιακό ποσοστό ανταπόκρισης (OIRR) ήταν υψηλότερη με το ceritinib (72,7%, 95% CI: 49,8, 89,3) σε σύγκριση με το σκέλος της χημειοθεραπείας (27,3%, 95% CI: 10,7, 50,2).

Η διάμεση PFS που αναφέρθηκε από την BIRC με τη χρήση των κριτηρίων RECIST 1.1 ήταν μεγαλύτερη στο σκέλος του ceritinib σε σύγκριση με το σκέλος χημειοθεραπείας και στις δύο υποομάδες ασθενών με εγκεφαλικές μεταστάσεις και χωρίς εγκεφαλικές μεταστάσεις. Η διάμεση PFS σε ασθενείς με εγκεφαλικές μεταστάσεις ήταν 10,7 μήνες (95% CI: 8,1, 16,4) έναντι 6,7 μηνών (95% CI: 4,1, 10,6) στα σκέλη του ceritinib και της χημειοθεραπείας αντίστοιχα, με HR 0,70 (95% CI: 0,44, 1,12). Η διάμεση PFS σε ασθενείς χωρίς εγκεφαλικές μεταστάσεις ήταν 26,3 μήνες (95% CI: 15,4, 27,7) έναντι 8,3 μηνών (95% CI: 6,0, 13,7) στα σκέλη του ceritinib και της χημειοθεραπείας αντίστοιχα, με HR 0,48 (95% CI: 0,33, 0,69).

Προχωρημένος ALK-θετικός MMKP με προηγούμενη θεραπεία-τυχαιοποιημένη φάσης 3 Μελέτη A2303 (ASCEND-5)

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του ceritinib για τη θεραπεία ασθενών με προχωρημένο ALK θετικό MMKP οι οποίοι έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία με crizotinib, επιδείχθηκε σε μία παγκόσμια, τυχαιοποιημένη, ανοικτή μελέτη φάσης 3 την Μελέτη A2303.

Συνολικά 231 ασθενείς με προχωρημένο ALK-θετικό MMKP που είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία με crizotinib και χημειοθεραπεία (ένα ή δύο σχήματα περιλαμβανομένου ενός διπλού χημειοθεραπευτικού σχήματος με βάση την πλατίνα) περιλήφθηκαν στην ανάλυση. Εκατόν δεκαπέντε (115) ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε ceritinib και εκατόν δεκάξι (116) τυχαιοποιήθηκαν σε χημειοθεραπεία (είτε πεμετρεξίδη είτε δοσεταξέλη). Εβδομήντα τρεις (73) ασθενείς έλαβαν δοσεταξέλη και 40 έλαβαν πεμετρεξίδη. Στο σκέλος του ceritinib, 115 ασθενείς έλαβαν θεραπεία με 750 mg μία φορά την ημέρα σε κατάσταση νηστείας. Η διάμεση ηλικία ήταν 54,0 έτη (εύρος 28 έως 84 έτη), 77,1% των ασθενών ήταν νεότεροι των 65 ετών. Συνολικά το 55,8% των ασθενών ήταν γυναίκες. 64,5% του πληθυσμού της μελέτης ήταν Καυκάσιοι, το 29,4% Ασιάτες, 0,4% Μαύροι και 2,6% άλλες φυλές. Η πλειοψηφία των ασθενών είχε αδenoκαρκίνωμα (97,0%) και είτε δεν ήταν ποτέ

καπνιστές είτε ήταν πρώην καπνιστές (96,1%). Η κατάσταση απόδοσης κατά την κλίμακα ECOG ήταν 0/1/2 σε 46,3%/47,6%/6,1. των ασθενών αντίστοιχα και 58,0% είχαν εγκεφαλικές μεταστάσεις κατά την έναρξη. Όλοι οι ασθενείς είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία με crizotinib. Όλοι οι ασθενείς εκτός από έναν έλαβαν προηγούμενη χημειοθεραπεία (περιλαμβανομένου ενός διπλού σχήματος με πλατίνα) για προχωρημένη νόσο. 11,3% των ασθενών στον κλάδο του ceritinib και 12,1% των ασθενών στον κλάδο της χημειοθεραπείας είχαν λάβει θεραπεία με δύο προηγούμενα χημικοθεραπευτικά σχήματα για προχωρημένη νόσο.

Στους ασθενείς επιτράπη να συνεχιστεί η καθορισμένη από τη μελέτη θεραπεία και μετά από την αρχική επιδείνωση σε περίπτωση συνεχιζόμενου κλινικού οφέλους σύμφωνα με τη γνώμη του ερευνητή. Οι ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν στο σκέλος της χημειοθεραπείας μπορούσαν να λάβουν ceritinib (διασταύρωση) σε περίπτωση επιδείνωσης της νόσου όπως αυτή καθορίζεται από τα κριτήρια RECIST επιβεβαιωμένης από την BIRC).

Η διάμεση διάρκεια των παρακολουθήσεων ήταν 16,5 μήνες (από την τυχαιοποίηση έως την ημερομηνία αποκοπής) κατά την πρωτογενή ανάλυση.

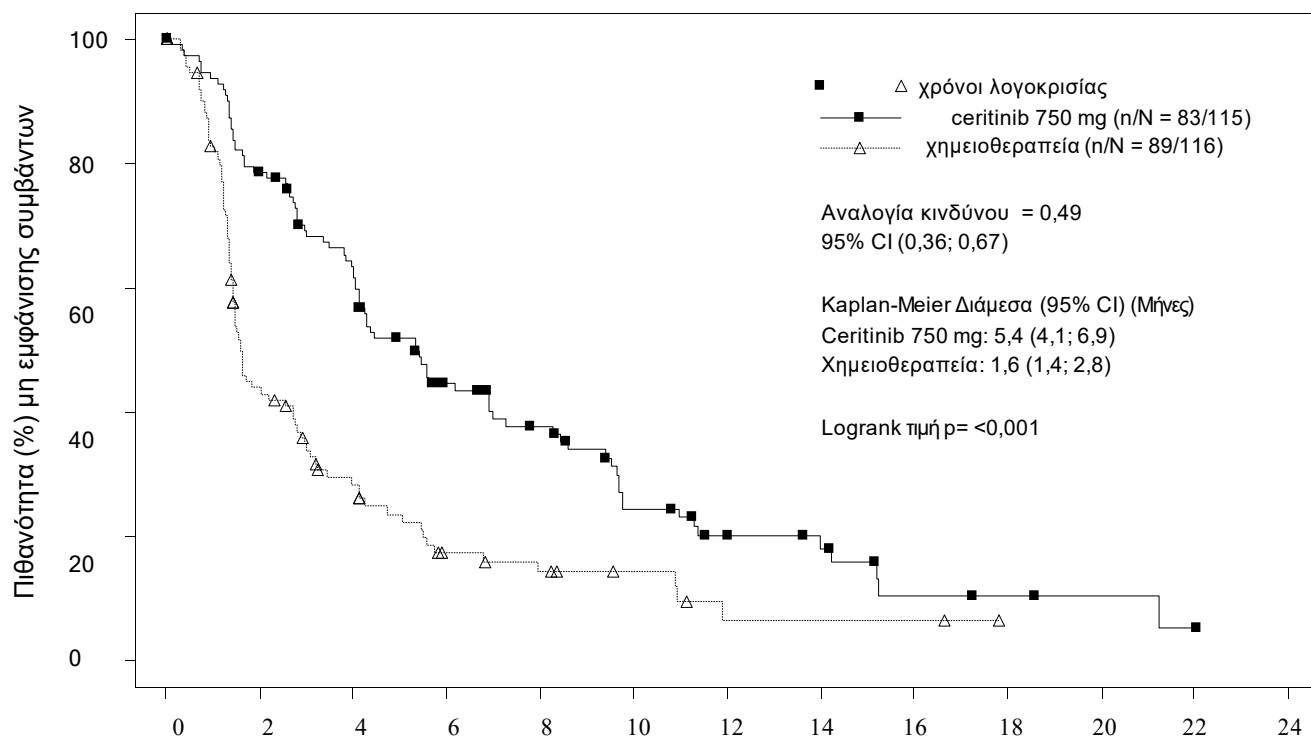
Η μελέτη πέτυχε τον πρωταρχικό στόχο της, επιδεικνύοντας μια στατιστικά σημαντική βελτίωση της PFS σύμφωνα με την BIRC με υπολογιζόμενη μείωση κινδύνου κατά 51% στον κλάδο του ceritinib σε σύγκριση με το σκέλος της χημειοθεραπείας (βλ. Πίνακα 4 και Εικόνα 3). Το όφελος του ceritinib στην PFS ήταν συνεπές σε διαφορετικές υποομάδες, περιλαμβανομένων ηλικίας, φύλου, φυλής, κατηγορίας καπνίσματος, κατάσταση απόδοσης ECOG και παρουσία εγκεφαλικών μεταστάσεων ή προηγούμενη ανταπόκριση στο crizotinib. Το όφελος στην PFS υποστηρίχθηκε περεταίρω από τη εκτίμηση του τοπικού ερευνητή και την ανάλυση του συνολικού ποσοστού ανταπόκρισης (ORR) και του ποσοστού ελέγχου της νόσου (DCR).

Κατά την πρωτογενή ανάλυση τα δεδομένα για τη συνολική επιβίωση (OS) δεν ήταν ώριμα με 48 (41,7%) συμβάντα στο σκέλος του ceritinib και 50 (43,1%) συμβάντα στο σκέλος της χημειοθεραπείας να αντιστοιχούν στο 50% περίπου των απαιτούμενων συμβάντων για την τελική ανάλυση της OS. Επιπλέον, 81 ασθενείς (69,8%) στο σκέλος της χημειοθεραπείας έλαβαν ακολούθως ceritinib ως πρώτη αντινεοπλασματική θεραπεία μετά τη διακοπή της υπό μελέτη θεραπείας. Τα δεδομένα για την αποτελεσματικότητα από τη Μελέτη A2303 συνοψίζονται στον Πίνακα 4 και οι καμπύλες Kaplan-Meier για την PFS και την OS παρουσιάζονται στην Εικόνα 3 και 4 αντίστοιχα.

Πίνακας 4 ASCEND-5 (Μελέτη A2303) – Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας σε ασθενείς με προηγούμενως υποβληθέντα σε θεραπεία ALK-θετικό μεταστατικό/προχωρημένο NSCLC (πρωτογενής ανάλυση)

	Ceritinib (N=115)	Χημειοθεραπεία (N=116)
Διάρκεια παρακολούθησης		16,5
Διάμεση (μήνες) (min – max)		(2,8 – 30,9)
Επιβίωση χωρίς επιδείνωση (με βάση την BIRC)		
Αριθμός περιστατικών, n (%)	83 (72,2%)	89 (76,7%)
Διάμεσο, μήνες (95% CI)	5,4 (4,1, 6,9)	1,6 (1,4, 2,8)
HR (95% CI) ^a		0,49 (0,36, 0,67)
Τιμή p ^b		<0,001
Συνολική επιβίωση ^γ		
Αριθμός περιστατικών, n (%)	48 (41,7%)	50 (43,1%)
Διάμεσο, μήνες (95% CI)	18,1 (13,4, 23,9)	20,1 (11,9, 25,1)
HR (95% CI) ^a		1,00 (0,67,1,49)
Τιμή p ^b		0,496
Ανταποκρίσεις του όγκου (based on BIRC)		
Ποσοστό Αντικειμενικής Ανταπόκρισης (95% CI)	39,1% (30,2, 48,7)	6,9% (3,0, 13,1)
Διάρκεια της ανταπόκρισης		
Αριθμός ανταποκρινομένων	45	8
Διάμεση, μήνες ^δ (95% CI)	6,9 (5,4, 8,9)	8,3 (3,5, NE)
Εκτίμηση πιθανότητας χωρίς συμβάντα σε 9 μήνες ^δ (95% CI)	31,5% (16,7%, 47,3%)	45,7% (6,9%, 79,5%)
HR=αναλογία κινδύνου; CI=διάστημα εμπιστοσύνης; BIRC= Τυφλοποιημένη Ανεξάρτητη Επιτροπή Αξιολόγησης, NE=μη υπολογίσιμο		
^a Με βάση την αναλογική ανάλυση διαστρωματωμένων κινδύνων Cox..		
^b Με βάση τη διαστρωματωμένη δοκιμασία log-rank test.		
^γ Η ανάλυση της OS δεν προσαρμόστηκε στην επίδραση της διασταύρωσης.		
^δ Υπολογίστηκε με χρήση της μεθόδου Kaplan-Meier.		

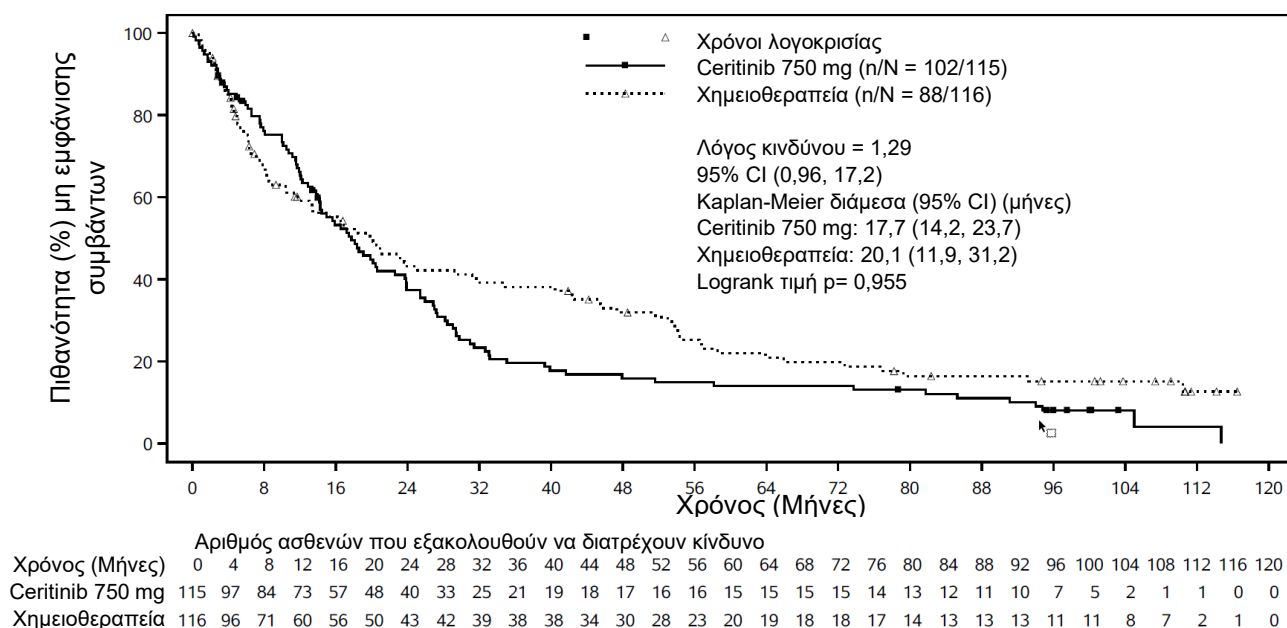
Εικόνα 3 ASCEND-5 (Μελέτη A2303) – Σχεδιάγραμμα Kaplan-Meier για τη συνολική επιβίωση όπως εκτιμήθηκε από την BIRC (πρωτογενής ανάλυση)



Χρόνος (μήνες)	Χρόνος (Μήνες)												
	Αριθμός ασθενών που εξακολουθεί												
Χρόνος (μήνες)	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24
Ceritinib 750 mg	115	87	68	40	31	18	12	9	4	3	2	1	0
Χημειοθεραπεία	116	45	26	12	9	6	2	2	2	0	0	0	0

Κατά την τελική ανάλυση της OS, με διάμεση διάρκεια παρακολούθησης 110 μηνών, 102 (88,7%) ασθενείς είχαν πεθάνει στο σκέλος του ceritinib και 88 (75,9%) στο σκέλος της χημειοθεραπείας. Η διάμεση OS ήταν 17,7 μήνες (95% CI: 14,2, 23,7) και 20,1 μήνες (95% CI: 11,9, 31,2) για το σκέλος του ceritinib και το σκέλος της χημειοθεραπείας αντίστοιχα. Δεν υπήρξε σημαντική στατιστική διαφορά στην OS μεταξύ των δύο σκελών θεραπείας (HR 1,29; 95% CI: 0,96, 1,72; $p=0,955$). Υπήρξε υψηλό ποσοστό πρώιμης διασταύρωσης, με 88 (76%) ασθενείς στο σκέλος της χημειοθεραπείας να αλλάζουν σε λήψη ceritinib. Επιπλέον, οι ασθενείς και στα δύο σκέλη έλαβαν αντινεοπλασματικές θεραπείες επόμενης γραμμής, συμπεριλαμβανομένων άλλων αναστολέων ALK. Συνολικά η διασταύρωση και οι θεραπείες επόμενης γραμμής ήταν ένας σημαντικός παράγοντας σύγκρισης που θα μπορούσε να μειώσει οποιαδήποτε πιθανή διαφορά στην OS μεταξύ των σκελών θεραπείας.

Εικόνα 4 ASCEND-5 (Μελέτη A2303) – Σχεδιάγραμμα Kaplan-Meier για τη συνολική επιβίωση ανά σκέλος θεραπείας (τελική ανάλυση OS)



Στη μελέτη A2303, 133 ασθενείς με εγκεφαλικές μεταστάσεις κατά την έναρξη (66 ασθενείς στο σκέλος του ceritinib και 67 ασθενείς στο σκέλος της χημειοθεραπείας) αξιολογήθηκαν για ενδοκρανιακή ανταπόκριση από νευροακτινολόγο της BIRC σύμφωνα με τα τροποποιημένα κριτήρια RECIST 1.1 (δηλ. έως 5 βλάβες στον εγκέφαλο). Η OIRR σε ασθενείς με μετρήσιμη εγκεφαλική νόσο κατά την έναρξη και τουλάχιστον μία εκτίμηση μετά την έναρξη ήταν υψηλότερη στο σκέλος του ceritinib (35,3%, 95% CI: 14,2, 61,7) σε σύγκριση με το σκέλος της χημειοθεραπείας (5,0%, 95% CI: 0,1, 24,9). Η διάμεση PFS σύμφωνα με την BIRC με τη χρήση των κριτηρίων RECIST 1.1 ήταν μεγαλύτερη στον σκέλος του ceritinib σε σύγκριση με το σκέλος χημειοθεραπείας και στις δύο υποομάδες ασθενών με εγκεφαλικές μεταστάσεις και χωρίς εγκεφαλικές μεταστάσεις. Η διάμεση PFS σε ασθενείς με εγκεφαλικές μεταστάσεις ήταν 4,4 μήνες (95% CI: 3,4, 6,2) έναντι 1,5 μήνα (95% CI: 1,3, 1,8) στα σκέλη ceritinib και χημειοθεραπείας αντίστοιχα με HR 0,54 (95% CI: , 0,80). Η διάμεση PFS σε ασθενείς χωρίς εγκεφαλικές μεταστάσεις ήταν 8,3 μήνες (95% CI: 4,1, 14,0) έναντι 2,8 μηνών (95% CI: 1,4, 4,1) στα σκέλη ceritinib και χημειοθεραπείας αντίστοιχως με HR 0,41 (95% CI: 0,24, 0,69).

Μελέτη βελτιστοποίησης της δόσης A2112 (ASCEND-8)

Η αποτελεσματικότητα του ceritinib 450 mg με τροφή αξιολογήθηκε σε μια πολυκεντρική ανοικτή μελέτη βελτιστοποίησης της δοσολογίας A2112 (ASCEND-8). Συνολικά 147 ασθενείς με ALK-θετικό τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό MMKP, οι οποίοι δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία, τυχαιοποιήθηκαν ώστε να λάβουν ceritinib 450 mg μία φορά την ημέρα με τροφή (N=73) ή ceritinib 750 mg μία φορά την ημέρα σε κατάσταση νηστείας (N=74). Ένα βασικό δευτερεύον καταληκτικό σημείο ήταν το ORR σύμφωνα με τα κριτήρια RECIST 1.1, όπως αξιολογήθηκε από το BIRC.

Τα χαρακτηριστικά του πληθυσμού των ασθενών με ALK-θετικό τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό MMKP, οι οποίοι δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία και στους δύο κλάδους, 450 mg με τροφή (N=73) και 750 mg σε κατάσταση νηστείας (N=74), ήταν: μέση ηλικία 54,3 και 51,3 έτη, ηλικία κάτω των 65 ετών (78,1% και 83,8%), θήλεις (56,2% και 47,3%), Καυκάσιοι (49,3% και 54,1%), Ασιάτες (39,7% και 35,1%), μη καπνιστές ή πρώην καπνιστές (90,4% και 95,9%), WHO PS 0 ή 1 (91,7% και 91,9%), ιστολογία αδενοκαρκινώματος (98,6% και 93,2%) και μεταστάσεις στον εγκέφαλο (32,9% and 28,4%), αντίστοιχα.

Τα αποτελέσματα για την αποτελεσματικότητα από την ASCEND-8 συνοψίζονται στον Πίνακα 5 παρακάτω.

Πίνακας 5 ASCEND-8 (Μελέτη A2112) – Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας σε ασθενείς με ALK-θετικό τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό MMKP χωρίς προηγούμενη θεραπεία σύμφωνα με το BIRC

Παράμετρος αποτελεσματικότητας	Ceritinib 450 mg με τροφή (N=73)	Ceritinib 750 mg σε κατάσταση νηστείας (N=74)
Συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης (ORR: CR+PR), n (%) (95% CI) ^a	57 (78,1) (66,9, 86,9)	56 (75,7) (64,3, 84,9)

CI: διάστημα εμπιστοσύνης
Πλήρης Ανταπόκριση (CR), Μερική Ανταπόκριση (PR) επιβεβαιωμένη μέσω επαναληπτικών αξιολογήσεων, οι οποίες διεξήχθησαν μετά το πέρας 4 εβδομάδων από την πρώτη εκπλήρωση των κριτηρίων ανταπόκρισης
Το συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης καθορίστηκε με βάση την εκτίμηση του BIRC σύμφωνα με τα κριτήρια RECIST 1.1
^a Ακριβές διωνυμικό διάστημα εμπιστοσύνης 95%

Μελέτες ενός σκέλους X2101 και A2201

Η χρήση του ceritinib στη θεραπεία ασθενών με ALK-θετικό MMKP οι οποίοι είχαν προηγουμένως υποβληθεί σε θεραπεία με έναν αναστολέα της ALK διερευνήθηκε σε δύο διεθνείς, πολυκεντρικές, ανοιχτού σχεδιασμού, φάσης 1/2 μελέτες ενός σκέλους (Μελέτη X2101 και Μελέτη A2201).

Στη Μελέτη X2101 συνολικά 246 ασθενείς με ALK-θετικό MMKP, έλαβαν θεραπεία με ceritinib στη δόση των 750 mg μία φορά την ημέρα σε κατάσταση νηστείας: 163 ασθενείς, οι οποίοι είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία με αναστολέα της ALK και 83 ασθενείς, οι οποίοι δεν είχαν λάβει αναστολέα της ALK. Από τους 163 ασθενείς με ALK-θετικό MMKP που είχαν προηγουμένως υποβληθεί σε θεραπεία με έναν αναστολέα της ALK η διάμεση ηλικία ήταν 52 έτη (εύρος: 24-80 έτη), 86,5% ήταν νεώτεροι των 65 ετών και 54% ήταν γυναίκες. Η πλειονότητα των ασθενών ήταν Καυκάσιοι (66,3%) ή Ασιάτες (28,8%). Το 93,3% είχε αδενοκαρκίνωμα και 96,9% είτε δεν ήταν ποτέ καπνιστές είτε ήταν πρώην καπνιστές. Όλοι οι ασθενείς είχαν λάβει θεραπεία με ένα τουλάχιστον θεραπευτικό σχήμα πριν από την ένταξη στη μελέτη, και το 84,0% με δύο ή περισσότερα σχήματα.

Η Μελέτη A2201 περιλάμβανε 140 ασθενείς, οι οποίοι είχαν προηγουμένως λάβει 1-3 γραμμές κυτταροτοξικής χημειοθεραπείας, η οποία ακολουθήθηκε από θεραπεία με crizotinib, και οι οποίοι είχαν εμφανίσει εξέλιξη της νόσου με το crizotinib. Η διάμεση ηλικία ήταν 51 έτη (εύρος: 29-80 έτη), 87,1% των ασθενών ήταν νεώτεροι των 65 ετών και 50,0% ήταν γυναίκες. Η πλειονότητα των ασθενών ήταν Καυκάσιοι (60,0%) ή Ασιάτες (37,9%). 92,1% των ασθενών είχε αδενοκαρκίνωμα.

Τα κύρια δεδομένα για την αποτελεσματικότητα και για τις δύο μελέτες συνοψίζονται στον Πίνακα 6. Τα τελικά δεδομένα για την συνολική επιβίωση (OS) παρουσιάζονται για τη μελέτη A2201. Για τη μελέτη X2101 τα δεδομένα για τη συνολική επιβίωση (OS) δεν ήταν ώριμα κατά το χρόνο ανάλυσης.

Πίνακας 6 ALK-θετικός προχωρημένος MMKP - επισκόπηση των αποτελεσμάτων για την αποτελεσματικότητα από τις μελέτες X2101 και A2201

	Μελέτη X2101 ceritinib 750 mg N=163	Μελέτη X2101 ceritinib 750 mg N=140
Διάρκεια παρακολούθησης Διάμεση τιμή (μήνες) (ελάχιστο - μέγιστο)	10,2 (0,1 – 24,1)	14,1 (0,1 – 35,5)
Ποσοστό συνολικής ανταπόκρισης		
Ερευνητής (95% CI)	56,4% (48,5, 64,2)	40,7% (32,5, 49,3)
BIRC(95% CI)	46,0% (38,2, 54,0)	35,7% (27,8, 44,2)
Διάρκεια ανταπόκρισης*		
Ερευνητής (μήνες, 95% CI)	8,3 (6,8, 9,7)	10,6 (7,4, 14,7)
BIRC (μήνες, 95% CI)	8,8 (6,0, 13,1)	12,9 (9,3, 18,4)
Επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου		
Ερευνητής (μήνες, 95% CI)	6,9 (5,6, 8,7)	5,8 (5,4, 7,6)
BIRC (μήνες, 95% CI)	7,0 (5,7, 8,7)	7,4 (5,6, 10,9)
Συνολική επιβίωση(μήνες, 95% CI)	16,7 (14,8, NE)	15,6 (13,6, 24,2)
NE = δεν εκτιμάται		
Μελέτη X2101: Ανταποκρίσεις που εκτιμήθηκαν χρησιμοποιώντας τα κριτήρια RECIST, έκδοση 1,0		
Μελέτη A2201: Ανταποκρίσεις που εκτιμήθηκαν χρησιμοποιώντας τα κριτήρια RECIST, έκδοση 1,1*		
*Περιλαμβάνει μόνο ασθενείς με επιβεβαιωμένη CR, PR		

Στις Μελέτες X2101 και A2201, εγκεφαλικές μεταστάσεις παρατηρήθηκαν στο 60,1%, και 71,4% των ασθενών, αντίστοιχα. Οι αξιολογήσεις για ORR, DOR και PFS (από την BIRC) για ασθενείς με εγκεφαλικές μεταστάσεις κατά την έναρξη συμφωνήσαν με αυτές που αναφέρθηκαν για το συνολικό πληθυσμό σε αυτές τις μελέτες.

Μη αδενοκαρκινωματική ιστολογία

Διατίθενται περιορισμένες πληροφορίες για τους ασθενείς με ALK-θετικό MMKP με ιστολογική εικόνα μη-αδενοκαρκινώματος.

Ηλικιωμένοι

Περιορισμένα δεδομένα για την αποτελεσματικότητα είναι διαθέσιμα για ηλικιωμένους ασθενείς. Δεν είναι διαθέσιμα δεδομένα για την αποτελεσματικότητα για ασθενείς ηλικίας άνω των 85 ετών.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το ceritinib σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού σε καρκίωμα των πνευμόνων (μικροκυτταρικό και μη μικροκυτταρικό καρκίνωμα) (βλ. παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Τα μέγιστα επίπεδα του ceritinib στο πλάσμα (C_{max}) επιτυγχάνονται περίπου σε 4 έως 6 ώρες μετά από την εφάπαξ από του στόματος χορήγηση στους ασθενείς. Η από του στόματος απορρόφηση υπολογίστηκε ότι είναι $\geq 25\%$ με βάση τα ποσοστά μεταβολιτών στα κόπρανα. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα του ceritinib δεν έχει προσδιοριστεί.

Η συστηματική έκθεση του ceritinib αυξήθηκε όταν χορηγείται μαζί με τροφή. Οι τιμές της AUC_{inf} του ceritinib ήταν περίπου 39% και 64% υψηλότερες (C_{max} περίπου 42% και 58% υψηλότερη) σε υγιή άτομα όταν μία εφάπαξ δόση 750 mg ceritinib (δισκίο) χορηγήθηκε με γεύμα χαμηλής περιεκτικότητας σε λίπος (που περιείχε περίπου 330 θερμίδες και 9 γραμμάρια λίπους) και με γεύμα υψηλής περιεκτικότητας σε λίπος, (που περιείχε περίπου 1.000 θερμίδες και 58 γραμμάρια λίπους) αντίστοιχα σε σύγκριση με την κατάσταση νηστείας.

Σε μία μελέτη βελτιστοποίησης της δοσολογίας την A2112 (ASCEND-8) σε ασθενείς η οποία συνέκρινε ceritinib 450 mg ή 600 mg την ημέρα με τροφή (περίπου 100 έως 500 θερμίδες και 1,5 έως 15 γραμμάρια λίπους) με 750 mg την ημέρα σε κατάσταση νηστείας (δόση και διατροφική κατάσταση όπως εγκρίθηκαν αρχικά), δεν υπήρχε κλινικά ουσιαστική διαφορά στη συστηματική έκθεση σταθερής κατάστασης του ceritinib για τον κλάδο των 450 mg με τροφή ($N=36$) σε σύγκριση με τον κλάδο των 750 mg σε κατάσταση νηστείας ($N=31$), με μικρές μόνο αυξήσεις κατά τη σταθερή κατάσταση AUC (90% CI) κατά 4% (-13%, 24%) και C_{max} (90% CI) κατά 3% (-14%, 22%). Σε αντίθεση, η AUC σταθερής κατάστασης (90% CI) και C_{max} (90% CI) για τον κλάδο των 600 mg με τροφή ($N=30$) αυξήθηκε κατά 24% (3%, 49%) και 25% (4%, 49%), αντίστοιχα, σε σύγκριση με τον κλάδο των 750 mg σε κατάσταση νηστείας. Η μέγιστη συνιστώμενη δόση του ceritinib είναι 450 mg λαμβανόμενα από του στόματος μία φορά την ημέρα με τροφή (βλ. παράγραφο 4.2).

Μετά από εφάπαξ από του στόματος χορήγηση του ceritinib σε ασθενείς, η έκθεση του πλάσματος στο ceritinib, όπως αποτυπώνεται στην C_{max} και την AUC_{last} , αυξήθηκε σε αναλογία με τη δόση σε εύρος δόσεων από 50 έως 750 mg σε κατάσταση νηστείας. Σε αντίθεση με τα δεδομένα για την εφάπαξ δόση, η συγκέντρωση προ της δόσης (C_{min}) μετά από επαναλαμβανόμενη ημερήσια δοσολογία φάνηκε να αυξάνεται με τρόπο μεγαλύτερο από ότι ανάλογα με τη δόση.

Κατανομή

Η δέσμευση του ceritinib σε πρωτεΐνες του ανθρώπινου πλάσματος *in vitro* είναι περίπου 97% με τρόπο ανεξάρτητο από τη συγκέντρωση, από τα 50 ng/ml έως τα 10.000 ng/ml. Το ceritinib διαθέτει επίσης ελαφρώς κατά προτίμηση κατανομή στα ερυθρά αιμοσφαίρια, σε σχέση με το πλάσμα, με μέση *in vitro* αναλογία αίμα/πλάσμα της τάξης του 1,35. *In vitro* μελέτες προτείνουν ότι το ceritinib είναι υπόστρωμα για την γλυκοπρωτεΐνη-P (Pgp), αλλά όχι για την πρωτεΐνη αντοχής του καρκίνου του μαστού (BCRP) ή για την πρωτεΐνη-2 πολλαπλής αντοχής (MRP2). Η *in vitro* προκύπτουσα παθητική διαπερατότητα του ceritinib προσδιορίστηκε ότι είναι χαμηλή.

Στους αρουραίους, το ceritinib διαπερνά τον ακέραιο αιματοεγκεφαλικό φραγμό με λόγο έκθεσης εγκεφάλου/αίματος (AUC_{inf}) της τάξεως περίπου του 15%. Δεν υπάρχουν δεδομένα που να σχετίζονται με το λόγο έκθεσης εγκεφάλου/αίματος στους ανθρώπους.

Βιομετασχηματισμός

In vitro μελέτες κατέδειξαν ότι το CYP3A ήταν το κύριο ένζυμο που εμπλέκεται στην μεταβολική κάθαρση του ceritinib.

Μετά από την εφάπαξ από του στόματος χορήγηση ραδιοενεργού ceritinib σε δόση 750 mg σε κατάσταση νηστείας, το ceritinib ήταν το κύριο κυκλοφορούν συστατικό στο ανθρώπινο πλάσμα. Διαπιστώθηκε ότι συνολικά κυκλοφορούν στο πλάσμα 11 μεταβολίτες σε χαμηλά επίπεδα με μέση συνεισφορά στην ραδιοενεργή AUC της τάξης του $\leq 2,3\%$ για κάθε μεταβολίτη. Τα κύρια μονοπάτια

βιομετασχηματισμού που εντοπίστηκαν σε υγιή άτομα περιέλαβαν μονοοξυγόνωση, Ο-απαλκυλίωση και Ν-φορμυλίωση. Τα δευτερεύοντα μονοπάτια βιομετασχηματισμού που αφορούν στα κύρια προϊόντα του βιομετασχηματισμού περιελάμβαναν τη γλυκουρονιδίωση και την αφυδρογόνωση. Επίσης παρατηρήθηκε προσθήκη μίας θειολο-ομάδας στο Ο-απαλκυλιωμένο ceritinib.

Αποβολή

Μετά από εφάπαξ από του στόματος δόσεις ceritinib σε κατάσταση νηστείας, ο εμφανής γεωμετρικός μέσος φαινόμενος χρόνος ημίσειας ζωής ($T_{1/2}$) του ceritinib κυμαινόταν από 31 έως 41 ώρες στους ασθενείς σε εύρος δόσεων 400 έως 750 mg. Η ημερήσια από του στόματος χορήγηση δόσεων ceritinib οδηγεί σε επίτευξη σταθερής κατάστασης σε περίπου 15 ημέρες και στη συνέχεια παραμένει σταθερή, με γεωμετρικό μέσο λόγο συσσώρευσης της τάξης του 6,2 μετά από 3 εβδομάδες ημερήσιας δοσολογίας. Η γεωμετρική μέση φαινόμενη κάθαρση (CL/F) του ceritinib ήταν μικρότερη σε σταθερή κατάσταση (33,2 λίτρα/ώρα) μετά από ημερήσια χορήγηση δόσης των 750 mg σε σχέση με την εφάπαξ δόση των 750 mg από του στόματος (88,5 λίτρα/ώρα), γεγονός που υποδεικνύει ότι το ceritinib εμφανίζει μη-γραμμική φαρμακοκινητική με την πάροδο του χρόνου.

Η κύρια οδός αποβολής του ceritinib και των μεταβολιτών του είναι με τα κόπρανα. Η ανάκτηση του αμετάβλητου ceritinib από τα κόπρανα αντιστοιχεί στο 68% μίας από του στόματος δόσης. Μόνο 1,3% της χορηγούμενης από του στόματος δόσης ανακτάται στα ούρα.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηπατική δυσλειτουργία

Η επίδραση της ηπατικής δυσλειτουργίας στη φαρμακοκινητική εφάπαξ δόσης ceritinib (750 mg σε κατάσταση νηστείας) αξιολογήθηκε σε άτομα με ήπια (κατηγορία Child-Pugh A, N=8), μέτρια (κατηγορία Child-Pugh class B, N=7), ή σοβαρή (κατηγορία Child-Pugh C, N=7) ηπατική δυσλειτουργία και σε 8 υγιή άτομα με φυσιολογική ηπατική λειτουργία. Η γεωμετρική μέση AUC_{inf} (unbound AUC_{inf}) του ceritinib αυξήθηκε κατά 18% (35%) και 2% (22%) σε άτομα με ήπια και μέτρια ηπατική δυσλειτουργία αντίστοιχα σε σύγκριση με τα άτομα που είχαν φυσιολογική ηπατική λειτουργία.

Η γεωμετρική μέση AUC_{inf} (unbound AUC_{inf}) του ceritinib αυξήθηκε κατά 66% (108%) σε άτομα με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία σε σύγκριση με τα άτομα που είχαν φυσιολογική ηπατική λειτουργία (βλ. παράγραφο 4.2). Δεν έχει διεξαχθεί ειδική μελέτη φαρμακοκινητικής υπό σταθερή κατάσταση σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία.

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν έχει διεξαχθεί ειδική μελέτη φαρμακοκινητικής σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία. Με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα, η αποβολή του ceritinib μέσω των νεφρών είναι αμελητέα (1,3% της εφάπαξ από του στόματος χορηγούμενης δόσης).

Βάσει μίας φαρμακοκινητικής ανάλυσης πληθυσμού 345 ασθενών με ήπια νεφρική δυσλειτουργία (CL_{Cr} 60 έως <90 ml/min), 82 ασθενών με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (CL_{Cr} 30 to <60 ml/min) και 546 ασθενών με φυσιολογική νεφρική λειτουργία (≥ 90 ml/min), οι εκθέσεις στο ceritinib ήταν παρόμοιες σε ασθενείς με ήπια και μέτρια νεφρική δυσλειτουργία και σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία, υποδεικνύοντας ότι δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία. Ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (CL_{Cr} <30 ml/min) δεν συμπεριλήφθησαν στις κλινικές μελέτες του ceritinib (βλ. παράγραφο 4.2).

Επιδράσεις της ηλικίας, του φύλου και της φυλής

Οι φαρμακοκινητικές αναλύσεις πληθυσμού έδειξαν ότι η ηλικία, το φύλο και η φυλή δεν είχαν κλινικά σημαντική επίδραση στην έκθεση στο ceritinib.

Καρδιακή ηλεκτροφυσιολογία

Η πιθανότητα παράτασης του διαστήματος QT με το ceritinib εκτιμήθηκε σε επτά κλινικές μελέτες με το ceritinib. Συνελέγησαν διαδοχικά ΗΚΓ μετά από εφάπαξ δόση και σε σταθερή κατάσταση για να

αξιολογηθεί η επίδραση του ceritinib στο διάστημα QT σε 925 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ceritinib 750 mg μία φορά την ημέρα σε κατάσταση νηστείας. Μία ανάλυση κατηγορικής απόκλισης των δεδομένων του ΗΚΓ έδειξε νέο QTc >500 msec σε 12 ασθενείς (1,3%). Υπήρξαν 58 ασθενείς (6,3%) με αύξηση του QTc από την αρχική εκτίμηση >60 msec. Μία κεντρική ανάλυση τάσης των δεδομένων του QTc σε μέση συγκέντρωση σταθερής κατάστασης από τη Μελέτη A2301 το άνω όριο του αμφίπλευρου 90% CI για το QTc ήταν 15,3 msec αύξηση από την αρχική τιμή για το ceritinib στη δόση των 750 mg σε κατάσταση νηστείας. Μία φαρμακοκινητική ανάλυση έδειξε ότι το ceritinib προκαλεί εξαρτώμενη από τη συγκέντρωση αύξηση του QTc (βλ. παράγραφο 4.4).

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Οι φαρμακολογικές μελέτες ασφάλειας υποδεικνύουν ότι το ceritinib είναι απίθανο να επηρεάσει τις ζωτικές λειτουργίες του αναπνευστικού και του κεντρικού νευρικού συστήματος. *In vitro* δεδομένα δείχνουν ότι η IC₅₀ για την ανασταλτική δράση του ceritinib στον δίαυλο καλίου hERG ήταν 0,4 micromolar. Μία *in vivo* μελέτη τηλεμετρίας σε πιθήκους έδειξε ήπια παράταση του QT σε 1 από τα 4 ζώα μετά από τη λήψη της υψηλότερης δόσης του ceritinib. Μελέτες ΗΚΓ σε πιθήκους μετά από 4 ή 13 εβδομάδες χορήγησης δόσεων ceritinib δεν έδειξαν παράταση του QT ή παθολογικά ΗΚΓ.

Το τεστ μικροπυρήνων (micronucleus test) σε κύτταρα TK6 ήταν θετικό. Δεν παρατηρήθηκαν σημεία πρόκλησης μεταλλάξεων ή διάσπασης των γονιδίων (κλαστογονικότητας) σε άλλες *in vitro* και *in vivo* μελέτες γενοτοξικότητας με το ceritinib. Επομένως, δεν αναμένεται γενοτοξικός κίνδυνος στους ανθρώπους.

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες καρκινογένεσης με το ceritinib.

Μελέτες αναπαραγωγικής τοξικολογίας (δηλαδή μελέτες ανάπτυξης εμβρύου) σε αρουραίους και κουνίλους σε κατάσταση εγκυμοσύνης δεν έδειξαν εμβρυοτοξικότητα ή τερατογόνο δράση μετά από τη χορήγηση δόσεων του ceritinib κατά την οργανογένεση. Ωστόσο, η έκθεση του μητρικού πλάσματος ήταν μικρότερη από αυτή που παρατηρείται στη συνιστώμενη για τον άνθρωπο δόση. Δεν έχουν πραγματοποιηθεί επίσημες μη-κλινικές μελέτες για τις πιθανές επιπτώσεις του ceritinib στη γονιμότητα.

Η κύρια τοξικότητα που σχετίζεται με τη χορήγηση ceritinib σε αρουραίους και πιθήκους ήταν η φλεγμονή των εξωηπατικών χοληφόρων πόρων συνοδευόμενη από αυξημένο αριθμό ουδετερόφιλων στο περιφερικό αίμα. Η φλεγμονή από μικτό κυτταρικό πληθυσμό/ουδετερόφιλα των εξωηπατικών πόρων επεκτεινόταν στο πάγκρεας και/ή το δωδεκαδάκτυλο σε υψηλότερες δόσεις. Παρατηρήθηκε γαστρεντερική τοξικότητα και στα δύο είδη, η οποία χαρακτηριζόταν από απώλεια βάρους, μειωμένη κατανάλωση τροφής, έμετο (πίθηκοι), διάρροια και, σε υψηλές δόσεις, από ιστοπαθολογικές αλλοιώσεις συμπεριλαμβανομένων των διαβρώσεων, της φλεγμονής του βλεννογόνου και των αφρωδών μακροφάγων στις κρύπτες του δωδεκαδακτύλου και στον υποβλεννογόνο. Το ήπαρ επίσης επηρεάστηκε και στα δύο είδη, σε εκθέσεις που προσεγγίζουν τις κλινικές εκθέσεις στη συνιστώμενη για τον άνθρωπο δόση και περιελάμβανε ελάχιστες αυξήσεις στις ηπατικές τρανσαμινάσες σε λίγα ζώα και κενοτοπίωση του επιθηλίου των ενδοηπατικών χοληφόρων πόρων. Παρατηρήθηκαν κυψελιδικά αφρώδη μακροφάγα (επιβεβαιωμένη φωσφολιπίδωση) στους πνεύμονες αρουραίων, αλλά όχι σε πιθήκους, ενώ οι λεμφαδένες των αρουραίων και των πιθήκων εμφάνιζαν συσσώρευση μακροφάγων. Οι επιδράσεις στα όργανα-στόχους έδειξαν μερική έως πλήρη ανάκαμψη.

Επιδράσεις στο θυρεοειδή παρατηρήθηκαν τόσο στον αρουραίο (μέτριες αυξήσεις της ορμόνης διέγερσης του θυρεοειδούς και της τριωδοθυρονίνης/θυροξίνης T3/T4 συγκεντρώσεις χωρίς μικροσκοπική συσχέτιση) όσο και στον πίθηκο (εξάντληση του κολλοειδούς στα αρσενικά σε μελέτη 4 εβδομάδων, και ενός πιθήκου σε υψηλή δόση με διάχυτη υπερπλασία στα θυλακίδια κύτταρα και αυξημένη ορμόνη διέγερσης θυρεοειδούς σε μελέτη 13 εβδομάδων). Καθώς αυτές οι προκλινικές επιδράσεις ήταν ήπιες μεταβλητές και αντιφατικές, η σχέση μεταξύ ceritinib και αλλαγών του θυρεοειδούς αδένα στα ζώα είναι ασαφής.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας δισκίου

Κυτταρίνη μικροκρυσταλλική
Υδροξυπροπυλοκυτταρίνη, χαμηλής υποκατάστασης
Ποβιδόνη
Κροσκαρμελλόζη νατριούχος
Στεατικό μαγνήσιο
Κολλοειδές άνυδρο πυρίτιο

Επικάλυψη δισκίου

Υπρομελλόζη
Διοξίδια του Τιτανίου (E171)
Πολυαιθυλενογλυκόλη
Τάλκης
Λάκκα ινδικοκαρμινίου αλουμινίου (E172)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

PVC/ PCTFE (πολυβινυλοχλωρίδιο/πολυχλωροτριφθοροαιθυλένιο) – κυψέλη αλουμινίου, η οποία περιέχει 21 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Συσκευασία, η οποία περιέχει 84 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (4 κυψέλες ανά συσκευασία).

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΙ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/15/999/004

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 06 Μαΐου 2015

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 16 Φεβρουαρίου 2022

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- Α. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΕΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΕΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση των παρασκευαστών που είναι υπεύθυνοι για την αποδέσμευση των παρτίδων

150 mg σκληρά καψάκια

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

Novartis Pharmaceuticals S.R.L.
Str. Livezeni nr. 7A
540472 Targu Mures
Ρουμανία

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Νυρεμβέργη
Γερμανία

150 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovškova ulica 57
1000 Ljubljana
Σλοβενία

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

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Νυρεμβέργη
Γερμανία

Στο έντυπο φύλλο οδηγιών χρήσης του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να αναγράφεται το όνομα και η διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση της σχετικής παρτίδας.

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα Ι: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

• Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

- **Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΚΟΥΤΙ ΜΟΝΗΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑΣ ΠΟΥ ΠΕΡΙΕΧΕΙ 40 Η 90 ΣΚΛΗΡΑ ΚΑΨΑΚΙΑ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Zykadia 150 mg σκληρά καψάκια
ceritinib

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 150 mg ceritinib.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Σκληρό καψάκιο

40 σκληρά καψάκια.

90 σκληρά καψάκια

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Zykadia 150 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑΣ (ΣΥΜΠΕΡΙΛΑΜΒΑΝΟΜΕΝΟΥ ΤΟΥ ΜΠΛΕ ΚΟΥΤΙΟΥ) ΠΟΥ ΠΕΡΙΕΧΕΙ 150 (3 ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΩΝ 50) ΣΚΛΗΡΑ ΚΑΨΑΚΙΑ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Zykadia 150 mg σκληρά καψάκια
ceritinib

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 150 mg ceritinib.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Σκληρό καψάκιο

150 (3 συσκευασίες των 50) σκληρά καψάκια.

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/15/999/001	150 (3 συσκευασίες των 50) σκληρά καψάκια (PVC/PCTFE/alu)
EU/1/15/999/006	150 (3 συσκευασίες των 50) σκληρά καψάκια (PVC/PE/PVDC/alu)

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Zykadia 150 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΕΝΔΙΑΜΕΝΟ ΚΟΥΤΙ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑΣ (ΜΗ ΣΥΜΠΕΡΙΛΑΜΒΑΝΟΜΕΝΟΥ ΤΟΥ ΜΠΛΕ ΚΟΥΤΙΟΥ) ΠΟΥ ΠΕΡΙΕΧΕΙ 50 ΣΚΛΗΡΑ ΚΑΨΑΚΙΑ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Zykadia 150 mg σκληρά καψάκια
ceritinib

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 150 mg ceritinib.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Σκληρό καψάκιο

50 σκληρά καψάκια. Δεν μπορεί να πωλείται χωριστά.

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.
Από στόματος χρήση

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/15/999/001	150 (3 συσκευασίες των 50) σκληρά καψάκια (PVC/PCTFE/alu)
EU/1/15/999/006	150 (3 συσκευασίες των 50) σκληρά καψάκια (PVC/PE/PVDC/alu)

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Zykadia 150 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΥΠΟΥ BLISTER Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ

ΚΥΨΕΛΗ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Zykadia 150 mg σκληρά καψάκια
ceritinib

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Novartis Europharm Limited

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΚΟΥΤΙ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Zykadia 150 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
ceritinib

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο περιέχει 150 mg ceritinib.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

84 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/15/999/004

84 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Zykadia 150 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ
ΤΥΠΟΥ BLISTER Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ**

ΚΥΨΕΛΗ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Zykadia 150 mg δισκία
ceritinib

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Novartis Europharm Limited

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

Zykadia 150 mg σκληρά καψάκια ceritinib

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειας τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Zykadia και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Zykadia
3. Πώς να πάρετε το Zykadia
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Zykadia
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Zykadia και ποια είναι η χρήση του

Τι είναι το Zykadia

Το Zykadia είναι ένα φάρμακο για τον καρκίνο που περιέχει τη δραστική ουσία ceritinib. Χρησιμοποιείται στη θεραπεία ενηλίκων με προχωρημένο στάδιο μιας μορφής καρκίνου των πνευμόνων που ονομάζεται μη μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα (ΜΜΚΠ). Το Zykadia χορηγείται μόνο σε ασθενείς των οποίων η νόσος οφείλεται σε βλάβη ενός γονιδίου, το οποίο ονομάζεται ALK (κινάση αναπλαστικού λεμφώματος).

Τρόπος δράσης του Zykadia

Σε ασθενείς με βλάβες του ALK παράγεται μια ανώμαλη πρωτεΐνη η οποία υποκινεί την αύξηση των καρκινικών κυττάρων. Το Zykadia εμποδίζει τη δράση αυτής της ανώμαλης πρωτεΐνης και έτσι επιβραδύνει την ανάπτυξη και επέκταση του ΜΜΚΠ.

Εάν έχετε ερωτήσεις σχετικά με τον τρόπο δράσης του Zykadia ή τους λόγους για τους οποίους σας έχει συνταγογραφηθεί το συγκεκριμένο φάρμακο, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Zykadia

Μην πάρετε το Zykadia

- σε περίπτωση αλλεργίας στο ceritinib ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν πάρετε Zykadia:

- εάν έχετε προβλήματα με το συκώτι σας.
- εάν έχετε προβλήματα με τους πνεύμονές σας ή προβλήματα στην αναπνοή.
- εάν έχετε προβλήματα με την καρδιά σας, συμπεριλαμβανομένης της μειωμένης καρδιακής συχνότητας, ή εάν τα αποτελέσματα του ηλεκτροκαρδιογραφήματος (ΗΚΓ) έδειξαν ότι έχετε μια ανωμαλία στην ηλεκτρική δραστηριότητα της καρδιάς σας, η οποία είναι γνωστή ως «παρατεταμένο διάστημα QT».

- εάν έχετε διαβήτη (υψηλά επίπεδα σακχάρου στο αίμα σας).
- αν έχετε προβλήματα με το πάγκρεας σας.
- εάν λαμβάνετε αυτή τη στιγμή στεροειδή.

Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν εμφανίσετε οποιοδήποτε από τα ακόλουθα σημεία ή συμπτώματα κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Zykadia:

- κόπωση, κνησμός, δέρμα, κίτρινη χροιά του δέρματός σας ή στο λευκό τμήμα των οφθαλμών σας, ναυτία (τάση για εμετό) ή έμετος, μειωμένη όρεξη, πόνος στη δεξιά πλευρά της κοιλιάς σας, ούρα σκούρου ή καφέ χρώματος, ευκολότερη αιμορραγία ή εκχυμώσεις από ότι συνήθως. Αυτά μπορεί να είναι σημεία ή συμπτώματα ηπατικών προβλημάτων.
- νέος ή επιδεινούμενος βήχας με ή χωρίς βλέννη, πυρετό, θωρακικό άλγος, δυσκολία στην αναπνοή ή δύσπνοια. Αυτά μπορεί να είναι συμπτώματα πνευμονικών προβλημάτων.
- πόνος ή δυσφορία στον θώρακα, μεταβολές στον καρδιακό ρυθμό (γρήγορος ή αργός), ελαφριά ζάλη, λιποθυμία, ζάλη, μπλε αποχρωματισμός των χειλιών, δύσπνοια, οίδημα των κάτω άκρων ή του δέρματος. Αυτά μπορεί να είναι σημεία ή συμπτώματα καρδιακών προβλημάτων.
- σοβαρή διάρροια, ναυτία ή έμετος. Αυτά είναι συμπτώματα πεπτικών προβλημάτων.
- υπερβολική δίψα ή αυξημένη συχνότητα ενούρησης. Αυτά μπορεί να είναι συμπτώματα υψηλών επιπέδων γλυκόζης στο αίμα.

Ενδέχεται ο γιατρός σας να χρειαστεί να προσαρμόσει τη θεραπεία σας ή να διακόψει το Zykadia προσωρινά ή μόνιμα.

Αιματολογικές εξετάσεις κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Zykadia.

Ο γιατρός σας θα πρέπει να πραγματοποιήσει αιματολογικές εξετάσεις πριν από την έναρξη της θεραπείας, κάθε 2 εβδομάδες κατά τη διάρκεια των τριών πρώτων μηνών θεραπείας και έπειτα κάθε μήνα. Ο γιατρός σας θα πρέπει να πραγματοποιήσει αιματολογικές εξετάσεις για να ελέγξει τη λειτουργία του παγκρέατος σας, τα επίπεδα σακχάρου στο αίμα σας πριν αρχίσετε την θεραπεία με Zykadia και τακτικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Παιδιά και έφηβοι

Η χρήση του Zykadia σε παιδιά και εφήβους ηλικίας έως 18 ετών δεν συνιστάται.

Άλλα φάρμακα και Zykadia

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα, συμπεριλαμβανομένων των φαρμάκων που λαμβάνονται χωρίς συνταγή, όπως είναι οι βιταμίνες ή τα φυτικά συμπληρώματα, γιατί μπορεί να αλληλεπιδράσουν με το Zykadia. Είναι ιδιαίτερα σημαντικό να αναφέρετε οποιοδήποτε από τα ακόλουθα φάρμακα.

Φάρμακα, τα οποία ενδέχεται να αυξήσουν τον κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών με το Zykadia:

- φάρμακα, τα οποία χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία του AIDS/HIV (π.χ. ritonavir, saquinavir).
- φάρμακα, τα οποία χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία των λοιμώξεων. Αυτά περιλαμβάνουν φάρμακα για τη θεραπεία των μυκητιασικών λοιμώξεων (αντιμυκητιασικά, όπως είναι η κετοконаζόλη, η ιτρακοναζόλη, η βορικοναζόλη, η ποζαконаζόλη) και φάρμακα, τα οποία θεραπεύουν ορισμένους τύπους βακτηριακής λοίμωξης (αντιβιοτικά, όπως είναι η τελιθρομυκίνη).

Τα ακόλουθα φάρμακα ενδέχεται να μειώσουν την αποτελεσματικότητα του Zykadia:

- βότανο St. John. Ένα φυτικό φάρμακο, το οποίο χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της κατάθλιψης.
- φάρμακα, τα οποία χρησιμοποιούνται για το σταμάτημα των επιληπτικών κρίσεων ή σπασμών (αντεπιληπτικά, όπως είναι η φαινοϋτίνη, η καρβαμαζεπίνη ή η φαινοβαρβιτάλη).
- φάρμακα, τα οποία χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της φυματίωσης (π.χ. ριφαμπικίνη, ριφαμπουτίνη).

Το Zykadia ενδέχεται να αυξήσει τις ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με τα ακόλουθα φάρμακα:

- φάρμακα, τα οποία χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία του ακανόνιστου καρδιακού ρυθμού ή άλλα καρδιακά προβλήματα (π.χ. αμιωδαρόνη, δισοπυραμίδη, προκαϊναμίδη, κινιδίνη, σοταλόλη, δοφετιλίδη, ιβουτιλίδη και διγοξίνη).
- φάρμακα, τα οποία χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία στομαχικών προβλημάτων (π.χ. σισαπρίδη).
- φάρμακα, τα οποία χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία προβλημάτων διανοητικής υγείας (π.χ. αλοπεριδόλη, δροπεριδόλη, πιμοζίδη).
- φάρμακα, τα οποία χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της κατάθλιψης (π.χ. νεφαζοδόνη).
- μιδαζολάμη, φάρμακο, το οποίο χρησιμοποιείται για τη θεραπεία των οξέων επιληπτικών κρίσεων ή ως κατασταλτικό πριν από ή κατά τη διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης ή ιατρικών διαδικασιών.
- βαρφαρίνη, και δαβιγατράνη, φάρμακα, τα οποία χρησιμοποιούνται για την πρόληψη θρόμβων αίματος.
- δικλοφενάκη, φάρμακο, το οποίο χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του πόνου και της φλεγμονής των αρθρώσεων.
- αλφεντανίλη και φεντανύλη, φάρμακα, τα οποία χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία του σοβαρού πόνου.
- κυκλοσπορίνη, sirolimus και tacrolimus, φάρμακα, τα οποία χρησιμοποιούνται στη μεταμόσχευση οργάνων για την πρόληψη της απόρριψης μοσχεύματος οργάνου.
- Διυδροεργοταμίνη, εργοταμίνη, φάρμακα, τα οποία χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της ημικρανίας.
- δομπεριδόνη, φάρμακο, το οποίο χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της ναυτίας και του εμέτου.
- μοξιφλοξασίνη και κλαριθρομυκίνη, φάρμακα, τα οποία χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία των βακτηριακών λοιμώξεων.
- μεθαδόνη, φάρμακο, το οποίο χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του πόνου και για τη θεραπεία της εξάρτησης από τα οπιοειδή.
- χλωροκίνη και αλοφαντρίνη, φάρμακα, τα οποία χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της ελονοσίας.
- τοποτεκάνη, ένα φάρμακο το οποίο χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ορισμένων τύπων καρκίνου.
- κολχικίνη, ένα φάρμακο το οποίο χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της ουρικής αρθρίτιδας.
- πραβαστατίνη και ροσουβαστατίνη φάρμακα τα οποία χρησιμοποιούνται για τη μείωση των επιπέδων της χοληστερίνης.
- σουλφασαλαζίνη, ένα φάρμακο το οποίο χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της φλεγμονώδους νόσου του εντέρου ή της ρευματοειδούς αρθρίτιδας.

Ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν δεν είστε βέβαιος εάν το φάρμακό σας είναι ένα από τα φάρμακα που αναφέρονται στη συνέχεια.

Τα φάρμακα αυτά θα πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή ή ενδέχεται να πρέπει να αποφευχθούν κατά τη διάρκεια της θεραπείας σας με Zykadia. Εάν παίρνετε κάποιο από αυτά, ο γιατρός σας ενδέχεται να χρειαστεί να σας συνταγογραφήσει εναλλακτικό φάρμακο.

Επίσης, θα πρέπει να ενημερώσετε τον γιατρό σας εάν παίρνετε ήδη Zykadia και σας συνταγογραφηθεί νέο φάρμακο, το οποίο δεν έχετε λάβει ήδη παράλληλα με το Zykadia.

Από του στόματος αντισυλληπτικά

Εάν παίρνετε το Zykadia ενώ χρησιμοποιείτε από του στόματος αντισυλληπτικά, τα από του στόματος αντισυλληπτικά ενδέχεται να καταστούν μη αποτελεσματικά.

Το Zykadia με τροφή και ποτό

Δεν θα πρέπει να φάτε γκρέιφρουτ ή να πιείτε χυμό γκρέιφρουτ κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Ενδέχεται να οδηγήσει σε αύξηση της ποσότητας του Zykadia στο αίμα σας σε επιβλαβές επίπεδο.

Κύηση και θηλασμός

Πρέπει να χρησιμοποιείτε αποτελεσματική μέθοδο αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Zykadia και για 3 μήνες μετά από τη διακοπή της θεραπείας. Συζητήστε με τον γιατρό σας σχετικά με τις μεθόδους αντισύλληψης που ενδέχεται να είναι σωστές για την περίπτωσή σας.

Το Zykadia δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης εκτός εάν το πιθανό όφελος υπερσκελίζει τον πιθανό κίνδυνο για το βρέφος. Εάν είστε έγκυος, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο. Ο γιατρός θα συζητήσει μαζί σας τους πιθανούς κινδύνους από τη λήψη του Zykadia κατά τη διάρκεια της κύησης.

Το Zykadia δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια του θηλασμού. Εσείς και ο γιατρός σας θα αποφασίσετε μαζί εάν θα πρέπει να θηλάξετε ή να πάρετε Zykadia. Δεν θα πρέπει να τα κάνετε και τα δύο.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Θα πρέπει να προσέχετε ιδιαίτερα όταν οδηγείτε και χρησιμοποιείτε μηχανήματα ενώ λαμβάνετε Zykadia, καθώς ενδέχεται να εμφανίσετε διαταραχές της όρασης ή κόπωση.

Το Zykadia περιέχει νάτριο

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά καψάκιο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

3. Πώς να πάρετε το Zykadia

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό σας.

Πόση δόση θα πρέπει να πάρετε

Η συνιστώμενη δόση είναι 450 mg (τρία καψάκια) λαμβανόμενα μία φορά ημερησίως με τροφή, εντούτοις ο γιατρός σας μπορεί να χρειάζεται να τροποποιήσει αυτή τη σύσταση. Ο γιατρός σας θα σας πει ακριβώς πόσα καψάκια πρέπει να πάρετε. Μην αλλάξετε τη δόση χωρίς να έχετε μιλήσει πρώτα με τον γιατρό.

- Λαμβάνετε το Zykadia μία φορά την ημέρα, περίπου την ίδια ώρα κάθε ημέρα με τροφή (για παράδειγμα ένα σνακ ή ένα πλήρες γεύμα). Αν δεν μπορείτε να φάτε φαγητό όσο λαμβάνετε το Zykadia, ενημερώστε το γιατρό σας.
- Καταπίνετε τα καψάκια ολόκληρα μαζί με νερό. Μην τα μασάτε ή θρυμματίζετε.
- Εάν κάνετε εμετό αφού καταπιείτε τα καψάκια του Zykadia, μην πάρετε περισσότερα καψάκια μέχρι την επόμενη προγραμματισμένη σας δόση.

Για πόσο χρονικό διάστημα πρέπει να πάρετε το Zykadia

- Συνεχίστε να παίρνετε το Zykadia για όσο διάστημα σας λέει ο γιατρός σας.
- Πρόκειται για μία μακροχρόνια θεραπεία, η οποία πιθανώς θα διαρκέσει μήνες. Ο γιατρός σας θα παρακολουθεί την κατάστασή σας για να διαπιστώσει ότι η θεραπεία έχει την αναμενόμενη επίδραση.

Εάν έχετε ερωτήσεις σχετικά με το για πόσο διάστημα πρέπει να παίρνετε το Zykadia, απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Zykadia από την κανονική

Εάν πάρετε κατά λάθος περισσότερα καψάκια Zykadia ή εάν κάποιος άλλος πάρει κατά λάθος το φάρμακό σας, επικοινωνήστε με τον γιατρό ή το νοσοκομείο σας αμέσως για συμβουλές. Μπορεί να χρειαστεί να ακολουθήσετε ιατρική θεραπεία.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Zykadia

Το τι θα κάνετε αν ξεχάσετε να πάρετε μια δόση εξαρτάται από το πόσος χρόνος μένει μέχρι την επόμενη δόση σας.

- Αν η επόμενη δόση είναι σε 12 ώρες ή περισσότερο, πάρτε τα ξεχασμένα καψάκια αμέσως μόλις το θυμηθείτε. Μετά πάρτε τα επόμενα καψάκια τη συνηθισμένη ώρα.
- Αν η επόμενη δόση είναι σε λιγότερες από 12 ώρες, παραλείψτε τα ξεχασμένα καψάκια. Μετά πάρτε τα επόμενα καψάκια τη συνηθισμένη ώρα

Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Zykadia

Μην σταματήσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο πριν να συζητήσετε με τον γιατρό σας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

ΣΤΑΜΑΤΗΣΤΕ να παίρνετε το Zykadia και αναζητήστε αμέσως ιατρική βοήθεια εάν εμφανίσετε οποιοδήποτε από τα ακόλουθα, τα οποία ενδέχεται να είναι σημεία αλλεργικής αντίδρασης:

- Δυσκολία στην αναπνοή ή την κατάποση
- Οίδημα στο πρόσωπο, τα χείλη, τη γλώσσα ή τον φάρυγγα
- Σοβαρός κνησμός του δέρματος, με ερυθρό εξάνθημα ή επηρμένες διογκώσεις

Ορισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες θα μπορούσαν να είναι σοβαρές

Αν εμφανίσετε οποιαδήποτε από τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες, θα πρέπει να ενημερώσετε αμέσως τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

- Πόνος ή δυσφορία στον θώρακα, μεταβολές στον καρδιακό σας ρυθμό (γρήγορος ή αργός), ελαφριά ζάλη, λιποθυμία, ζάλη, μπλε αποχρωματισμός των χειλιών, δύσπνοια, οίδημα των κάτω άκρων ή του δέρματος (πιθανά σημεία ή συμπτώματα καρδιολογικών προβλημάτων)
- Νέος ή επιδεινούμενος βήχας με ή χωρίς βλέννη, πυρετό, πόνο στον θώρακα, δυσκολία στην αναπνοή ή δύσπνοια (πιθανά σημεία πνευμονικών προβλημάτων)
- Κόπωση, κνησμώδες δέρμα, ωχρότητα του δέρματός σας ή στο λευκό τμήμα των οφθαλμών σας, ναυτία (τάση για εμετό) ή έμετος, μειωμένη όρεξη, πόνος στη δεξιά πλευρά της κοιλιάς, ούρα σκούρου ή καφέ χρώματος, ευκολότερη αιμορραγία ή εκχυμώσεις από ότι συνήθως (πιθανά σημεία ή συμπτώματα ηπατικών προβλημάτων)
- Σοβαρή διάρροια, ναυτία ή έμετος
- Υπερβολική δίψα, αυξημένη συχνότητα ούρησης (συμπτώματα υψηλών επιπέδων γλυκόζης στο αίμα)
- Σοβαρός πόνος ψηλά στο στομάχι (σημείο φλεγμονής του παγκρέατος. επίσης γνωστό ως παγκρεατίτιδα)

Άλλες πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρονται παρακάτω. Εάν αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες γίνουν σοβαρές, παρακαλείστε να ενημερώσετε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Πολύ συχνές (επηρεάζουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα):

- Κόπωση (κούραση και εξασθένιση)
- Μη φυσιολογικά αποτελέσματα αιματολογικών εξετάσεων για τον έλεγχο της ηπατικής λειτουργίας (υψηλά επίπεδα ενζύμων, τα οποία ονομάζονται αλανινική αμινοτρανσφεράση ή/και ασπαρτική αμινοτρανσφεράση, και/ή γ-γλουταμυλοτρανσφεράση, και/ή αλκαλική φωσφατάση αίματος υψηλά επίπεδα χολερυθρίνης)

- Κοιλιακό άλγος
- Μειωμένη όρεξη
- Μειωμένο σωματικό βάρος
- Δυσκοιλιότητα
- Εξάνθημα
- Μη φυσιολογικά αποτελέσματα αιματολογικών εξετάσεων για τον έλεγχο της νεφρικής λειτουργίας (υψηλά επίπεδα κρεατινίνης)
- Καούρα (δυναμικό σημείο διαταραχής της πεπτικής οδού)
- Μείωση στον αριθμό των ερυθρών αιμοσφαιρίων, η οποία είναι γνωστή ως αναιμία.

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 10 άτομα):

- Προβλήματα στην όραση
- Χαμηλά επίπεδα φωσφόρου στο αίμα (θα πρέπει να εντοπιστούν κατά τη διάρκεια των αιματολογικών εξετάσεων)
- Υψηλά επίπεδα ενζύμων που ονομάζονται λιπάση και/ή αμυλάση στο αίμα (θα πρέπει να εντοπιστούν κατά τη διάρκεια των αιματολογικών εξετάσεων)
- Σημαντικά μειωμένη ροή ούρων (δυναμικό σημείο νεφρικού προβλήματος).

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Zykadia

- Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.
- Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και στην κυψέλη μετά τη ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.
- Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.
- Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο εάν παρατηρήσετε ότι η συσκευασία έχει καταστραφεί ή εάν υπάρχουν σημεία παραβίασης.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Zykadia

- Η δραστική ουσία του Zykadia είναι το ceritinib. Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 150 mg ceritinib.
- Τα άλλα συστατικά είναι:
 - Περιεχόμενο καψακίου: κολλοειδές άνυδρο πυρίτιο, υδροξυπροπυλοκυτταρίνη, χαμηλής υποκατάστασης, μονονάτριο γλυκολικό άμυλο (τύπου Α), (βλ. «το Zykadia περιέχει νάτριο» στην παράγραφο 2) στεατικό μαγνήσιο και κυτταρίνη μικροκρυσταλλική.
 - Περίβλημα καψακίου: ζελατίνη, ινδιογοτίνη (E132) και διοξείδιο του τιτανίου (E171).
 - Μελάνι εκτύπωσης: Κομμέα λάκκας (λευκασμένα, αποκηρωμένα) στιλβωμένα 45%, μέλαν οξείδιο σιδήρου (E172), προπυλενογλυκόλη και υδροξείδιο αμμωνίας 28%.

Εμφάνιση του Zykadia και περιεχόμενα της συσκευασίας

Τα σκληρά καψάκια Zykadia έχουν λευκό αδιαφανές σώμα και μπλε αδιαφανές κέλυφος, έχουν μήκος περίπου 23,3 mm στο κέλυφος του οποίου αποτυπώνεται η ένδειξη «LDK 150MG» και το σώμα του οποίου αποτυπώνεται η ένδειξη «NVR». Περιέχουν λευκή έως υπόλευκη κόνι.

Τα καψάκια παρέχονται σε κυψέλη και είναι διαθέσιμα σε συσκευασίες που περιέχουν 40, 90 ή 150 (3 συσκευασίες των 50) καψάκια. Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες στη χώρα σας.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

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

Παρασκευαστής

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

Novartis Pharmaceuticals S.R.L.
Str. Livezeni nr. 7A
540472 Targu Mures
Ρουμανία

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Νυρεμβέργη
Γερμανία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

Belgie/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Nederland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

Γαλλία

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

Zykadia 150 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία ceritinib

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειας τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Zykadia και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Zykadia
3. Πώς να πάρετε το Zykadia
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Zykadia
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Zykadia και ποια είναι η χρήση του

Τι είναι το Zykadia

Το Zykadia είναι ένα φάρμακο για τον καρκίνο που περιέχει τη δραστική ουσία ceritinib. Χρησιμοποιείται στη θεραπεία ενηλίκων με προχωρημένο στάδιο μιας μορφής καρκίνου των πνευμόνων που ονομάζεται μη μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα (ΜΜΚΠ). Το Zykadia χορηγείται μόνο σε ασθενείς των οποίων η νόσος οφείλεται σε βλάβη ενός γονιδίου, το οποίο ονομάζεται ALK (κινάση αναπλαστικού λεμφώματος).

Τρόπος δράσης του Zykadia

Σε ασθενείς με βλάβες του ALK παράγεται μια ανώμαλη πρωτεΐνη η οποία υποκινεί την αύξηση των καρκινικών κυττάρων. Το Zykadia εμποδίζει τη δράση αυτής της ανώμαλης πρωτεΐνης και έτσι επιβραδύνει την ανάπτυξη και επέκταση του ΜΜΚΠ.

Εάν έχετε ερωτήσεις σχετικά με τον τρόπο δράσης του Zykadia ή τους λόγους για τους οποίους σας έχει συνταγογραφηθεί το συγκεκριμένο φάρμακο, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Zykadia

Μην πάρετε το Zykadia

- σε περίπτωση αλλεργίας στο ceritinib ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν πάρετε Zykadia:

- εάν έχετε προβλήματα με το συκώτι σας.
- εάν έχετε προβλήματα με τους πνεύμονές σας ή προβλήματα στην αναπνοή.
- εάν έχετε προβλήματα με την καρδιά σας, συμπεριλαμβανομένης της μειωμένης καρδιακής συχνότητας, ή εάν τα αποτελέσματα του ηλεκτροκαρδιογραφήματος (ΗΚΓ) έδειξαν ότι έχετε μια ανωμαλία στην ηλεκτρική δραστηριότητα της καρδιάς σας, η οποία είναι γνωστή ως «παρατεταμένο διάστημα QT».
- εάν έχετε διαβήτη (υψηλά επίπεδα σακχάρου στο αίμα σας).
- αν έχετε προβλήματα με το πάγκρεας σας.
- εάν λαμβάνετε αυτή τη στιγμή στεροειδή.

Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν εμφανίσετε οποιοδήποτε από τα ακόλουθα σημεία ή συμπτώματα κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Zykadia:

- κόπωση, κνησμός, δέρμα, κίτρινη χροιά του δέρματός σας ή στο λευκό τμήμα των οφθαλμών σας, ναυτία (τάση για εμετό) ή έμετος, μειωμένη όρεξη, πόνος στη δεξιά πλευρά της κοιλιάς σας, ούρα σκούρου ή καφέ χρώματος, ευκολότερη αιμορραγία ή εκχυμώσεις από ότι συνήθως. Αυτά μπορεί να είναι σημεία ή συμπτώματα ηπατικών προβλημάτων.
- νέος ή επιδεινούμενος βήχας με ή χωρίς βλέννη, πυρετό, θωρακικό άλγος, δυσκολία στην αναπνοή ή δύσπνοια. Αυτά μπορεί να είναι συμπτώματα πνευμονικών προβλημάτων.
- πόνος ή δυσφορία στον θώρακα, μεταβολές στον καρδιακό ρυθμό (γρήγορος ή αργός), ελαφριά ζάλη, λιποθυμία, ζάλη, μπλε αποχρωματισμός των χειλιών, δύσπνοια, οίδημα των κάτω άκρων ή του δέρματος. Αυτά μπορεί να είναι σημεία ή συμπτώματα καρδιακών προβλημάτων.
- σοβαρή διάρροια, ναυτία ή έμετος. Αυτά είναι συμπτώματα πεπτικών προβλημάτων.
- υπερβολική δίψα ή αυξημένη συχνότητα ενοούρησης. Αυτά μπορεί να είναι συμπτώματα υψηλών επιπέδων γλυκόζης στο αίμα.

Ενδέχεται ο γιατρός σας να χρειαστεί να προσαρμόσει τη θεραπεία σας ή να διακόψει το Zykadia προσωρινά ή μόνιμα.

Αιματολογικές εξετάσεις κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Zykadia.

Ο γιατρός σας θα πρέπει να πραγματοποιήσει αιματολογικές εξετάσεις πριν από την έναρξη της θεραπείας, κάθε 2 εβδομάδες κατά τη διάρκεια των τριών πρώτων μηνών θεραπείας και έπειτα κάθε μήνα. Ο γιατρός σας θα πρέπει να πραγματοποιήσει αιματολογικές εξετάσεις για να ελέγξει τη λειτουργία του παγκρέατος σας, τα επίπεδα σακχάρου στο αίμα σας πριν αρχίσετε την θεραπεία με Zykadia και τακτικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Παιδιά και έφηβοι

Η χρήση του Zykadia σε παιδιά και εφήβους ηλικίας έως 18 ετών δεν συνιστάται.

Άλλα φάρμακα και Zykadia

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα, συμπεριλαμβανομένων των φαρμάκων που λαμβάνονται χωρίς συνταγή, όπως είναι οι βιταμίνες ή τα φυτικά συμπληρώματα, γιατί μπορεί να αλληλεπιδράσουν με το Zykadia. Είναι ιδιαίτερα σημαντικό να αναφέρετε οποιοδήποτε από τα ακόλουθα φάρμακα.

Φάρμακα, τα οποία ενδέχεται να αυξήσουν τον κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών με το Zykadia:

- φάρμακα, τα οποία χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία του AIDS/HIV (π.χ. ritonavir, saquinavir).
- φάρμακα, τα οποία χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία των λοιμώξεων. Αυτά περιλαμβάνουν φάρμακα για τη θεραπεία των μυκητιασικών λοιμώξεων (αντιμυκητιασικά, όπως είναι η κετοконаζόλη, η ιτρακοναζόλη, η βορικοναζόλη, η ποζακοναζόλη) και φάρμακα, τα οποία θεραπεύουν ορισμένους τύπους βακτηριακής λοίμωξης (αντιβιοτικά, όπως είναι η τελιθρομυκίνη).

Τα ακόλουθα φάρμακα ενδέχεται να μειώσουν την αποτελεσματικότητα του Zykadia:

- βότανο St. John. Ένα φυτικό φάρμακο, το οποίο χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της κατάθλιψης.
- φάρμακα, τα οποία χρησιμοποιούνται για το σταμάτημα των επιληπτικών κρίσεων ή σπασμών (αντιεπιληπτικά, όπως είναι η φαινοϋτίνη, η καρβαμαζεπίνη ή η φαινοβαρβιτάλη).
- φάρμακα, τα οποία χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της φυματίωσης (π.χ. ριφαμπικίνη, ριφαμπουτίνη).

Το Zykadia ενδέχεται να αυξήσει τις ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με τα ακόλουθα φάρμακα:

- φάρμακα, τα οποία χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία του ακανόνιστου καρδιακού ρυθμού ή άλλα καρδιακά προβλήματα (π.χ. αμιωδαρόνη, δισοπυραμίδη, προκαϊναμίδη, κινιδίνη, στοταλόλη, δοφετιλίδη, ιβουτιλίδη και διγοξίνη).
- φάρμακα, τα οποία χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία στομαχικών προβλημάτων (π.χ. σισαπρίδη).
- φάρμακα, τα οποία χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία προβλημάτων διανοητικής υγείας (π.χ. αλοπεριδόλη, δροπεριδόλη, πιμοζίδη).
- φάρμακα, τα οποία χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της κατάθλιψης (π.χ. νεφαζοδόνη).
- μιδαζολάμη, φάρμακο, το οποίο χρησιμοποιείται για τη θεραπεία των οξέων επιληπτικών κρίσεων ή ως κατασταλτικό πριν από ή κατά τη διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης ή ιατρικών διαδικασιών.
- βαρφαρίνη, και δαβιγατράνη, φάρμακα, τα οποία χρησιμοποιούνται για την πρόληψη θρόμβων αίματος.
- δικλοφενάκη, φάρμακο, το οποίο χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του πόνου και της φλεγμονής των αρθρώσεων.
- αλφεντανίλη και φεντανύλη, φάρμακα, τα οποία χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία του σοβαρού πόνου.
- κυκλοσπορίνη, sirolimus και tacrolimus, φάρμακα, τα οποία χρησιμοποιούνται στη μεταμόσχευση οργάνων για την πρόληψη της απόρριψης μοσχεύματος οργάνου.
- Διυδροεργοταμίνη και εργοταμίνη, φάρμακα, τα οποία χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της ημικρανίας.
- δομπεριδόνη, φάρμακο, το οποίο χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της ναυτίας και του εμέτου.
- μοξιφλοξασίνη και κλαριθρομυκίνη, φάρμακα, τα οποία χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία των βακτηριακών λοιμώξεων.
- μεθαδόνη, φάρμακο, το οποίο χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του πόνου και για τη θεραπεία της εξάρτησης από τα οπιοειδή.
- χλωροκίνη και αλοφαντρίνη, φάρμακα, τα οποία χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της ελονοσίας.
- τοποτεκάνη, ένα φάρμακο το οποίο χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ορισμένων τύπων καρκίνου.
- κολχικίνη, ένα φάρμακο το οποίο χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της ουρικής αρθρίτιδας.
- πραβαστατίνη και ροσουβαστατίνη φάρμακα τα οποία χρησιμοποιούνται για τη μείωση των επιπέδων της χοληστερίνης.
- σουλφασαλαζίνη, ένα φάρμακο το οποίο χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της φλεγμονώδους νόσου του εντέρου ή της ρευματοειδούς αρθρίτιδας.

Ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν δεν είστε βέβαιος εάν το φάρμακό σας είναι ένα από τα φάρμακα που αναφέρονται στη συνέχεια.

Τα φάρμακα αυτά θα πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή ή ενδέχεται να πρέπει να αποφευχθούν κατά τη διάρκεια της θεραπείας σας με Zykadia. Εάν παίρνετε κάποιο από αυτά, ο γιατρός σας ενδέχεται να χρειαστεί να σας συνταγογραφήσει εναλλακτικό φάρμακο.

Επίσης, θα πρέπει να ενημερώσετε τον γιατρό σας εάν παίρνετε ήδη Zykadia και σας συνταγογραφηθεί νέο φάρμακο, το οποίο δεν έχετε λάβει ήδη παράλληλα με το Zykadia.

Από του στόματος αντισυλληπτικά

Εάν παίρνετε το Zykadia ενώ χρησιμοποιείτε από του στόματος αντισυλληπτικά, τα από του στόματος αντισυλληπτικά ενδέχεται να καταστούν μη αποτελεσματικά.

Το Zykadia με τροφή και ποτό

Δεν θα πρέπει να φάτε γκρέιπφρουτ ή να πιείτε χυμό γκρέιπφρουτ κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Ενδέχεται να οδηγήσει σε αύξηση της ποσότητας του Zykadia στο αίμα σας σε επιβλαβές επίπεδο.

Κύηση και θηλασμός

Πρέπει να χρησιμοποιείτε αποτελεσματική μέθοδο αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Zykadia και για 3 μήνες μετά από τη διακοπή της θεραπείας. Συζητήστε με τον γιατρό σας σχετικά με τις μεθόδους αντισύλληψης που ενδέχεται να είναι σωστές για την περίπτωσή σας.

Το Zykadia δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης εκτός εάν το πιθανό όφελος υπερσκελίζει τον πιθανό κίνδυνο για το βρέφος. Εάν είστε έγκυος, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο. Ο γιατρός θα συζητήσει μαζί σας τους πιθανούς κινδύνους από τη λήψη του Zykadia κατά τη διάρκεια της κύησης.

Το Zykadia δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια του θηλασμού. Εσείς και ο γιατρός σας θα αποφασίσετε μαζί εάν θα πρέπει να θηλάξετε ή να πάρετε Zykadia. Δεν θα πρέπει να τα κάνετε και τα δύο.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Θα πρέπει να προσέχετε ιδιαίτερα όταν οδηγείτε και χρησιμοποιείτε μηχανήματα ενώ λαμβάνετε Zykadia, καθώς ενδέχεται να εμφανίσετε διαταραχές της όρασης ή κόπωση.

Το Zykadia περιέχει νάτριο

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

3. Πώς να πάρετε το Zykadia

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό σας.

Πόση δόση θα πρέπει να πάρετε

Η συνιστώμενη δόση είναι 450 mg (τρία δισκία) λαμβανόμενα μία φορά ημερησίως με τροφή, εντούτοις ο γιατρός σας μπορεί αν χρειάζεται να τροποποιήσει αυτή τη σύσταση. Ο γιατρός σας θα σας πει ακριβώς πόσα δισκία πρέπει να πάρετε. Μην αλλάξετε τη δόση χωρίς να έχετε μιλήσει πρώτα με τον γιατρό.

- Λαμβάνετε το Zykadia μία φορά την ημέρα, περίπου την ίδια ώρα κάθε ημέρα με τροφή (για παράδειγμα ένα σνακ ή ένα πλήρες γεύμα). Αν δεν μπορείτε να φάτε φαγητό όσο λαμβάνετε το Zykadia, ενημερώστε το γιατρό σας.
- Καταπίνετε τα δισκία ολόκληρα μαζί με νερό. Μην τα μασάτε ή θρυμματίζετε.
- Εάν κάνετε εμετό αφού καταπιείτε τα δισκία του Zykadia, μην πάρετε περισσότερα δισκία μέχρι την επόμενη προγραμματισμένη σας δόση.

Για πόσο χρονικό διάστημα πρέπει να πάρετε το Zykadia

- Συνεχίστε να παίρνετε το Zykadia για όσο διάστημα σας λέει ο γιατρός σας.
- Πρόκειται για μία μακροχρόνια θεραπεία, η οποία πιθανώς θα διαρκέσει μήνες. Ο γιατρός σας θα παρακολουθεί την κατάστασή σας για να διαπιστώσει ότι η θεραπεία έχει την αναμενόμενη επίδραση.

Εάν έχετε ερωτήσεις σχετικά με το για πόσο διάστημα πρέπει να παίρνετε το Zykadia, απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Zykadia από την κανονική

Εάν πάρετε κατά λάθος περισσότερα δισκία Zykadia ή εάν κάποιος άλλος πάρει κατά λάθος το φάρμακό σας, επικοινωνήστε με τον γιατρό ή το νοσοκομείο σας αμέσως για συμβουλές. Μπορεί να χρειαστεί να ακολουθήσετε ιατρική θεραπεία.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Zykadia

Το τι θα κάνετε αν ξεχάσετε να πάρετε μια δόση εξαρτάται από το πόσος χρόνος μένει μέχρι την επόμενη δόση σας.

- Αν η επόμενη δόση είναι σε 12 ώρες ή περισσότερο, πάρτε τα ξεχασμένα δισκία αμέσως μόλις το θυμηθείτε. Μετά πάρτε τα επόμενα δισκία τη συνηθισμένη ώρα.
- Αν η επόμενη δόση είναι σε λιγότερες από 12 ώρες, παραλείψτε τα ξεχασμένα δισκία. Μετά πάρτε τα επόμενα δισκία τη συνηθισμένη ώρα

Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Zykadia

Μην σταματήσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο πριν να συζητήσετε με τον γιατρό σας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

ΣΤΑΜΑΤΗΣΤΕ να παίρνετε το Zykadia και αναζητήστε αμέσως ιατρική βοήθεια εάν εμφανίσετε οποιοδήποτε από τα ακόλουθα, τα οποία ενδέχεται να είναι σημεία αλλεργικής αντίδρασης:

- Δυσκολία στην αναπνοή ή την κατάποση
- Οίδημα στο πρόσωπο, τα χείλη, τη γλώσσα ή τον φάρυγγα
- Σοβαρός κνησμός του δέρματος, με ερυθρό εξάνθημα ή επηρμένες διογκώσεις

Ορισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες θα μπορούσαν να είναι σοβαρές

Αν εμφανίσετε οποιαδήποτε από τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες, θα πρέπει να ενημερώσετε αμέσως τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

- Πόνος ή δυσφορία στον θώρακα, μεταβολές στον καρδιακό σας ρυθμό (γρήγορος ή αργός), ελαφριά ζάλη, λιποθυμία, ζάλη, μπλε αποχρωματισμός των χειλιών, δύσπνοια, οίδημα των κάτω άκρων ή του δέρματος (πιθανά σημεία ή συμπτώματα καρδιολογικών προβλημάτων)
- Νέος ή επιδεινούμενος βήχας με ή χωρίς βλέννη, πυρετό, πόνο στον θώρακα, δυσκολία στην αναπνοή ή δύσπνοια (πιθανά σημεία πνευμονικών προβλημάτων)
- Κόπωση, κνησμώδες δέρμα, ωχρότητα του δέρματός σας ή στο λευκό τμήμα των οφθαλμών σας, ναυτία (τάση για εμετό) ή έμετος, μειωμένη όρεξη, πόνος στη δεξιά πλευρά της κοιλιάς, ούρα σκούρου ή καφέ χρώματος, ευκολότερη αιμορραγία ή εκχυμώσεις από ότι συνήθως (πιθανά σημεία ή συμπτώματα ηπατικών προβλημάτων)
- Σοβαρή διάρροια, ναυτία ή έμετος
- Υπερβολική δίψα, αυξημένη συχνότητα ούρησης (συμπτώματα υψηλών επιπέδων γλυκόζης στο αίμα)
- Σοβαρός πόνος ψηλά στο στομάχι (σημείο φλεγμονής του παγκρέατος, επίσης γνωστό ως παγκρεατίτιδα)

Άλλες πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρονται παρακάτω. Εάν αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες γίνουν σοβαρές, παρακαλείστε να ενημερώσετε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Πολύ συχνές (επηρεάζουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα):

- Κόπωση (κούραση και εξασθένιση)
- Μη φυσιολογικά αποτελέσματα αιματολογικών εξετάσεων για τον έλεγχο της ηπατικής λειτουργίας (υψηλά επίπεδα ενζύμων, τα οποία ονομάζονται αλανινική αμινοτρανσφεράση ή/και ασπартική αμινοτρανσφεράση, και/ή γ-γλουταμυλοτρανσφεράση, και/ή αλκαλική φωσφατάση αίματος υψηλά επίπεδα χολερυθρίνης)
- Κοιλιακό άλγος
- Μειωμένη όρεξη
- Μειωμένο σωματικό βάρος
- Δυσκοιλιότητα
- Εξάνθημα
- Μη φυσιολογικά αποτελέσματα αιματολογικών εξετάσεων για τον έλεγχο της νεφρικής λειτουργίας (υψηλά επίπεδα κρεατινίνης)
- Καούρα (δυννητικό σημείο διαταραχής της πεπτικής οδού)
- Μείωση στον αριθμό των ερυθρών αιμοσφαιρίων, η οποία είναι γνωστή ως αναιμία.

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 10 άτομα):

- Προβλήματα στην όραση
- Χαμηλά επίπεδα φωσφόρου στο αίμα (θα πρέπει να εντοπιστούν κατά τη διάρκεια των αιματολογικών εξετάσεων)
- Υψηλά επίπεδα ενζύμων που ονομάζονται λιπάση και/ή αμυλάση στο αίμα (θα πρέπει να εντοπιστούν κατά τη διάρκεια των αιματολογικών εξετάσεων)
- Σημαντικά μειωμένη ροή ούρων (δυννητικό σημείο νεφρικού προβλήματος).

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Zykadia

- Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.
- Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και στην κυψέλη μετά τη ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.
- Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.
- Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο εάν παρατηρήσετε ότι η συσκευασία έχει καταστραφεί ή εάν υπάρχουν σημεία παραβίασης.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Zykadia

- Η δραστική ουσία του Zykadia είναι το ceritinib. Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 150 mg ceritinib.
- Τα άλλα συστατικά είναι:
 - Πυρήνας δισκίου: κυτταρίνη μικροκρυσταλλική, υδροξυπροπυλοκυτταρίνη, χαμηλής υποκατάστασης, ποβιδόνη, κροσκαρμελλόζη νατρίουχος, (βλ. «Το Zykadia περιέχει νάτριο» στην παράγραφο 2) στεατικό μαγνήσιο, κολλοειδές άνυδρο πυρίτιο.
 - Επικάλυψη δισκίου: υπρομελλόζη, διοξίδια του Τιτανίου (E171), πολυαιθυλενογλυκόλη, τάλκης, λάκκα ινδικοκαρμινίου αλουμινίου (E132).

Εμφάνιση του Zykadia και περιεχόμενα της συσκευασίας

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Zykadia (δισκία) έχουν ανοιχτό μπλε χρώμα, είναι στρογγυλά, (διάμετρος περίπου: 9,1 mm) αμφίκυρτα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, με λοξότμητες άκρες, χωρίς εγκοπή, χαραγμένα με "NVR" στη μία πλευρά και "ZY1" στην άλλη πλευρά.

Τα δισκία παρέχονται σε κυψέλη και είναι διαθέσιμα σε μία συσκευασία που περιέχει 84 δισκία (4 κυψέλες με 21 δισκία).

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

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

Παρασκευαστής

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovškova ulica 57
1000 Ljubljana
Σλοβενία

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

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Νυρεμβέργη
Γερμανία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

Belgie/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

Γαλλία

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.