

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Zykadia 150 mg kemény kapszula

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

150 mg ceritinibet tartalmaz kemény kapszulánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Kemény kapszula.

Fehér vagy majdnem fehér port tartalmazó, fehér, nem átlátszó testű és kék, nem átlátszó kupakú, 00-s méretű (hőzzávetőleges hosszúság: 23,3 mm) kapszula, a kupakon „LDK 150MG” és a testen „NVR” felirattal.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Zykadia monoterápiaként az anaplasticus lymphomakináz- (ALK) pozitív, előrehaladott, nem kissejtes tüdőcarcinoma (NSCLC) első vonalbeli kezelésére javallott felnőtt betegeknel.

A Zykadia monoterápiaként a korábban már krizotinibbel kezelt, anaplasticus lymphomakináz- (ALK) pozitív, előrehaladott, nem kissejtes tüdőcarcinoma (NSCLC) kezelésére javallott felnőtt betegeknel.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A ceritinib-kezelést a daganatellenes gyógyszerek alkalmazásában jártas orvosnak kell elkezdenie és felügyelnie.

ALK-vizsgálat

Az ALK-pozitív, nem kissejtes tüdőcarcinomás betegek kiválasztásához pontos és validált ALK-vizsgálat végzése szükséges (lásd 5.1 pont).

Az ALK-pozitív, nem kissejtes tüdőcarcinoma státuszt a ceritinib-kezelés elkezdése előtt meg kell állapítani. Az ALK-pozitív, nem kissejtes tüdőcarcinoma értékelését olyan laboratóriumoknak kell végezniük, amelyek a felhasznált specifikus technológiára vonatkozóan igazolt szakértelemmel rendelkeznek.

Adagolás

A ceritinib javasolt dózisa 450 mg, naponta egyszer, étkezés közben, minden nap ugyanabban az időben, szájon át bevéve.

A javasolt maximális dózis naponta egyszer *per os* 450 mg, étkezés közben bevéve. A kezelést addig kell folytatni, amíg kedvező klinikai hatás figyelhető meg.

Ha egy dózis kimaradt, a betegnek pótolnia kell azt, hacsak a következő dózis nem esedékes 12 órán belül.

Ha a kezelés során hányás fordul elő, a beteg ne vegyen be pótlólagos dózist, hanem folytassa a kezelést a soronkövetkező, előírt dózissal.

A ceritinib-kezelést abba kell hagyni azoknál a betegeknél, akik nem tolerálják az étkezés közben bevett napi 150 mg-os dózist.

Mellékhatások miatti dózismódosítás

Az egyéni biztonságosság és tolerálhatóság alapján az adagolás átmeneti abbahagyása és/vagy a ceritinib dózis csökkentése lehet szükséges. Ha bármilyen, az 1. táblázatban fel nem sorolt, gyógyszer okozta mellékhatás miatt dóziscsökkentés szükséges, akkor ezt napi 150 mg-os csökkenésekkel kell elérni. A gyógyszer okozta mellékhatások korai felismerése és hagyományos szupportív intézkedésekkel történő kezelése megfontolandó.

Az étkezés közben bevett 450 mg ceritinibbel kezelt betegek 24,1%-ánál fordult elő olyan mellékhatás, amely miatt szükségessé vált legalább egy dóziscsökkentés, míg 55,6%-uk tapasztalt olyan mellékhatást, amely az adagolás legalább egyszeri megszakítását igényelte. Az első dóziscsökkentésig eltelt medián időtartam 9,7 hét volt.

Az 1. táblázat összefoglalja a ceritinib dózisának átmeneti felfüggesztésére, csökkentésére vagy végleges abbahagyására vonatkozó ajánlásokat kiválasztott gyógyszer okozta mellékhatások kezelésére.

1. táblázat A ceritinib dózismódosítása és kezelési ajánlások gyógyszer okozta mellékhatások esetén

Kritériumok	Ceritinib-adagolás
Súlyos vagy nem tolerálható hányinger, hányás vagy hasmenés az optimális hányáscsillapító vagy hasmenés elleni kezelés ellenére.	A ceritinib adását az állapot javulásáig abba kell hagyni, majd a kezelést 150 mg-mal csökkentett dózissal újra kell kezdeni.
A glutamát-piruvát-transzamináz- (GPT/ALAT) vagy a glutamát-oxálacetát-transzamináz- (GOT/ASAT) szintek emelkedése a normálérték felső határának több mint 5-szöröse, és emellett az összbilirubinszint egyidejű emelkedése a normálérték felső határának legfeljebb 2-szerese.	A kiindulási GPT/ALAT- és GOT/ASAT-értékre vagy a normálérték felső határának legfeljebb 3-szorosára történő javulásig a ceritinib adását abba kell hagyni, majd a kezelést 150 mg-mal csökkentett dózissal újra kell kezdeni.
A normálérték felső határának több mint 3-szorosát meghaladó GPT/ALAT- vagy GOT/ASAT-szintemelkedés, a normálérték felső határának több mint 2-szeresét meghaladó bilirubinszint-emelkedéssel együtt (cholestasis vagy haemolysis hiányában).	A ceritinib adását végleg abba kell hagyni.
Bármilyen fokozatú, kezeléssel összefüggő interstitialis tüdőbetegség (ILD)/pneumonitis.	A ceritinib adását végleg abba kell hagyni.
A szívfrekvenciára korrigált QT-távolság (QTc) >500 ms, legalább 2 különböző elektrokardiogramon (EKG-n).	A QTc kiindulási értékre vagy ≤ 480 ms-ra történő javulásáig a ceritinib adását abba kell hagyni, ellenőrizni, és ha szükséges, korrigálni kell az elektrolitszinteket, majd a kezelést 150 mg-mal csökkentett dózissal újra kell kezdeni.

QTc >500 ms vagy >60 ms-os változás a kiindulási értékhez képest, és <i>torsades de pointes</i> vagy polimorf ventricularis tachycardia vagy súlyos arrhythmia okozta panaszok/tünetek	A ceritinib adását végleg abba kell hagyni.
Bradycardia ^a (tünetekkel járó, mely lehet súlyos és orvosilag jelentős, orvosi beavatkozás javasolt)	A tünetmentes (≤1 fokozatú) bradycardiára vagy a 60 szívverés/perces vagy magasabb szívfrekvenciára történő javulásig a ceritinib adását abba kell hagyni. Értékelni kell az egyidejűleg alkalmazott, ismert bradycardiát okozó gyógyszereket, valamint a vérnyomáscsökkentő gyógyszereket. Ha egy egyidejűleg alkalmazott, a tünetet előidéző gyógyszer azonosításra és annak alkalmazása abbahagyásra, vagy dózisa módosításra kerül, a ceritinib a korábbi dózissal újra elkezdhető a tünetmentes bradycardiára vagy a 60 szívverés/perces vagy magasabb szívfrekvenciára történő javulásig. Ha egyidejűleg alkalmazott, tünetet előidéző gyógyszer nem kerül azonosításra, vagy ha az egyidejűleg alkalmazott, a tünetet előidéző gyógyszer alkalmazása nem kerül abbahagyásra, illetve annak dózisa nem kerül módosításra, a tünetmentes bradycardiára vagy a 60 szívverés/perces vagy magasabb szívfrekvenciára történő javulásig a ceritinibet 150 mg-mal csökkentett dózissal újra kell kezdeni.
Bradycardia ^a (életveszélyes következmények, sürgős beavatkozás javasolt)	Ha egyidejűleg alkalmazott, a tünetet előidéző gyógyszer nem kerül azonosításra, a ceritinib alkalmazását végleg abba kell hagyni. Ha egy egyidejűleg alkalmazott, a tünetet előidéző gyógyszer azonosításra és annak alkalmazása abbahagyásra, vagy dózisa módosításra kerül, a tünetmentes bradycardiára vagy a 60 szívverés/perces vagy magasabb szívfrekvenciára történő javulásig a ceritinibet gyakori monitorozás mellett, 150 mg-mal csökkentett dózissal újra kell kezdeni ^b .
A 250 mg/dl-t (13,9 mmol/litert) meghaladó tartós hyperglykaemia az optimális hyperglykaemia-ellenes kezelés ellenére	A hyperglykaemia megfelelő beállításáig a ceritinib adását abba kell hagyni, majd a ceritinibet 150 mg-mal csökkentett dózissal újra kell kezdeni. Ha az optimális gyógyszeres kezeléssel nem érhető el adekvát glükóz kontroll, a ceritinib adását végleg abba kell hagyni.
A lipáz- vagy amilázszint emelkedése ≥3. fokozat	A lipáz- vagy amilázszint 1. fokozatúra vagy az alá történő csökkenéséig a ceritinib adását abba kell hagyni, majd a ceritinibet 150 mg-mal csökkentett dózissal újra kell kezdeni.
^a A szívfrekvencia kevesebb, mint 60 szívverés/perc ^b Recidíva esetén végleg abba kell hagyni	

Erős CYP3A-inhibitorok

Az erős CYP3A-inhibitorok egyidejű alkalmazását kerülni kell (lásd 4.5 pont). Ha egy erős CYP3A-inhibitor egyidejű alkalmazása nem elkerülhető, a ceritinib dózist megközelítőleg egyharmadával csökkenteni kell (a dózis klinikailag nem igazolt), és ezt a 150 mg-os hatáserősség legközelebbi többszörösére kell kerekíteni. A betegeknél gondosan monitorozni kell a biztonságosságot.

Ha egy erős CYP3A-inhibitorral hosszan tartó kezelés szükséges, és a beteg jól tolerálja a csökkentett dózist, az esetleges aluldozírozás elkerülése érdekében, a biztonságosság körültekintő monitorozása mellett a dózis újra megemelhető.

Az erős CYP3A-inhibitor abbahagyása után újra el kell kezdeni azt a dózist, amit az erős CYP3A-inhibitor elkezdése előtt alkalmaztak.

CYP3A-szubsztrátok

A ceritinib más gyógyszerkészítménnyel történő együttes alkalmazása esetén el kell olvasni a másik készítmény alkalmazási előírásában a CYP3A4-inhibitorokkal való együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlásokat.

A ceritinib és az elsősorban CYP3A által metabolizált szubsztrátok vagy az ismert szűk terápiás indexű CYP3A-szubsztrátok (pl. alfuzoszin, amiodaron, ciszaprid, ciklosporin, dihidroergotamin, ergotamin, fentanil, pimoizid, kvietiapin, kinidin, lovasztatin, szimvasztatin, szildenafil, midazolam, triazolam, takrolimus, alfentanil és szírolimus) egyidejű alkalmazását kerülni kell, és lehetőség szerint a CYP3A4-gátlásra kevésbé érzékeny, alternatív gyógyszerkészítményeket kell alkalmazni. Ha ez nem elkerülhető, akkor az egyidejűleg alkalmazott szűk terápiás indexű CYP3A-szubsztrát gyógyszerkészítmények dózisának csökkentése mérlegelendő.

Különleges betegcsoportok

Vesekárosodás

Kifejezetten a vesekárosodásban szenvedő betegekre vonatkozó farmakokinetikai vizsgálatot nem végeztek. Ugyanakkor a rendelkezésre álló adatok alapján a ceritinib veséken keresztül történő eliminációja elhanyagolható. Ezért az enyhe vagy közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél a dózis módosítása nem szükséges. A súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél elővigyázatosság szükséges, mivel a ceritinibbel nincs tapasztalat ebben a populációban (lásd 5.2 pont).

Májkárosodás

A rendelkezésre álló adatok alapján a ceritinib elsősorban a májon keresztül eliminálódik. Súlyos májkárosodásban szenvedő betegek kezelésekor különleges óvatosság szükséges, és a dózist körülbelül egyharmadával kell csökkenteni, a 150 mg-os hatáserősség legközelebbi többszörösére kerekítve (lásd 4.4 és 5.5 pont). Az enyhe vagy közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél nem szükséges a dózis módosítása.

Idősek (≥65 év)

A 65 éves és idősebb betegeknél a ceritinib biztonságosságára és hatásosságára vonatkozó korlátozott mennyiségű adat nem utal arra, hogy az idősek betegeknél dózismódosítás szükséges (lásd 5.2 pont). A 85 évesnél idősebb betegekre vonatkozóan nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Gyermekek és serdülők

A ceritinib biztonságosságát és hatásosságát gyermekek és legfeljebb 18 éves serdülők esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

A ceritinib szájon át alkalmazandó. A kapszulákat szájon át kell bevenni, naponta egyszer, étkezés közben, minden nap ugyanabban az időben. A megfelelő expozíció elérése érdekében fontos, hogy a ceritinib bevitelére étkezés közben kerüljön sor. Az étkezés a könnyű étkezéstől a bőséges étkezésig terjedhet (lásd 5.2 pont). A kapszulákat egészben, vízzel kell lenyelni, és nem szabad összerágni vagy összetörni.

Azokkal a betegekkal kapcsolatban, akik egyéb társbetegség kialakulása miatt nem képesek a ceritinibet étkezés közben bevenni, lásd a 4.5 pontot.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Hepatotoxicitás

A klinikai vizsgálatokban ceritinibet kapó betegek 1,1%-ánál hepatotoxicitás esetek fordultak elő. Harmadik vagy 4. fokozatú GPT/ALAT-szintemelkedést figyeltek meg a betegek 25%-ánál. Az esetek többsége az adagolás megszakításával és/vagy dóziscsökkentéssel kezelhető volt. Néhány esemény a kezelés abbahagyását tette szükségessé.

A betegeket a kezelés elkezdése előtt, a kezelés első hónapjában minden 2. héten, és azt követően az első három hónap során májfunkciós laboratóriumi vizsgálatokkal (beleértve az GPT/ALAT-t, GOT/ASAT-t és összbilirubint is) monitorozni kell. Azoknál a betegeknél, akiknél transzamináz-szint emelkedés alakul ki, a hepaticus transzamináz-szint és az összbilirubinszint gyakoribb monitorozása végzendő, ahogy az klinikailag indokolt (lásd 4.2 és 4.8 pont). A súlyos májkárosodásban szenvedő betegek kezelésekor különleges elővigyázatosság szükséges, és a dózist módosítani kell (lásd 4.2 pont). Az ezekkel a betegekkal szerzett, korlátozott mennyiségű tapasztalat alapján 10 beteg közül kettőnél, akiknek éhgyomorra egyszeri 750 mg cetirizin dózist adtak, az alapbetegség (hepaticus encephalopathia) súlyosbodását figyelték meg (lásd 4.2, 4.8 és 5.2 pont). A vizsgálati kezeléssel kívül egyéb tényezőknek is lehetett hatásuk a hepaticus encephalopathia megfigyelt tüneteire, azonban nem lehet teljesen kizárni a vizsgálati készítmény és a tünetek közötti kapcsolatot. Az enyhe vagy közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél nem szükséges a dózis módosítása (lásd 4.2 pont).

Interstitialis tüdőbetegség/Pneumonitis

A ceritinibbel kezelt betegeknél súlyos, életveszélyes vagy végzetes ILD-t/pneumonitist észleltek a klinikai vizsgálatokban. A legtöbb ilyen súlyos/életveszélyes eset a kezelés megszakításakor javult vagy meggyógyult.

A betegeknél ellenőrizni kell az ILD-re/pneumonitisre utaló pulmonalis tüneteket. Az ILD/pneumonitis egyéb potenciális okait ki kell zárni, és a ceritinibet végleg abba kell hagyni azoknál a betegeknél, akiknél a kezeléssel összefüggő bármilyen fokú ILD-t/pneumonitist diagnosztizáltak (lásd 4.2 és 4.8 pont).

A QT-távolság megnyúlása

A ceritinibbel kezelt betegeknél QTc-megnyúlást figyeltek meg a klinikai vizsgálatokban (lásd 4.8 és 5.2 pont), ami ventricularis tachyarrhythmiákat (pl. *torsades de pointes*-t) vagy hirtelen halált okozhat.

A ceritinib alkalmazását a kongenitális hosszú QT-szindrómában szenvedő betegeknél kerülni kell. A ceritinib előnyeit és potenciális kockázatait a kezelés elkezdése előtt mérlegelni kell az olyan betegeknél, akiknek már meglévő bradycardiájuk van (a szívfrekvencia kevesebb, mint 60 szívverés/perc), az olyan betegeknél, akiknek az anamnesisében QTc-távolság megnyúlás szerepel vagy arra hajlamosak, az olyan betegeknél, akik antiarrhythmias szereket vagy olyan egyéb gyógyszereket szednek, amelyekről ismert, hogy megnyújtják a QT-távolságot, valamint a releváns, már meglévő szívbetegségben és/vagy elektrolitzavarokban szenvedő betegeknél. Ezeknél a betegeknél az EKG és az elektrolitok (pl. kálium) időszakos ellenőrzése javasolt. Hányás, hasmenés, dehydratio vagy beszűkült vesefunkció esetén az elektrolitok korrekciója szükséges, ahogy az klinikailag indokolt. A ceritinib adását végleg abba kell hagyni azoknál a betegeknél, akiknél a QTc >500 ms vagy >60 ms-os változás alakul ki a kiindulási értékhez képest, és *torsades de pointes* vagy polimorf ventricularis tachycardia vagy súlyos arrhythmia okozta panaszok/tünetek alakulnak ki. A kiindulási értékre vagy a QTc ≤480 ms-ra történő javulásig a ceritinib adását abba kell hagyni azoknál a betegeknél, akiknél legalább 2, különböző EKG-n 500 ms-nál hosszabb QTc alakul ki, majd 150 mg-mal csökkentett dózissal a kezelést újra kell kezdeni (lásd 4.2, 4.8 és 5.2 pont).

Bradycardia

A klinikai vizsgálatokban 925, ceritinibbel kezelt beteg közül 21-nél (2,3%) tünetmentes bradycardia (a szívfrekvencia kevesebb, mint 60 szívverés/perc) eseteit észlelték.

A ceritinib kombinációban történő alkalmazása olyan egyéb szerekekkel, amelyekről ismert, hogy bradycardiát okoznak (pl. béta-blokkolók, nem dihidropiridin kalciumcsatorna-blokkolók, klonidin és digoxin), lehetőség szerint kerülendő. A pulzusszámot és a vérnyomást rendszeresen ellenőrizni kell. Tünetekkel járó, nem életveszélyes bradycardia esetén a tünetmentes bradycardiára vagy a 60 szívverés/perces vagy annál magasabb szívfrekvenciára történő javulásig a ceritinib adását abba kell hagyni, át kell vizsgálni az egyidejűleg alkalmazott gyógyszereket, és a ceritinib dózisát módosítani kell, ha szükséges. Életveszélyes bradycardia esetén, ha egyidejűleg alkalmazott, tünetet előidéző gyógyszer nem kerül azonosításra, a ceritinib adását végleg abba kell hagyni. Ugyanakkor, ha ez ismert bradycardiát vagy hypotóniát okozó, egyidejűleg alkalmazott gyógyszerhez társul, a tünetmentes bradycardiára vagy a 60 szívverés/perces vagy magasabb szívfrekvenciára történő javulásig a ceritinib adását abba kell hagyni. Ha az egyidejűleg alkalmazott gyógyszer módosítható vagy abbahagyható, a tünetmentes bradycardiára vagy a 60 szívverés/perces vagy magasabb szívfrekvenciára történő javuláskor, gyakori monitorozás mellett a ceritinibet 150 mg-mal csökkentett dózissal újra kell kezdeni (lásd 4.2 és 4.8 pont).

Gastrointestinalis mellékhatások

Egy dózis optimalizációs vizsgálatban étkezés közben bevett 450 mg ceritinibbel kezelt 108 beteg 76,9%-ánál fordult elő hasmenés, hányinger vagy hányás, amelyek főként (52,8%-ban) 1. fokú és (22,2%-ban) 2. fokú események voltak. Két beteg (1,9%) tapasztalt egy-egy 3. fokú eseményt (hasmenést, illetve hányást). Kilenc beteg (8,3%) esetében volt szükség a gyógyszeres kezelés megszakítására hasmenés, hányinger vagy hányás miatt. Egy beteg (0,9%) esetében hányás miatt módosítani kellett a dózist. Ugyanebben a vizsgálatban a gastrointestinalis mellékhatások súlyossága és előfordulási gyakorisága magasabb volt a 750 mg ceritinibet éhgyomorra kapó betegeknél (hasmenés 80,0%, hányinger 60,0%, hányás 65,5%; a jelentett események 17,3%-a 3. fokozatú), mint azoknál, akik a 450 mg-ot étkezés közben vették be (hasmenés 59,3%, hányinger 42,6%, hányás 38,0%; a jelentett események 1,9%-a 3. fokozatú).

A 450 mg-ot étkezés közben kapó és a 750 mg-ot éhgyomorra kapó vizsgálati karokon ebben a dózisoptimalizációs vizsgálatban egyetlen betegnél sem volt szükség a ceritinib-kezelés abbahagyására hasmenés, hányinger vagy hányás miatt (lásd 4.8 pont).

A betegeket monitorozni és a szokásos módon kezelni kell, beleértve a hasmenés elleni és a hányás elleni szereket vagy folyadékpótlást, ahogy az klinikailag indokolt. Szükség szerint az adagolást félbe kell szakítani vagy a dózist csökkenteni kell (lásd 4.2 és 4.8 pont). Ha a kezelési ciklus alatt hányás jelentkezik, a betegnek nem szabad pótlólagos dózist bevennie, hanem a következő, tervezett dózissal kell a kezelést folytatnia.

Hyperglykaemia

Hyperglykaemiás esetekről (összes fokozat) a klinikai vizsgálatokban ceritinibbel kezelt betegek kevesebb mint 10%-ánál számoltak be. 3-4. fokozatú hyperglykaemiát a betegek 5,4%-ánál jelentettek. A hyperglykaemia kockázata magasabb volt a diabetes mellitusos és/vagy egyidejűleg szteroidot alkalmazó betegeknél.

A ceritinib-kezelés elkezdése előtt, majd azt követően, ahogy az klinikailag indokolt, a betegeknél ellenőrizni kell az éhomi plazma glükózszintet. Hyperglykaemia-ellenes gyógyszerek adását kell kezdeni vagy azok adagolását optimalizálni kell, amennyiben az indokolt (lásd 4.2 és 4.8 pont).

Lipáz- és/vagy amilázszint-emelkedés

A klinikai vizsgálatokban a ceritinibbel kezelt betegeknél lipáz- és/vagy amilázszint emelkedés fordult elő. A ceritinib-kezelés elkezdése előtt, majd azt követően, ahogy az klinikailag indokolt, a betegeknél ellenőrizni kell a lipáz- és amilázszintet (lásd 4.2 és 4.8 pont). A ceritinibbel kezelt betegeknél hasnyálmirigy-gyulladásos esetekről számoltak be (lásd 4.8 pont).

Nátriumtartalom

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz kapszulánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Hatóanyagok, amelyek növelhetik a ceritinib plazmakoncentrációját

Erős CYP3A-gátlók

Egészséges alanyoknál éhgyomorra bevett egyszeri 450 mg-os ceritinib dózis ketokonazollal (naponta kétszer 200 mg, 14 napig), egy erős CYP3A/P-gp-inhibitorral történő együttes adása a ceritinib AUC_{inf}-értékének 2,9-szeres és a C_{max}-értékének 1,2-szeres emelkedését eredményezte, a ceritinib önmagában történő adásához képest. A szimulációk előrejelzése szerint a csökkentett dóziszú ceritinib dinamikus egyensúlyi állapotú AUC-je a naponta kétszer, 200 mg ketokonazollal 14 napig történt egyidejű alkalmazás után az önmagában adott ceritinib dinamikus egyensúlyi állapotú AUC-jéhez hasonló. A ceritinib-kezelés alatt kerülni kell az erős CYP3A-gátlók egyidejű alkalmazását. Ha az erős CYP3A-inhibitorok (beleértve, de nem kizárólagosan a ritonavir, szakvinavir, telitromicin, ketokonazol, itraconazol, vorikonazol, pozakonazol és nefazodon) egyidejű alkalmazását nem lehet elkerülni, a ceritinib dózist megközelítőleg egyharmadával csökkenteni kell, és ezt a 150 mg-os hatáserősség legközelebbi többszörösére kell kerekíteni. Az erős CYP3A-inhibitor abbahagyása után azzal a ceritinib dózissal kell a kezelést folytatni, amelyet az erős CYP3A-inhibitor elkezdése előtt alkalmaztak.

P-gp-inhibitorok

In vitro adatok alapján a ceritinib az efflux-transzporter P-glikoprotein (P-gp) szubsztrátja. Ha a ceritinibet olyan gyógyszerekkel adják, amelyek gátolják a P-gp-t, a ceritinib-koncentráció emelkedése valószínű. A P-gp-inhibitorok egyidejű alkalmazásakor elővigyázatosság szükséges, és a gyógyszer okozta mellékhatásokat gondosan monitorozni kell.

Hatóanyagok, amelyek csökkenthetik a ceritinib plazmakoncentrációját

Erős CYP3A- és P-gp-induktorok

Egészséges alanyoknál egyetlen, éhgyomorra bevett 750 mg-os ceritinib-dózisnak az erős CYP3A/P-gp-induktor rifampicinnel (naponti 600 mg 14 napig) történő együttes alkalmazása a ceritinib AUC_{inf} -értékének 70%-os és C_{max} -értékének 44%-os csökkenését eredményezte, a ceritinib önmagában történő adásához képest. A ceritinib és erős CYP3A/P-gp-induktorok egyidejű alkalmazása csökkenti a ceritinib plazmakoncentrációját. Az erős CYP3A-induktorok egyidejű alkalmazását kerülni kell. Ez magába foglalja, de nem korlátozódik a következőkre: karbamazepin, fenobarbitál, fenitoin, rifabutin, rifampicin és a közönséges orbáncfű (*Hypericum perforatum*). A P-gp-induktorok egyidejű alkalmazásakor elővigyázatosság szükséges.

A gyomor pH-t befolyásoló gyógyszerek

A ceritinib oldhatósága pH-függő, és *in vitro* a pH növekedésével rosszabbul oldódik. A gyomorsavcsökkentő szerek (például a protonpumpa-inhibitorok, H_2 -receptor antagonisták, antacidák) megváltoztathatják a ceritinib oldhatóságát, és csökkentik annak biohasznosulását. Napi egyszeri, éhgyomorra bevett 750 mg ceritinib-dózis együttes adása 40 mg protonpumpa-inhibitorral (esomeprazol) 6 napon keresztül egészséges, éhgyomorra lévő vizsgálati alanyoknál a ceritinib AUC -értékét 76%-kal, a C_{max} -értékét 79%-kal csökkentette. A gyógyszerkölsönhatás-vizsgálat célja az volt, hogy felmérje a protonpumpa-gátló hatását a legrosszabb esetben, azonban a klinikai alkalmazás során a protonpumpa-gátló ceritinib-expozícióra gyakorolt hatása kevésbé tűnik kifejezettnek. A gyomorsavcsökkentő szereknek a dinamikus egyensúlyi állapotú ceritinib biohasznosulására gyakorolt hatását értékelő, kifejezetten erre irányuló vizsgálatot nem végeztek. Óvatosan kell eljárni a protonpumpa-inhibitorok együttes alkalmazásakor, mivel azok csökkenthetik a ceritinib expozícióját. A H_2 -blokkolók egyidejű alkalmazására vonatkozóan nem állnak rendelkezésre adatok. Ugyanakkor, feltehetően kisebb a kockázata a ceritinib biohasznulás klinikailag jelentős csökkenésének a H_2 -blokkolók egyidejű alkalmazásakor abban az esetben, ha azt a ceritinib dózis előtt 10 órával vagy utána 2 órával adják, illetve az antacidákkal, ha azokat a ceritinib dózis előtt 2 órával vagy utána 2 órával adják.

Hatóanyagok, melyek plazmakoncentrációját megváltoztathatja a ceritinib

CYP3A- és CYP2C9-szubsztátok

In vitro adatok alapján a ceritinib kompetitív módon gátolja egy CYP3A-szubsztrát, a midazolám, és egy CYP2C9-szubsztrát, a diklofenák metabolizmusát. A CYP3A időfüggő gátlását szintén megfigyelték.

In vivo a ceritinib az erős CYP3A4-inhibitorok körébe tartozik, és képes kölcsönhatásba lépni a CYP3A által metabolizált gyógyszerkészítményekkel, ami a másik készítmény szérumkoncentrációjának emelkedéséhez vezethet. Amikor egyetlen dózis midazolám (érzékeny CYP3A-szubsztrát) alkalmazására 3 hétig tartó ceritinib-kezelés (napi 750 mg éhgyomorra) után került sor, a midazolám AUC_{inf} -értéke (90%-os CI) 5,4-szeresére emelkedett (4,6; 6,3) a midazolám önmagában történő alkalmazásához képest. A ceritinib és az elsősorban CYP3A által metabolizált szubsztrátok vagy az ismertén szűk terápiás indexű CYP3A-szubsztrátok (pl. alfuzoszin, amiodaron, ciszaprid, ciklosporin, dihidroergotamin, ergotamin, fentanil, pimoziid, kvietiapin, kinidin, lovasztatin, szimvasztatin, szildenafil, midazolám, triazolam, takrolimus, alfentanil és sziirolimus) egyidejű alkalmazását kerülni kell, és lehetőség szerint a CYP3A4-gátlásra kevésbé érzékeny alternatív gyógyszerkészítményeket kell alkalmazni. Ha ez nem elkerülhető, akkor az egyidejűleg alkalmazott szűk terápiás indexű CYP3A-szubsztrát gyógyszerkészítmények dózisának csökkentése mérlegelendő.

In vivo a ceritinib a gyenge CYP2C9-inhibitorok körébe tartozik. Amikor egyetlen dózis warfarin (CYP2C9-szubsztrát) alkalmazására 3 hétig tartó ceritinib-kezelés (napi 750 mg éhgyomorra) után került sor, az S-warfarin AUC_{inf}-értéke (90%-os CI) 54%-kal emelkedett (36%, 75%) a warfarin önmagában történő alkalmazásához képest. A ceritinib és az elsősorban CYP2C9 által metabolizált szubsztrátok vagy az ismertén szűk terápiás indexű CYP2C9-szubsztrátok (pl. fenitoin és warfarin) egyidejű alkalmazását kerülni kell. Ha ez nem elkerülhető, akkor az egyidejűleg alkalmazott szűk terápiás indexű CYP2C9-szubsztrát gyógyszerkészítmények dózisának csökkentése mérlegelendő. Amennyiben a warfarinnal együttes alkalmazás nem elkerülhető, akkor megfontolandó a nemzetközi normalizált arány (INR) monitorozási gyakoriságának növelése.

CYP2A- és CYP2E1-szubsztrátok

In vitro adatok alapján a ceritinib a klinikailag releváns koncentrációban gátolja még a CYP2A6-ot és a CYP2E1-et is. Ezért a ceritinib rendelkezhet azzal a potenciállal, hogy emelje azoknak az egyidejűleg alkalmazott gyógyszereknek a plazmakoncentrációját, amelyeket főként ezek az enzimek metabolizálnak. A CYP2A6 és CYP2E1-szubsztrátok egyidejű alkalmazásakor elővigyázatosság szükséges, és a gyógyszer okozta mellékhatásokat gondosan monitorozni kell.

Más, a CYP3A4-en kívüli, pregnán X-receptor (PXR)-szabályozta enzimek indukciójának kockázata nem zárható ki teljesen. Az egyidejűleg alkalmazott orális fogamzásgátlók hatásossága csökkenhet.

Szerek, melyek transzporterek szubsztrátjai

In vitro adatok alapján a ceritinib a klinikailag releváns dózisokban nem gátolja az apicalis efflux-transzporter MRP2-t, a hepaticus uptake-transzporter OATP1B1-et vagy OATP1B3-at, a renalis szerves anion uptake-transzporter OAT1-et és OAT3-at vagy a szerves kation uptake-transzporter OCT1-et vagy OCT2-t. Ezért olyan klinikai gyógyszerkölcsonhatás, ami az ezen transzporterek szubsztrátjainak ceritinib által mediált gátlásának az eredménye, valószínűleg nem fordul elő. *In vitro* adatok alapján a ceritinib a klinikailag releváns koncentrációkban várhatóan gátolja az intestinalis P-gp-t és a BCRP-t. Ezért a ceritinib emelheti azoknak az egyidejűleg alkalmazott gyógyszereknek a plazmakoncentrációját, amelyeket ezek a proteinek transzportálnak. A BCRP-szubsztrátok (pl. rozuvasztatin, topotekán, szulfaszalazin) és a P-gp-szubsztrátok (pl. digoxin, dabigatrán, kolhicin, pravasztatin) egyidejű alkalmazásakor elővigyázatosság szükséges, és a gyógyszer okozta mellékhatásokat gondosan monitorozni kell.

Farmakodinámiás kölcsönhatások

A klinikai vizsgálatokban a ceritinib alkalmazása mellett a QT-távolság megnyúlását figyelték meg. Ezért a ceritinibet óvatosan kell alkalmazni az olyan betegeknél, akiknek QT-távolság megnyúlásuk van, vagy az kialakulhat, beleértve azokat a betegeket, akik antiarrhythmias gyógyszereket, például az I osztályba (pl. kinidin, prokainamid, dizopiramid) vagy a III osztályba (pl. amiodaron, szotalol, dofetilid, ibutilid) tartozó antiarrhythmias szereket vagy egyéb olyan gyógyszert szednek, amelyek QT-megnyúláshoz vezethetnek, mint például a domperidon, a droperidol, a klorokvin, a halofantrin, a klaritromicin, a haloperidol, a metadon, a ciszaprid és a moxifloxacin. Az ilyen gyógyszerekkel történő kombinációk esetén a QT-távolság monitorozása indokolt (lásd 4.2 és 4.4 pont).

Kölcsönhatások ételekkel/italokkal

A ceritinibet étkezés közben kell bevenni. A ceritinib biohasznosulása étel jelenlétében nő.

Azok a betegek, akik egyéb tásbetegség kialakulása miatt nem képesek a ceritinibet étkezés közben bevenni, alternatív folytatódó kezelési rezsimmént bevehetik a ceritinibet éhgyomorra, azonban ebben a rezsimben a dózis alkalmazása előtt és után legalább két órán keresztül nem ehetnek. A betegek nem váltogathatják az éhgyomorra, illetve étkezés során történő alkalmazást. A dózist megfelelően kell hozzáigazítani a váltáshoz, vagyis azoknál a betegeknél, akik étkezés közben 450 mg vagy 300 mg készítményt szedtek, a dózist 750 mg-ra, illetve 450 mg-ra kell emelni éhgyomorra való bevétel esetén (lásd 5.2 pont). Azoknál a betegeknél, akiket étkezés közben adott 150 mg-os dózissal kezeltek, a kezelést abba kell hagyni. Az ezt követő dózismódosításokkal és a gyógyszer okozta mellékhatások kezelési javaslaival kapcsolatban kövesse az 1. táblázat útmutatását (lásd 4.2 pont). Éhgyomorra történő bevétel esetén a maximális engedélyezett dózis 750 mg (lásd 5.2 pont).

A betegeket utasítani kell arra, hogy kerüljék a grépfrútot és a grépfrútlevet, mert ezek gátolhatják a bélfalban a CYP3A-t, és növelhetik a ceritinib biohasznosulását.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes korban lévő nők/Fogamzásgátlás

A fogamzóképes korban lévő nőknek azt kell javasolni, hogy igen hatékony fogamzásgátló módszert alkalmazzanak a ceritinib szedése alatt, és a kezelés befejezése után legfeljebb 3 hónapig (lásd 4.5 pont).

Terhesség

A ceritinib terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre információ vagy korlátozott mennyiségű információ áll rendelkezésre.

Az állatkísérletek során nyert eredmények elégtelenek a reprodukív toxicitás megítélésének tekintetében (lásd 5.3 pont).

A ceritinib alkalmazása nem javallt terhesség alatt, kivéve, ha a nő klinikai állapota szükségessé teszi a ceritinibbel történő kezelést.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a ceritinib/a ceritinib metabolitjai kiválasztódnak-e a humán anyatejbe. Az anyatejjel táplált újszülöttre/csecsemőre nézve a kockázatot nem lehet kizárni.

A ceritinib alkalmazása előtt el kell dönteni, hogy a szoptatást függesztik fel, vagy megszakítják a kezelést/tartózkodnak a kezeléstől – figyelembe véve a szoptatás előnyét a gyermekekre nézve, valamint a terápia előnyét a nőre nézve (lásd 5.3 pont).

Termékenység

A ceritinib terméketlenséget okozó potenciálja a férfi- és a nőbetegeknél nem ismert (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Zykadia kis mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez vagy a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. A kezelés alatt a gépjárművezetéskor vagy a gépek kezelésekor elővigyázatosság szükséges, mivel a betegek fáradtságot vagy látászavarokat érezhetnek.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

Az alább leírt mellékhatások 925 ALK-pozitív, előrehaladott NSCLC-ben szenvedő beteg naponta egyszer, éhgyomorra bevett 750 mg ceritinib-expozíciójára vonatkoznak hét klinikai vizsgálat összesített adatai alapján, amelyek között két randomizált, aktív-kontrollos, III. fázisú (A2301 és A2303) vizsgálat is volt.

Az éhgyomorra bevett 750 mg ceritinib-expozíció medián időtartama 44,9 hét volt (tartomány: 0,1 – 200,1 hét).

Az éhgyomorra bevett 750 mg ceritinibbel kezelt betegeknél legalább 10%-os előfordulási gyakoriságú, gyógyszer okozta mellékhatások a hasmenés, hányinger, hányás, fáradtság, kóros májfunkciós vizsgálati eredmények, hasi fájdalom, csökkent étvágy, testtömeg-csökkenés, székrekedés, emelkedett kreatininszint a vérben, bőrkiütés, anaemia és nyelőcsőbetegség voltak.

Az éhgyomorra bevett 750 mg ceritinibbel kezelt betegeknél legalább 5%-os előfordulási gyakoriságú, gyógyszer okozta 3.-4. fokozatú mellékhatások a kóros májfunkciós vizsgálati eredmények, a fáradtság, a hányás, a hyperglycaemia, a hányinger és a hasmenés voltak.

Az A2112 (ASCEND-8) dózisoptimalizációs vizsgálatban a korábban kezelt és nem kezelt, ALK-pozitív, előrehaladott NSCLC-ben szenvedő betegeknél egyaránt összhangban volt a ceritinib ajánlott, 450 mg-os, étkezés közben bevett dózisának (N = 108) általános biztonságossági profilja az éhgyomorra bevett 750 mg ceritinib (N = 110) esetében megfigyelt biztonságossági profillal, kivéve a gastrointestinalis mellékhatások csökkenését, miközben a dinamikus egyensúlyi állapotban hasonló expozíció alakult ki (lásd alább, az 5.1 pontban a „Gastrointestinalis mellékhatások” alpontot).

A gyógyszer okozta mellékhatások táblázatos felsorolása

A 2. táblázat a ceritinib esetén a hét klinikai vizsgálatban az éhgyomorra bevett 750 mg-os dózissal kezelt betegeknél (N = 925) jelentett, gyógyszer okozta mellékhatások gyakorisági kategóriáit mutatja. A kiválasztott gastrointestinalis mellékhatások (hasmenés, hányinger, hányás) gyakorisága a naponta egyszer, étkezés közben bevett, 450 mg-os dózissal kezelt betegek (N = 108) adatain alapul.

A gyógyszer okozta mellékhatások MedDRA szervrendszeri kategóriák szerint kerülnek felsorolásra. Az egyes szervrendszeri kategóriákon belül a gyógyszer okozta mellékhatások gyakoriság szerint vannak felsorolva, a leggyakoribb reakció az első. Emellett minden egyes, gyógyszer okozta mellékhatás esetén a megfelelő gyakorisági kategória az alábbi megegyezés szerint (CIOMS III) kerül megadásra: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\,000$) és nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). A gyakorisági csoportokon belül a gyógyszer okozta mellékhatásokat csökkenő súlyosság szerint soroltuk fel.

2. táblázat Gyógyszer okozta mellékhatások a ceritinibbel kezelt betegeknél

Szervrendszeri kategória	Ceritinib N = 925 %	Gyakorisági kategória
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek		
Anaemia	15,2	Nagyon gyakori
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek		
Csökkent étvágy	39,5	Nagyon gyakori
Hyperglycaemia	9,4	Gyakori
Hypophosphataemia	5,3	Gyakori
Szembetegségek és szemészeti tünetek		
Látászavar ^a	7,0	Gyakori

Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek		
Pericarditis ^b	5,8	Gyakori
Bradycardia ^c	2,3	Gyakori
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek		
Pneumonitis ^d	2,1	Gyakori
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek		
Hasmenés ^e	59,3	Nagyon gyakori
Hányinger ^e	42,6	Nagyon gyakori
Hányás ^e	38,0	Nagyon gyakori
Hasi fájdalom ^f	46,1	Nagyon gyakori
Székrekedés	24,0	Nagyon gyakori
Nyelőcsőbetegség ^g	14,1	Nagyon gyakori
Pancreatitis	0,5	Nem gyakori
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek		
Kóros májfunkciós vizsgálati eredmények ^h	2,2	Gyakori
Hepatotoxicitás ⁱ	1,1	Gyakori
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei		
Bőrkiütés ^j	19,6	Nagyon gyakori
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek		
Veseelégtelenség ^k	1,8	Gyakori
Vesekárosodás ^l	1,0	Gyakori
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók		
Fáradtság ^m	48,4	Nagyon gyakori
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei		
Kóros májfunkciós vizsgálati eredmények ⁿ	60,5	Nagyon gyakori
Testtömeg-csökkenés	27,6	Nagyon gyakori
Emelkedett kreatininszint	22,1	Nagyon gyakori
Megnyúlt QT-távolság az elektrokardiogramon	9,7	Gyakori
Emelkedett lipázszint	4,8	Gyakori
Emelkedett amilázszint	7,0	Gyakori
Közéjük tartoznak azok az esetek is, amelyeket a csoportosított kifejezéseken belül jelentettek:		
^a Látászavar (látásromlás, homályos látás, photopsia, repkedő üvegtesti homályok, csökkent látásélesség, akkomodációs zavar, presbyopia).		
^b Pericarditis (pericardialis folyadékgyülem, pericarditis).		
^c Bradycardia (bradycardia, sinus bradycardia).		
^d Pneumonitis (interstitialis tüdőbetegség, pneumonitis).		
^e Ezeknek a kiválasztott mellékhatásoknak (hasmenés, hányinger és hányás) a gyakorisága az A2112 (ASCEND-8) vizsgálatban naponta egyszer, étkezés közben bevett, 450 mg-os dózissal kezelt betegek (N = 108) adatain alapul (lásd alább, a „Gastrointestinalis mellékhatások” alpontot).		
^f Hasi fájdalom (hasi fájdalom, felhasi fájdalom, hasi diszkomfort, epigastriális diszkomfort).		
^g Nyelőcsőbetegség (dyspepsia, gastro-oesophagealis reflux betegség, dysphagia).		
^h Kóros májfunkciós vizsgálati eredmények (kóros májfunkció, hyperbilirubinaemia).		
ⁱ Hepatotoxicitás (gyógyszer-indukálta májkárosodás, cholestaticus hepatitis, hepatocellularis károsodás, hepatotoxicitás).		
^j Bőrkiütés (bőrkiütés, dermatitis acneiformis, maculo-papularis bőrkiütés).		
^k Veseelégtelenség (akut vesekárosodás, veseelégtelenség).		
^l Vesekárosodás (azotaemia, vesekárosodás).		
^m Fáradtság (fáradtság, asthenia).		
ⁿ Kóros májfunkciós vizsgálati eredmények (emelkedett alanin-aminotranszferázszint, emelkedett aszpartát-aminotranszferázszint, emelkedett gamma-glutamiltanszferázszint, emelkedett bilirubinszint a vérben, emelkedett transzaminázszintek, emelkedett májenzimszintek, kóros májfunkciós vizsgálati eredmények, emelkedett májfunkciós vizsgálati értékek, emelkedett vér alkalikus foszfatázszint).		

Idősek (≥65 év)

A hét klinikai vizsgálatban a ceritinibbel kezelt 925 beteg közül 168 (18,2%) volt 65 éves és idősebb. A 65 éves és idősebb betegeknek a biztonságossági profil hasonló volt a 65 évesnél fiatalabbaknál észlelthez (lásd 4.2 pont). A 85 évesnél idősebb betegekre vonatkozóan nincsenek biztonságossági adatok.

Hepatotoxicitás

A ceritinibbel végzett klinikai vizsgálatok betegeinek kevesebb, mint 1%-ánál az GPT/ALAT-, illetve ASAT-szint normálértéke felső határának 3-szorosa fölé és az összbilirubinszint normálértéke felső határának 2-szerese fölé történő egyidejű emelkedését figyelték meg az alkalikus foszfatázszint emelkedése nélkül. Harmadik vagy 4. fokozatú GPT/ALAT-emelkedést figyelték meg a ceritinibet kapó betegek 25%-ánál. A hepatotoxicitási eseményeket az adagolás felfüggesztésével vagy a dózis csökkentésével kezelték a betegek 40,6%-ánál. A ceritinibbel végzett klinikai vizsgálatokban a betegek 1%-ánál volt szükség a kezelés végleges befejezésére (lásd 4.2 és 4.4 pont).

A májfunkciós vizsgálatokat, köztük a GPT/ALAT-, GOT/ASAT- és az összbilirubinszintek vizsgálatát el kell végezni a kezelés elkezdése előtt, a kezelés első három hónapjában minden 2. héten, majd azt követően havonta egyszer. Azok 2., 3. vagy 4. fokozatú emelkedése esetén gyakoribb vizsgálat szükséges. A betegeknek monitorozni kell a kóros májfunkciós vizsgálati eredményeket, és a 4.2 és 4.4 pontban javasoltak szerint kell azokat kezelni.

Gastrointestinalis mellékhatások

A hányinger, a hasmenés és a hányás a leggyakrabban jelentett gastrointestinalis események között volt. Az A2112 (ASCEND-8) dózisoptimalizációs vizsgálatban mind a korábban kezelt, mind a nem kezelt, ALK-pozitív, előrehaladott NSCLC-ben szenvedő betegeknek, az ajánlott 450 mg étkezés közben bevett ceritinib dózissal (N = 108) a hasmenés, a hányinger és a hányás főként 1. fokú (52,8%) és 2. fokú (22,2%) volt. Két különböző betegnél jelentettek 3. fokú eseményként hasmenést és hányingert (1,9%). A gastrointestinalis eseményeket elsősorban egyidejűleg adott gyógyszerekkel, köztük hányáscsillapító/hasmenés elleni szerekkel kezelték. Kilenc betegnél (8,3%) vált szükségessé a vizsgálati gyógyszer alkalmazásának megszakítása a hasmenés, hányinger vagy hányás miatt. Egy betegnél (0,9%) volt szükség a dózis módosítására. A 450 mg-ot étkezés közben kapó és a 750 mg-ot éhgyomorra kapó vizsgálati karokon egyetlen betegnél sem következett be olyan hasmenés, hányinger vagy hányás, amely a vizsgálati készítmény abbahagyását tette volna szükségessé. Ugyanebben a vizsgálatban a gastrointestinalis mellékhatások előfordulási gyakorisága és súlyossága csökkent az étkezés közben bevett 450 mg-os ceritinib-dózist szedő betegeknek (hasmenés: 59,3%, hányinger: 42,6%, hányás: 38,0%; a betegek 1,9%-ánál jelentettek 3. fokú eseményt), szemben az éhgyomorra 750 mg-os dózist szedőkkel (hasmenés: 80,0%, hányinger: 60,0%, hányás: 65,5%; a betegek 17,3%-ánál jelentettek 3. fokú eseményt). A betegeket a 4.2 és 4.4 pontban javasoltak szerint kell kezelni.

A QT-távolság megnyúlása

A ceritinibbel kezelt betegeknek QTc-megnyúlást figyelték meg. A hét klinikai vizsgálatban a ceritinibbel kezelt betegek 9,7%-ánál volt QT-megnyúlással járó esemény (bármilyen fokozatú), beleértve a betegek 2,1%-ánál észlelt 3. vagy 4. fokozatú eseményeket is. Ezek az események a dózis csökkentését vagy az adagolás felfüggesztését tették szükségessé a betegek 2,1%-ánál, és a kezelés abbahagyásához vezettek a betegek 0,2%-ánál.

A ceritinib-kezelés nem javasolt az olyan betegeknek, akiknek kongenitális hosszú QT-szindrómájuk van, vagy azoknál a betegeknek, akik olyan gyógyszereket szednek, amelyek ismertén megnyújtják a QTc-távolságot (lásd 4.4 és 4.5 pont). Fokozott elővigyázatosság szükséges, ha a ceritinibet olyan betegeknek adják, akiknél a QTc-távolságot megnyújtó gyógyszerekkel végzett kezelés alatt emelkedett a *torsades de pointes* kialakulásának a kockázata.

A betegeknel monitorozni kell a QT-megnyulast, es a 4.2 es 4.4 pontban javasoltak szerint kell azt kezelni.

Bradycardia

A het klinikai vizsgalatban bradycardia es/vagy sinus bradycardia (a szivfrekvencia kevesebb, mint 60 szivveres/perc) esemenyeket (az osszes 1. fokozatu) a betegek 2,3%-anal jelentettek. Ezek az esemenyek a betegek 0,2%-a eseteben vezettek a dozis csokkentesehez vagy az adagolas felfuggesztesehez. Az esemenyek egyike sem eredmenyezte a ceritinib-kezelés abbahagyását. A bradycardiával járó gyógyszerek egyidejű alkalmazását körütekintően értékelni kell. Azokat a betegeket, akiknél tünetekkel járó bradycardia alakul ki, a 4.2 és 4.4 pontban javasoltak szerint kell kezelni.

Interstitialis tüdőbetegség/Pneumonitis

A ceritinibbel kezelt betegeknel súlyos, életveszélyes vagy végzetes kimenetelű interstitialis tüdőbetegséget/pneumonitist észleltek. A het klinikai vizsgalatban bármilyen fokozatu interstitialis tüdőbetegséget/pneumonitist a ceritinibbel kezelt betegek 2,1%-anal, és 3. vagy 4. fokozatu esemenyeket a betegek 1,2%-anal jelentettek. Ezek az esemenyek a dozis csokkentését vagy az adagolas felfuggesztését tették szükségessé a betegek 1,1%-anal, és a kezelés abbahagyásához vezettek a betegek 0,9%-anal. Azokat a betegeket, akiknél interstitialis tüdőbetegségre/pneumonitisre utaló tünetek jelentkeznek, monitorozni kell. Az interstitialis tüdőbetegség/pneumonitis egyéb potenciális okait ki kell zárni (lásd 4.2 és 4.4 pont).

Hyperglykaemia

A het klinikai vizsgalatban a ceritinibbel kezelt betegek 9,4%-anal számoltak be hyperglykaemiáról (minden fokozat). 3. vagy 4. fokozatu eseteket a betegek 5,4%-anal jelentettek. Ezek az esemenyek a dozis csokkentését vagy az adagolas felfuggesztését tették szükségessé a betegek 1,4%-anal, és a kezelés abbahagyásához vezettek a betegek 0,1%-anal. A hyperglykaemia kockázata magasabb volt a diabetes mellitusos es/vagy egyidejű szteroidkezelésben részesülő betegeknel. A ceritinib-kezelés megkezdése előtt, majd azt követően, ahogy az klinikailag indokolt, rendszeres időközönként az éhomi vércukorszint ellenőrzése szükséges. Hyperglykaemia-ellenes gyógyszerek alkalmazását kell kezdeni, vagy azokat optimalizálni kell, ha az indokolt (lásd 4.2 és 4.4 pont).

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat-profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

A túlادagolással nincs humán tapasztalat. Minden túlادagolás esetén általános szupportív intézkedéseket kell kezdeni.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: daganatellenes szerek, anaplasztikus limfómakináz- (ALK) inhibitorok, ATC-kód: L01ED02

Hatásmechanizmus

A ceritinib egy szájon át alkalmazható, igen szelektív és hatásos ALK-inhibitor. A ceritinib *in vitro* és *in vivo* is egyaránt gátolja az ALK autofoszforylációját, az egyirányú szignalizációs proteinek ALK-mediált foszforylációját, valamint az ALK-dependens daganatsejtek proliferációját.

Nem kissejtes tüdőcarcinómában az ALK-transzlokáció meghatározza a keletkező fúziós protein-expressziót és a következményes kóros ALK-szignalizációt. A nem kissejtes tüdőcarcinómás esetek többségében az EML4 az ALK transzlokációs partnere. Ez egy EML4-ALK fúziós proteint hoz létre, ami egy, az EML4 N-terminális részével fuzionált ALK proteinkináz domént tartalmaz. Egy nem kissejtes tüdőcarcinoma sejtvonalban (H2228) kimutatták, hogy a ceritinib hatásos az EML4-ALK-aktivitás ellen, ami *in vitro* a sejtproliferáció gátlását, és egereknél és patkányoknál a H2228-eredetű xenograftokban a tumor regresszióját eredményezi.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Korábban nem kezelt ALK-pozitív, előrehaladott NSCLC – A2301 randomizált, III. fázisú vizsgálat (ASCEND-4)

A ceritinib hatásosságát és biztonságosságát a korábban szisztémás daganatellenes kezelésben (beleértve az ALK-inhibitor-terápiát is) nem részesült előrehaladott ALK-pozitív NSCLC-betegek kezelésében – a neoadjuváns és az adjuváns terápia kivételével – az A2301 globális, multicentrumos, randomizált, nyílt elrendezésű, III. fázisú vizsgálatban igazolták.

Összesen 376 beteget randomizáltak 1:1 arányban (a WHO performance státusz szerinti csoportosításban, az adjuváns/neoadjuváns kemoterápia előtt és a szűrővizsgálat során diagnosztizált agyi metasztázis fennállása/hiánya alapján) egy ceritinibet (napi 750 mg, éhgyomorra) és egy másik, kemoterápiás kezelést (a vizsgálatban résztvevő orvos döntése alapján 21 naponként alkalmazott pemetrexed [500 mg/m²] + ciszplatin [75 mg/m²] vagy karboplatin [AUC 5-6]) kapó csoportba. A 4 kemoterápiás ciklust (indukciót) befejező, progresszió nélküli betegek ezt követően monoterápiásan alkalmazott pemetrexed (500 mg/m²) fenntartó kezelésben részesültek 21 naponta. Száznolcvankilenc (189) beteget randomizáltak a ceritinib, míg száznolcvanhét beteget (187) a kemoterápiás csoportba.

Az átlagéletkor 54 év (tartomány: 22-81 év) volt; a betegek 78,5%-a volt 65 évesnél fiatalabb. A betegek 57,4%-a volt nő, 57,3%-a kaukázusi, 42,0%-a ázsiai, 1,6%-a fekete és 2,6%-a egyéb rasszba sorolható. A betegek többségének (96,5%) adenocarcinómája volt és vagy sohasem dohányzott, vagy korábbi dohányos volt (92,0%). Az Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) teljesítménystátusz 37% esetében 0, 56,4% esetében 1, míg 6,4% esetében 2 volt, továbbá 32,2%-nak volt a kiindulási időpontban agyi metasztázisa, akik közül 59,5% nem kapott előzetes agyi besugárzást. A tünetes központi idegrendszeri áttétekkel rendelkező, neurológiailag instabil, illetve központi idegrendszeri tünetei kezelésére a szűrővizsgálat előtti 2 héten belül emelkedő szteroid dózisokat igénylő betegeket kizárták a vizsgálatból.

A betegek a kezdeti progressziót követően is folytathatták a vizsgálatban elrendelt kezelést, amennyiben a vizsgáló orvos véleménye alapján az további klinikai előnnyel járt. A kemoterápiás karra randomizált betegek átmehettek a ceritinib kezelésben részesülők közé, amennyiben a vak elrendezésben működő, független értékelő bizottság (BIRC) a RECIST kritériumok alapján progressziót állapított meg. A kemoterápiás csoportban a kezelést megszakító 145-ből százöt (105) beteg (72,4%) ezt követően ALK-inhibítort kapott első daganatellenes szerként. Közülük 81 részesült ceritinib kezelésben.

A medián követési idő 19,7 hónap volt (a randomizálástól a vizsgálat végső időpontjáig) az elsődleges elemzés alkalmával.

A vizsgálat teljesítette az elsődleges célkitűzését, amennyiben a BIRC által meghatározott progressziómentes túlélésben (PFS-ben) statisztikailag szignifikáns javulást igazolt (lásd a 3. táblázatot és az 1. ábrát). A vizsgálói értékelés alapján a ceritinib kedvező hatása a PFS-re konzisztens volt, ami kiterjedt a különböző alcsoportokra, beleértve az életkort, a nemet, a rasszt, a dohányzási státuszt, az ECOG teljesítményszámot és a betegségterhet.

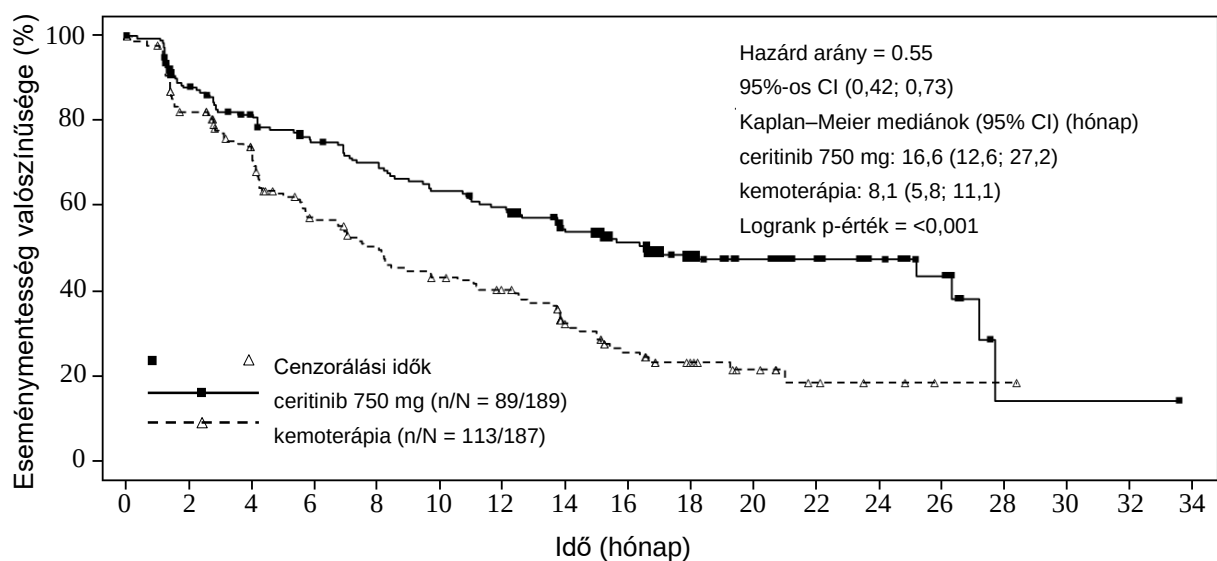
Az elsődleges elemzés alkalmával a teljes túlélés- (OS) adatok nem voltak elegendőek, mert a 107 haláleset kb. 42,3%-át képviselte a végső OS-elemzéshez szükséges eseményszámnak.

Az A2301 vizsgálat hatásossági adatait a 3. táblázat összegzi, míg a PFS és az OS Kaplan–Meier-görbéit az 1. ábra és a 2. ábra mutatja a megadott sorrendben.

3. táblázat ASCEND-4 (A2301 vizsgálat) – Korábban kezelésben nem részesült, ALK-pozitív, előrehaladott NSCLC-ben szenvedő betegek hatásossági eredményei (elsődleges elemzés)

	Ceritinib (N = 189)	Kemoterápia (N = 187)
Progressziómentes túlélés (a BIRC szerint)		
Események száma, n (%)	89 (47,1)	113 (60,4)
Medián, hónapok ^d (95%-os CI)	16,6 (12,6; 27,2)	8,1 (5,8; 11,1)
HR (95%-os CI) ^a	0,55 (0,42; 0,73)	
p-érték ^b	<0,001	
Teljes túlélés ^c		
Események száma, n (%)	48 (25,4)	59 (31,6)
Medián, hónapok ^d (95%-os CI)	NE (29,3; NE)	26,2 (22,8; NE)
OS arány a 24. hónapban ^d , % (95%-os CI)	70,6 (62,2; 77,5)	58,2 (47,6; 67,5)
HR (95%-os CI) ^a	0,73 (0,50; 1,08)	
p-érték ^b	0,056	
Tumor válaszok (a BIRC szerint)		
Teljes válaszarány (95%-os CI)	72,5% (65,5; 78,7)	26,7% (20,5; 33,7)
A válasz időtartama (a BIRC szerint)		
Reszponderek száma	137	50
Medián, hónapok ^d (95%-os CI)	23,9 (16,6; NE)	11,1 (7,8; 16,4)
Eseménymentességi arány a 18. hónapban ^d , % (95%-os CI)	59,0 (49,3; 67,4)	30,4 (14,1; 48,6)
HR=hazárd arány; CI=konfidenciaintervallum; BIRC= a besorolást nem ismerő, független értékelő bizottság; NE= nem becsülhető.		
^a A Cox proporconális hazárd modell szerint végzett stratifikált analízis.		
^b Stratifikált log-rank teszt alapján.		
^c Az OS-analízist nem korrigálták a keresztezés hatásával		
^d Becslés a Kaplan–Meier-módszer alkalmazásával.		

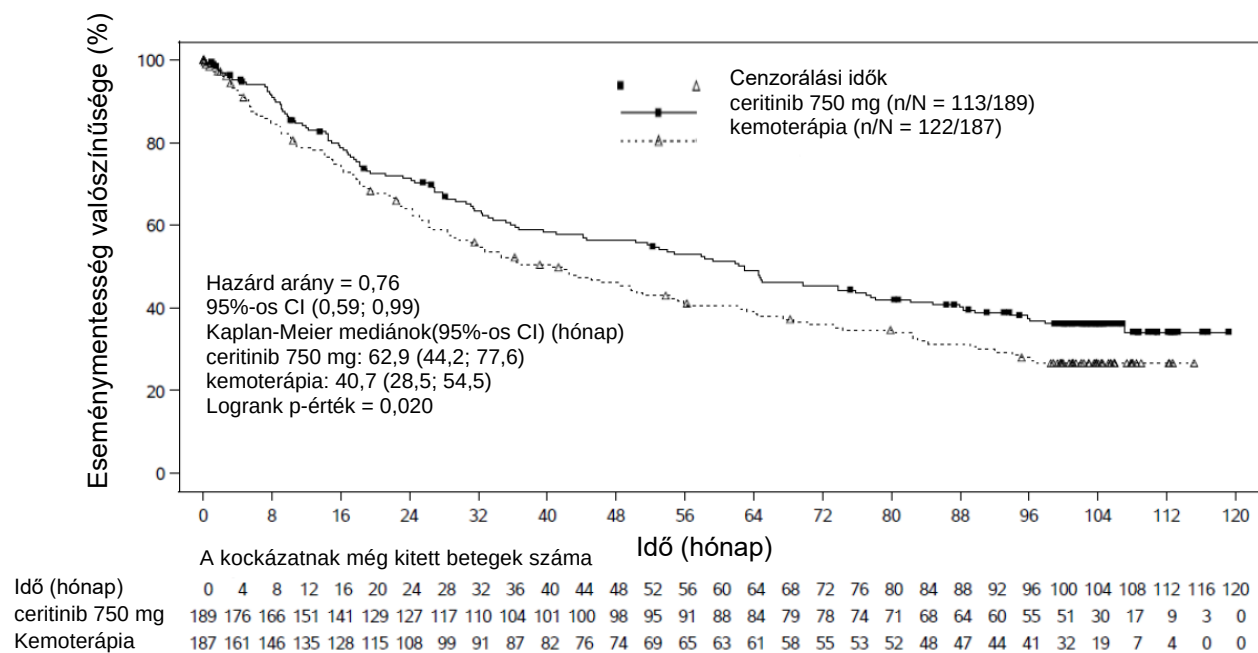
1. ábra ASCEND-4 (A2301 vizsgálat) – a progressziómentes túlélés BIRC szerint értékelt Kaplan–Meier-görbéi (elsődleges elemzés)



	A kockázatnak még kitett betegek száma																	
Idő (hónap)	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
Kemoterápia	187	136	114	82	71	60	53	35	24	16	11	5	3	1	1	0	0	0

Az OS záró elemzéséig 113 beteg (59,8%) halt meg a ceritinib-karon, míg 122 beteg (65,2%) halt meg a kemoterápiás karon. A medián OS 62,9 hónap (95%-os CI: 44,2; 77,6) volt a ceritinib-karon és 40,7 hónap (95%-os CI: 28,5; 54,5) volt a kemoterápiás karon. Statisztikailag szignifikáns mértékben, 24%-kal csökkent a halálozás kockázata a ceritinib-karon a kemoterápiás karhoz viszonyítva (HR: 0,76; 95%-os CI: 0,59; 0,99; $p = 0,020$). A betegek nagy arányban léptek át a másik kezelésre: a kemoterápiás karról a betegek 61,5%-a tért át ceritinib alkalmazására. A betegek mindkét kezelési karon későbbi vonalbeli daganatellenes terápiákat is kaptak, köztük egyéb ALK-inhibitorokat, ami befolyásolta az OS-re vonatkozó kimenetelt.

2. ábra ASCEND-4 (A2301 vizsgálat) – a teljes túlélés Kaplan–Meier-görbéi kezelési karonként (az OS záró elemzése)



Az A2301 vizsgálatban 44, a kiindulási időpontban mérhető agyi metasztázissal rendelkező és a kiindulási időpontot követően legalább egy agyi radiológiai értékelésen átesett beteget (22 páciens a ceritinib és 22 páciens a kemoterápiás karon) értékelt a BIRC neuroradiológusa az intracranialis válasz vonatkozásában a módosított RECIST 1.1 (azaz legfeljebb 5 agyi laesio jelenléte) alapján. Az általános intracranialis válaszarány (OIRR) a ceritinib esetében nagyobb volt (72,7%, 95%-os CI: 49,8; 89,3), mint a kemoterápiás karon (27,3%, 95%-os CI: 10,7; 50,2).

A BIRC által a RECIST 1.1 alapján számított medián PFS a ceritinib-karon hosszabb volt, mint a kemoterápiás karon mind az agyi metasztázissal rendelkező, mind az agyi metasztázissal nem rendelkező betegek alcsoportjában. A medián PFS az agyi metasztázissal rendelkezőknél a ceritinib-karon 10,7 hónap (95%-os CI: 8,1; 16,4) volt, szemben a kemoterápiás karon megfigyelt 6,7 hónappal (95%-os CI: 4,1; 10,6), HR 0,70 (95%-os CI: 0,44; 1,12) értékkel. Az agyi metasztázissal nem rendelkező betegek medián PFS értéke a ceritinib-karon 26,3 hónap (95%-os CI: 15,4; 27,7) volt, szemben a kemoterápiás karon észlelt 8,3 hónappal (95%-os CI: 6,0; 13,7) HR 0,48 (95%-os CI: 0,33; 0,69) értékkel.

Korábban kezelésben részesült ALK-pozitív, előrehaladott NSCLC – A2303 randomizált, III. fázisú (ASCEND-5) vizsgálat

A ceritinib agyi metasztázissal rendelkező, illetve nem rendelkező, korábban már krizotinib-kezelésben részesült, ALK-pozitív, előrehaladott NSCLC betegek kezelésében mutatott hatásosságát és biztonságosságát az A2303 globális, multicentrumos, randomizált, nyílt elrendezésű III. fázisú vizsgálatban igazolták.

Összesen 231 előrehaladott ALK-pozitív NSCLC-beteget vontak be az analízisbe, akik már előzetesen krizotinib és kemoterápiás kezelésben részesültek (egy vagy két terápiás rezsimmel, benne egy platina-alapú dublett kemoterápiával). Száztizenöt (115) beteget randomizáltak a ceritinib és száztizenhat (116) beteget a kemoterápiás csoportba (akik vagy pemetrexedet vagy docetaxelt kaptak). Hetvenhárom (73) beteg részesült docetaxel- és 40 beteg pemetrexed-kezelésben. A ceritinib-karon 115 beteget kezeltek naponta egyszer, éhgyomorra bevett 750 mg-os dózissal. Az átlagéletkor 54,0 év (tartomány: 28–84 év) volt; a betegek 77,1%-a volt 65 évesnél fiatalabb. A betegek 55,8%-a volt nő, 64,5%-a kaukázusi, 29,4%-a ázsiai, 0,4%-a fekete és 2,6%-a egyéb rasszba sorolható. A betegek többségének (97,0%) adenocarcinómája volt és vagy sohasem dohányzott, vagy korábbi dohányos volt (96,1%). Az ECOG teljesítménystátusz 46,3% esetében 0, 47,6% esetében 1, míg 6,1% esetében 2 volt, továbbá 58,0%-nak volt a kiindulási időpontban agyi metasztázisa. Az összes beteg előzetesen krizotinib-kezelésben részesült. Egy kivételével minden beteg kapott előzetesen kemoterápiát (benne platina dublett kemoterápiával) az előrehaladott betegségre; a ceritinib-kar betegeinek 11,3%-a és a kemoterápiás kar betegeinek 12,1%-a részesült előzetesen két kemoterápiás rezsimmel folytatott kezelésben az előrehaladott betegségre.

A betegek a kezdeti progressziót követően is folytathatták a vizsgálatban elrendelt kezelést, amennyiben a vizsgáló orvos véleménye alapján az további klinikai előnnyel járt. A kemoterápiás karba randomizált betegek átmehettek a ceritinib-kezelésben részesülők közé, amennyiben a BIRC a RECIST kritériumok alapján progressziót állapított meg.

A medián követési idő 16,5 hónap volt (a randomizálástól a vizsgálat végső időpontjáig) az elsődleges elemzés alkalmával.

A vizsgálat teljesítette elsődleges célkitűzését, amennyiben a ceritinib-karon a BIRC által meghatározott PFS-ben statisztikailag szignifikáns javulást igazolt, becsült 51%-os kockázatsökkenéssel a kemoterápiás karhoz képest (lásd 4. táblázat és 3. ábra). A ceritinib PFS-re gyakorolt előnyös hatása konzisztens volt a különböző alcsoportokban, beleértve az életkort, a nemet, a rasszt, a dohányzási státuszt, az ECOG teljesítménystátuszt, az agyi metasztázis jelenlétét, illetve a krizotinibre adott korábbi választ. A PFS-re gyakorolt előnyös hatást a helyi vizsgálati értékelés, valamint az általános válaszarány (ORR) és a betegség kontrollarány (DCR) analízise is támogatta.

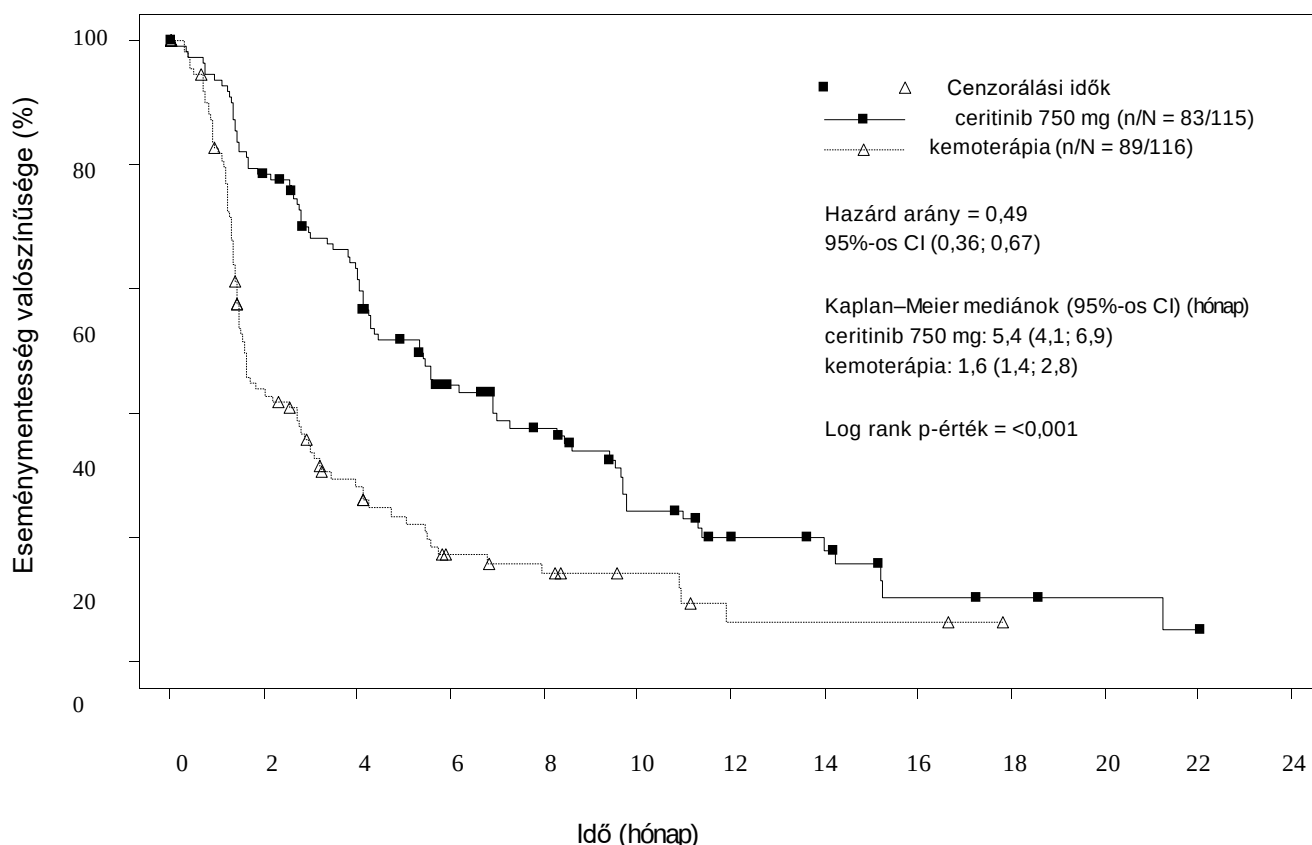
Az elsődleges elemzés alkalmával az OS-adatok nem voltak elegendőek, mert a ceritinib-karon 48 (41,7%), míg a kemoterápiás karon 50 (43,1%) esemény következett be, ami a végső OS-análízishez szükséges esetek kb. 50%-ának felelt meg. Ezen felül a kemoterápiás karon 81 beteg (69,8%) részesült soronkövetkező ceritinib-kezelésben első daganatellenes terápiaként a vizsgálati kezelés abbahagyását követően.

Az A2303 vizsgálat hatásossági adatait az 4. táblázat összegzi, míg a PFS és az OS Kaplan–Meier-görbéit a 3. ábra és a 4. ábra mutatja a megadott sorrendben.

4. táblázat ASCEND-5 (A2303 vizsgálat) – Korábban kezelésben részesült ALK-pozitív, metasztázisos/előrehaladott NSCLC-ben szenvedő betegek hatásossági eredményei (elsődleges elemzés)

	Ceritinib (N = 115)	Kemoterápia (N = 116)
Követési időtartam	16,5	
Medián (hónapok) (min – max)	(2,8–30,9)	
Progressziómentes túlélés (a BIRC szerint)		
Események száma, n (%)	83 (72,2%)	89 (76,7%)
Medián, hónapok (95%-os CI)	5,4 (4,1; 6,9)	1,6 (1,4; 2,8)
HR (95%-os CI) ^a	0,49 (0,36; 0,67)	
p-érték ^b	<0,001	
Teljes túlélés ^c		
Események száma, n (%)	48 (41,7%)	50 (43,1%)
Medián, hónapok (95%-os CI)	18,1 (13,4; 23,9)	20,1 (11,9; 25,1)
HR (95%-os CI) ^a	1,00 (0,67; 1,49)	
p-érték ^b	0,496	
Tumor válaszok (a BIRC szerint)		
Objektív válaszarány (95%-os CI)	39,1% (30,2; 48,7)	6,9% (3,0; 13,1)
A válasz időtartama		
Reszponderek száma	45	8
Medián, hónapok ^d (95%-os CI)	6,9 (5,4; 8,9)	8,3 (3,5; NE)
Az eseménymentesség valószínűsége a 9. hónapban becsülve ^d (95%-os CI)	31,5% (16,7%; 47,3%)	45,7% (6,9%; 79,5%)
HR=hazárd arány; CI=konfidenciaintervallum; BIRC= a besorolást nem ismerő, független értékelő bizottság; NE=nem becsülhető		
^a A Cox proporconális hazárd modell szerint végzett stratifikált analízis alapján		
^b Stratifikált log-rank teszt alapján.		
^c Az OS-analízist nem korrigálták a a keresztezés potenciális zavaró hatásával		
^d Becslés a Kaplan–Meier-módszer alkalmazásával.		

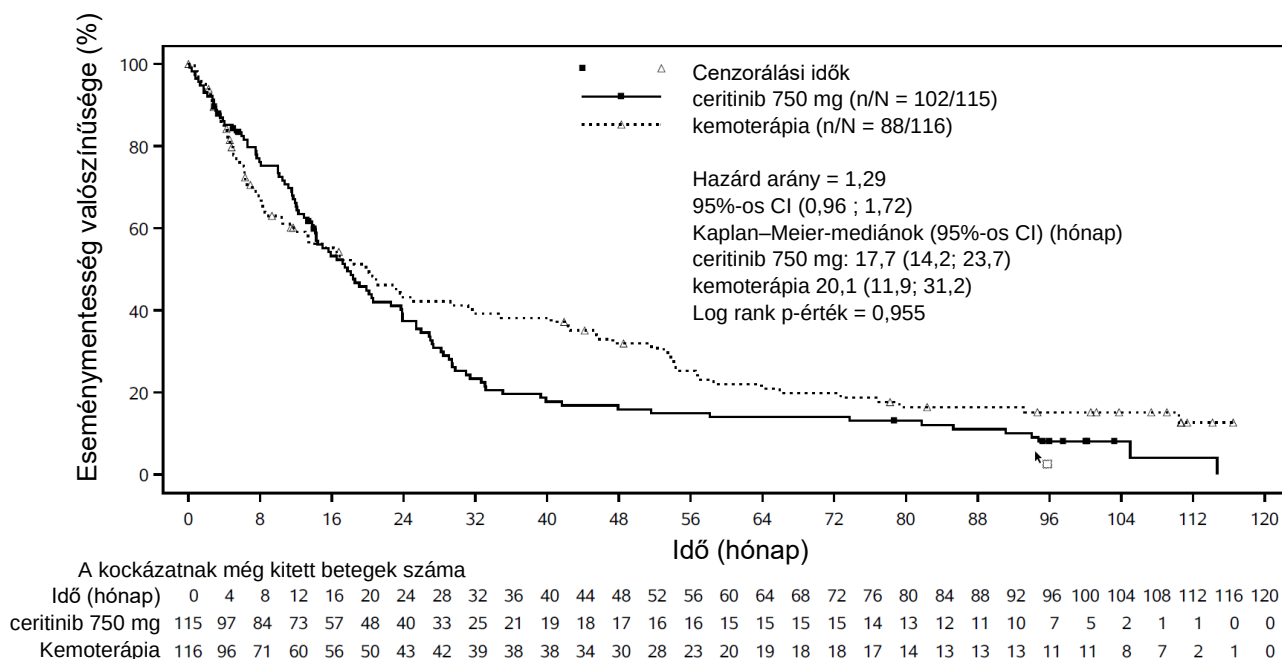
3. ábra ASCEND-5 (A2303 vizsgálat) – a progressziómentes túlélés BIRC szerint értékelt Kaplan–Meier-görbéi (elsődleges elemzés)



	A kockázatnak még kitett betegek száma												
Idő (hónap)	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
Kemoterápia	116	45	26	12	9	6	2	2	2	0	0	0	0

Az OS záró elemzéséig, medián 110 hónap időtartamú utánkövetéssel, 102 beteg (88,7%) halt meg a ceritinib-karon, míg 88 beteg (75,9%) halt meg a kemoterápiás karon. A medián OS 17,7 hónap (95%-os CI: 14,2; 23,7) volt a ceritinib-karon és 20,1 hónap (95%-os CI: 11,9; 31,2) volt a kemoterápiás karon. Nem mutatkozott statisztikailag szignifikáns különbség az OS tekintetében a két kezelési kar között (HR 1,29; 95%-os CI: 0,96; 1,72; $p=0,955$). A betegek nagy arányban léptek át korán a másik kezelésre: a kemoterápiás karról 88 beteg (76%) tért át ceritinib alkalmazására. A betegek mindkét kezelési karon későbbi vonalbeli daganatellenes terápiákat is kaptak, köztük egyéb ALK-inhibitorokat. Általánosságban, a másik kezelésre való átlépés, valamint a későbbi vonalbeli terápiák alkalmazása számottevő zavaró tényező volt, ami csökkenthette a kezelési karok OS-értékei között esetleg meglévő különbséget.

4. ábra ASCEND-5 (A2303 vizsgálat) – a teljes túlélés Kaplan–Meier-görbéi kezelési karonként (az OS záró elemzése)



Az A2303 vizsgálatban 133, a kiindulási időpontban agyi metasztázissal rendelkező beteget (66 páciens a ceritinib-karon és 67 páciens a kemoterápiás karon) értékelt a BIRC neuroradiológusa az intracranialis válasz vonatkozásában a módosított RECIST 1.1 (azaz legfeljebb 5 agyi laesio jelenléte) alapján. Az OIRR a kiindulási időpontban és a legalább egy alkalommal a kiindulási időpontot követően mérhető agyi metasztázissal rendelkező betegeknél a ceritinib-karon magasabb volt (35,3%, 95%-os CI: 14,2; 61,7), mint a kemoterápiás karon (5,0%, 95%-os CI: 0,1; 24,9). A BIRC által a RECIST 1.1 alapján számított medián PFS a ceritinib-karon hosszabb volt, mint a kemoterápiás karon mind az agyi metasztázissal rendelkező, mind az agyi metasztázissal nem rendelkező betegek alcsoportjában. A medián PFS az agyi metasztázissal rendelkező betegeknél a ceritinib-karon 4,4 hónap (95%-os CI: 3,4; 6,2) volt, szemben a kemoterápiás karon megfigyelt 1,5 hónappal (95%-os CI: 1,3; 1,8), ami házard rációban (HR) 0,54-es értéknek felel meg (95%-os CI: 0,36; 0,80). Az agyi metasztázis nélküli betegek medián PFS-értéke 8,3 hónap (95%-os CI: 4,1; 14,0) volt a ceritinib-karon, szemben a kemoterápiás karon mért 2,8 hónappal (95%-os CI: 1,4; 4,1), ami házard rációban (HR) 0,41-es értéknek felel meg (95%-os CI: 0,24; 0,69).

Az A2112 (ASCEND-8) dózisoptimalizációs vizsgálat

A ceritinib étkezés közben bevett 450 mg-os dózisének hatásosságát az A2112 (ASCEND-8) multicentrikus, nyílt elrendezésű, dózisoptimalizációs vizsgálatban értékelték. Összesen 147, korábban nem kezelt ALK-pozitív, lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus NSCLC-ben szenvedő beteget randomizáltak egy étkezés közben, naponta egyszer bevett 450 mg-os ceritinib dózissal (N = 73), illetve egy naponta egyszer, éhgyomorra bevett 750 mg-os ceritinib dózissal kezelt csoportba (N = 74). Az egyik kulcsfontosságú másodlagos végpont az ORR volt a BIRC által számított RECIST 1.1 alapján.

A korábban nem kezelt ALK-pozitív, lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus NSCLC-ben szenvedő betegek alkotta két vizsgálati kar – 450 mg étkezés közben (N = 73) és 750 mg éhgyomorra (N = 74) – populációinak jellemzői ebben a sorrendben az alábbiak voltak: átlagéletkor 54,3 és 51,3 év, 65 év alattiak (78,1% és 83,8%), nők (56,2% és 47,3%), fehér bőrűek (49,3% és 54,1%), ázsiaiak (39,7% és 35,1%), sohasem dohányzók vagy korábbi dohányosok (90,4% és 95,9%), WHO PS 0 vagy 1 (91,7% és 91,9%), adenocarcinoma szövettan (98,6% és 93,2%) és agyi metasztázisok (32,9% és 28,4%).

Az ASCEND-8 hatásossági eredményeit az 5. táblázat foglalja össze lentebb.

5. táblázat ASCEND-8 (A2112 vizsgálat) – Hatásossági eredmények korábban nem kezelt, ALK-pozitív, lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus NSCLC-ben a BIRC szerint

Hatásossági paraméter	Ceritinib 450 mg étkezés közben bevéve (N = 73)	Ceritinib 750 mg éhgyomorra (N = 74)
Általános válaszarány (ORR: CR+PR), n (%) (95%-os CI) ^a	57 (78,1) (66,9; 86,9)	56 (75,7) (64,3; 84,9)

CI: konfidenciaintervallum

Teljes válasz (CR), illetve részleges válasz (PR) ismételt értékeléssel megerősítve, legalább 4 héttel azt követően, hogy a terápiás válasz kritériumai első alkalommal teljesültek.

Általános válaszarány a BIRC által számított RECIST 1.1 alapján.

^aEgzakt binomiális 95%-os konfidencia intervallum

Az egykaros X2101 és A2201 vizsgálatok

A ceritinib a korábban egy ALK-inhibitorral kezelt, ALK-pozitív, nem kissejtes tüdőcarcinomás betegek kezelésében való alkalmazását két globális, multicentrikus, nyílt elrendezésű, egykaros, Fázis I/II vizsgálatban értékelték (X2101 vizsgálat és A2201 vizsgálat).

Az X2101 vizsgálatba összesen 246, ALK-pozitív, nem kissejtes tüdőcarcinomás beteget válogattak be, akiket naponta egyszer, éhgyomorra bevett 750 mg-os ceritinib dózissal kezeltek. Közülük 163 kapott korábban ALK-inhibitor- kezelést, és 83 korábban még nem kapott ALK-inhibítort. A korábban egy ALK-inhibitorral kezelt, 163, ALK-pozitív, nem kissejtes tüdőcarcinomás beteg medián életkora 52 év volt (szélső értékek: 24–80 év). A betegek 86,5%-a volt 65 évnél fiatalabb és 54%-a volt nő. A betegek többsége fehér bőrű (66,3%) vagy ázsiai (28,8%) volt. Adenocarcinómája 93,3%-uknak volt, és 96,9%-uk vagy sohasem, vagy csak régebben dohányzott. A vizsgálatba történő beválogatás előtt az összes beteget kezelték legalább egy rezsimmel, 16,0%-át egy korábbi rezsimmel, és 84,0%-át két vagy több rezsimmel.

Az A2201 vizsgálatba 140 olyan beteget vontak be, akiket korábban 1-3 vonal citotoxikus kemoterápiával kezeltek, amit krizotinib-kezelés követett, és akiknél a krizotinib mellett progrediált a betegség. Medián életkoruk 51 év volt (szélső értékek: 29–80 év). A betegek 87,1%-a volt 65 évnél fiatalabb és 50,0%-uk volt nő. A betegek többsége fehér bőrű (60,0%) vagy ázsiai (37,9%) volt. A betegek 92,1%-ának adenocarcinómája volt.

A legfontosabb hatásossági adatok mindkét vizsgálat esetén az 6. táblázatban kerülnek összefoglalásra. Az A2201 vizsgálat végleges teljes túlélésre (overall survival; OS) vonatkozó adatai kerülnek bemutatásra. Az X2101 vizsgálat OS-adatai az analízis időpontjában még nem voltak véglegesek.

6. táblázat Az X2101 és a A2201 vizsgálatból származó hatásossági eredmények összefoglalása - ALK-pozitív, előrehaladott, nem kissejtes tüdőcarcinómában

	X2101 vizsgálat ceritinib 750 mg N = 163	A2201 vizsgálat ceritinib 750 mg N = 140
A követés időtartama	10,2	14,1
Medián (hónap) (min – max)	(0,1–24,1)	(0,1–35,5)
Teljes válaszadási arány		
Vizsgálatot végző (95%-os CI)	56,4% (48,5; 64,2)	40,7% (32,5; 49,3)
BIRC (95%-os CI)	46,0% (38,2; 54,0)	35,7% (27,8; 44,2)
Válaszreakció időtartama*		
Vizsgálatot végző (hónap, 95%-os CI)	8,3 (6,8; 9,7)	10,6 (7,4; 14,7)
BIRC (hónap, 95%-os CI)	8,8 (6,0; 13,1)	12,9 (9,3; 18,4)
Progressziómentes túlélés		
Vizsgálatot végző (hónap, 95%-os CI)	6,9 (5,6; 8,7)	5,8 (5,4; 7,6)
BIRC (hónap, 95%-os CI)	7,0 (5,7; 8,7)	7,4 (5,6; 10,9)
Teljes túlélés (hónap, 95%-os CI)	16,7 (14,8; NE)	15,6 (13,6; 24,2)
NE = nem becsülhető		
X2101 vizsgálat: A válaszreakciókat a RECIST 1.0 alkalmazásával értékelték		
A2201 vizsgálat: A válaszreakciókat a RECIST 1.1 alkalmazásával értékelték		
*Csak olyan betegeket tartalmaz, akiknél megerősítették a CR-t, PR-t.		

Az X2101 és A2201 vizsgálatokban agyi metastasisokat sorrendben a betegek 60,1%-ánál és 71,4%-ánál észleltek. A vizsgálat megkezdésekor agyi metastasisokkal bíró betegeknél a teljes válaszadási arány (ORR), a válaszreakció időtartama (DOR) és a progressziómentes túlélés (PFS) (BIRC általi értékelése) összhangban volt az ezekben a vizsgálatokban résztvevő teljes populációból jelentettel.

Nem adenocarcinoma szövettani eredmény

Korlátozott mennyiségű információ áll rendelkezésre az ALK-pozitív, nem kissejtes tüdőcarcinómában szenvedő olyan betegekkal, akiknek a szövettani eredménye nem adenocarcinoma volt.

Idősek

Idős betegeknél korlátozott mennyiségű hatásossági adat áll rendelkezésre. 85 évesnél idősebb betegeknél nem állnak rendelkezésre hatásossági adatok.

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén minden korosztálynál eltekint a ceritinib vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől tüdőcarcinómában (kissejtes és nem kissejtes carcinoma) (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

A ceritinib a csúcs plazmaszintjét ($C_{\max}$) a betegeknek történő egyszeri *per os* adást követően körülbelül 4–6 órával éri el. A székletben lévő metabolit százalékarányok alapján az orális abszorpciót $\geq 25\%$ -osra becsülték. A ceritinib abszolút biohasznosulását nem határozták meg.

A ceritinib szisztémás expozíciója étellel történő adásakor megnövekedett. Egészséges vizsgálati alanyoknál a ceritinib AUC_{inf} -értékei sorrendben 58%-kal és 73%-kal voltak magasabbak ($C_{\max}$ megközelítőleg 43%-kal és 41%-kal magasabb) egyszeri 500 mg ceritinib dózis alacsony zsírtartalmú (kb. 330 kilokalóriát és 9 gramm zsírt tartalmazó), illetve magas zsírtartalmú (kb. 1000 kilokalóriát és 58 gramm zsírt tartalmazó) étellel való együttadáskor, az éhomi bevétellel összehasonlítva.

Az A2112 (ASCEND-8) dózisoptimalizációs vizsgálatban, amelyben naponta 450 mg vagy 600 mg ceritinibet adtak étkezés közben (kb. 100–500 kilokalória és 1,5–15 gramm zsír), illetve naponta 750 mg-ot éhgyomorra (a dózis és az étkezési körülmények elsődlegesen engedélyezett voltak), nem észleltek klinikailag jelentős különbséget az étkezés közben bevett, 450 mg-ot kapó vizsgálati kar ($N = 36$) és az éhgyomorra bevett, 750 mg ceritinibet kapó vizsgálati kar ($N = 31$) szisztémás, dinamikus egyensúlyi állapotban kialakult expozíciójában. Csak a dinamikus egyensúlyi állapotban mért AUC (90%-os CI) emelkedett kissé, 4%-kal (-13% , 24%), továbbá a $C_{\max}$ (90%-os CI) 3%-kal (-14% , 22%). Ezzel szemben az étkezés közben bevett 600 mg ceritinib dinamikus egyensúlyi állapotban mért AUC (90%-os CI) és $C_{\max}$ (90%-os CI) értéke sorrendben 24%-kal (3%, 49%), illetve 25%-kal nőtt az éhgyomorra beadott 750 mg-mal összehasonlítva. A ceritinib legnagyobb ajánlott dózisa naponta egyszer 450 mg, étkezés közben bevéve (lásd 4.2 pont).

A ceritinib egyszeri, éhgyomorra történő orális alkalmazását követően a betegeknél a ceritinib plazma-expozíciója, amit a $C_{\max}$ és az AUC_{last} mutat, az 50 mg–750 mg-os dózistartományban a dózissal arányosan nőtt. Az egyszeri dózis mellett nyert adatokkal szemben úgy tűnik, hogy az ismételt naponkénti adagolás után a dózis előtti koncentráció ($C_{\min}$) a dózissal arányosnál nagyobb mértékben növekszik.

Eloszlás

A ceritinib humán plazmafehérjékhez történő *in vitro* kötődése 97%, és 50 ng/ml és 10 000 ng/ml között független a koncentrációtól. A ceritinib a plazmához képest valamelyest nagyobb mértékben oszlik el a vörösvértestekben, így az átlagos *in vitro* vér–plazma-arány 1,35. *In vitro* vizsgálatok arra utalnak, hogy a ceritinib egy P-glikoprotein- (P-gp) szubsztrát, de nem szubsztrátja az emlőrák rezisztencia proteinnek (BCRP) vagy a multirezisztencia protein 2-nek (MRP2). A ceritinib megállapított *in vitro* látszólagos passzív permeabilitása alacsony.

Patkányoknál a ceritinib átjut az intakt vér–agy-gáton, és az agy–vér expozíció (AUC_{inf}) aránya körülbelül 15%. A humán agy–vér expozíció arányra vonatkozóan nincsenek adatok.

Biotranszformáció

Az *in vitro* vizsgálatok igazolták, hogy a CYP3A volt az a legfontosabb enzim, ami részt vett a ceritinib metabolikus clearance-ében.

Egy 750 mg-os radioaktív, éhgyomorra bevett ceritinib-dózis egyszeri, szájon át történő alkalmazását követően a ceritinib volt a fő keringő komponens az emberi plazmában. Összesen 11 keringő metabolitot találtak a plazmában, olyan alacsony szinten, hogy minden egyes metabolit esetén $\leq 2,3\%$ volt a radioaktivitás AUC-hoz való átlagos hozzájárulás. Az egészséges alanyoknál azonosított fő biotranszformációs útvonal a mono-oxigenáció, az O-dealkiláció és az N-formiláció volt. Az elsődleges biotranszformációs produktumok másodlagos biotranszformációs útvonalai közé tartozott a glükuronidáció és a dehidrogenáció. Az O-dealkilált ceritinibhez egy tiol-csoport kötődését is megfigyelték.

Elimináció

Egyetlen *per os*, éhgyomorra bevett ceritinib-dózis után a betegeknek a ceritinib látszólagos terminális felezési idejének geometriai átlaga ($T_{1/2}$) 31 és 41 óra közé esett a 400 mg–750 mg-os dózistartományban. A ceritinib napi *per os* adagolása mellett a dinamikus egyensúlyi állapot megközelítőleg 15 nap alatt kerülésre, és ezt követően stabil marad, és 3 hetes naponkénti adagolás után az akkumulációs arány geometriai átlaga 6,2. A ceritinib látszólagos clearance-ének (CL/F) geometriai átlaga a napi 750 mg-os *per os* adagolás után alacsonyabb volt dinamikus egyensúlyi állapotban (33,2 liter/óra), mint egyetlen *per os* 750 mg-os dózis után (88,5 liter/óra), ami arra utal, hogy a ceritinib az idő múlásával nem lineáris farmakokinetikát követ.

A ceritinib és metabolitjai excretiójának elsődleges útvonala a széklet. Egyetlen *per os* dózis átlagosan 68%-a nyerhető vissza változatlan ceritinib formájában a székletből. Az alkalmazott *per os* dózisnak mindössze 1,3%-a nyerhető vissza a vizeletből.

Különleges betegcsoportok

Májkárosodás

A ceritinib egyszeri dózis (éhgyomorra bevett 750 mg) melletti farmakokinetikájának májkárosodásra gyakorolt hatását enyhe (Child-Pugh A stádium; N = 8), közepesen súlyos (Child-Pugh B stádium; N = 7), illetve súlyos (Child-Pugh C stádium; N = 7) májkárosodásban szenvedő betegnél és 8 normális májfunkciójú egészséges önkéntesnél vizsgálták. A ceritinib AUC_{inf} (plazmafehérjéhez nem kötött AUC_{inf}) geometriai átlagértéke enyhe májkárosodásban szenvedőknél 18%-kal (35%), míg közepesen súlyos májkárosodásban szenvedőknél 2%-kal (22%) emelkedett, a normális májfunkciójú vizsgálati alanyokhoz képest.

A ceritinib AUC_{inf} (plazmafehérjéhez nem kötött AUC_{inf}) geometriai átlagértéke 66%-kal (108%) emelkedett súlyos májkárosodásban, szemben a normális májfunkciójú vizsgálati alanyokkal (lásd 4.2 pont). A májkárosodásban szenvedő betegeknek nem végeztek célzott farmakokinetikai vizsgálatot dinamikus egyensúlyi állapotban.

Vesekárosodás

Kifejezetten a vesekárosodásban szenvedő betegekre vonatkozó farmakokinetikai vizsgálatot nem végeztek. A rendelkezésre álló adatok alapján a ceritinib veséken keresztül történő eliminációja elhanyagolható (az egyszeri *per os* dózis 1,3%-a).

Háromszáznegyvenöt, enyhe vesekárosodásban szenvedő beteg (kreatinin-clearance 60–<90 ml/perc), 82, közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő beteg (kreatinin-clearance <60 ml/perc) és 546, egészséges veseműködésű beteg (kreatinin-clearance $\geq$ 90 ml/perc) populációs farmakokinetikai analízise alapján a ceritinib-expozíció az enyhe és közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő és a normális veseműködésű betegeknek hasonló volt, ami arra utal, hogy az enyhe vagy közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknek a dózis módosítása nem szükséges. A ceritinibbel végzett klinikai vizsgálatokba súlyos vesekárosodásban szenvedő (kreatinin-clearance <30 ml/perc) betegeket nem vontak be (lásd 4.2 pont).

Az életkor, a nem és a rassz hatásai

A populációs farmakokinetikai analízisek azt mutatták, hogy az életkor, a nem és a rassz nem volt klinikailag jelentős hatással a ceritinib-expozícióra.

A szív elektrofiziológiája

A ceritinib QT-távolságot megnyújtó potenciálját hét, ceritinibbel végzett klinikai vizsgálatban értékelték. Sorozat-EKG-kat készítettek a naponta egyszer, éhgyomorra szedett ceritinibbel kezelt 925 betegnél, hogy értékeljék a ceritinib QT-távolságra gyakorolt hatását egyetlen dózis adása után és dinamikus egyensúlyi állapotban. Az EKG-adatok kategorikus külső analízise 12 betegnél igazolt új, 500 ms-nál nagyobb QTc-t (1,3%). Ötvennyolc olyan beteg volt (6,3%), akiknél a QTc a kiindulási értékhez képest több, mint 60 ms-ot nyúlt. A QTc-adatok átlag dinamikus egyensúlyi (steady state) koncentráció mellett végzett centrális tendencia analízise az A2301 vizsgálatban azt igazolta, hogy a kiindulási időponttól számított QTc-megnyúlásra vonatkozó kétoldalas 90%-os CI felső határa éhgyomorra adott 750 mg ceritinib mellett 15,3 ms volt. Egy farmakokinetikai analízis arra utal, hogy a ceritinib koncentráció-függő QTc-emelkedést idéz elő (lásd 4.4 pont).

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A farmakológiai biztonságossági vizsgálatok azt mutatják, hogy nem valószínű, hogy a ceritinib befolyásolná a légzőrendszer és a központi idegrendszer vitális funkcióit. *In vitro* adatok azt mutatják, hogy a ceritinib hERG káliumcsatornára gyakorolt inhibitoros hatásának IC₅₀-értéke 0,4 mikromol volt. Egy majmokkal végzett *in vivo* telemetriás vizsgálat a ceritinib legmagasabb dózisának adása után 4 állat közül 1-nél mérsékelt QT-megnyúlást mutatott. A ceritinib 4 vagy 13 hetes adagolása után majmokkal végzett EKG-vizsgálatok nem mutatták a QT-távolság megnyúlását vagy kóros EKG-t.

A TK6 sejteken végzett mikronukleusz teszt pozitív volt. A ceritinibbel végzett egyéb *in vitro* és *in vivo* genotoxicitási vizsgálatokban nem észleltek mutagenitásra vagy klasztogenitásra utaló jeleket. Ezért embereknél genotoxicitási kockázat nem várható.

Karcinogenitási vizsgálatokat nem végeztek a ceritinibbel.

A vemhes patkányokkal és nyulakkal végzett reprodukciós toxicitási vizsgálatok (azaz az embrio-foetális fejlődési vizsgálatok) a ceritinib organogenesis alatt történő adagolása után nem jeleztek foetotoxicitást vagy teratogenitást. Ugyanakkor az anyai plazma-expozíció alacsonyabb volt, mint amit az ajánlott humán dózis mellett megfigyeltek. A ceritinib fertilitásra gyakorolt potenciális hatásaival kapcsolatos szabályszerű nem klinikai vizsgálatokat nem végeztek.

A ceritinib alkalmazásával összefüggő legfontosabb, patkányoknál és majmoknál megfigyelt toxicitás az extrahepaticus epeutak gyulladása volt, amit a perifériás vérben a neutrophilszám növekedése kísért. Az extrahepaticus epeutak kevert sejt/neutrophiliás gyulladása magasabb dózisok mellett ráterjedt a pancreasra és/vagy a duodenumra is. Mindkét fajnál gastrointestinalis toxicitást figyeltek meg, amit a testtömeg-csökkenés, a csökkent táplálékfelvétel, a hányás (majmoknál), a hasmenés és nagy dózisok mellett kórszövettani léziók, köztük erosio, nyálkahártyagyulladás és habos macrophagok megjelenése jellemzett a duodenalis cryptákban és a submucosában. A máj szintén érintett volt mindkét fajnál, amellet az expozíció mellett, ami megközelíti az ajánlott humán dózis melletti klinikai expozíciót, és néhány állatnál a hepaticus transzaminázok szintjének minimális emelkedése és az intrahepaticus epeutak epitheliának vacuolizációja tartozott bele. Patkányok tüdejében alveolaris habos macrophagokat (igazolt phospholipidosis) észleltek, de majmoknál nem, valamint patkányok és majmok nyirokcsomóiban macrophag aggregátumokat találtak. A célszervekre gyakorolt hatások részleges vagy teljes gyógyulást mutattak.

A pajzsmirigyre gyakorolt hatásokat mind patkányoknál (a pajzsmirigyserkentő hormon és a trijód-thyronin/thyroxin T3/T4 koncentrációk enyhe emelkedése, mikroszkópos összefüggés nélkül), mind majmoknál megfigyeltek (a kolloid mennyiségének csökkenése hímeknél egy 4 hetes vizsgálatban, és egy, nagy dózist kapó majomnál diffúz follicularissejt hyperplasia és emelkedett pajzsmirigyserkentő hormonszint a 13 hetes vizsgálatban). Mivel ezek a nem klinikai hatások enyhék és változóak voltak, és nem voltak konzisztensek, a ceritinib és az állatoknál észlelt pajzsmirigy-elváltozások közötti összefüggés nem világos.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Kapszulatartalom

Mikrokristályos cellulóz
Alacsony szubsztitúciós fokú hidroxipropilcellulóz
A-típusú karboximetil-keményítő-nátrium
Magnézium-sztearát
Vízmentes kolloid szilícium-dioxid

Kapszulahéj

Zselatin
Indigotin (E132)
Titán-dioxid (E171)

Jelölőfesték

Sellak (fehérített és viaszmentesített) máz 45%
Fekete vas-oxid (E172)
Propilénglikol
Ammónium-hidroxid 28%

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

10 kemény kapszulát tartalmazó PVC/PCTFE (polivinil-klorid/poliklorotrifluoroetilén) – Alumínium buboréksomagolás.

40, 90 vagy 150 (3 × 50 db-os kiszerelés) kemény kapszulát tartalmazó csomagolás.

10 kemény kapszulát tartalmazó PVC/PE/PVDC (polivinil-klorid/polietilén/polivinilidén-klorid) – Alumínium buboréksomagolás.

90 vagy 150 (3 × 50 db-os kiszerelés) kemény kapszulát tartalmazó csomagolás.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMAI

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

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2015. május 06.
A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2022. február 16.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) található.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Zykadia 150 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

150 mg ceritinibet tartalmaz filmtablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta (tabletta)

Világoskék, kerek, mindkét oldalán domború, metszett élű filmtabletta, felezővonal nélkül, az egyik oldalán „NVR”, a másik oldalán „ZY1” jelöléssel ellátva. Hozzávetőleges átmérő: 9,1 mm

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Zykadia monoterápiaként az anaplasticus lymphomakináz- (ALK) pozitív, előrehaladott, nem kissejtes tüdőcarcinoma (NSCLC) elsővonalbeli kezelésére javallott felnőtt betegeknek.

A Zykadia monoterápiaként a korábban már krizotinibbel kezelt, anaplasticus lymphomakináz- (ALK) pozitív, előrehaladott, nem kissejtes tüdőcarcinoma (NSCLC) kezelésére javallott felnőtt betegeknek.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A ceritinib-kezelést a daganatellenes gyógyszerek alkalmazásában jártas orvosnak kell elkezdenie és felügyelnie.

ALK-vizsgálat

Az ALK-pozitív, nem kissejtes tüdőcarcinomás betegek kiválasztásához pontos és validált ALK-vizsgálat végzése szükséges (lásd 5.1 pont).

Az ALK-pozitív, nem kissejtes tüdőcarcinoma státuszt a ceritinib-kezelés elkezdése előtt meg kell állapítani. Az ALK-pozitív, nem kissejtes tüdőcarcinoma értékelését olyan laboratóriumoknak kell végezniük, amelyek a felhasznált specifikus technológiára vonatkozóan igazolt szakértelemmel rendelkeznek.

Adagolás

A ceritinib javasolt dózisa 450 mg, naponta egyszer, étkezés közben, minden nap ugyanabban az időben, szájon át bevéve.

A javasolt maximális dózis naponta egyszer *per os* 450 mg, étkezés közben bevéve. A kezelést addig kell folytatni, amíg kedvező klinikai hatás figyelhető meg.

Ha egy dózis kimaradt, a betegnek pótolnia kell azt, hacsak a következő dózis nem esedékes 12 órán belül.

Ha a kezelés során hányás fordul elő, a beteg ne vegyen be pótlólagos dózist, hanem folytassa a kezelést a soronkövetkező, előírt dózissal.

A ceritinib-kezelést abba kell hagyni azoknál a betegeknél, akik nem tolerálják az étkezés közben bevett napi 150 mg-os dózist.

Mellékhatások miatti dózismódosítás

Az egyéni biztonságosság és tolerálhatóság alapján az adagolás átmeneti abbahagyása és/vagy a ceritinib dózis csökkentése lehet szükséges. Ha bármilyen, az 1. táblázatban fel nem sorolt, gyógyszer okozta mellékhatás miatt dóziscsökkentés szükséges, akkor ezt napi 150 mg-os csökkenésekkel kell elérni. A gyógyszer okozta mellékhatások korai felismerése és hagyományos szupportív intézkedésekkel történő kezelése megfontolandó.

Az étkezés közben bevett 450 mg ceritinibbel kezelt betegek 24,1%-ánál fordult elő olyan mellékhatás, amely miatt szükségessé vált legalább egy dóziscsökkentés, míg 55,6%-uk tapasztalt olyan mellékhatást, amely az adagolás legalább egyszeri megszakítását igényelte. Az első dóziscsökkentésig eltelt medián időtartam 9,7 hét volt.

Az 1. táblázat összefoglalja a ceritinib dózisának átmeneti felfüggesztésére, csökkentésére vagy végleges abbahagyására vonatkozó ajánlásokat kiválasztott gyógyszer okozta mellékhatások kezelésére.

1. táblázat A ceritinib dózismódosítása és kezelési ajánlások gyógyszer okozta mellékhatások esetén

Kritériumok	Ceritinib-adagolás
Súlyos vagy nem tolerálható hányinger, hányás vagy hasmenés az optimális hányáscsillapító vagy hasmenés elleni kezelés ellenére.	A ceritinib adását az állapot javulásáig abba kell hagyni, majd a kezelést 150 mg-mal csökkentett dózissal újra kell kezdeni.
A glutamát-piruvát-transzamináz- (GPT/ALAT) vagy a glutamát-oxálacetát-transzamináz- (GOT/ASAT) szintek emelkedése a normálérték felső határának több, mint 5-szöröse, és emellett az összbilirubinszint egyidejű emelkedése a normálérték felső határának legfeljebb 2-szerese.	A kiindulási GPT/ALAT és GOT/ASAT-értékre vagy a normálérték felső határának legfeljebb 3-szorosára történő javulásig a ceritinib adását abba kell hagyni, majd a kezelést 150 mg-mal csökkentett dózissal újra kell kezdeni.
A normálérték felső határának több mint 3-szorosát meghaladó GPT/ALAT- vagy GOT/ASAT-szintemelkedés, a normálérték felső határának több mint 2-szeresét meghaladó bilirubinszint-emelkedéssel együtt (cholestasis vagy haemolysis hiányában).	A ceritinib adását végleg abba kell hagyni.
Bármilyen fokozatú, kezeléssel összefüggő interstitialis tüdőbetegség (ILD)/pneumonitis.	A ceritinib adását végleg abba kell hagyni.
A szívfrekvenciára korrigált QT-távolság (QTc) >500 ms, legalább 2 különböző elektrokardiogramon (EKG-n).	A QTc kiindulási értékre vagy ≤ 480 ms-ra történő javulásáig a ceritinib adását abba kell hagyni, ellenőrizni, és ha szükséges, korrigálni kell az elektrolitszinteket, majd a kezelést 150 mg-mal csökkentett dózissal újra kell kezdeni.

QTc >500 ms vagy >60 ms-os változás a kiindulási értékhez képest, és <i>torsades de pointes</i> vagy polimorf ventricularis tachycardia vagy súlyos arrhythmia okozta panaszok/tünetek	A ceritinib adását végleg abba kell hagyni.
Bradycardia ^a (tünetekkel járó, mely lehet súlyos és orvosilag jelentős, orvosi beavatkozás javasolt)	A tünetmentes (≤1 fokozatú) bradycardiára vagy a 60 szívverés/perces vagy magasabb szívfrekvenciára történő javulásig a ceritinib adását abba kell hagyni. Értékelni kell az egyidejűleg alkalmazott, ismert bradycardiát okozó gyógyszereket, valamint a vérnyomáscsökkentő gyógyszereket. Ha egy egyidejűleg alkalmazott, a tünetet előidéző gyógyszer azonosításra és annak alkalmazása abbahagyásra, vagy dózisa módosításra kerül, a ceritinib a korábbi dózissal újra elkezdhető a tünetmentes bradycardiára vagy a 60 szívverés/perces vagy magasabb szívfrekvenciára történő javulásig. Ha egyidejűleg alkalmazott, tünetet előidéző gyógyszer nem kerül azonosításra, vagy ha az egyidejűleg alkalmazott, a tünetet előidéző gyógyszer alkalmazása nem kerül abbahagyásra, illetve annak dózisa nem kerül módosításra, a tünetmentes bradycardiára vagy a 60 szívverés/perces vagy magasabb szívfrekvenciára történő javulásig a ceritinibet 150 mg-mal csökkentett dózissal újra kell kezdeni.
Bradycardia ^a (életveszélyes következmények, sürgős beavatkozás javasolt)	Ha egyidejűleg alkalmazott, a tünetet előidéző gyógyszer nem kerül azonosításra, a ceritinib alkalmazását végleg abba kell hagyni. Ha egy egyidejűleg alkalmazott, a tünetet előidéző gyógyszer azonosításra és annak alkalmazása abbahagyásra, vagy dózisa módosításra kerül, a tünetmentes bradycardiára vagy a 60 szívverés/perces vagy magasabb szívfrekvenciára történő javulásig a ceritinibet gyakori monitorozás mellett, 150 mg-mal csökkentett dózissal újra kell kezdeni ^b .
A 250 mg/dl-t (13,9 mmol/litert) meghaladó tartós hyperglykaemia az optimális hyperglykaemia-ellenes kezelés ellenére	A hyperglykaemia megfelelő beállításáig a ceritinib adását abba kell hagyni, majd a ceritinibet 150 mg-mal csökkentett dózissal újra kell kezdeni. Ha az optimális gyógyszeres kezeléssel nem érhető el adekvát glükóz kontroll, a ceritinib adását végleg abba kell hagyni.
A lipáz- vagy amilázszint emelkedése ≥3. fokozat	A lipáz- vagy amilázszint 1. fokozatúra vagy az alá történő csökkenéséig a ceritinib adását abba kell hagyni, majd a ceritinibet 150 mg-mal csökkentett dózissal újra kell kezdeni.
^a A szívfrekvencia kevesebb, mint 60 szívverés/perc ^b Recidíva esetén végleg abba kell hagyni	

Erős CYP3A-inhibitorok

Az erős CYP3A-inhibitorok egyidejű alkalmazását kerülni kell (lásd 4.5 pont). Ha egy erős CYP3A-inhibitor egyidejű alkalmazása nem elkerülhető, a ceritinib dózisát megközelítőleg egyharmadával csökkenteni kell (a dózis klinikailag nem igazolt), és ezt a 150 mg-os hatáserősség legközelebbi többszörösére kell kerekíteni. A betegeknél gondosan monitorozni kell a biztonságosságot.

Ha egy erős CYP3A-inhibitorral hosszan tartó kezelés szükséges, és a beteg jól tolerálja a csökkentett dózist, az esetleges aluldozírozás elkerülése érdekében, a biztonságosság körültekintő monitorozása mellett a dózis újra megemelhető.

Az erős CYP3A-inhibitor abbahagyása után újra el kell kezdeni azt a dózist, amit az erős CYP3A-inhibitor elkezdése előtt alkalmaztak.

CYP3A-szubsztrátok

A ceritinib más gyógyszerkészítménnyel történő együttes alkalmazása esetén el kell olvasni a másik készítmény alkalmazási előírásában a CYP3A4-inhibitorokkal együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlásokat.

A ceritinib és az elsősorban CYP3A által metabolizált szubsztrátok vagy az ismert szűk terápiás indexű CYP3A-szubsztrátok (pl. alfuzoszin, amiodaron, ciszaprid, ciklosporin, dihidroergotamin, ergotamin, fentanil, pimoizid, kvietiapin, kinidin, lovasztatin, szimvasztatin, szildenafil, midazolam, triazolam, takrolimus, alfentanil és sziriolimus) egyidejű alkalmazását kerülni kell, és lehetőség szerint a CYP3A4-gátlásra kevésbé érzékeny alternatív gyógyszerkészítményeket kell alkalmazni. Ha ez nem elkerülhető, akkor az egyidejűleg alkalmazott szűk terápiás indexű CYP3A-szubsztrát gyógyszerkészítmények dózisának csökkentése mérlegelendő.

Különleges betegcsoportok

Vesekárosodás

Kifejezetten a vesekárosodásban szenvedő betegekre vonatkozó farmakokinetikai vizsgálatot nem végeztek. Ugyanakkor a rendelkezésre álló adatok alapján a ceritinib veséken keresztül történő eliminációja elhanyagolható. Ezért az enyhe vagy közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél a dózis módosítása nem szükséges. A súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél elővigyázatosság szükséges, mivel a ceritinibbel nincs tapasztalat ebben a populációban (lásd 5.2 pont).

Májkárosodás

A rendelkezésre álló adatok alapján a ceritinib elsősorban a májon keresztül eliminálódik. Súlyos májkárosodásban szenvedő betegek kezelésekor különleges óvatosság szükséges, és a dózist körülbelül egyharmadával kell csökkenteni, a 150 mg-os hatáserősség legközelebbi többszörösére kerekítve (lásd 4.4 és 5.5 pont). Az enyhe vagy közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél nem szükséges a dózis módosítása.

Idősek (≥65 év)

A 65 éves és idősebb betegeknél a ceritinib biztonságosságára és hatásosságára vonatkozó korlátozott mennyiségű adat nem utal arra, hogy az idősek betegeknél dózismódosítás szükséges (lásd 5.2 pont). A 85 évesnél idősebb betegekre vonatkozóan nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Gyermekek és serdülők

A ceritinib biztonságosságát és hatásosságát gyermekek és legfeljebb 18 éves serdülők esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

A ceritinib szájon át alkalmazandó. A tablettákat szájon át kell bevenni, naponta egyszer, étkezés közben, minden nap ugyanabban az időben. A megfelelő expozíció elérése érdekében fontos, hogy a ceritinib bevitelére étkezés közben kerüljön sor. Az étkezés a könnyű étkezéstől a bőséges étkezésig terjedhet (lásd 5.2 pont). A tablettákat egészben, vízzel kell lenyelni, és nem szabad őröszni vagy összetörni.

Azokkal a betegekkal kapcsolatban, akik egyéb társbetegség kialakulása miatt nem képesek a ceritinibet étkezés közben bevenni, lásd a 4.5 pontot.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Hepatotoxicitás

A klinikai vizsgálatokban ceritinibet kapó betegek 1,1%-ánál hepatotoxicitás esetek fordultak elő. Harmadik vagy 4. fokozatú GPT/ALAT-szintemelkedést figyeltek meg a betegek 25%-ánál. Az esetek többsége az adagolás megszakításával és/vagy dóziscsökkentéssel kezelhető volt. Néhány esemény a kezelés abbahagyását tette szükségessé.

A betegeket a kezelés elkezdése előtt, a kezelés első hónapjában minden 2. héten, és azt követően az első három hónap során májfunkciós laboratóriumi vizsgálatokkal (beleértve az GPT/ALAT-t, GOT/ASAT-t és összbilirubint is) monitorozni kell. Azoknál a betegeknél, akiknél transzamináz-szint emelkedés alakul ki, a hepaticus transzamináz-szint és az összbilirubinszint gyakoribb monitorozása végzendő, ahogy az klinikailag indokolt (lásd 4.2 és 4.8 pont). A súlyos májkárosodásban szenvedő betegek kezelésekor különleges elővigyázatosság szükséges, és a dózist módosítani kell (lásd 4.2 pont). Az ezekkel a betegekkal szerzett, korlátozott mennyiségű tapasztalat alapján 10 beteg közül kettőnél, akiknek éhgyomorra egyszeri 750 mg cetirininib dózist adtak, az alapbetegség (hepaticus encephalopathia) súlyosbodását figyelték meg (lásd 4.2, 4.8 és 5.2 pont). A vizsgálati kezeléson kívül egyéb tényezőknek is lehetett hatásuk a hepaticus encephalopathia megfigyelt tüneteire, azonban nem lehet teljesen kizárni a vizsgálati készítmény és a tünetek közötti kapcsolatot. Az enyhe vagy közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél nem szükséges a dózis módosítása (lásd 4.2 pont).

Interstitialis tüdőbetegség/Pneumonitis

A ceritinibbel kezelt betegeknél súlyos, életveszélyes vagy végzetes ILD-t/pneumonitist észleltek a klinikai vizsgálatokban. A legtöbb ilyen súlyos/életveszélyes eset a kezelés megszakításakor javult vagy meggyógyult.

A betegeknél ellenőrizni kell az ILD-re/pneumonitisre utaló pulmonalis tüneteket. Az ILD/pneumonitis egyéb potenciális okait ki kell zárni, és a ceritinibet végleg abba kell hagyni azoknál a betegeknél, akiknél a kezeléssel összefüggő bármilyen fokú ILD-t/pneumonitist diagnosztizáltak (lásd 4.2 és 4.8 pont).

A QT-távolság megnyúlása

A ceritinibbel kezelt betegeknél QTc-megnyúlást figyeltek meg a klinikai vizsgálatokban (lásd 4.8 és 5.2 pont), ami ventricularis tachyarrhythmiákat (pl. *torsades de pointes*-t) vagy hirtelen halált okozhat.

A ceritinib alkalmazását a kongenitális hosszú QT-szindrómában szenvedő betegeknél kerülni kell. A ceritinib előnyeit és potenciális kockázatait a kezelés elkezdése előtt mérlegelni kell az olyan betegeknél, akiknek már meglévő bradycardiájuk van (a szívfrekvencia kevesebb, mint 60 szívverés/perc), az olyan betegeknél, akiknek az anamnesisében QTc-távolság megnyúlás szerepel vagy arra hajlamosak, az olyan betegeknél, akik antiarrhythmias szereket vagy olyan egyéb gyógyszereket szednek, amelyekről ismert, hogy megnyújtják a QT-távolságot, valamint a releváns, már meglévő szívbetegségben és/vagy elektrolitzavarokban szenvedő betegeknél. Ezeknél a betegeknél az EKG és az elektrolitok (pl. kálium) időszakos ellenőrzése javasolt. Hányás, hasmenés, dehydratio vagy beszűkült vesefunkció esetén az elektrolitok korrekciója szükséges, ahogy az klinikailag indokolt. A ceritinib adását végleg abba kell hagyni azoknál a betegeknél, akiknél a QTc >500 ms vagy >60 ms-os változás alakul ki a kiindulási értékhez képest, és *torsades de pointes* vagy polimorf ventricularis tachycardia vagy súlyos arrhythmia okozta panaszok/tünetek alakulnak ki. A kiindulási értékre vagy a QTc ≤480 ms-ra történő javulásig a ceritinib adását abba kell hagyni azoknál a betegeknél, akiknél legalább 2, különböző EKG-n 500 ms-nál hosszabb QTc alakul ki, majd 150 mg-mal csökkentett dózissal a kezelést újra kell kezdeni (lásd 4.2, 4.8 és 5.2 pont).

Bradycardia

A klinikai vizsgálatokban 925, ceritinibbel kezelt beteg közül 21-nél (2,3%) tünetmentes bradycardia (a szívfrekvencia kevesebb, mint 60 szívverés/perc) eseteit észlelték.

A ceritinib kombinációban történő alkalmazása olyan egyéb szerekekkel, amelyekről ismert, hogy bradycardiát okoznak (pl. béta-blokkolók, nem dihidropiridin kalciumcsatorna-blokkolók, klonidin és digoxin), lehetőség szerint kerülendő. A pulzusszámot és a vérnyomást rendszeresen ellenőrizni kell. Tünetekkel járó, nem életveszélyes bradycardia esetén a tünetmentes bradycardiára vagy a 60 szívverés/perces vagy annál magasabb szívfrekvenciára történő javulásig a ceritinib adását abba kell hagyni, át kell vizsgálni az egyidejűleg alkalmazott gyógyszereket, és a ceritinib dózisát módosítani kell, ha szükséges. Életveszélyes bradycardia esetén, ha egyidejűleg alkalmazott, tünetet előidéző gyógyszer nem kerül azonosításra, a ceritinib adását végleg abba kell hagyni. Ugyanakkor, ha ez ismert bradycardiát vagy hypotóniát okozó, egyidejűleg alkalmazott gyógyszerhez társul, a tünetmentes bradycardiára vagy a 60 szívverés/perces vagy magasabb szívfrekvenciára történő javulásig a ceritinib adását abba kell hagyni. Ha az egyidejűleg alkalmazott gyógyszer módosítható vagy abbahagyható, a tünetmentes bradycardiára vagy a 60 szívverés/perces vagy magasabb szívfrekvenciára történő javuláskor, gyakori monitorozás mellett a ceritinibet 150 mg-mal csökkentett dózissal újra kell kezdeni (lásd 4.2 és 4.8 pont).

Gastrointestinalis mellékhatások

Egy dózis optimalizációs vizsgálatban étkezés közben bevett 450 mg ceritinibbel kezelt 108 beteg 76,9%-ánál fordult elő hasmenés, hányinger vagy hányás, amelyek főként (52,8%-ban) 1. fokú és (22,2%-ban) 2. fokú események voltak. Két beteg (1,9%) tapasztalt egy-egy 3. fokú eseményt (hasmenést, illetve hányást). Kilenc beteg (8,3%) esetében volt szükség a gyógyszeres kezelés megszakítására hasmenés, hányinger vagy hányás miatt. Egy beteg (0,9%) esetében hányás miatt módosítani kellett a dózist. Ugyanebben a vizsgálatban a gastrointestinalis mellékhatások súlyossága és előfordulási gyakorisága magasabb volt a 750 mg ceritinibet éhgyomorra kapó betegeknél (hasmenés 80,0%, hányinger 60,0%, hányás 65,5%; a jelentett események 17,3%-a 3. fokozatú), mint azoknál, akik a 450 mg-ot étkezés közben vették be (hasmenés 59,3%, hányinger 42,6%, hányás 38,0%; a jelentett események 1,9%-a 3. fokozatú).

A 450 mg-ot étkezés közben kapó és a 750 mg-ot éhgyomorra kapó vizsgálati karokon ebben a dózisoptimalizációs vizsgálatban egyetlen betegnél sem volt szükség a ceritinib-kezelés abbahagyására hasmenés, hányinger vagy hányás miatt (lásd 4.8 pont).

A betegeket monitorozni és a szokásos módon kezelni kell, beleértve a hasmenés elleni és a hányás elleni szereket vagy folyadékpótlást, ahogy az klinikailag indokolt. Szükség szerint az adagolást félbe kell szakítani vagy a dózist csökkenteni kell (lásd 4.2 és 4.8 pont). Ha a kezelési ciklus alatt hányás jelentkezik, a betegnek nem szabad pótlólagos dózist bevennie, hanem a következő, tervezett dózissal kell a kezelést folytatnia.

Hyperglykaemia

Hyperglykaemiás esetekről (összes fokozat) a klinikai vizsgálatokban ceritinibbel kezelt betegek kevesebb mint 10%-ánál számoltak be. 3-4. fokozatú hyperglykaemiát a betegek 5,4%-ánál jelentettek. A hyperglykaemia kockázata magasabb volt a diabetes mellitusos és/vagy egyidejűleg szteroidot alkalmazó betegeknél.

A ceritinib-kezelés elkezdése előtt, majd azt követően, ahogy az klinikailag indokolt, a betegeknél ellenőrizni kell az éhomi plazma glükózszintet. Hyperglykaemia-ellenes gyógyszerek adását kell kezdeni vagy azok adagolását optimalizálni kell, amennyiben az indokolt (lásd 4.2 és 4.8 pont).

Lipáz- és/vagy amilázszint-emelkedés

A klinikai vizsgálatokban a ceritinibbel kezelt betegeknél lipáz- és/vagy amilázszint emelkedés fordult elő. A ceritinib-kezelés elkezdése előtt, majd azt követően, ahogy az klinikailag indokolt, a betegeknél ellenőrizni kell a lipáz- és amilázszintet (lásd 4.2 és 4.8 pont). A ceritinibbel kezelt betegeknél hasnyálmirigy-gyulladásos esetekről számoltak be (lásd 4.8 pont).

Nátriumtartalom

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz filmtablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Hatóanyagok, amelyek növelhetik a ceritinib plazmakoncentrációját

Erős CYP3A-gátlók

Egészséges alanyoknál éhgyomorra bevett egyszeri 450 mg-os ceritinib dózis ketokonazollal (naponta kétszer 200 mg, 14 napig), egy erős CYP3A/P-gp-inhibitorral történő együttes adása a ceritinib AUC_{inf} -értékének 2,9-szeres és a C_{max} -értékének 1,2-szeres emelkedését eredményezte, a ceritinib önmagában történő adásához képest. A szimulációk előrejelzése szerint a csökkentett dóziszú ceritinib dinamikus egyensúlyi állapotú AUC -je a naponta kétszer, 200 mg ketokonazollal 14 napig történt egyidejű alkalmazás után az önmagában adott ceritinib dinamikus egyensúlyi állapotú AUC -jéhez hasonló. A ceritinib-kezelés alatt kerülni kell az erős CYP3A-gátlók egyidejű alkalmazását. Ha az erős CYP3A-inhibitorok (beleértve, de nem kizárólagosan a ritonavir, szakvinavir, telitromicin, ketokonazol, itraconazol, vorikonazol, pozakonazol és nefazodon) egyidejű alkalmazását nem lehet elkerülni, a ceritinib dózist megközelítőleg egyharmadával csökkenteni kell, és ezt a 150 mg-os hatáserősség legközelebbi többszörösére kell kerekíteni. Az erős CYP3A-inhibitor abbahagyása után azzal a ceritinib-dózissal kell a kezelést folytatni, amelyet az erős CYP3A-inhibitor elkezdése előtt alkalmaztak.

P-gp-inhibitorok

In vitro adatok alapján a ceritinib az efflux-transzporter P-glikoprotein (P-gp) szubsztrátja. Ha a ceritinibet olyan gyógyszerekkel adják, amelyek gátolják a P-gp-t, a ceritinib-koncentráció emelkedése valószínű. A P-gp-inhibitorok egyidejű alkalmazásakor elővigyázatosság szükséges, és a gyógyszer okozta mellékhatásokat gondosan monitorozni kell.

Hatóanyagok, amelyek csökkenthetik a ceritinib plazmakoncentrációját

Erős CYP3A- és P-gp-induktorok

Egészséges alanyoknál egyetlen, éhgyomorra bevett 750 mg-os ceritinib-dózisnak az erős CYP3A/P-gp-induktor rifampicinnel (naponti 600 mg 14 napig) történő együttes alkalmazása a ceritinib AUC_{inf} -értékének 70%-os és C_{max} -értékének 44%-os csökkenését eredményezte, a ceritinib önmagában történő adásához képest. A ceritinib és erős CYP3A/P-gp-induktorok egyidejű alkalmazása csökkenti a ceritinib plazmakoncentrációját. Az erős CYP3A-induktorok egyidejű alkalmazását kerülni kell. Ez magába foglalja, de nem korlátozódik a következőkre: karbamazepin, fenobarbitál, fenitoin, rifabutin, rifampicin és a közönséges orbáncfű (*Hypericum perforatum*). A P-gp-induktorok egyidejű alkalmazásakor elővigyázatosság szükséges.

A gyomor pH-t befolyásoló gyógyszerek

A ceritinib oldhatósága pH-függő, és *in vitro* a pH növekedésével rosszabbul oldódik. A gyomorsavcsökkentő szerek (például a protonpumpa-inhibitorok, H_2 -receptor antagonisták, antacidák) megváltoztathatják a ceritinib oldhatóságát, és csökkentik annak biohasznosulását. Napi egyszeri, éhgyomorra bevett 750 mg ceritinib-dózis együttes adása 40 mg protonpumpa-inhibitorral (esomeprazol) 6 napon keresztül egészséges, éhgyomorra lévő vizsgálati alanyoknál a ceritinib AUC -értékét 76%-kal, a C_{max} -értékét 79%-kal csökkentette. A gyógyszerkölsönhatás-vizsgálat célja az volt, hogy felmérje a protonpumpa-gátló hatását a legrosszabb esetben, azonban a klinikai alkalmazás során a protonpumpa-gátló ceritinib-expozícióra gyakorolt hatása kevésbé tűnik kifejezettnek. A gyomorsavcsökkentő szereknek a dinamikus egyensúlyi állapotú ceritinib biohasznosulására gyakorolt hatását értékelő, kifejezetten erre irányuló vizsgálatot nem végeztek. Óvatosan kell eljárni a protonpumpa-inhibitorok együttes alkalmazásakor, mivel azok csökkenthetik a ceritinib expozícióját. A H_2 -blokkolók egyidejű alkalmazására vonatkozóan nem állnak rendelkezésre adatok. Ugyanakkor, feltehetően kisebb a kockázata a ceritinib biohasznulás klinikailag jelentős csökkenésének a H_2 -blokkolók egyidejű alkalmazásakor abban az esetben, ha azt a ceritinib dózis előtt 10 órával vagy utána 2 órával adják, illetve az antacidákkal, ha azokat a ceritinib dózis előtt 2 órával vagy utána 2 órával adják.

Hatóanyagok, melyek plazmakoncentrációját megváltoztathatja a ceritinib

CYP3A- és CYP2C9-szubsztátok

In vitro adatok alapján a ceritinib kompetitív módon gátolja egy CYP3A-szubsztrát, a midazolám, és egy CYP2C9-szubsztrát, a diklofenák metabolizmusát. A CYP3A időfüggő gátlását szintén megfigyelték.

In vivo a ceritinib az erős CYP3A4-inhibitorok körébe tartozik, és képes kölcsönhatásba lépni a CYP3A által metabolizált gyógyszerkészítményekkel, ami a másik készítmény szérumkoncentrációjának emelkedéséhez vezethet. Amikor egyetlen dózis midazolám (érzékeny CYP3A-szubsztrát) alkalmazására 3 hétig tartó ceritinib-kezelés (napi 750 mg éhgyomorra) után került sor, a midazolám AUC_{inf} -értéke (90%-os CI) 5,4-szeresére emelkedett (4,6; 6,3) a midazolám önmagában történő alkalmazásához képest. A ceritinib és az elsősorban CYP3A által metabolizált szubsztrátok vagy az ismertén szűk terápiás indexű CYP3A-szubsztrátok (pl. alfuzoszin, amiodaron, ciszaprid, ciklosporin, dihidroergotamin, ergotamin, fentanil, pimoziid, kvietiapin, kinidin, lovasztatin, szimvasztatin, szildenafil, midazolám, triazolam, takrolimus, alfentanil és sziirolimus) egyidejű alkalmazását kerülni kell, és lehetőség szerint a CYP3A4-gátlásra kevésbé érzékeny alternatív gyógyszerkészítményeket kell alkalmazni. Ha ez nem elkerülhető, akkor az egyidejűleg alkalmazott szűk terápiás indexű CYP3A-szubsztrát gyógyszerkészítmények dózisának csökkentése mérlegelendő.

In vivo a ceritinib a gyenge CYP2C9-inhibitorok körébe tartozik. Amikor egyetlen dózis warfarin (CYP2C9-szubsztrát) alkalmazására 3 hétig tartó ceritinib-kezelés (napi 750 mg éhgyomorra) után került sor, az S-warfarin AUC_{inf}-értéke (90%-os CI) 54%-kal emelkedett (36%, 75%) a warfarin önmagában történő alkalmazásához képest. A ceritinib és az elsősorban CYP2C9 által metabolizált szubsztrátok vagy az ismerten szűk terápiás indexű CYP2C9-szubsztrátok (pl. fenitoin és warfarin) egyidejű alkalmazását kerülni kell. Ha ez nem elkerülhető, akkor az egyidejűleg alkalmazott szűk terápiás indexű CYP2C9-szubsztrát gyógyszerkészítmények dózisának csökkentése mérlegelendő. Amennyiben a warfarinnal együttes alkalmazás nem elkerülhető, akkor megfontolandó a nemzetközi normalizált arány (INR) monitorozási gyakoriságának növelése.

CYP2A- és CYP2E1-szubsztrátok

In vitro adatok alapján a ceritinib a klinikailag releváns koncentrációban gátolja még a CYP2A6-ot és a CYP2E1-et is. Ezért a ceritinib rendelkezhet azzal a potenciállal, hogy emelje azoknak az egyidejűleg alkalmazott gyógyszereknek a plazmakoncentrációját, amelyeket főként ezek az enzimek metabolizálnak. A CYP2A6 és CYP2E1-szubsztrátok egyidejű alkalmazásakor elővigyázatosság szükséges, és a gyógyszer okozta mellékhatásokat gondosan monitorozni kell.

Más, a CYP3A4-en kívüli, pregnán X-receptor (PXR)-szabályozta enzimek indukciójának kockázata nem zárható ki teljesen. Az egyidejűleg alkalmazott orális fogamzásgátlók hatásossága csökkenhet.

Szerek, melyek transzporterek szubsztrátjai

In vitro adatok alapján a ceritinib a klinikailag releváns dózisokban nem gátolja az apicalis efflux-transzporter MRP2-t, a hepaticus uptake-transzporter OATP1B1-et vagy OATP1B3-at, a renalis szerves anion uptake-transzporter OAT1-et és OAT3-at vagy a szerves kation uptake-transzporter OCT1-et vagy OCT2-t. Ezért olyan klinikai gyógyszerkölcsonhatás, ami az ezen transzporterek szubsztrátjainak ceritinib által mediált gátlásának az eredménye, valószínűleg nem fordul elő. *In vitro* adatok alapján a ceritinib a klinikailag releváns koncentrációkban várhatóan gátolja az intestinalis P-gp-t és a BCRP-t. Ezért a ceritinib emelheti azoknak az egyidejűleg alkalmazott gyógyszereknek a plazmakoncentrációját, amelyeket ezek a proteinek transzportálnak. A BCRP-szubsztrátok (pl. rozuvasztatin, topotekán, szulfaszalazin) és a P-gp-szubsztrátok (pl. digoxin, dabigatrán, kolhicin, pravasztatin) egyidejű alkalmazásakor elővigyázatosság szükséges, és a gyógyszer okozta mellékhatásokat gondosan monitorozni kell.

Farmakodinámiás kölcsönhatások

A klinikai vizsgálatokban a ceritinib alkalmazása mellett a QT-távolság megnyúlását figyelték meg. Ezért a ceritinibet óvatosan kell alkalmazni az olyan betegeknél, akiknek QT-távolság megnyúlásuk van, vagy az kialakulhat, beleértve azokat a betegeket, akik antiarrhythmias gyógyszereket, például az I osztályba (pl. kinidin, prokainamid, dizopiramid) vagy a III osztályba (pl. amiodaron, szotalol, dofetilid, ibutilid) tartozó antiarrhythmias szereket vagy egyéb olyan gyógyszert szednek, amelyek QT-megnyúláshoz vezethetnek, mint például a domperidon, a droperidol, a klorokvin, a halofantrin, a klaritromicin, a haloperidol, a metadon, a ciszaprid és a moxifloxacin. Az ilyen gyógyszerekkel történő kombinációk esetén a QT-távolság monitorozása indokolt (lásd 4.2 és 4.4 pont).

Kölcsönhatások ételekkel/italokkal

A ceritinibet étkezés közben kell bevenni. A ceritinib biohasznosulása étel jelenlétében nő.

Azok a betegek, akik egyéb tásbetegség kialakulása miatt nem képesek a ceritinibet étkezés közben bevenni, alternatív folytatódó kezelési rezsímként bevehetik a ceritinibet éhgyomorra, azonban ebben a rezsímben a dózis alkalmazása előtt és után legalább két órán keresztül nem ehetnek. A betegek nem váltogathatják az éhgyomorra, illetve étkezés során történő alkalmazást. A dózist megfelelően kell hozzáigazítani a váltáshoz, vagyis azoknál a betegeknél, akik étkezés közben 450 mg vagy 300 mg készítményt szedtek, a dózist 750 mg-ra, illetve 450 mg-ra kell emelni éhgyomorra való bevétel esetén (lásd 5.2 pont). Azoknál a betegeknél, akiket étkezés közben adott 150 mg-os dózissal kezeltek, a kezelést abba kell hagyni. Az ezt követő dózismódosításokkal és a gyógyszer okozta mellékhatások kezelési javaslaival kapcsolatban kövesse az 1. táblázat útmutatását (lásd 4.2 pont). Éhgyomorra történő bevétel esetén a maximális engedélyezett dózis 750 mg (lásd 5.2 pont).

A betegeket utasítani kell arra, hogy kerüljék a grépfrútot és a grépfrútlevet, mert ezek gátolhatják a bélfalban a CYP3A-t, és növelhetik a ceritinib biohasznosulását.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes korban lévő nők/Fogamzásgátlás

A fogamzóképes korban lévő nőknek azt kell javasolni, hogy igen hatékony fogamzásgátló módszert alkalmazzanak a ceritinib szedése alatt, és a kezelés befejezése után legfeljebb 3 hónapig (lásd 4.5 pont).

Terhesség

A ceritinib terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre információ vagy korlátozott mennyiségű információ áll rendelkezésre.

Az állatkísérletek során nyert eredmények elégtelenek a reprodukív toxicitás megítélésének tekintetében (lásd 5.3 pont).

A ceritinib alkalmazása nem javallt terhesség alatt, kivéve, ha a nő klinikai állapota szükségessé teszi a ceritinibbel történő kezelést.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a ceritinib/a ceritinib metabolitjai kiválasztódnak-e a humán anyatejbe. Az anyatejjel táplált újszülöttre/csecsemőre nézve a kockázatot nem lehet kizárni.

A ceritinib alkalmazása előtt el kell dönteni, hogy a szoptatást függesztik fel, vagy megszakítják a kezelést/tartózkodnak a kezeléstől – figyelembe véve a szoptatás előnyét a gyermekekre nézve, valamint a terápia előnyét a nőre nézve (lásd 5.3 pont).

Termékenység

A ceritinib terméketlenséget okozó potenciálja a férfi- és a nőbetegeknél nem ismert (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Zykadia kis mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez vagy a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. A kezelés alatt a gépjárművezetéskor vagy a gépek kezelésekor elővigyázatosság szükséges, mivel a betegek fáradtságot vagy látászavarokat észlelhetnek.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

Az alább leírt mellékhatások 925 ALK-pozitív, előrehaladott NSCLC-ben szenvedő beteg naponta egyszer, éhgyomorra bevett 750 mg ceritinib-expozíciójára vonatkoznak hét klinikai vizsgálat összesített adatai alapján, amelyek között két randomizált, aktív-kontrollos, III. fázisú (A2301 és A2303) vizsgálat is volt.

Az éhgyomorra bevett 750 mg ceritinib-expozíció medián időtartama 44,9 hét volt (tartomány: 0,1 – 200,1 hét).

Az éhgyomorra bevett 750 mg ceritinibbel kezelt betegeknél legalább 10%-os előfordulási gyakoriságú, gyógyszer okozta mellékhatások a hasmenés, hányinger, hányás, fáradtság, kóros májfunkciós vizsgálati eredmények, hasi fájdalom, csökkent étvágy, testtömeg-csökkenés, székrekedés, emelkedett kreatininszint a vérben, bőrkiütés, anaemia és nyelőcsőbetegség voltak.

Az éhgyomorra bevett 750 mg ceritinibbel kezelt betegeknél legalább 5%-os előfordulási gyakoriságú, gyógyszer okozta 3.-4. fokozatú mellékhatások a kóros májfunkciós vizsgálati eredmények, a fáradtság, a hányás, a hyperglycaemia, a hányinger és a hasmenés voltak.

Az A2112 (ASCEND-8) dózisoptimalizációs vizsgálatban a korábban kezelt és nem kezelt, ALK-pozitív, előrehaladott NSCLC-ben szenvedő betegeknél egyaránt összhangban volt a ceritinib ajánlott, 450 mg-os, étkezés közben bevett dózisának (N = 108) általános biztonságossági profilja az éhgyomorra bevett 750 mg ceritinib (N = 110) esetében megfigyelt biztonságossági profillal, kivéve a gastrointestinalis mellékhatások csökkenését, miközben a dinamikus egyensúlyi állapotban hasonló expozíció alakult ki (lásd alább, az 5.1 pontban a „Gastrointestinalis mellékhatások” alpontot).

A gyógyszer okozta mellékhatások táblázatos felsorolása

A 2. táblázat a ceritinib esetén a hét klinikai vizsgálatban az éhgyomorra bevett 750 mg-os dózissal kezelt betegeknél (N = 925) jelentett, gyógyszer okozta mellékhatások gyakorisági kategóriáit mutatja. A kiválasztott gastrointestinalis mellékhatások (hasmenés, hányinger, hányás) gyakorisága a naponta egyszer, étkezés közben bevett, 450 mg-os dózissal kezelt betegek (N = 108) adatain alapul.

A gyógyszer okozta mellékhatások MedDRA szervrendszeri kategóriák szerint kerülnek felsorolásra. Az egyes szervrendszeri kategóriákon belül a gyógyszer okozta mellékhatások gyakoriság szerint vannak felsorolva, a leggyakoribb reakció az első. Emellett minden egyes, gyógyszer okozta mellékhatás esetén a megfelelő gyakorisági kategória az alábbi megegyezés szerint (CIOMS III) kerül megadásra: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\,000$) és nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). A gyakorisági csoportokon belül a gyógyszer okozta mellékhatásokat csökkenő súlyosság szerint soroltuk fel.

2. táblázat Gyógyszer okozta mellékhatások a ceritinibbel kezelt betegeknél

Szervrendszeri kategória	Ceritinib N = 925 %	Gyakorisági kategória
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek		
Anaemia	15,2	Nagyon gyakori
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek		
Csökkent étvágy	39,5	Nagyon gyakori
Hyperglycaemia	9,4	Gyakori
Hypophosphataemia	5,3	Gyakori
Szembetegségek és szemészeti tünetek		
Látászavar ^a	7,0	Gyakori

Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek		
Pericarditis ^b	5,8	Gyakori
Bradycardia ^c	2,3	Gyakori
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek		
Pneumonitis ^d	2,1	Gyakori
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek		
Hasmenés ^e	59,3	Nagyon gyakori
Hányinger ^e	42,6	Nagyon gyakori
Hányás ^e	38,0	Nagyon gyakori
Hasi fájdalom ^f	46,1	Nagyon gyakori
Székrekedés	24,0	Nagyon gyakori
Nyelőcsőbetegség ^g	14,1	Nagyon gyakori
Pancreatitis	0,5	Nem gyakori
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek		
Kóros májfunkciós vizsgálati eredmények ^h	2,2	Gyakori
Hepatotoxicitás ⁱ	1,1	Gyakori
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei		
Bőrkiütés ^j	19,6	Nagyon gyakori
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek		
Veseelégtelenség ^k	1,8	Gyakori
Vesekárosodás ^l	1,0	Gyakori
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók		
Fáradtság ^m	48,4	Nagyon gyakori
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei		
Kóros májfunkciós vizsgálati eredmények ⁿ	60,5	Nagyon gyakori
Testtömeg-csökkenés	27,6	Nagyon gyakori
Emelkedett kreatininszint	22,1	Nagyon gyakori
Megnyúlt QT-távolság az elektrokardiogramon	9,7	Gyakori
Emelkedett lipázszint	4,8	Gyakori
Emelkedett amilázszint	7,0	Gyakori
Közéjük tartoznak azok az esetek is, amelyeket a csoportosított kifejezéseken belül jelentettek:		
^a Látászavar (látásromlás, homályos látás, photopsia, repkedő üvegtesti homályok, csökkent látásélesség, akkomodációs zavar, presbyopia).		
^b Pericarditis (pericardialis folyadékgyülem, pericarditis).		
^c Bradycardia (bradycardia, sinus bradycardia).		
^d Pneumonitis (interstitialis tüdőbetegség, pneumonitis).		
^e Ezeknek a kiválasztott mellékhatásoknak (hasmenés, hányinger és hányás) a gyakorisága az A2112 (ASCEND-8) vizsgálatban naponta egyszer, étkezés közben bevett, 450 mg-os dózissal kezelt betegek (N = 108) adatain alapul (lásd alább, a „Gastrointestinalis mellékhatások” alpontot).		
^f Hasi fájdalom (hasi fájdalom, felhasi fájdalom, hasi diszkomfort, epigastriális diszkomfort).		
^g Nyelőcsőbetegség (dyspepsia, gastro-oesophagealis reflux betegség, dysphagia).		
^h Kóros májfunkciós vizsgálati eredmények (kóros májfunkció, hyperbilirubinaemia).		
ⁱ Hepatotoxicitás (gyógyszer-indukálta májkárosodás, cholestaticus hepatitis, hepatocellularis károsodás, hepatotoxicitás).		
^j Bőrkiütés (bőrkiütés, dermatitis acneiformis, maculo-papularis bőrkiütés).		
^k Veseelégtelenség (akut vesekárosodás, veseelégtelenség).		
^l Vesekárosodás (azotaemia, vesekárosodás).		
^m Fáradtság (fáradtság, asthenia).		
ⁿ Kóros májfunkciós vizsgálati eredmények (emelkedett alanin-aminotranszferázszint, emelkedett aszpartát-aminotranszferázszint, emelkedett gamma-glutamiltanszferázszint, emelkedett bilirubinszint a vérben, emelkedett transzaminázszintek, emelkedett májenzimszintek, kóros májfunkciós vizsgálati eredmények, emelkedett májfunkciós vizsgálati értékek, emelkedett vér alkalikus foszfatázszint).		

Idősek (≥65 év)

A hét klinikai vizsgálatban a ceritinibbel kezelt 925 beteg közül 168 (18,2%) volt 65 éves és idősebb. A 65 éves és idősebb betegeknek a biztonságossági profil hasonló volt a 65 évesnél fiatalabbaknál észlelthez (lásd 4.2 pont). A 85 évesnél idősebb betegekre vonatkozóan nincsenek biztonságossági adatok.

Hepatotoxicitás

A ceritinibbel végzett klinikai vizsgálatok betegeinek kevesebb, mint 1%-ánál az GPT/ALAT-, illetve ASAT-szint normálértéke felső határának 3-szorosa fölé és az összbilirubinszint normálértéke felső határának 2-szerese fölé történő egyidejű emelkedését figyelték meg az alkalikus foszfatázszint emelkedése nélkül. Harmadik vagy 4. fokozatú GPT/ALAT-emelkedést figyelték meg a ceritinibet kapó betegek 25%-ánál. A hepatotoxicitási eseményeket az adagolás felfüggesztésével vagy a dózis csökkentésével kezelték a betegek 40,6%-ánál. A ceritinibbel végzett klinikai vizsgálatokban a betegek 1%-ánál volt szükség a kezelés végleges befejezésére (lásd 4.2 és 4.4 pont).

A májfunkciós vizsgálatokat, köztük a GPT/ALAT-, GOT/ASAT- és az összbilirubinszintek vizsgálatát el kell végezni a kezelés elkezdése előtt, a kezelés első három hónapjában minden 2. héten, majd azt követően havonta egyszer. Azok 2., 3. vagy 4. fokozatú emelkedése esetén gyakoribb vizsgálat szükséges. A betegeknek monitorozni kell a kóros májfunkciós vizsgálati eredményeket, és a 4.2 és 4.4 pontban javasoltak szerint kell azokat kezelni.

Gastrointestinalis mellékhatások

A hányinger, a hasmenés és a hányás a leggyakrabban jelentett gastrointestinalis események között volt. Az A2112 (ASCEND-8) dózisoptimalizációs vizsgálatban mind a korábban kezelt, mind a nem kezelt, ALK-pozitív, előrehaladott NSCLC-ben szenvedő betegeknek, az ajánlott 450 mg étkezés közben bevett ceritinib dózissal (N = 108) a hasmenés, a hányinger és a hányás főként 1. fokú (52,8%) és 2. fokú (22,2%) volt. Két különböző betegnél jelentettek 3. fokú eseményként hasmenést és hányingert (1,9%). A gastrointestinalis eseményeket elsősorban egyidejűleg adott gyógyszerekkel, köztük hányáscsillapító/hasmenés elleni szerekkel kezelték. Kilenc betegnél (8,3%) vált szükségessé a vizsgálati gyógyszer alkalmazásának megszakítása a hasmenés, hányinger vagy hányás miatt. Egy betegnél (0,9%) volt szükség a dózis módosítására. A 450 mg-ot étkezés közben kapó és a 750 mg-ot éhgyomorra kapó vizsgálati karokon egyetlen betegnél sem következett be olyan hasmenés, hányinger vagy hányás, amely a vizsgálati készítmény abbahagyását tette volna szükségessé. Ugyanebben a vizsgálatban a gastrointestinalis mellékhatások előfordulási gyakorisága és súlyossága csökkent az étkezés közben bevett 450 mg-os ceritinib-dózist szedő betegeknek (hasmenés: 59,3%, hányinger: 42,6%, hányás: 38,0%; a betegek 1,9%-ánál jelentettek 3. fokú eseményt), szemben az éhgyomorra 750 mg-os dózist szedőkkel (hasmenés: 80,0%, hányinger: 60,0%, hányás: 65,5%; a betegek 17,3%-ánál jelentettek 3. fokú eseményt). A betegeket a 4.2 és 4.4 pontban javasoltak szerint kell kezelni.

A QT-távolság megnyúlása

A ceritinibbel kezelt betegeknek QTc-megnyúlást figyelték meg. A hét klinikai vizsgálatban a ceritinibbel kezelt betegek 9,7%-ánál volt QT-megnyúlással járó esemény (bármilyen fokozatú), beleértve a betegek 2,1%-ánál észlelt 3. vagy 4. fokozatú eseményeket is. Ezek az események a dózis csökkentését vagy az adagolás felfüggesztését tették szükségessé a betegek 2,1%-ánál, és a kezelés abbahagyásához vezettek a betegek 0,2%-ánál.

A ceritinib-kezelés nem javasolt az olyan betegeknek, akiknek kongenitális hosszú QT-szindrómájuk van, vagy azoknál a betegeknek, akik olyan gyógyszereket szednek, amelyek ismertén megnyújtják a QTc-távolságot (lásd 4.4 és 4.5 pont). Fokozott elővigyázatosság szükséges, ha a ceritinibet olyan betegeknek adják, akiknél a QTc-távolságot megnyújtó gyógyszerekkel végzett kezelés alatt emelkedett a *torsades de pointes* kialakulásának a kockázata.

A betegeknel monitorozni kell a QT-megnyulast, es a 4.2 es 4.4 pontban javasoltak szerint kell azt kezelni.

Bradycardia

A het klinikai vizsgalatban bradycardia es/vagy sinus bradycardia (a szivfrekvencia kevesebb, mint 60 szivveres/perc) esemenyeket (az osszes 1. fokozatu) a betegek 2,3%-anal jelentettek. Ezek az esemenyek a betegek 0,2%-a eseteben vezettek a dozis csokkentesehez vagy az adagolas felfuggesztesehez. Az esemenyek egyike sem eredmenyezte a ceritinib-kezelés abbahagyását. A bradycardiával járó gyógyszerek egyidejű alkalmazását körütekintően értékelni kell. Azokat a betegeket, akiknél tünetekkel járó bradycardia alakul ki, a 4.2 es 4.4 pontban javasoltak szerint kell kezelni.

Interstitialis tüdőbetegség/Pneumonitis

A ceritinibbel kezelt betegeknel súlyos, életveszélyes vagy végzetes kimenetelű interstitialis tüdőbetegséget/pneumonitist észleltek. A het klinikai vizsgalatban bármilyen fokozatu interstitialis tüdőbetegséget/pneumonitist a ceritinibbel kezelt betegek 2,1%-anal, es 3. vagy 4. fokozatu esemenyeket a betegek 1,2%-anal jelentettek. Ezek az esemenyek a dozis csokkentését vagy az adagolas felfuggesztését tették szükségessé a betegek 1,1%-anal, es a kezelés abbahagyásához vezettek a betegek 0,9%-anal. Azokat a betegeket, akiknél interstitialis tüdőbetegségre/pneumonitisre utaló tünetek jelentkeznek, monitorozni kell. Az interstitialis tüdőbetegség/pneumonitis egyéb potenciális okait ki kell zárni (lásd 4.2 es 4.4 pont).

Hyperglykaemia

A het klinikai vizsgalatban a ceritinibbel kezelt betegek 9,4%-anal számoltak be hyperglykaemiáról (minden fokozat). 3. vagy 4. fokozatu eseteket a betegek 5,4%-anal jelentettek. Ezek az esemenyek a dozis csokkentését vagy az adagolas felfuggesztését tették szükségessé a betegek 1,4%-anal, es a kezelés abbahagyásához vezettek a betegek 0,1%-anal. A hyperglykaemia kockázata magasabb volt a diabetes mellitusos es/vagy egyidejű szteroidkezelésben részesülő betegeknel. A ceritinib-kezelés megkezdése előtt, majd azt követően, ahogy az klinikailag indokolt, rendszeres időközönként az éhomi vércukorszint ellenőrzése szükséges. Hyperglykaemia-ellenes gyógyszerek alkalmazását kell kezdeni, vagy azokat optimalizálni kell, ha az indokolt (lásd 4.2 es 4.4 pont).

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat-profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

A túlادagolással nincs humán tapasztalat. Minden túlادagolás esetén általános szupportív intézkedéseket kell kezdeni.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: daganatellenes szerek, anaplasztikus limfómakináz- (ALK) inhibitorok, ATC-kód: L01ED02

Hatásmechanizmus

A ceritinib egy szájon át alkalmazható, igen szelektív és hatásos ALK-inhibitor. A ceritinib *in vitro* és *in vivo* is egyaránt gátolja az ALK autofoszforilációját, az egyirányú szignalizációs proteinek ALK-mediált foszforilációját, valamint az ALK-dependens daganatsejtek proliferációját.

Nem kissejtes tüdőcarcinómában az ALK-transzlokáció meghatározza a keletkező fúziós protein-expressziót és a következményes kóros ALK-szignalizációt. A nem kissejtes tüdőcarcinomás esetek többségében az EML4 az ALK transzlokációs partnere. Ez egy EML4-ALK fúziós proteint hoz létre, ami egy, az EML4 N-terminális részével fuzionált ALK proteinkináz domént tartalmaz. Egy nem kissejtes tüdőcarcinoma sejtvonalban (H2228) kimutatták, hogy a ceritinib hatásos az EML4-ALK-aktivitás ellen, ami *in vitro* a sejtproliferáció gátlását, és egereknél és patkányoknál a H2228-eredetű xenograftokban a tumor regresszióját eredményezi.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Korábban nem kezelt ALK-pozitív, előrehaladott NSCLC – A2301 randomizált, III. fázisú vizsgálat (ASCEND-4)

A ceritinib hatásosságát és biztonságosságát a korábban szisztémás daganatellenes kezelésben (beleértve az ALK-inhibitor-terápiát is) nem részesült előrehaladott ALK-pozitív NSCLC-betegek kezelésében – a neoadjuváns és az adjuváns terápia kivételével – az A2301 globális, multicentrumos, randomizált, nyílt elrendezésű, III. fázisú vizsgálatban igazolták.

Összesen 376 beteget randomizáltak 1:1 arányban (a WHO performance státusz szerinti csoportosításban, az adjuváns/neoadjuváns kemoterápia előtt és a szűrővizsgálat során diagnosztizált agyi metasztázis fennállása/hiánya alapján) egy ceritinibet (napi 750 mg, éhgyomorra) és egy másik, kemoterápiás kezelést (a vizsgálatban résztvevő orvos döntése alapján 21 naponként alkalmazott pemetrexed [500 mg/m²] + ciszplatin [75 mg/m²] vagy karboplatin [AUC 5-6]) kapó csoportba. A 4 kemoterápiás ciklust (indukciót) befejező, progresszió nélküli betegek ezt követően monoterápiásan alkalmazott pemetrexed (500 mg/m²) fenntartó kezelésben részesültek 21 naponta. Száznolcvankilenc (189) beteget randomizáltak a ceritinib, míg száznolcvanhét beteget (187) a kemoterápiás csoportba.

Az átlagéletkor 54 év (tartomány: 22-81 év) volt; a betegek 78,5%-a volt 65 évesnél fiatalabb. A betegek 57,4%-a volt nő, 57,3%-a kaukázusi, 42,0%-a ázsiai, 1,6%-a fekete és 2,6%-a egyéb rasszba sorolható. A betegek többségének (96,5%) adenocarcinómája volt és vagy sohasem dohányzott, vagy korábbi dohányos volt (92,0%). Az Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) teljesítményszátasz 37% esetében 0, 56,4% esetében 1, míg 6,4% esetében 2 volt, továbbá 32,2%-nak volt a kiindulási időpontban agyi metasztázisa, akik közül 59,5% nem kapott előzetes agyi besugárzást. A tünetes központi idegrendszeri áttétekkel rendelkező, neurológiailag instabil, illetve központi idegrendszeri tünetei kezelésére a szűrővizsgálat előtti 2 héten belül emelkedő szteroid dózisokat igénylő betegeket kizárták a vizsgálatból.

A betegek a kezdeti progressziót követően is folytathatták a vizsgálatban elrendelt kezelést, amennyiben a vizsgáló orvos véleménye alapján az további klinikai előnnyel járt. A kemoterápiás karra randomizált betegek átmehettek a ceritinib kezelésben részesülők közé, amennyiben a vak elrendezésben működő, független értékelő bizottság (BIRC) a RECIST kritériumok alapján progressziót állapított meg. A kemoterápiás csoportban a kezelést megszakító 145-ből százöt (105) beteg (72,4%) ezt követően ALK-inhibítort kapott első daganatellenes szerként. Közülük 81 részesült ceritinib kezelésben.

A medián követési idő 19,7 hónap volt (a randomizálástól a vizsgálat végső időpontjáig) az elsődleges elemzés alkalmával.

A vizsgálat teljesítette az elsődleges célkitűzését, amennyiben a BIRC által meghatározott progressziómentes túlélésben (PFS-ben) statisztikailag szignifikáns javulást igazolt (lásd a 3. táblázatot és az 1. ábrát). A vizsgálói értékelés alapján a ceritinib kedvező hatása a PFS-re konzisztens volt, ami kiterjedt a különböző alcsoportokra, beleértve az életkort, a nemet, a rasszt, a dohányzási státuszt, az ECOG teljesítményszámot és a betegségterhet.

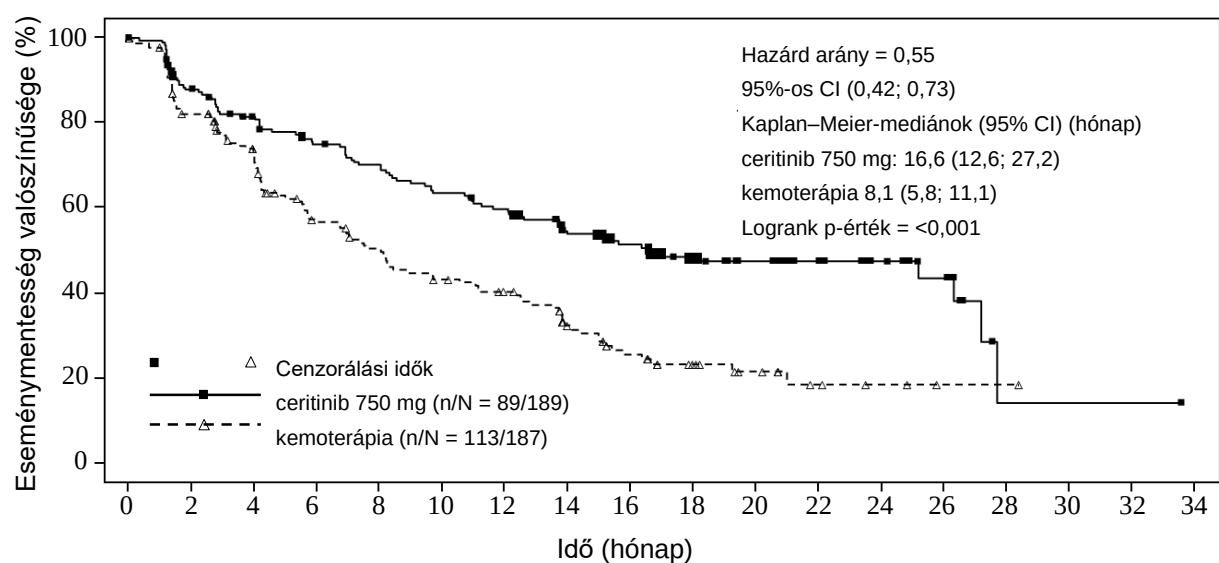
Az elsődleges elemzés alkalmával a teljes túlélés- (OS) adatok nem voltak elegendőek, mert a 107 haláleset kb. 42,3%-át képviselte a végső OS-elemzéshez szükséges eseményszámnak.

Az A2301 vizsgálat hatásossági adatait a 3. táblázat összegzi, míg a PFS és az OS Kaplan–Meier-görbéit az 1. ábra és a 2. ábra mutatja a megadott sorrendben.

3. táblázat ASCEND-4 (A2301 vizsgálat) – Korábban kezelésben nem részesült, ALK-pozitív, előrehaladott NSCLC-ben szenvedő betegek hatásossági eredményei (elsődleges elemzés)

	Ceritinib (N = 189)	Kemoterápia (N = 187)
Progressziómentes túlélés (a BIRC szerint)		
Események száma, n (%)	89 (47,1)	113 (60,4)
Medián, hónapok ^d (95%-os CI)	16,6 (12,6; 27,2)	8,1 (5,8; 11,1)
HR (95%-os CI) ^a	0,55 (0,42; 0,73)	
p-érték ^b	<0,001	
Teljes túlélés ^c		
Események száma, n (%)	48 (25,4)	59 (31,6)
Medián, hónapok ^d (95%-os CI)	NE (29,3; NE)	26,2 (22,8; NE)
OS arány a 24. hónapban ^d , % (95%-os CI)	70,6 (62,2; 77,5)	58,2 (47,6; 67,5)
HR (95%-os CI) ^a	0,73 (0,50; 1,08)	
p-érték ^b	0,056	
Tumor válaszok (a BIRC szerint)		
Teljes válaszarány (95%-os CI)	72,5% (65,5; 78,7)	26,7% (20,5; 33,7)
A válasz időtartama (a BIRC szerint)		
Reszponderek száma	137	50
Medián, hónapok ^d (95%-os CI)	23,9 (16,6; NE)	11,1 (7,8; 16,4)
Eseménymentességi arány a 18. hónapban ^d , % (95%-os CI)	59,0 (49,3; 67,4)	30,4 (14,1; 48,6)
HR=hazárd arány; CI=konfidenciaintervallum; BIRC= a besorolást nem ismerő, független értékelő bizottság; NE= nem becsülhető.		
^a A Cox proporconális hazárd modell szerint végzett stratifikált analízis.		
^b Stratifikált log-rank teszt alapján.		
^c Az OS analízist nem korrigálták a keresztezés hatásával		
^d Becslés a Kaplan–Meier-módszer alkalmazásával.		

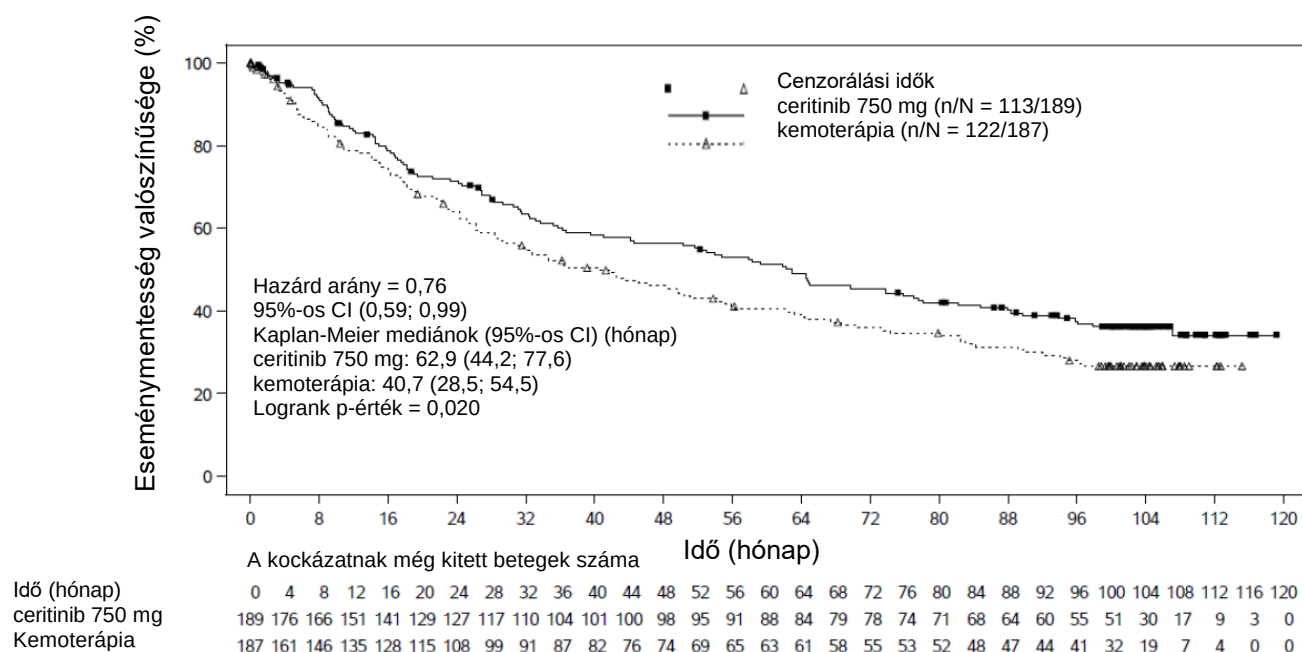
1. ábra ASCEND-4 (A2301 vizsgálat) – a progressziómentes túlélés BIRC szerint értékelt Kaplan–Meier-görbéi (elsődleges elemzés)



	A kockázatnak még kitett betegek száma																	
Idő (hónap)	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
Kemoterápia	187	136	114	82	71	60	53	35	24	16	11	5	3	1	1	0	0	0

Az OS záró elemzéséig 113 beteg (59,8%) halt meg a ceritinib-karon, míg 122 beteg (65,2%) halt meg a kemoterápiás karon. A medián OS 62,9 hónap (95%-os CI: 44,2; 77,6) volt a ceritinib-karon és 40,7 hónap (95%-os CI: 28,5; 54,5) volt a kemoterápiás karon. Statisztikailag szignifikáns mértékben, 24%-kal csökkent a halálozás kockázata a ceritinib-karon a kemoterápiás karhoz viszonyítva (HR: 0,76; 95%-os CI: 0,59; 0,99; $p=0,020$). A betegek nagy arányban léptek át a másik kezelésre: a kemoterápiás karról a betegek 61,5%-a tért át ceritinib alkalmazására. A betegek mindkét kezelési karon későbbi vonalbeli daganatellenes terápiákat is kaptak, köztük egyéb ALK-inhibitorokat, ami befolyásolta az OS-re vonatkozó kimenetelt.

2. ábra ASCEND-4 (A2301 vizsgálat) – a teljes túlélés Kaplan–Meier-görbéi kezelési karonként (az OS záró elemzése)



Az A2301 vizsgálatban 44, a kiindulási időpontban mérhető agyi metasztázissal rendelkező és a kiindulási időpontot követően legalább egy agyi radiológiai értékelésen átesett beteget (22 páciens a ceritinib és 22 páciens a kemoterápiás karon) értékelt a BIRC neuroradiológusa az intracranialis válasz vonatkozásában a módosított RECIST 1.1 (azaz legfeljebb 5 agyi laesio jelenléte) alapján. Az általános intracranialis válaszarány (OIRR) a ceritinib esetében nagyobb volt (72,7%, 95%-os CI: 49,8; 89,3), mint a kemoterápiás karon (27,3%, 95%-os CI: 10,7; 50,2).

A BIRC által a RECIST 1.1 alapján számított medián PFS a ceritinib-karon hosszabb volt, mint a kemoterápiás karon mind az agyi metasztázissal rendelkező, mind az agyi metasztázissal nem rendelkező betegek alcsoportjában. A medián PFS az agyi metasztázissal rendelkezőknél a ceritinib-karon 10,7 hónap (95%-os CI: 8,1; 16,4) volt, szemben a kemoterápiás karon megfigyelt 6,7 hónappal (95%-os CI: 4,1; 10,6), HR 0,70 (95%-os CI: 0,44; 1,12) értékkel. Az agyi metasztázissal nem rendelkező betegek medián PFS-értéke a ceritinib-karon 26,3 hónap (95%-os CI: 15,4; 27,7) volt, szemben a kemoterápiás karon észlelt 8,3 hónappal (95%-os CI: 6,0; 13,7) HR 0,48 (95%-os CI: 0,33; 0,69) értékkel.

Korábban kezelésben részesült ALK-pozitív, előrehaladott NSCLC – A2303 randomizált, III. fázisú (ASCEND-5) vizsgálat

A ceritinib agyi metasztázissal rendelkező, illetve nem rendelkező, korábban már krizotinib-kezelésben részesült, ALK-pozitív, előrehaladott NSCLC betegek kezelésében mutatott hatásosságát és biztonságosságát az A2303 globális, multicentrumos, randomizált, nyílt elrendezésű III. fázisú vizsgálatban igazolták.

Összesen 231 előrehaladott ALK-pozitív NSCLC beteget vontak be az analízisbe, akik már előzetesen krizotinib és kemoterápiás kezelésben részesültek (egy vagy két terápiás rezsimmel, benne egy platina-alapú dublett kemoterápiával). Száztizenöt (115) beteget randomizáltak a ceritinib és száztizenhat (116) beteget a kemoterápiás csoportba (akik vagy pemetrexedet vagy docetaxelt kaptak). Hetvenhárom (73) beteg részesült docetaxel- és 40 beteg pemetrexed-kezelésben. A ceritinib-karon 115 beteget kezeltek naponta egyszer, éhgyomorra bevett 750 mg-os dózissal. Az átlagéletkor 54,0 év (tartomány: 28–84 év) volt; a betegek 77,1%-a volt 65 évesnél fiatalabb. A betegek 55,8%-a volt nő, 64,5%-a kaukázusi, 29,4%-a ázsiai, 0,4%-a fekete és 2,6%-a egyéb rasszba sorolható. A betegek többségének (97,0%) adenocarcinómája volt és vagy sohasem dohányzott, vagy korábbi dohányos volt (96,1%). Az ECOG teljesítménystátusz 46,3% esetében 0, 47,6% esetében 1, míg 6,1% esetében 2 volt, továbbá 58,0%-nak volt a kiindulási időpontban agyi metasztázisa. Az összes beteg előzetesen krizotinib-kezelésben részesült. Egy kivételével minden beteg kapott előzetesen kemoterápiát (benne platina dublett kemoterápiával) az előrehaladott betegségre; a ceritinib-kar betegeinek 11,3%-a és a kemoterápiás kar betegeinek 12,1%-a részesült előzetesen két kemoterápiás rezsimmel folytatott kezelésben az előrehaladott betegségre.

A betegek a kezdeti progressziót követően is folytathatták a vizsgálatban elrendelt kezelést, amennyiben a vizsgáló orvos véleménye alapján az további klinikai előnnyel járt. A kemoterápiás karba randomizált betegek átmehettek a ceritinib-kezelésben részesülők közé, amennyiben a BIRC a RECIST kritériumok alapján progressziót állapított meg.

A medián követési idő 16,5 hónap volt (a randomizálástól a vizsgálat végső időpontjáig) az elsődleges elemzés alkalmával.

A vizsgálat teljesítette elsődleges célkitűzését, amennyiben a ceritinib-karon a BIRC által meghatározott PFS-ben statisztikailag szignifikáns javulást igazolt, becsült 51%-os kockázatsökkenéssel a kemoterápiás karhoz képest (lásd 4. táblázat és 3. ábra). A ceritinib PFS-re gyakorolt előnyös hatása konzisztens volt a különböző alcsoportokban, beleértve az életkort, a nemet, a rasszt, a dohányzási státuszt, az ECOG teljesítménystátuszt, az agyi metasztázis jelenlétét, illetve a krizotinibre adott korábbi választ. A PFS-re gyakorolt előnyös hatást a helyi vizsgálati értékelés, valamint az általános válaszarány (ORR) és a betegség kontrollarány (DCR) analízise is támogatta.

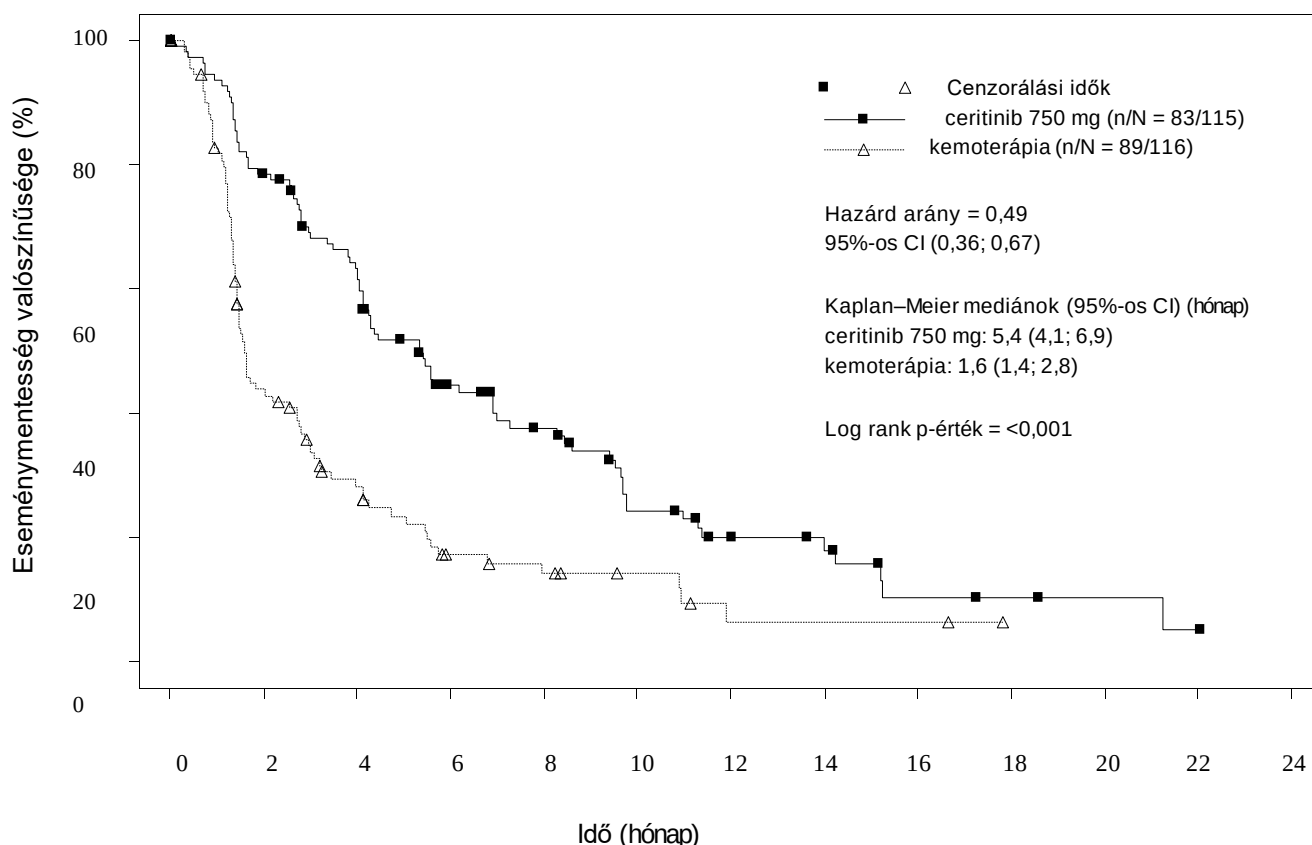
Az elsődleges elemzés alkalmával az OS-adatok nem voltak elegendőek, mert a ceritinib-karon 48 (41,7%), míg a kemoterápiás karon 50 (43,1%) esemény következett be, ami a végső OS-análízishez szükséges esetek kb. 50%-ának felelt meg. Ezen felül a kemoterápiás karon 81 beteg (69,8%) részesült soronkövetkező ceritinib-kezelésben első daganatellenes terápiaként a vizsgálati kezelés abbahagyását követően.

Az A2303 vizsgálat hatásossági adatait az 4. táblázat összegzi, míg a PFS és az OS Kaplan–Meier-görbéit a 3. ábra és a 4. ábra mutatja a megadott sorrendben.

4. táblázat ASCEND-5 (A2303 vizsgálat) – Korábban kezelésben részesült ALK-pozitív, metasztázisos/előrehaladott NSCLC-ben szenvedő betegek hatásossági eredményei (elsődleges elemzés)

	Ceritinib (N = 115)	Kemoterápia (N = 116)
Követési időtartam	16,5	
Medián (hónapok) (min – max)	(2,8–30,9)	
Progressziómentes túlélés (a BIRC szerint)		
Események száma, n (%)	83 (72,2%)	89 (76,7%)
Medián, hónapok (95%-os CI)	5,4 (4,1; 6,9)	1,6 (1,4; 2,8)
HR (95%-os CI) ^a	0,49 (0,36; 0,67)	
p-érték ^b	<0,001	
Teljes túlélés ^c		
Események száma, n (%)	48 (41,7%)	50 (43,1%)
Medián, hónapok (95%-os CI)	18,1 (13,4; 23,9)	20,1 (11,9; 25,1)
HR (95%-os CI) ^a	1,00 (0,67; 1,49)	
p-érték ^b	0,496	
Tumor válaszok (a BIRC szerint)		
Objektív válaszarány (95%-os CI)	39,1% (30,2; 48,7)	6,9% (3,0; 13,1)
A válasz időtartama		
Reszponderek száma	45	8
Medián, hónapok ^d (95%-os CI)	6,9 (5,4; 8,9)	8,3 (3,5; NE)
Az eseménymentesség valószínűsége a 9. hónapban becsülve ^d (95%-os CI)	31,5% (16,7%; 47,3%)	45,7% (6,9%; 79,5%)
HR=hazárd arány; CI=konfidenciaintervallum; BIRC= a besorolást nem ismerő, független értékelő bizottság; NE=nem becsülhető		
^a A Cox proporconális hazárd modell szerint végzett stratifikált analízis alapján		
^b Stratifikált log-rank teszt alapján.		
^c Az OS-analízist nem korrigálták a a keresztezés potenciális zavaró hatásával		
^d Becslés a Kaplan–Meier-módszer alkalmazásával.		

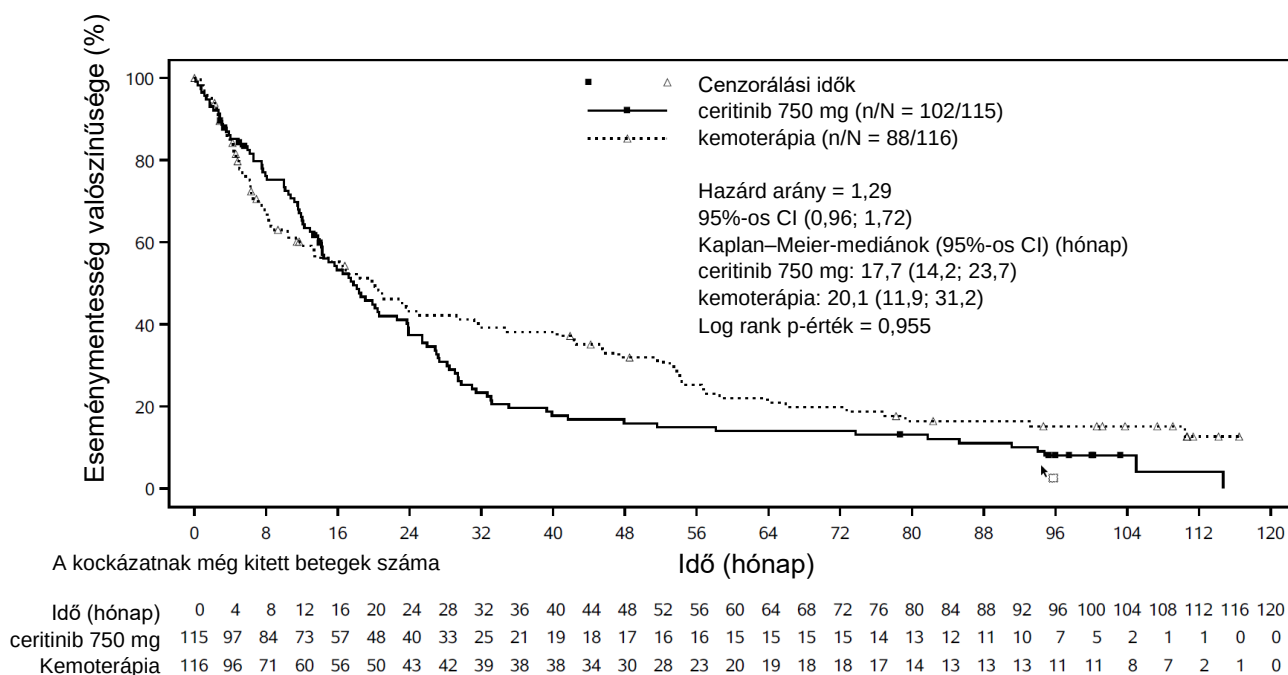
3. ábra ASCEND-5 (A2303 vizsgálat) – a progressziómentes túlélés BIRC szerint értékelt Kaplan–Meier-görbéi (elsődleges elemzés)



	A kockázatnak még kitett betegek száma												
Idő (hónap)	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
Kemoterápia	116	45	26	12	9	6	2	2	2	0	0	0	0

Az OS záró elemzéséig, medián 110 hónap időtartamú utánkövetéssel, 102 beteg (88,7%) halt meg a ceritinib-karon, míg 88 beteg (75,9%) halt meg a kemoterápiás karon. A medián OS 17,7 hónap (95%-os CI: 14,2; 23,7) volt a ceritinib-karon és 20,1 hónap (95%-os CI: 11,9; 31,2) volt a kemoterápiás karon. Nem mutatkozott statisztikailag szignifikáns különbség az OS tekintetében a két kezelési kar között (HR 1,29; 95%-os CI: 0,96; 1,72; $p=0,955$). A betegek nagy arányban léptek át korán a másik kezelésre, a kemoterápiás karról 88 beteg (76%) tért át ceritinib alkalmazására. A betegek mindkét kezelési karon későbbi vonalbeli daganatellenes terápiákat is kaptak, köztük egyéb ALK-inhibitorokat. Általánosságban, a másik kezelésre való átlépés, valamint a későbbi vonalbeli terápia alkalmazása számottevő zavaró tényező volt, ami csökkenthette a kezelési karok OS-értékei között esetleg meglévő különbséget.

4. ábra ASCEND-5 (A2303 vizsgálat) – a teljes túlélés Kaplan–Meier-görbéi kezelési karonként (az OS záró elemzése)



Az A2303 vizsgálatban 133, a kiindulási időpontban agyi metasztázissal rendelkező beteget (66 páciens a ceritinib-karon és 67 páciens a kemoterápiás karon) értékelt a BIRC neuroradiológusa az intracranialis válasz vonatkozásában a módosított RECIST 1.1 (azaz legfeljebb 5 agyi laesio jelenléte) alapján. Az OIRR a kiindulási időpontban és a legalább egy alkalommal a kiindulási időpontot követően mérhető agyi metasztázissal rendelkező betegeknél a ceritinib-karon magasabb volt (35,3%, 95%-os CI: 14,2; 61,7), mint a kemoterápiás karon (5,0%, 95%-os CI: 0,1; 24,9). A BIRC által a RECIST 1.1 alapján számított medián PFS a ceritinib-karon hosszabb volt, mint a kemoterápiás karon mind az agyi metasztázissal rendelkező, mind az agyi metasztázissal nem rendelkező betegek alcsoportjában. A medián PFS az agyi metasztázissal rendelkező betegeknél a ceritinib-karon 4,4 hónap (95%-os CI: 3,4; 6,2) volt, szemben a kemoterápiás karon megfigyelt 1,5 hónappal (95%-os CI: 1,3; 1,8), ami házard rációban (HR) 0,54-es értéknek felel meg (95%-os CI: 0,36; 0,80). Az agyi metasztázis nélküli betegek medián PFS-értéke 8,3 hónap (95%-os CI: 4,1; 14,0) volt a ceritinib-karon, szemben a kemoterápiás karon mért 2,8 hónappal (95%-os CI: 1,4; 4,1), ami házard rációban (HR) 0,41-es értéknek felel meg (95%-os CI: 0,24; 0,69).

Az A2112 (ASCEND-8) dózisoptimalizációs vizsgálat

A ceritinib étkezés közben bevett 450 mg-os dózisának hatásosságát az A2112 (ASCEND-8) multicentrikus, nyílt elrendezésű, dózisoptimalizációs vizsgálatban értékelték. Összesen 147, korábban nem kezelt ALK-pozitív, lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus NSCLC-ben szenvedő beteget randomizáltak egy étkezés közben, naponta egyszer bevett 450 mg-os ceritinib-dózissal (N = 73), illetve egy naponta egyszer, éhgyomorra bevett 750 mg-os ceritinib dózissal kezelt csoportba (N = 74). Az egyik kulcsfontosságú másodlagos végpont az ORR volt a BIRC által számított RECIST 1.1 alapján.

A korábban nem kezelt ALK-pozitív, lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus NSCLC-ben szenvedő betegek alkotta két vizsgálati kar – 450 mg étkezés közben (N = 73) és 750 mg éhgyomorra (N = 74) – populációinak jellemzői ebben a sorrendben az alábbiak voltak: átlagéletkor 54,3 és 51,3 év, 65 év alattiak (78,1% és 83,8%), nők (56,2% és 47,3%), fehér bőrűek (49,3% és 54,1%), ázsiaiak (39,7% és 35,1%), sohasem dohányzók vagy korábbi dohányosok (90,4% és 95,9%), WHO PS 0 vagy 1 (91,7% és 91,9%), adenocarcinoma szövettan (98,6% és 93,2%) és agyi metasztázisok (32,9% és 28,4%).

Az ASCEND-8 hatásossági eredményeit az 5. táblázat foglalja össze lentebb.

5. táblázat ASCEND-8 (A2112 vizsgálat) – Hatásossági eredmények korábban nem kezelt, ALK-pozitív, lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus NSCLC-ben a BIRC szerint

Hatásossági paraméter	Ceritinib 450 mg étkezés közben bevéve (N = 73)	Ceritinib 750 mg éhgyomorra (N = 74)
Általános válaszarány (ORR: CR+PR), n (%) (95%-os CI) ^a	57 (78,1) (66,9; 86,9)	56 (75,7) (64,3; 84,9)
CI: konfidenciaintervallum Teljes válasz (CR), illetve részleges válasz (PR) ismételt értékeléssel megerősítve, legalább 4 héttel azt követően, hogy a terápiás válasz kritériumai első alkalommal teljesültek. Általános válaszarány a BIRC által számított RECIST 1.1 alapján. ^a Egzakt binomiális 95%-os konfidencia intervallum		

Az egykaros X2101 és A2201 vizsgálatok

A ceritinib a korábban egy ALK-inhibitorral kezelt, ALK-pozitív, nem kissejtes tüdőcarcinomás betegek kezelésében való alkalmazását két globális, multicentrikus, nyílt elrendezésű, egykaros, Fázis I/II vizsgálatban értékelték (X2101 vizsgálat és A2201 vizsgálat).

Az X2101 vizsgálatba összesen 246, ALK-pozitív, nem kissejtes tüdőcarcinomás beteget válogattak be, akiket naponta egyszer, éhgyomorra bevett 750 mg-os ceritinib dózissal kezeltek. Közülük 163 kapott korábban ALK-inhibitor-kezelést, és 83 korábban még nem kapott ALK-inhibítort. A korábban egy ALK-inhibitorral kezelt, 163, ALK-pozitív, nem kissejtes tüdőcarcinomás beteg medián életkora 52 év volt (szélső értékek: 24–80 év). A betegek 86,5%-a volt 65 évnél fiatalabb és 54%-a volt nő. A betegek többsége fehér bőrű (66,3%) vagy ázsiai (28,8%) volt. Adenocarcinómája 93,3%-uknak volt, és 96,9%-uk vagy sohasem, vagy csak régebben dohányzott. A vizsgálatba történő beválogatás előtt az összes beteget kezelték legalább egy rezsimmel, 16,0%-át egy korábbi rezsimmel, és 84,0%-át két vagy több rezsimmel.

Az A2201 vizsgálatba 140 olyan beteget vontak be, akiket korábban 1-3 vonal citotoxikus kemoterápiával kezeltek, amit krizotinib-kezelés követett, és akiknél a krizotinib mellett progrediált a betegség. Medián életkoruk 51 év volt (szélső értékek: 29–80 év). A betegek 87,1%-a volt 65 évnél fiatalabb és 50,0%-uk volt nő. A betegek többsége fehér bőrű (60,0%) vagy ázsiai (37,9%) volt. A betegek 92,1%-ának adenocarcinómája volt.

A legfontosabb hatásossági adatok mindkét vizsgálat esetén az 6. táblázatban kerülnek összefoglalásra. Az A2201 vizsgálat végleges teljes túlélésre (overall survival; OS) vonatkozó adatai kerülnek bemutatásra. Az X2101 vizsgálat OS-adatai az analízis időpontjában még nem voltak véglegesek.

6. táblázat Az X2101 és a A2201 vizsgálatból származó hatásossági eredmények összefoglalása - ALK-pozitív, előrehaladott, nem kissejtes tüdőcarcinómában

	X2101 vizsgálat ceritinib 750 mg N = 163	A2201 vizsgálat ceritinib 750 mg N = 140
A követés időtartama	10,2	14,1
Medián (hónap) (min – max)	(0,1–24,1)	(0,1–35,5)
Teljes válaszadási arány		
Vizsgálatot végző (95%-os CI)	56,4% (48,5; 64,2)	40,7% (32,5; 49,3)
BIRC (95%-os CI)	46,0% (38,2; 54,0)	35,7% (27,8; 44,2)
Válaszreakció időtartama*		
Vizsgálatot végző (hónap, 95%-os CI)	8,3 (6,8; 9,7)	10,6 (7,4; 14,7)
BIRC (hónap, 95%-os CI)	8,8 (6,0; 13,1)	12,9 (9,3; 18,4)
Progressziómentes túlélés		
Vizsgálatot végző (hónap, 95%-os CI)	6,9 (5,6; 8,7)	5,8 (5,4; 7,6)
BIRC (hónap, 95%-os CI)	7,0 (5,7; 8,7)	7,4 (5,6; 10,9)
Teljes túlélés (hónap, 95%-os CI)	16,7 (14,8; NE)	15,6 (13,6; 24,2)
NE = nem becsülhető		
X2101 vizsgálat: A válaszreakciókat a RECIST 1.0 alkalmazásával értékelték		
A2201 vizsgálat: A válaszreakciókat a RECIST 1.1 alkalmazásával értékelték		
*Csak olyan betegeket tartalmaz, akiknél megerősítették a CR-t, PR-t.		

Az X2101 és A2201 vizsgálatokban agyi metastasisokat sorrendben a betegek 60,1%-ánál és 71,4%-ánál észleltek. A vizsgálat megkezdésekor agyi metastasisokkal bíró betegeknél a teljes válaszadási arány (ORR), a válaszreakció időtartama (DOR) és a progressziómentes túlélés (PFS) (BIRC általi értékelése) összhangban volt az ezekben a vizsgálatokban résztvevő teljes populációból jelentettel.

Nem adenocarcinoma szövettani eredmény

Korlátozott mennyiségű információ áll rendelkezésre az ALK-pozitív, nem kissejtes tüdőcarcinómában szenvedő olyan betegekkal, akiknek a szövettani eredménye nem adenocarcinoma volt.

Idősek

Idős betegeknél korlátozott mennyiségű hatásossági adat áll rendelkezésre. 85 évesnél idősebb betegeknél nem állnak rendelkezésre hatásossági adatok.

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén minden korosztálynál eltekint a ceritinib vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől tüdőcarcinómában (kissejtes és nem kissejtes carcinoma) (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

A ceritinib a csúcs plazmaszintjét ($C_{\max}$) a betegeknek történő egyszeri *per os* adást követően körülbelül 4–6 órával éri el. A székletben lévő metabolit százalékarányok alapján az orális abszorpciót $\geq 25\%$ -osra becsülték. A ceritinib abszolút biohasznosulását nem határozták meg.

A ceritinib szisztémás expozíciója étellel történő adásakor megnövekedett. Egészséges vizsgálati alanyoknál a ceritinib AUC_{inf} -értékei sorrendben 39%-kal és 64%-kal voltak magasabbak ($C_{\max}$ megközelítőleg 42%-kal és 58%-kal magasabb) egyszeri 750 mg ceritinib dózis (tabletta) alacsony zsírtartalmú (kb. 330 kilokalóriát és 9 gramm zsírt tartalmazó), illetve magas zsírtartalmú (kb. 1000 kilokalóriát és 58 gramm zsírt tartalmazó) étellel való együttadáskor, az éhomi bevétellel összehasonlítva.

Az A2112 (ASCEND-8) dózisoptimalizációs vizsgálatban, amelyben naponta 450 mg vagy 600 mg ceritinibet adtak étkezés közben (kb. 100–500 kilokalória és 1,5–15 gramm zsír), illetve naponta 750 mg-ot éhgyomorra (a dózis és az étkezési körülmények elsődlegesen engedélyezett voltak), nem észleltek klinikailag jelentős különbséget az étkezés közben bevett, 450 mg-ot kapó vizsgálati kar ($N = 36$) és az éhgyomorra bevett, 750 mg ceritinibet kapó vizsgálati kar ($N = 31$) szisztémás, dinamikus egyensúlyi állapotban kialakult expozíciójában. Csak a dinamikus egyensúlyi állapotban mért AUC (90%-os CI) emelkedett kissé, 4%-kal (-13% , 24%), továbbá a $C_{\max}$ (90%-os CI) 3%-kal (-14% , 22%). Ezzel szemben az étkezés közben bevett 600 mg ceritinib dinamikus egyensúlyi állapotban mért AUC (90%-os CI) és $C_{\max}$ (90%-os CI) értéke sorrendben 24%-kal (3%, 49%), illetve 25%-kal nőtt az éhgyomorra beadott 750 mg-mal összehasonlítva. A ceritinib legnagyobb ajánlott dózisa naponta egyszer 450 mg, étkezés közben bevéve (lásd 4.2 pont).

A ceritinib egyszeri, éhgyomorra történő orális alkalmazását követően a betegeknél a ceritinib plazma-expozíciója, amit a $C_{\max}$ és az AUC_{last} mutat, az 50 mg–750 mg-os dózistartományban a dózissal arányosan nőtt. Az egyszeri dózis mellett nyert adatokkal szemben úgy tűnik, hogy az ismételt naponkénti adagolás után a dózis előtti koncentráció ($C_{\min}$) a dózissal arányosnál nagyobb mértékben növekszik.

Eloszlás

A ceritinib humán plazmafehérjékhez történő *in vitro* kötődése 97%, és 50 ng/ml és 10 000 ng/ml között független a koncentrációtól. A ceritinib a plazmához képest valamelyest nagyobb mértékben oszlik el a vörösvértestekben, így az átlagos *in vitro* vér–plazma-arány 1,35. *In vitro* vizsgálatok arra utalnak, hogy a ceritinib egy P-glikoprotein- (P-gp) szubsztrát, de nem szubsztrátja az emlőrák rezisztencia proteinnek (BCRP) vagy a multirezisztencia protein 2-nek (MRP2). A ceritinib megállapított *in vitro* látszólagos passzív permeabilitása alacsony.

Patkányoknál a ceritinib átjut az intakt vér–agy-gáton, és az agy–vér expozíció (AUC_{inf}) aránya körülbelül 15%. A humán agy–vér expozíció arányra vonatkozóan nincsenek adatok.

Biotranszformáció

Az *in vitro* vizsgálatok igazolták, hogy a CYP3A volt az a legfontosabb enzim, ami részt vett a ceritinib metabolikus clearance-ében.

Egy 750 mg-os radioaktív, éhgyomorra bevett ceritinib-dózis egyszeri, szájon át történő alkalmazását követően a ceritinib volt a fő keringő komponens az emberi plazmában. Összesen 11 keringő metabolitot találtak a plazmában, olyan alacsony szinten, hogy minden egyes metabolit esetén $\leq 2,3\%$ volt a radioaktivitás AUC-hoz való átlagos hozzájárulás. Az egészséges alanyoknál azonosított fő biotranszformációs útvonal a mono-oxigenáció, az O-dealkiláció és az N-formiláció volt. Az elsődleges biotranszformációs produktumok másodlagos biotranszformációs útvonalai közé tartozott a glükuronidáció és a dehidrogenáció. Az O-dealkilált ceritinibhez egy tiol-csoport kötődését is megfigyelték.

Elimináció

Egyetlen *per os*, éhgyomorra bevett ceritinib-dózis után a betegeknél a ceritinib látszólagos terminális felezési idejének geometriai átlaga ($T_{1/2}$) 31 és 41 óra közé esett a 400 mg–750 mg-os dózistartományban. A ceritinib napi *per os* adagolása mellett a dinamikus egyensúlyi állapot megközelítőleg 15 nap alatt kerül elérésre, és ezt követően stabil marad, és 3 hetes naponkénti adagolás után az akkumulációs arány geometriai átlaga 6,2. A ceritinib látszólagos clearance-ének (CL/F) geometriai átlaga a napi 750 mg-os *per os* adagolás után alacsonyabb volt dinamikus egyensúlyi állapotban (33,2 liter/óra), mint egyetlen *per os* 750 mg-os dózis után (88,5 liter/óra), ami arra utal, hogy a ceritinib az idő múlásával nem lineáris farmakokinetikát követ.

A ceritinib és metabolitjai excretiójának elsődleges útvonala a széklet. Egyetlen *per os* dózis átlagosan 68%-a nyerhető vissza változatlan ceritinib formájában a székletből. Az alkalmazott *per os* dózisnak mindössze 1,3%-a nyerhető vissza a vizeletből.

Különleges betegcsoportok

Májkárosodás

A ceritinib egyszeri dózis (éhgyomorra bevett 750 mg) melletti farmakokinetikájának májkárosodásra gyakorolt hatását enyhe (Child-Pugh A stádium; $N = 8$), közepesen súlyos (Child-Pugh B stádium; $N = 7$), illetve súlyos (Child-Pugh C stádium; $N = 7$) májkárosodásban szenvedő betegnél és 8 normális májfunkciójú egészséges önkéntesnél vizsgálták. A ceritinib AUC_{inf} (plazmafehérjéhez nem kötött AUC_{inf}) geometriai átlagértéke enyhe májkárosodásban szenvedőknél 18%-kal (35%), míg közepesen súlyos májkárosodásban szenvedőknél 2%-kal (22%) emelkedett, a normális májfunkciójú vizsgálati alanyokhoz képest.

A ceritinib AUC_{inf} (plazmafehérjéhez nem kötött AUC_{inf}) geometriai átlagértéke 66%-kal (108%) emelkedett súlyos májkárosodásban, szemben a normális májfunkciójú vizsgálati alanyokkal (lásd 4.2 pont). A májkárosodásban szenvedő betegeknél nem végeztek célzott farmakokinetikai vizsgálatot dinamikus egyensúlyi állapotban.

Vesekárosodás

Kifejezetten a vesekárosodásban szenvedő betegekre vonatkozó farmakokinetikai vizsgálatot nem végeztek. A rendelkezésre álló adatok alapján a ceritinib veséken keresztül történő eliminációja elhanyagolható (az egyszeri *per os* dózis 1,3%-a).

Háromszáznegyvenöt, enyhe vesekárosodásban szenvedő beteg (kreatinin-clearance 60–<90 ml/perc), 82, közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő beteg (kreatinin-clearance <60 ml/perc) és 546, egészséges veseműködésű beteg (kreatinin-clearance $\geq$ 90 ml/perc) populációs farmakokinetikai analízise alapján a ceritinib-expozíció az enyhe és közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő és a normális veseműködésű betegekénél hasonló volt, ami arra utal, hogy az enyhe vagy közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegekénél a dózis módosítása nem szükséges. A ceritinibbel végzett klinikai vizsgálatokba súlyos vesekárosodásban szenvedő (kreatinin-clearance <30 ml/perc) betegeket nem vontak be (lásd 4.2 pont).

Az életkor, a nem és a rassz hatásai

A populációs farmakokinetikai analízisek azt mutatták, hogy az életkor, a nem és a rassz nem volt klinikailag jelentős hatással a ceritinib-expozícióra.

A szív elektrofiziológiája

A ceritinib QT-távolságot megnyújtó potenciálját hét, ceritinibbel végzett klinikai vizsgálatban értékelték. Sorozat-EKG-kat készítettek a naponta egyszer, éhgyomorral szedett ceritinibbel kezelt 925 betegnél, hogy értékeljék a ceritinib QT-távolságra gyakorolt hatását egyetlen dózis adása után és dinamikus egyensúlyi állapotban. Az EKG-adatok kategorikus külső analízise 12 betegnél igazolt új, 500 ms-nál nagyobb QTc-t (1,3%). Ötvennyolc olyan beteg volt (6,3%), akiknél a QTc a kiindulási értékhez képest több, mint 60 ms-ot nyúlt. A QTc-adatok átlag dinamikus egyensúlyi (steady state) koncentráció mellett végzett centrális tendencia analízise az A2301 vizsgálatban azt igazolta, hogy a kiindulási időponttól számított QTc-megnyúlásra vonatkozó kétoldalas 90%-os CI felső határa éhgyomorral adott 750 mg ceritinib mellett 15,3 ms volt. Egy farmakokinetikai analízis arra utal, hogy a ceritinib koncentráció-függő QTc-emelkedést idéz elő (lásd 4.4 pont).

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A farmakológiai biztonságossági vizsgálatok azt mutatják, hogy nem valószínű, hogy a ceritinib befolyásolná a légzőrendszer és a központi idegrendszer vitális funkcióit. *In vitro* adatok azt mutatják, hogy a ceritinib hERG káliumcsatornára gyakorolt inhibitoros hatásának IC₅₀-értéke 0,4 mikromol volt. Egy majmokkal végzett *in vivo* telemetriás vizsgálat a ceritinib legmagasabb dózisének adása után 4 állat közül 1-nél mérsékelt QT-megnyúlást mutatott. A ceritinib 4 vagy 13 hetes adagolása után majmokkal végzett EKG-vizsgálatok nem mutatták a QT-távolság megnyúlását vagy kóros EKG-t.

A TK6 sejteken végzett mikronukleusz teszt pozitív volt. A ceritinibbel végzett egyéb *in vitro* és *in vivo* genotoxicitási vizsgálatokban nem észleltek mutagenitásra vagy klasztogenitásra utaló jeleket. Ezért embereknél genotoxicitási kockázat nem várható.

Karcinogenitási vizsgálatokat nem végeztek a ceritinibbel.

A vemhes patkányokkal és nyulakkal végzett reprodukciós toxicitási vizsgálatok (azaz az embrio-foetális fejlődési vizsgálatok) a ceritinib organogenesis alatt történő adagolása után nem jeleztek foetotoxicitást vagy teratogenitást. Ugyanakkor az anyai plazma-expozíció alacsonyabb volt, mint amit az ajánlott humán dózis mellett megfigyeltek. A ceritinib fertilitásra gyakorolt potenciális hatásaival kapcsolatos szabályszerű nem klinikai vizsgálatokat nem végeztek.

A ceritinib alkalmazásával összefüggő legfontosabb, patkányoknál és majmoknál megfigyelt toxicitás az extrahepaticus epeutak gyulladása volt, amit a perifériás vérben a neutrophilszám növekedése kísért. Az extrahepaticus epeutak kevert sejtes/neutrophiliás gyulladása magasabb dózisok mellett ráterjedt a pancreasra és/vagy a duodenumra is. Mindkét fajnál gastrointestinalis toxicitást figyeltek meg, amit a testtömeg-csökkenés, a csökkent táplálékfelvétel, a hányás (majmoknál), a hasmenés és nagy dózisok mellett kórszövettani léziók, köztük erosio, nyálkahártyagyulladás és habos macrophagok megjelenése jellemzett a duodenalis cryptákban és a submucosában. A máj szintén érintett volt mindkét fajnál, amellet az expozíció mellett, ami megközelíti az ajánlott humán dózis melletti klinikai expozíciót, és néhány állatnál a hepaticus transzaminázok szintjének minimális emelkedése és az intrahepaticus epeutak epitheliumának vacuolizációja tartozott bele. Patkányok tüdejében alveolaris habos macrophagokat (igazolt phospholipidosis) észleltek, de majmoknál nem, valamint patkányok és majmok nyirokcsomóiban macrophag aggregátumokat találtak. A célszervekre gyakorolt hatások részleges vagy teljes gyógyulást mutattak.

A pajzsmirigyre gyakorolt hatásokat mind patkányoknál (a pajzsmirigyserkentő hormon és a trijód-thyronin/thyroxin T3/T4 koncentrációk enyhe emelkedése, mikroszkópos összefüggés nélkül), mind majmoknál megfigyeltek (a kolloid mennyiségének csökkenése hímeknél egy 4 hetes vizsgálatban, és egy, nagy dózist kapó majomnál diffúz follicularissejt hyperplasia és emelkedett pajzsmirigyserkentő hormonszint a 13 hetes vizsgálatban). Mivel ezek a nem klinikai hatások enyhék és változóak voltak, és nem voltak konzisztensek, a ceritinib és az állatoknál észlelt pajzsmirigy-eltérések közötti összefüggés nem világos.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tablettamag

Mikrokristályos cellulóz
Alacsony szubsztitúciós fokú hidroxipropilcellulóz
Povidon
Kroszkarmellóz-nátrium
Magnézium-sztearát
Vízmentes kolloid szilícium-dioxid

Filmbevonat

Hipromellóz
Titán-dioxid (E171)
Makrogol
Talkum
Indigókármin alumínium lakk (E132)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

21 filmtablettát tartalmazó PVC/PCTFE (polivinil-klorid/poliklorotrifluoroetilén) – Alumínium buborékcsoomagolás.

84 filmtablettát (dobozonként 4 buborékcsoomagolás) tartalmazó csomagolás.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMAI

EU/1/15/999/004

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2015. május 06.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2022. február 16.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS
GYÁRTÓK**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS
HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS
KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER
BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓK

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártók neve és címe

150 mg kemény kapszula

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

Sandoz S.R.L.
Str. Livezeni nr. 7A
540472, Targu Mures
Románia

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Németország

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nürnberg
Németország

150 mg filmtabletta

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovškova ulica 57
1000 Ljubljana
Szlovénia

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Németország

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nürnberg
Németország

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegtájékoztatójának tartalmaznia kell.

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c.cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően köteles benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**A 40 VAGY 90 KEMÉNY KAPSZULÁT TARTALMAZÓ EGYSÉGCSOMAGOLÁS DOBOZA****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Zykadia 150 mg kemény kapszula
ceritinib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

150 mg ceritinibet tartalmaz kemény kapszulánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

Kemény kapszula

40 kemény kapszula

90 kemény kapszula

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/15/999/002	40 kemény kapszula (PVC/PCFTE/Al)
EU/1/15/999/003	90 kemény kapszula (PVC/PCFTE/Al)
EU/1/15/999/005	90 kemény kapszula (PVC/PE/PVDC/Al)

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Zykadia 150 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

**A 150 (3 × 50 DB-OS KISZERELÉS) KEMÉNY KAPSZULÁT TARTALMAZÓ
CSOMAGOLÁS KÜLSŐ DOBOZA (BLUEBOX-SZAL EGYÜTT)**

1. A GYÓGYSZER NEVE

Zykadia 150 mg kemény kapszula
ceritinib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

150 mg ceritinibet tartalmaz kemény kapszulánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

Kemény kapszula

150 (3 × 50 db-os kiszerelés) kemény kapszula.

**5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS
MÓDJA(I)**

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra

**6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT
GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/15/999/001
EU/1/15/999/006

150 (3 × 50 db) kemény kapszula (PVC/PCTFE/Al)
150 (3 × 50 db) kemény kapszula (PVC/PE/PVDC/Al)

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Zykadia 150 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**A CSOMAGOLÁS 50 KEMÉNY KAPSZULÁT TARTALMAZÓ KÖZTES DOBOZA
(BLUEBOX NÉLKÜL)****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Zykadia 150 mg kemény kapszula
ceritinib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

150 mg ceritinibet tartalmaz kemény kapszulánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

Kemény kapszula

50 kemény kapszula. Külön nem árusítható.

**5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS
MÓDJA(I)**

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra

**6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT
GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/15/999/001
EU/1/15/999/006

150 (3 × 50 db) kemény kapszula (PVC/PCTFE/Al)
150 (3 × 50 db) kemény kapszula (PVC/PE/PVDC/Al)

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Zykadia 150 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Zykadia 150 mg kemény kapszula
ceritinib

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Novartis Europharm Limited

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**DOBOZ****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Zykadia 150 mg filmtabletta
ceritinib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

150 mg ceritinibet tartalmaz tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

Filmtabletta

84 filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/15/999/004

84 filmtabletta

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Zykadia 150 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Zykadia 150 mg tabletta
ceritinib

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Novartis Europharm Limited

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

Zykadia 150 mg kemény kapszula ceritinib

Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Zykadia és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Zykadia szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Zykadia-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Zykadia-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Zykadia és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Milyen típusú gyógyszer a Zykadia?

A Zykadia olyan daganatellenes gyógyszer, amely ceritinib nevű hatóanyagot tartalmaz. A tüdőrák nem kissejtes tüdőráknak nevezett formája előrehaladott stádiumaiban szenvedő felnőttek kezelésére alkalmazzák. A Zykadia-t csak olyan betegeknek adják, akiknek a betegségét egy ALK-nak (anaplasztikus limfómakináz) nevezett gén hibája okozza.

Hogyan hat a Zykadia?

A hibás ALK génnel rendelkező betegeknél egy kóros fehérje termelődik, ami serkenti a daganatos sejtek növekedését. A Zykadia gátolja ennek a kóros fehérjének a hatását, és így lelassítja a nem kissejtes tüdőrák növekedését és terjedését.

Ha bármilyen további kérdése van a Zykadia működésével vagy azzal kapcsolatban, hogy miért ezt a gyógyszert írták fel Önnek, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

2. Tudnivalók a Zykadia szedése előtt

Ne szedje a Zykadia-t

- ha allergiás a ceritinibre vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Zykadia szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével:

- ha májbetegségben szenved.
- ha tüdőbetegsége vagy légzési zavara van.
- ha szívbetegsége van, beleértve a csökkent szívverésszámot is, vagy ha az elektrokardiogram (EKG) eredménye azt mutatta, hogy Önnél kóros a szív elektromos tevékenysége, amely „megnyúlt QT-távolságként” ismert.
- ha cukorbetegsége van (magas a cukorszint a vérében).

- ha hasnyálmirigy-betegségben szenved.
- ha Ön jelenleg szteroidokat szed.

Azonnal szójon kezelőorvosának vagy gyógyszerészének, ha Önnél a Zykadia-kezelés alatt az alábbi panaszok vagy tünetek bármelyike jelentkeznek:

- fáradtság, viszkető bőr, a bőr vagy a szemek fehérjéjének besárgulása, hányinger (émelygés) vagy hányás, csökkent étvágy, fájdalom a has jobb oldalán, sötét vagy barna vizelet, a szokottnál könnyebben kialakuló vérzések vagy véraláfutások. Ezek a májbetegség okozta panaszok vagy tünetek lehetnek.
- köpetürítéssel járó vagy a nélküli, újonnan kialakuló vagy súlyosbodó köhögés, láz, mellkasi fájdalom, légzési zavar vagy légszomj. Ezek tüdőbetegség okozta tünetek lehetnek.
- mellkasi fájdalom vagy kellemetlen érzés, a szívverésében bekövetkező változások (gyors vagy lassú), szédülés, ájulás, szédülés, az ajkak kékes elszíneződése, légszomj, az alsó végtagok vagy a bőr duzzanata. Ezek szívbetegség okozta panaszok vagy tünetek lehetnek.
- súlyos hasmenés, hányinger, hányás. Ezek emésztőrendszeri problémák.
- fokozott szomjúság vagy gyakoribb vizeletürítés. Ezek a magas vércukorszint tünetei lehetnek.

Lehet, hogy kezelőorvosának módosítania kell az Ön kezelését, illetve átmenetileg vagy véglegesen le kell állítania a Zykadia-kezelést.

Vérvizsgálatok a Zykadia-kezelés alatt

A kezelés előtt, a kezelés első három hónapjának minden második hetében, majd havonta kezelőorvosának vérvizsgálatokat kell végeztetnie. Ezeknek a vizsgálatoknak a célja, hogy ellenőrizze a májműködését. Kezelőorvosának vérvizsgálatokat is kell végeztetnie a Zykadia-kezelés elkezdése előtt és rendszeresen a kezelés alatt, hogy ellenőrizze a hasnyálmirigyének működését és az Ön vércukorszintjét.

Gyermekek és serdülők

A Zykadia gyermekeknél és 18 évesnél fiatalabb serdülőknél történő alkalmazása nem javasolt.

Egyéb gyógyszerek és a Zykadia

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről, beleértve a vény nélkül kapható készítményeket is, mint például a vitaminok vagy a gyógynövénykészítmények, mert ezek kölcsönhatásba léphetnek a Zykadia-val. Különösen fontos, hogy megemlítsa az alábbi gyógyszerek bármelyikét:

Gyógyszerek, amelyek növelhetik a Zykadia mellékhatásainak kockázatát:

- az AIDS/HIV kezelésére alkalmazott gyógyszerek (pl. ritonavir, szakvinavir).
- a fertőzések kezelésére alkalmazott gyógyszerek. Ezek közé tartoznak a gombás fertőzések kezelésére szolgáló gyógyszerek (gombaellenes szerek, mint például a ketokonazol, itraconazol, vorikonazol, pozakonazol) és bizonyos típusú baktériumok okozta fertőzések kezelésére szolgáló gyógyszerek (antibiotikumok, mint például a telitromicin).

Az alábbi gyógyszerek csökkenthetik a Zykadia hatásosságát:

- közönséges orbáncfű, egy gyógynövénykészítmény, amit a depresszió kezelésére alkalmaznak.
- a görcsrohamok megszüntetésére alkalmazott gyógyszerek (epilepsziaellenes szerek, mint például a fenitoin, karbamazepin vagy fenobarbitál).
- a tuberkulózis (tbc) kezelésére alkalmazott gyógyszerek (pl. rifampicin, rifabutin).

A Zykadia növelheti az alábbi gyógyszerekkel járó mellékhatásokat:

- a szívritmuszavar vagy egyéb szívbetegségek kezelésére alkalmazott gyógyszerek (pl. amiodaron, dizopiramid, prokainamid, kinidin, szotalol, dofetilid, ibutilid és digoxin).
- a gyomorproblémák kezelésére alkalmazott gyógyszerek (pl. ciszaprid).
- mentális betegségek kezelésére alkalmazott gyógyszerek (pl. haloperidol, droperidol, pimozid).
- a depresszió kezelésére alkalmazott gyógyszerek (pl. nefazodon).
- midazolám, a heveny görcsrohamok kezelésére, vagy műtét illetve orvosi beavatkozások előtt vagy alatt nyugtatóként alkalmazott gyógyszer.

- warfarin és dabigatrán, a vérrögképződés megelőzésére alkalmazott gyógyszerek.
- diklofenák, az ízületi fájdalom és gyulladás kezelésére alkalmazott gyógyszer.
- alfentanil és fentanil, az erős fájdalom kezelésére alkalmazott gyógyszerek.
- ciklosporin, szirolimusz és takrolimus, szervátültetésben a szervkilökődés megelőzésére alkalmazott gyógyszerek.
- dihidroergotamin és ergotamin, a migrén kezelésére alkalmazott gyógyszerek.
- domperidon, a hányinger és hányás kezelésére alkalmazott gyógyszer.
- moxifloxacin és klaritromicin, a baktériumok okozta fertőzések kezelésére alkalmazott gyógyszerek.
- metadon, a fájdalomcsökkentésre és az ópiátfüggőség kezelésére alkalmazott gyógyszer.
- klorokvin és halofantrin, a malária kezelésére alkalmazott gyógyszerek.
- topotekán, bizonyos típusú rákos daganatok kezelésére alkalmazott gyógyszer.
- kolhicin, a köszvény kezelésére alkalmazott gyógyszer.
- pravasztatin és rozuvasztatin, a koleszterinszint csökkentésére alkalmazott gyógyszerek.
- szulfaszalazin, a gyulladásos bélbetegség vagy a reumás ízületi gyulladás kezelésére alkalmazott gyógyszer.

Amennyiben nem biztos benne, hogy az Ön gyógyszerei a fent felsorolt gyógyszerek között vannak-e, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Ezeket a gyógyszereket óvatosan kell alkalmazni, és előfordulhat, hogy a Zykadia-kezelés alatt kerülnie kell ezeket. Ha ezek bármelyikét szedi, lehet, hogy kezelőorvosának egy másik gyógyszert kell felírnia Önnek.

Azt is el kell mondania kezelőorvosának, ha már Zykadia-t szed, és egy olyan új gyógyszert írnak fel Önnek, amit még nem szedett a Zykadia-val együtt.

Szájon át szedhető fogamzásgátlók

Ha Zykadia-t szed a szájon át szedhető fogamzásgátlók alkalmazása alatt, a szájon át szedhető fogamzásgátlók hatástalanná válhatnak.

A Zykadia egyidejű bevétele étellel és itallal

A kezelés alatt nem szabad grépfrútot ennie és grépfrútlevet innia. Ártalmas szintre emelheti a vérben a Zykadia mennyiségét.

Terhesség és szoptatás

Igen hatékony fogamzásgátló módszert kell alkalmaznia a Zykadia-kezelés alatt és a kezelés leállítása után még 3 hónapig. Beszéljen kezelőorvosával azokról a fogamzásgátló módszerekről, amelyek megfelelőek lehetnek az Ön számára.

A Zykadia nem javasolt a terhesség ideje alatt, csak akkor, ha a lehetséges előnyei felülmúlják a gyermekekre gyakorolt lehetséges kockázatokat. Ha Ön terhes, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával. Kezelőorvosa megbeszéli Önnel a Zykadia terhesség alatti szedésének lehetséges kockázatait.

A Zykadia nem alkalmazható szoptatás alatt. Ön és kezelőorvosa közösen el fogja dönteni, hogy szoptatni fog-e vagy a Zykadia-t fogja-e szedni. Mindkettőt nem teheti!

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Zykadia szedése közben különösen óvatosnak kell lennie, ha gépjárművet vezet és ha gépeket kezel, mert látászavarokat és fáradtságot észlelhet.

A Zykadia nátriumot tartalmaz

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz kapszulánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan kell szedni a Zykadia-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát.

Mennyit kell szednie?

A készítmény ajánlott adagja naponta egyszer 450 mg (három kapszula), étkezés közben bevéve. Szükség esetén kezelőorvosa módosíthatja ezt az ajánlást. Kezelőorvosa pontosan meg fogja mondani Önnek, hogy hány kapszulát kell szednie. Ne változtasson az adagoláson anélkül, hogy nem beszélt kezelőorvosával.

- A Zykadia-t naponta egyszer, minden nap megközelítőleg ugyanabban az időpontban, étkezés közben (pl. könnyű falatokkal vagy bőséges étkezéssel) vegye be. Ha a Zykadia szedésekor nem képes enni, beszéljen kezelőorvosával.
- A kapszulákat egészben, vízzel kell lenyelni. Ne rágja össze, és ne törje össze azokat.
- Ha a Zykadia kapszulák beszedése után hány, a következő tervezett adagjáig ne vegyen be több kapszulát.

Mennyi ideig kell szedni a Zykadia-t?

- Addig folytassa a Zykadia szedését, amíg kezelőorvosa mondja Önnek.
- Ez egy hosszan tartó kezelés, ami valószínűleg hónapokig tart. Kezelőorvosa ellenőrizni fogja az Ön állapotát, hogy lássa, a kezelés eléri a kívánt hatását.

Ha kérdése van azzal kapcsolatban, hogy mennyi ideig szedje a Zykadia-t, beszéljen kezelőorvosával vagy a gyógyszerészével.

Ha az előírtnál több Zykadia-t vett be

Ha véletlenül túl sok kapszulát vesz be, vagy véletlenül valaki más veszi be az Ön gyógyszerét, azonnal forduljon tanácsért egy orvoshoz vagy kórházhoz! Gyógyszeres kezelésre lehet szükség.

Ha elfelejtette bevenni a Zykadia-t

Az, hogy mit kell tennie, ha elfelejt bevenni egy adagot, az attól függ, hogy mennyi idő van még hátra a következő adagig.

- Ha az Ön következő adagja 12 óra múlva vagy még később esedékes, vegye be a kihagyott kapszulákat, amint eszébe jut. Ezután a következő kapszulákat a szokott időben vegye be.
- Ha az Ön következő adagja 12 órán belül esedékes, ne vegye be a kihagyott kapszulákat. Ezután a következő kapszulákat a szokott időben vegye be.

Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására.

Ha idő előtt abbahagyja a Zykadia szedését

Ne hagyja abba úgy ennek a gyógyszernek a szedését, hogy nem beszélt előbb kezelőorvosával.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát!

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

HAGYJA ABBA a Zykadia szedését, és azonnal kérjen orvosi segítséget, ha az alábbiak bármelyikét észleli, amelyek egy allergiás reakció jelei lehetnek:

- nehézlégzés vagy nehezített nyelés,
- az arc, az ajkak, a nyelv vagy a garat feldagadása,
- erős bőrvizketés, vörös bőrkiütésekkel vagy kiemelkedő dudorokkal.

Egyes mellékhatások súlyosak lehetnek

Ha Ön a következő mellékhatások bármelyikét észleli, azonnal szóljon kezelőorvosának vagy gyógyszerészének:

- mellkasi fájdalom vagy kellemetlen érzés, a szívverésében bekövetkező változások (gyors vagy lassú), szédülés, ájulás, szédülés, az ajkak kékes elszíneződése, légszomj, az alsó végtagok vagy a bőr duzzanata (szívbetegségek okozta lehetséges panaszok vagy tünetek).
- köpetürítéssel járó vagy anélküli, újonnan kialakuló vagy súlyosbodó köhögés, láz, mellkasi fájdalom, légzési zavar vagy légszomj (tüdőbetegségek lehetséges tünetei).
- fáradtság, viszkető bőr, a bőr vagy a szemek fehérjéjének besárgulása, hányinger (émelygés) vagy hányás, csökkent étvágy, fájdalom a has jobb oldalán, sötét vagy barna vizelet, a szokottnál könnyebben kialakuló vérzések vagy véraláfutások (májbetegségek okozta lehetséges panaszok vagy tünetek).
- súlyos hasmenés, hányinger vagy hányás.
- túlzott szomjúság, gyakoribb vizeletürítés (magas vércukorszint tünetei).
- erős felhasi fájdalom (hasnyálmirigy-gyulladás, más néven pankreatitisz tünete).

További, lehetséges mellékhatások

A további mellékhatások az alábbiakban kerülnek felsorolásra. Ha ezeknek a mellékhatásoknak bármelyike súlyossá válik, kérjük, szóljon kezelőorvosának vagy gyógyszerészének.

Nagyon gyakori (10 beteg közül több mint 1 beteget érinthet):

- fáradtság (kimerültség és gyengeségérzés)
- a májműködést ellenőrző vérvizsgálatok kóros eredményei (az alanin-aminotranszferáznak és/vagy az aszpartát-aminotranszferáznak és/vagy gamma-glutamiltanszferáznak és/vagy vér alkalikus foszfatáznak nevezett enzim magas szintje, magas bilirubinszint)
- hasi fájdalom
- csökkent étvágy
- testtömeg-csökkenés
- székrekedés
- bőrkiütés
- a veseműködést ellenőrző vérvizsgálatok kóros eredményei (magas kreatininszint)
- gyomorégés (a tápcsatorna betegségének lehetséges tünete)
- a vörösvértestek számának csökkenése, vérszegénység néven is ismert

Gyakori (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

- látászavarok
- a vér alacsony foszfátszintje (ez vérvizsgálatokkal mutatható ki)
- a vérben lévő, lipáznak és/vagy amiláznak nevezett enzimek magas szintje (ez vérvizsgálatokkal mutatható ki)
- jelentősen csökkent vizeletmennyiség (vesebetegség lehetséges tünete)

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Zykadia-t tárolni?

- A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!
- A dobozon és buboréksomagoláson feltüntetett lejárati idő (Felhasználható: és EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

- Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.
- Ne alkalmazza ezt gyógyszert, ha a csomagolás bármilyen sérülését észleli vagy az a megbontás bármilyen jelét mutatja.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Zykadia?

- A Zykadia hatóanyaga a ceritinib. 150 mg ceritinib kemény kapszulánként.
- Egyéb összetevők:
 - Kapszula tartalom: vízmentes kolloid szilícium-dioxid, alacsony szubsztitúciós fokú hidroxipropilcellulóz, A-típusú karboximetil-keményítő-nátrium (lásd: „A Zykadia nátriumot tartalmaz” a 2. pontban), magnézium-sztearát, mikrokristályos cellulóz.
 - Kapszula héj: zselatin, indigotin (E132) és titán-dioxid (E171).
 - Jelölőfesték: Sellak (fehérített és viaszmentesített) máz 45%, fekete vas-oxid (E172), propilén-glikol és ammónium-hidroxid 28%.

Milyen a Zykadia külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Zykadia kemény kapszulának fehér, nem átlátszó teste és kék, nem átlátszó kupakja van, hozzávetőlegesen 23,3 mm hosszúságú, a kupakon „LDK 150MG” és a testen „NVR” felirattal. Fehér vagy majdnem fehér port tartalmaznak.

A kapszulák buborékcsoomagolásban kerülnek forgalomba, és 40, 90 vagy 150 (3 × 50 db-os kiszerelés) kapszulát tartalmazó csomagolásban kaphatók. Az Ön országában nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

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

Sandoz S.R.L.
Str. Livezeni nr. 7A
540472, Targu Mures
Románia

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Németország

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nürnberg
Németország

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

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

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

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

France

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

Novartis Hungária Kft.
Tel.: +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.
Tel.: +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

Κύπρος

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Egyéb információforrások

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

Zykadia 150 mg filmtabletta ceritinib

Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Zykadia és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Zykadia szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Zykadia-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Zykadia-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Zykadia és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Milyen típusú gyógyszer a Zykadia?

A Zykadia olyan daganatellenes gyógyszer, amely ceritinib nevű hatóanyagot tartalmaz. A tüdőrák nem kissejtes tüdőráknak nevezett formája előrehaladott stádiumaiban szenvedő felnőttek kezelésére alkalmazzák. A Zykadia-t csak olyan betegeknek adják, akiknek a betegségét egy ALK-nak (anaplasztikus limfómakináz) nevezett gén hibája okozza.

Hogyan hat a Zykadia?

A hibás ALK génnel rendelkező betegeknél egy kóros fehérje termelődik, ami serkenti a daganatos sejtek növekedését. A Zykadia gátolja ennek a kóros fehérjének a hatását, és így lelassítja a nem kissejtes tüdőrák növekedését és terjedését.

Ha bármilyen további kérdése van a Zykadia működésével vagy azzal kapcsolatban, hogy miért ezt a gyógyszert írták fel Önnek, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

2. Tudnivalók a Zykadia szedése előtt

Ne szedje a Zykadia-t

- ha allergiás a ceritinibre vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Zykadia szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével:

- ha májbetegségben szenved.
- ha tüdőbetegsége vagy légzési zavara van.
- ha szívbetegsége van, beleértve a csökkent szívverésszámot is, vagy ha az elektrokardiogram (EKG) eredménye azt mutatta, hogy Önél kóros a szív elektromos tevékenysége, amely „megnyúlt QT-távolságként” ismert.
- ha cukorbetegsége van (magas a cukorszint a vérében).

- ha hasnyálmirigy-betegségben szenved.
- ha Ön jelenleg szteroidokat szed.

Azonnal szójon kezelőorvosának vagy gyógyszerészének, ha Önnél a Zykadia-kezelés alatt az alábbi panaszok vagy tünetek bármelyike jelentkeznek:

- fáradtság, viszkető bőr, a bőr vagy a szemek fehérjéjének besárgulása, hányinger (émelygés) vagy hányás, csökkent étvágy, fájdalom a has jobb oldalán, sötét vagy barna vizelet, a szokottnál könnyebben kialakuló vérzések vagy véraláfutások. Ezek a májbetegség okozta panaszok vagy tünetek lehetnek.
- köpetürítéssel járó vagy a nélküli, újonnan kialakuló vagy súlyosbodó köhögés, láz, mellkasi fájdalom, légzési zavar vagy légszomj. Ezek tüdőbetegség okozta tünetek lehetnek.
- mellkasi fájdalom vagy kellemetlen érzés, a szívverésében bekövetkező változások (gyors vagy lassú), szédülés, ájulás, szédülés, az ajkak kékes elszíneződése, légszomj, az alsó végtagok vagy a bőr duzzanata. Ezek szívbetegség okozta panaszok vagy tünetek lehetnek.
- súlyos hasmenés, hányinger, hányás. Ezek emésztőrendszeri problémák.
- fokozott szomjúság vagy gyakoribb vizeletürítés. Ezek a magas vércukorszint tünetei lehetnek.

Lehet, hogy kezelőorvosának módosítania kell az Ön kezelését, illetve átmenetileg vagy véglegesen le kell állítania a Zykadia-kezelést.

Vérvizsgálatok a Zykadia-kezelés alatt

A kezelés előtt, a kezelés első három hónapjának minden második hetében, majd havonta kezelőorvosának vérvizsgálatokat kell végeztetnie. Ezeknek a vizsgálatoknak a célja, hogy ellenőrizze a májműködését. Kezelőorvosának vérvizsgálatokat is kell végeztetnie a Zykadia-kezelés elkezdése előtt és rendszeresen a kezelés alatt, hogy ellenőrizze a hasnyálmirigyének működését és az Ön vércukorszintjét.

Gyermekek és serdülők

A Zykadia gyermekeknél és 18 évesnél fiatalabb serdülőknél történő alkalmazása nem javasolt.

Egyéb gyógyszerek és a Zykadia

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről, beleértve a vény nélkül kapható készítményeket is, mint például a vitaminok vagy a gyógynövénykészítmények, mert ezek kölcsönhatásba léphetnek a Zykadia-val. Különösen fontos, hogy megemlítsa az alábbi gyógyszerek bármelyikét:

Gyógyszerek, amelyek növelhetik a Zykadia mellékhatásainak kockázatát:

- az AIDS/HIV kezelésére alkalmazott gyógyszerek (pl. ritonavir, szakvinavir).
- a fertőzések kezelésére alkalmazott gyógyszerek. Ezek közé tartoznak a gombás fertőzések kezelésére szolgáló gyógyszerek (gombaellenes szerek, mint például a ketokonazol, itraconazol, vorikonazol, pozakonazol) és bizonyos típusú baktériumok okozta fertőzések kezelésére szolgáló gyógyszerek (antibiotikumok, mint például a telitromicin).

Az alábbi gyógyszerek csökkenthetik a Zykadia hatásosságát:

- közönséges orbáncfű, egy gyógynövénykészítmény, amit a depresszió kezelésére alkalmaznak.
- a görcsrohamok megszüntetésére alkalmazott gyógyszerek (epilepsziaellenes szerek, mint például a fenitoin, karbamazepin vagy fenobarbitál).
- a tuberkulózis (tbc) kezelésére alkalmazott gyógyszerek (pl. rifampicin, rifabutin).

A Zykadia növelheti az alábbi gyógyszerekkel járó mellékhatásokat:

- a szívritmuszavar vagy egyéb szívbetegségek kezelésére alkalmazott gyógyszerek (pl. amiodaron, dizopiramid, prokainamid, kinidin, szotalol, dofetilid, ibutilid és digoxin).
- a gyomorproblémák kezelésére alkalmazott gyógyszerek (pl. ciszaprid).
- mentális betegségek kezelésére alkalmazott gyógyszerek (pl. haloperidol, droperidol, pimozid).
- a depresszió kezelésére alkalmazott gyógyszerek (pl. nefazodon).
- midazolám, a heveny görcsrohamok kezelésére, vagy műtét illetve orvosi beavatkozások előtt vagy alatt nyugtatóként alkalmazott gyógyszer.

- warfarin és dabigatrán, a vérrögképződés megelőzésére alkalmazott gyógyszerek.
- diklofenák, az ízületi fájdalom és gyulladás kezelésére alkalmazott gyógyszer.
- alfentanil és fentanil, az erős fájdalom kezelésére alkalmazott gyógyszerek.
- ciklosporin, szirolimusz és takrolimus, szervátültetésben a szervkilökődés megelőzésére alkalmazott gyógyszerek.
- dihidroergotamin és ergotamin, a migrén kezelésére alkalmazott gyógyszerek.
- domperidon, a hányinger és hányás kezelésére alkalmazott gyógyszer.
- moxifloxacin és klaritromicin, a baktériumok okozta fertőzések kezelésére alkalmazott gyógyszerek.
- metadon, a fájdalomcsökkentésre és az ópiátfüggőség kezelésére alkalmazott gyógyszer.
- klorokvin és halofantrin, a malária kezelésére alkalmazott gyógyszerek.
- topotekán, bizonyos típusú rákos daganatok kezelésére alkalmazott gyógyszer.
- kolhicin, a köszvény kezelésére alkalmazott gyógyszer.
- pravasztatin és rozuvasztatin, a koleszterinszint csökkentésére alkalmazott gyógyszerek.
- szulfaszalazin, a gyulladásos bélbetegség vagy a reumás ízületi gyulladás kezelésére alkalmazott gyógyszer.

Amennyiben nem biztos benne, hogy az Ön gyógyszerei a fent felsorolt gyógyszerek között vannak-e, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Ezeket a gyógyszereket óvatosan kell alkalmazni, és előfordulhat, hogy a Zykadia-kezelés alatt kerülnie kell ezeknek. Ha ezek bármelyikét szedi, lehet, hogy kezelőorvosának egy másik gyógyszert kell felírnia Önnek.

Azt is el kell mondania kezelőorvosának, ha már Zykadia-t szed, és egy olyan új gyógyszert írnak fel Önnek, amit még nem szedett a Zykadia-val együtt.

Szájon át szedhető fogamzásgátlók

Ha Zykadia-t szed a szájon át szedhető fogamzásgátlók alkalmazása alatt, a szájon át szedhető fogamzásgátlók hatástalanná válhatnak.

A Zykadia egyidejű bevétele étellel és itallal

A kezelés alatt nem szabad grépfrútot ennie és grépfrútlevet innia. Ártalmas szintre emelheti a vérben a Zykadia mennyiségét.

Terhesség és szoptatás

Igen hatékony fogamzásgátló módszert kell alkalmaznia a Zykadia-kezelés alatt és a kezelés leállítása után még 3 hónapig. Beszéljen kezelőorvosával azokról a fogamzásgátló módszerekről, amelyek megfelelőek lehetnek az Ön számára.

A Zykadia nem javasolt a terhesség ideje alatt, csak akkor, ha a lehetséges előnyei felülmúlják a gyermekekre gyakorolt lehetséges kockázatokat. Ha Ön terhes, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával. Kezelőorvosa megbeszéli Önnel a Zykadia terhesség alatti szedésének lehetséges kockázatait.

A Zykadia nem alkalmazható szoptatás alatt. Ön és kezelőorvosa közösen el fogja dönteni, hogy szoptatni fog-e vagy a Zykadia-t fogja-e szedni. Mindkettőt nem teheti!

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Zykadia szedése közben különösen óvatosnak kell lennie, ha gépjárművet vezet és ha gépeket kezel, mert látászavarokat és fáradtságot észlelhet.

A Zykadia nátriumot tartalmaz

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan kell szedni a Zykadia-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát.

Mennyit kell szednie?

A készítmény ajánlott adagja naponta egyszer 450 mg (három tablettát), étkezés közben bevéve. Szükség esetén kezelőorvosa módosíthatja ezt az ajánlást. Kezelőorvosa pontosan meg fogja mondani Önnek, hogy hány tablettát kell szednie. Ne változtasson az adagoláson anélkül, hogy nem beszélt kezelőorvosával.

- A Zykadia-t naponta egyszer, minden nap megközelítőleg ugyanabban az időpontban, étkezés közben (pl. könnyű falatokkal vagy bőséges étkezéssel) vegye be. Ha a Zykadia szedésekor nem képes enni, beszéljen kezelőorvosával.
- A tablettákat egészben, vízzel kell lenyelni. Ne rágja össze, és ne törje össze azokat.
- Ha a Zykadia tabletták beszedése után hány, a következő tervezett adagjáig ne vegyen be több tablettát.

Mennyi ideig kell szedni a Zykadia-t?

- Addig folytassa a Zykadia szedését, amíg kezelőorvosa mondja Önnek.
- Ez egy hosszan tartó kezelés, ami valószínűleg hónapokig tart. Kezelőorvosa ellenőrizni fogja az Ön állapotát, hogy lássa, a kezelés eléri a kívánt hatását.

Ha kérdése van azzal kapcsolatban, hogy mennyi ideig szedje a Zykadia-t, beszéljen kezelőorvosával vagy a gyógyszerészével.

Ha az előírtnál több Zykadia-t vett be

Ha véletlenül túl sok tablettát vesz be, vagy véletlenül valaki más veszi be az Ön gyógyszerét, azonnal forduljon tanácsért egy orvoshoz vagy kórházhoz! Gyógyszeres kezelésre lehet szükség.

Ha elfelejtette bevenni a Zykadia-t

Az, hogy mit kell tennie, ha elfelejt bevenni egy adagot, az attól függ, hogy mennyi idő van még hátra a következő adagig.

- Ha az Ön következő adagja 12 óra múlva vagy még később esedékes, vegye be a kihagyott tablettákat, amint eszébe jut. Ezután a következő tablettákat a szokott időben vegye be.
- Ha az Ön következő adagja 12 órán belül esedékes, ne vegye be a kihagyott tablettákat. Ezután a következő tablettákat a szokott időben vegye be.

Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására.

Ha idő előtt abbahagyja a Zykadia szedését

Ne hagyja abba úgy ennek a gyógyszernek a szedését, hogy nem beszélt előbb kezelőorvosával.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát!

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

HAGYJA ABBA a Zykadia szedését, és azonnal kérjen orvosi segítséget, ha az alábbiak bármelyikét észleli, amelyek egy allergiás reakció jelei lehetnek:

- nehézlégzés vagy nehezített nyelés,
- az arc, az ajkak, a nyelv vagy a garat feldagadása,
- erős bőrvizketés, vörös bőrkütyésekkel vagy kiemelkedő dudorokkal.

Egyes mellékhatások súlyosak lehetnek

Ha Ön a következő mellékhatások bármelyikét észleli, azonnal szóljon kezelőorvosának vagy gyógyszerészének:

- mellkasi fájdalom vagy kellemetlen érzés, a szívverésében bekövetkező változások (gyors vagy lassú), szédülés, ájulás, szédülés, az ajkak kékes elszíneződése, légszomj, az alsó végtagok vagy a bőr duzzanata (szívbetegségek okozta lehetséges panaszok vagy tünetek).
- köpetürítéssel járó vagy anélküli, újonnan kialakuló vagy súlyosbodó köhögés, láz, mellkasi fájdalom, légzési zavar vagy légszomj (tüdőbetegségek lehetséges tünetei).
- fáradtság, viszkető bőr, a bőr vagy a szemek fehérjéjének besárgulása, hányinger (émelygés) vagy hányás, csökkent étvágy, fájdalom a has jobb oldalán, sötét vagy barna vizelet, a szokottnál könnyebben kialakuló vérzések vagy véraláfutások (májbetegségek okozta lehetséges panaszok vagy tünetek).
- súlyos hasmenés, hányinger vagy hányás.
- túlzott szomjúság, gyakoribb vizeletürítés (magas vércukorszint tünetei).
- erős felhasi fájdalom (hasnyálmirigy-gyulladás, más néven pankreatitisz tünete).

További, lehetséges mellékhatások

A további mellékhatások az alábbiakban kerülnek felsorolásra. Ha ezeknek a mellékhatásoknak bármelyike súlyossá válik, kérjük, szóljon kezelőorvosának vagy gyógyszerészének.

Nagyon gyakori (10 beteg közül több mint 1 beteget érinthet):

- fáradtság (kimerültség és gyengeségérzés)
- a májműködést ellenőrző vérvizsgálatok kóros eredményei (az alanin-aminotranszferáznak és/vagy az aszpartát-aminotranszferáznak és/vagy gamma-glutamiltanszferáznak és/vagy vér alkalikus foszfatáznak nevezett enzim magas szintje, magas bilirubinszint)
- hasi fájdalom
- csökkent étvágy
- testtömeg-csökkenés
- székrekedés
- bőrkiütés
- a veseműködést ellenőrző vérvizsgálatok kóros eredményei (magas kreatininszint)
- gyomorégés (a tápcsatorna betegségének lehetséges tünete)
- a vörösvértestek számának csökkenése, vérszegénység néven is ismert

Gyakori (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

- látászavarok
- a vér alacsony foszfátszintje (ez vérvizsgálatokkal mutatható ki)
- a vérben lévő, lipáznak és/vagy amiláznak nevezett enzimek magas szintje (ez vérvizsgálatokkal mutatható ki)
- jelentősen csökkent vizeletmennyiség (vesebetegség lehetséges tünete)

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Zykadia-t tárolni?

- A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!
- A dobozon és buboréksomagoláson feltüntetett lejárati idő (Felhasználható: és EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

- Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.
- Ne alkalmazza ezt a gyógyszert, ha a csomagolás bármilyen sérülését észleli vagy az a megbontás bármilyen jelét mutatja.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Zykadia?

- A Zykadia hatóanyaga a ceritinib. 150 mg ceritinib filmtablettánként.
- Egyéb összetevők:
 - Tablettamag: mikrokristályos cellulóz, alacsony szubsztitúciós fokú hidroxipropilcellulóz, povidon, kroszkarmellóz-nátrium (lásd: „A Zykadia nátriumot tartalmaz” a 2. pontban), magnézium-sztearát, vízmentes kolloid szilícium-dioxid.
 - Filmbevonat: hipromellóz; titán-dioxid (E171); makrogol; talkum; indigókármin alumínium lakk (E132).

Milyen a Zykadia külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Zykadia filmtabletta (tabletta) világoskék, kerek (hozzávetőleges átmérő: 9,1 mm), mindkét oldalán domború, metszett élű filmtabletta, felezővonal nélkül, az egyik oldalán „NVR”, a másik oldalán „ZY1” jelöléssel ellátva.

A tabletták buboréksomagolásban kerülnek forgalomba, és 84 tablettát (4 darab, egyenként 21 tablettát tartalmazó buboréksomagolás) tartalmazó csomagolásban kaphatók.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovškova ulica 57
1000 Ljubljana
Szlovénia

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Németország

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nürnberg
Németország

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

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

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

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

France

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

Novartis Hungária Kft.
Tel.: +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.
Tel.: +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

Κύπρος

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Egyéb információforrások

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.