ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Zykadia 150 mg capsule rigide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni capsula rigida contiene 150 mg di ceritinib.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsula rigida.

Capsula con il corpo bianco opaco e cappuccio blu opaco, dimensione 00 (lunghezza approssimativa: 23,3 mm), con impresso "LDK 150MG" sul cappuccio e "NVR" sul corpo, contenente una polvere da bianca a quasi bianca.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Zykadia è indicato in monoterapia per il trattamento in prima linea di pazienti adulti con carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) positivo per la chinasi del linfoma anaplastico (ALK).

Zykadia è indicato in monoterapia per il trattamento di pazienti adulti con carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) positivo per la chinasi del linfoma anaplastico (ALK) in stadio avanzato, precedentemente trattati con crizotinib.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con ceritinib deve essere iniziato e supervisionato da un medico esperto nell'uso di medicinali antitumorali.

Test per l'ALK

È necessario un test dell'ALK accurato e validato al fine di selezionare i pazienti con NSCLC ALK positivo (vedere paragrafo 5.1).

Lo stato di NSCLC ALK positivo deve essere accertato prima di iniziare la terapia con ceritinib. La valutazione del NSCLC ALK positivo deve essere eseguita presso laboratori con dimostrata esperienza nell'uso della specifica tecnologia utilizzata.

Posologia

La dose raccomandata di ceritinib è di 450 mg assunta per via orale una volta al giorno con cibo alla stessa ora ogni giorno.

La dose massima raccomandata con cibo è di 450 mg assunta per via orale una volta al giorno. Il trattamento può continuare fino a quando si osserva un beneficio clinico.

Se il paziente dimentica di assumere una dose, deve recuperarla a meno che la successiva non sia prevista entro le 12 ore.

Se si verifica vomito durante il corso del trattamento, il paziente non deve assumere una dose aggiuntiva, ma deve continuare con la dose successiva programmata.

Ceritinib deve essere interrotto nei pazienti che non tollerano la dose di 150 mg al giorno assunta con cibo.

Aggiustamento della dose a causa di reazioni avverse
In base alla sicurezza e alla tollerabilità individuali, può essere necessaria una temporanea interruzione e/o la riduzione della dose di ceritinib. Se necessario a causa di una reazione avversa al farmaco (ADR) non elencata nella Tabella 1, la dose deve essere ridotta con decrementi di 150 mg al giorno. Devono essere considerate una precoce identificazione e la gestione di ADRs con misure standard di supporto.

Nei pazienti trattati con ceritinib 450 mg con cibo, il 24,1% dei pazienti ha avuto un evento avverso che ha richiesto almeno una riduzione della dose e il 55,6% dei pazienti ha avuto un evento avverso che ha richiesto almeno una sospensione temporanea della dose. Il tempo mediano alla prima riduzione della dose a causa di una qualsiasi ragione è stato di 9,7 settimane.

La Tabella 1 riassume le raccomandazioni per l'interruzione, la riduzione o la sospensione della dose di ceritinib nella gestione di selezionate ADRs.

Tabella 1 Aggiustamento della dose di ceritinib e raccomandazioni per la gestione di ADRs

Criteri	**Dosaggio di ceritinib**
Nausea severa o intollerabile vomito o diarrea severi, nonostante una terapia antiemetica o antidiarroica ottimale	Sospendere ceritinib fino al miglioramento, quindi riprendere ceritinib riducendo la dose di 150 mg.
Aumento di alanina aminotransferasi (ALT) o di aspartato aminotransferasi (AST) >5 volte il limite superiore della norma (ULN) con concomitante bilirubina totale ≤2 volte il ULN	Sospendere ceritinib fino al raggiungimento del valore basale dei livelli di ALT/AST o a ≤3 volte il ULN, quindi riprendere riducendo la dose di 150 mg
Aumento di ALT o di AST >3 volte il ULN con aumento concomitante della bilirubina totale >2 volte il ULN (in assenza di colestasi o emolisi)	Interrompere definitivamente ceritinib.
Malattia polmonare interstiziale (ILD)/polmonite di qualsiasi grado correlata al trattamento	Interrompere definitivamente ceritinib.
QT corretto per la frequenza cardiaca (QTc) >500 msec in almeno 2 distinti elettrocardiogrammi (ECGs)	Sospendere ceritinib fino al raggiungimento del valore basale o un QTc ≤480 msec, controllare e, se necessario, correggere gli elettroliti, quindi riprendere riducendo la dose di 150 mg.
QTc >500 msec o variazioni >60 msec rispetto al basale e torsione di punta o tachicardia ventricolare polimorfa o segni/sintomi di aritmia grave	Interrompere definitivamente ceritinib.

Bradicardia[a] (sintomatica, che può essere severa e clinicamente significativa, che richiede un intervento medico)	Interrompere ceritinib fino al raggiungimento di bradicardia asintomatica (grado ≤1) o di una frequenza cardiaca di almeno 60 pulsazioni al minuto (bpm). Valutare l'uso concomitante di medicinali noti per causare bradicardia nonchè di medicinali anti-ipertensivi. Se viene identificato e sospeso un medicinale concomitante che possa aver contribuito, o se la sua dose viene aggiustata, riprendere ceritinib alla ultima dose somministrata dopo recupero ad una condizione di bradicardia asintomatica o di frequenza cardiaca di almeno 60 bpm. Se non viene identificato alcun medicinale concomitante che possa aver contribuito, o se i medicinali concomitanti che possono aver contribuito non vengono sospesi o modificati nella dose, riprendere ceritinib riducendo la dose di 150 mg dopo recupero ad una condizione di bradicardia asintomatica o di una frequenza cardiaca di almeno 60 bpm.
Bradicardia[a] (con conseguenze pericolose per la vita, in cui è indicato intervento urgente)	Interrompere definitivamente ceritinib se non viene identificato alcun medicinale concomitante che possa aver contribuito. Se viene identificato e sospeso un medicinale concomitante che possa avere contribuito, o se la sua dose viene aggiustata, riprendere ceritinib riducendo la dose di 150 mg dopo recupero ad una condizione di bradicardia asintomatica o di una frequenza cardiaca di almeno 60 bpm, con monitoraggi frequenti[b].
Iperglicemia persistente superiore a 250 mg/dl nonostante una terapia anti iperglicemica ottimale	Sospendere ceritinib fino a quando l'iperglicemia risulti adeguatamente controllata, quindi riprendere ceritinib riducendo la dose di 150 mg. Se non viene raggiunto un adeguato controllo del glucosio con una gestione medica ottimale, interrompere definitivamente ceritinib.
Aumento dei livelli di lipasi o amilasi di grado ≥3	Sospendere ceritinib fino a quando i livelli di lipasi o amilasi ritornino di grado ≤1, quindi riprendere riducendo la dose di 150 mg.
[a] Frequenza cardiaca inferiore a 60 pulsazioni al minuto (bpm) [b] Interrompere definitivamente in caso di recidiva.	

Potenti inibitori del CYP3A
L'uso concomitante di potenti inibitori del CYP3A deve essere evitato (vedere paragrafo 4.5). Se non può essere evitato l'uso concomitante di un potente inibitore del CYP3A, la dose di ceritinib deve essere ridotta approssimativamente di un terzo (dose non verificata clinicamente), arrotondando alla dose più vicina al multiplo della formulazione da 150 mg. I pazienti devono essere monitorati attentamente per la sicurezza.

Se è necessario un trattamento concomitante a lungo termine con un potente inibitore del CYP3A e il paziente tollera bene la dose ridotta, per evitare un potenziale sottodosaggio, la dose può essere aumentata di nuovo con un attento monitoraggio della sicurezza.

Dopo l'interruzione di un potente inibitore del CYP3A, riprendere alla dose assunta prima di iniziare il trattamento con il potente inibitore del CYP3A.

Substrati del CYP3A
Quando ceritinib è somministrato in concomitanza con altri medicinali, deve essere consultato il riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) per l'altro prodotto per le raccomandazioni riguardanti la co-somministrazione con inibitori del CYP3A4.

La co-somministrazione di ceritinib con substrati principalmente metabolizzati da CYP3A o substrati del CYP3A noti per avere indici terapeutici ristretti (es. alfuzosina, amiodarone, cisapride, ciclosporina, diidroergotamina, ergotamina, fentanil, pimozide, quetiapina, chinidina, lovastatina, simvastatina, sildenafil, midazolam, triazolam, tacrolimus, alfentanil e sirolimus) deve essere evitata e, se possibile, devono essere utilizzati medicinali alternativi meno sensibili all'inibizione del CYP3A4. Se inevitabile, deve essere presa in considerazione una riduzione della dose per i medicinali co-somministrati che sono substrati del CYP3A con indici terapeutici ristretti.

Popolazioni speciali

Compromissione renale
Non è stato effettuato uno studio dedicato di farmacocinetica in pazienti con compromissione renale. Tuttavia, sulla base dei dati disponibili, l'eliminazione di ceritinib per via renale è trascurabile. Pertanto non è necessario un aggiustamento della dose in pazienti con compromissione renale da lieve a moderata. Deve essere usata cautela in pazienti con compromissione renale severa in quanto non ci sono esperienze con ceritinib in questa popolazione (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione epatica
Sulla base dei dati disponibili, ceritinib è eliminato principalmente attraverso il fegato. Deve essere usata particolare cautela quando si trattano pazienti con compromissione epatica severa e la dose deve essere ridotta di circa un terzo, arrotondata al multiplo più vicino al dosaggio di 150 mg (vedere paragrafi 4.4 e 5.2). Non è necessario un aggiustamento della dose in pazienti con compromissione epatica lieve o moderata.

Pazienti anziani (≥65 anni di età)
Dati limitati sulla sicurezza e sull'efficacia di ceritinib in pazienti di 65 anni e più anziani non suggeriscono che sia necessario un aggiustamento della dose in questi pazienti (vedere paragrafo 5.2). Non sono disponibili dati in pazienti di età superiore a 85 anni.

Popolazione pediatrica
La sicurezza e l'efficacia di ceritinib nei bambini e negli adolescenti di età fino a 18 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Ceritinib è per uso orale. Le capsule devono essere assunte per via orale una volta al giorno con cibo, ogni giorno alla stessa ora. È importante che ceritinib sia assunto con il cibo per raggiungere l'esposizione appropriata. Per cibo si può intendere un pasto leggero o completo (vedere paragrafo 5.2). Le capsule devono essere deglutite intere con acqua e non devono essere masticate o frantumate.

Per i pazienti che sviluppano una condizione medica concomitante e non sono in grado di assumere ceritinib con il cibo, fare riferimento al paragrafo 4.5.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Epatotossicità

Si sono verificati casi di epatotossicità nell'1,1% dei pazienti trattati con ceritinib negli studi clinici. Sono stati osservati aumenti di ALT di grado 3 o 4 nel 25% dei pazienti. La maggior parte dei casi sono stati gestiti con la sospensione temporanea e/o la riduzione della dose. Alcuni eventi hanno richiesto l'interruzione definitiva del trattamento.

I pazienti devono essere monitorati con test di laboratorio della funzionalità epatica (compresi ALT, AST e bilirubina totale) prima dell'inizio del trattamento, ogni 2 settimane durante i primi tre mesi di trattamento e in seguito mensilmente. Nei pazienti che sviluppano un aumento delle transaminasi deve essere effettuato un monitoraggio più frequente delle transaminasi epatiche e della bilirubina totale secondo le indicazioni cliniche (vedere paragrafi 4.2 e 4.8). Particolare cautela deve essere usata quando si trattano pazienti con compromissione epatica severa e la dose deve essere aggiustata (vedere paragrafo 4.2). Un'esperienza limitata in questi pazienti ha mostrato un peggioramento della condizione sottostante (encefalopatia epatica) in 2 su 10 pazienti esposti a dosi singole di 750 mg di ceritinib in condizioni di digiuno (vedere paragrafi 4.2, 4.8 e 5.2). Altri fattori oltre al trattamento dello studio potrebbero avere avuto un impatto sugli eventi osservati di encefalopatia epatica, tuttavia, la relazione tra il trattamento dello studio e gli eventi non può essere completamente esclusa. Non è necessario un aggiustamento della dose in pazienti con compromissione epatica lieve o moderata (vedere paragrafo 4.2).

Malattia polmonare interstiziale/Polmonite

Casi di ILD/polmonite severe, pericolosi per la vita o fatali sono stati osservati in pazienti trattati con ceritinib negli studi clinici . La maggior parte di questi casi severi/pericolosi per la vita sono migliorati o si sono risolti con l'interruzione del trattamento.

I pazienti devono essere monitorati per i sintomi polmonari indicativi di ILD/polmonite. Altre cause potenziali di ILD/polmonite devono essere escluse, e ceritinib deve essere interrotto definitivamente in pazienti con diagnosi di ILD/polmonite di qualsiasi grado correlata al trattamento (vedere paragrafi 4.2 e 4.8).

Prolungamento dell'intervallo QT

Nei pazienti trattati con ceritinib negli studi clinici è stato osservato un prolungamento QTc (vedere paragrafi 4.8 e 5.2), che può portare ad un aumentato rischio di tachiaritmie ventricolari (es. torsade de pointes) o morte improvvisa.

Deve essere evitato l'uso di ceritinib in pazienti con sindrome congenita del QT lungo. I benefici e i potenziali rischi di ceritinib devono essere considerati prima di iniziare la terapia in pazienti che hanno preesistente bradicardia (frequenza cardiaca inferiore a 60 battiti al minuto [bpm]), in pazienti che hanno una storia o una predisposizione per il prolungamento del QTc, in pazienti che stanno assumendo anti-aritmici o altri medicinali noti per prolungare l'intervallo QT e in pazienti con rilevante patologia cardiaca preesistente e/o disturbi elettrolitici. In questi pazienti è raccomandato il monitoraggio periodico con ECGs ed il monitoraggio periodico degli elettroliti (es. potassio) nei pazienti. In caso di vomito, diarrea, disidratazione o funzionalità renale compromessa, è necessario correggere gli elettroliti come clinicamente indicato. Ceritinib deve essere interrotto definitivamente nei pazienti che sviluppano un QTc >500 msec o variazioni dal valore basale >60 msec e torsade de pointes o tachicardia ventricolare polimorfa o segni/sintomi di aritmia grave. Ceritinib deve essere sospeso nei pazienti che sviluppano un QTc >500 msec in almeno due distinti ECGs fino al recupero del valore basale o di un QTc ≤480 msec, quindi il trattamento deve essere ripreso riducendo di 150 mg la dose (vedere paragrafi 4.2, 4.8 e 5.2).

Bradicardia

Sono stati osservati casi asintomatici di bradicardia (frequenza cardiaca inferiore a 60 bpm) in 21 pazienti su 925 (2,3%) trattati con ceritinib negli studi clinici.

L'uso di ceritinib in combinazione ad altri agenti noti per causare bradicardia (es. betabloccanti, calcio antagonisti non-diidropiridinici, clonidina e digossina) deve essere per quanto possibile evitato. Frequenza cardiaca e pressione del sangue devono essere monitorate regolarmente. In caso di bradicardia sintomatica non pericolosa per la vita, ceritinib deve essere sospeso fino al recupero di bradicardia asintomatica o di frequenza cardiaca di almeno 60 bpm, l'uso concomitante di medicinali deve essere valutato e se necessario, la dose di ceritinib aggiustata. In caso di bradicardia pericolosa per la vita ceritinib deve essere interrotto definitivamente se non sono identificati medicinali concomitanti che possano aver contribuito; tuttavia se associato ad un medicinale concomitante noto per causare bradicardia o ipotensione, ceritinib deve essere sospeso fino al recupero ad una condizione di bradicardia asintomatica o di una frequenza cardiaca di almeno 60 bpm. Se la dose del medicinale concomitante può essere aggiustata o il trattamento con lo stesso interrotto, ceritinib deve essere ripreso riducendo la dose di 150 mg fino al recupero di una condizione di bradicardia asintomatica o di una frequenza di almeno 60 bpm, con un frequente monitoraggio (vedere paragrafi 4.2 e 4.8).

Reazioni avverse gastrointestinali

In uno studio di ottimizzazione della dose, diarrea, nausea o vomito si sono verificati nel 76,9% di 108 pazienti trattati con ceritinib alla dose raccomandata di 450 mg assunta con il cibo, principalmente con eventi di grado 1 (52,8%) e di grado 2 (22,2%). Due pazienti (1,9%) hanno manifestato un evento di grado 3 ciascuno (diarrea e vomito rispettivamente). Nove pazienti (8,3%) hanno richiesto la sospensione temporanea del farmaco in studio a causa di diarrea, nausea o vomito. Un paziente (0,9%) ha richiesto un aggiustamento della dose a causa di vomito. Nello stesso studio, l'incidenza e la severità delle reazioni avverse al farmaco gastrointestinali erano più elevate nei pazienti trattati con ceritinib 750 mg a digiuno (diarrea 80,0%, nausea 60,0%, vomito 65,5%; 17,3% ha riportato un evento di grado 3) rispetto a 450 mg con cibo (diarrea 59,3%, nausea 42,6%, vomito 38,0%;1,9% ha riportato un evento di grado 3).

Nei bracci di trattamento a 450 mg con cibo e 750 mg a digiuno di questo studio di ottimizzazione della dose, nessun paziente ha richiesto l'interruzione definitiva di ceritinib a causa di diarrea, nausea o vomito (vedere paragrafo 4.8).

I pazienti devono essere monitorati e gestiti utilizzando cure standard inclusi antidiarroici, antiemetici o infusione di liquidi, secondo indicazione clinica. Se necessario deve essere interrotto il trattamento o ridotta la dose (vedere paragrafi 4.2 e 4.8). Se si manifesta vomito durante il trattamento, i pazienti non devono assumere una dose addizionale, ma devono continuare con la successiva dose programmata.

Iperglicemia

In meno del 10% dei pazienti trattati con ceritinib negli studi clinici sono stati riportati casi di iperglicemia (di tutti i gradi); nel 5,4% dei pazienti l'iperglicemia è stata riportata di grado 3-4. Il rischio di iperglicemia era più alto nei pazienti con diabete mellito e/o uso concomitante di steroidi.

I valori di glicemia a digiuno devono essere monitorati nei pazienti prima dell'inizio del trattamento con ceritinib ed in seguito periodicamente secondo indicazione clinica. La terapia con medicinali anti-iperglicemici deve essere iniziata o ottimizzata come indicato (vedere paragrafi 4.2 e 4.8).

Aumenti della lipasi e/o amilasi

Nei pazienti trattati con ceritinib negli studi clinici sono stati osservati aumenti della lipasi e/o amilasi. I pazienti devono essere monitorati per l'aumento di lipasi e amilasi prima di iniziare il trattamento con ceritinib e in seguito periodicamente secondo indicazione clinica (vedere paragrafi 4.2 e 4.8). Sono stati riportati casi di pancreatite in pazienti trattati con ceritinib (vedere paragrafo 4.8).

Contenuto di sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per capsula, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Agenti che potrebbero aumentare le concentrazioni plasmatiche di ceritinib

Potenti inibitori del CYP3A
In soggetti sani, la co-somministrazione di una singola dose da 450 mg di ceritinib a digiuno con ketoconazolo (200 mg due volte al giorno per 14 giorni), un potente inibitore del CYP3A/P-gp, ha determinato un aumento del ceritinib rispettivamente di 2,9 volte e 1,2 volte nell'AUC_{inf} e della C_{max}, rispetto a quando il ceritinib è somministrato da solo. L'AUC di ceritinib allo steady-state a dosi ridotte dopo la co-somministrazione con 200 mg di ketoconazolo due volte al giorno per 14 giorni è stato ipotizzato da simulazioni essere simile allo steady-state di ceritinib somministrato da solo. L'uso concomitante di potenti inibitori del CYP3A deve essere evitato durante il trattamento con ceritinib. Se non è possibile evitare l'uso concomitante di potenti inibitori del CYP3A (inclusi ma non solo, ritonavir, saquinavir, telitromicina, ketoconazolo, itraconazolo, voriconazolo, posaconazolo e nefazodone), la dose di ceritinib deve essere ridotta approssimativamente di un terzo arrotondando al più vicino multiplo della dose di 150 mg. Dopo l'interruzione della somministrazione di un potente inibitore del CYP3A, ceritinib deve essere ripreso alla dose assunta prima di iniziare il trattamento con il potente inibitore del CYP3A.

Inibitori del P-gp
Sulla base dei dati *in vitro*, ceritinib è un substrato del trasportatore di efflusso glicoproteina-P (P-gp). Se ceritinib è somministrato con medicinali che inibiscono la P-gp, è probabile un aumento della concentrazione di ceritinib. Deve essere usata cautela con l'uso concomitante di inibitori di P-gp e le ADRs devono essere attentamente monitorate.

Agenti che potrebbero diminuire la concentrazione di ceritinib nel plasma

Potenti induttori del CY3A e P-gp
In soggetti sani, la co-somministrazione di una singola dose di 750 mg di ceritinib a digiuno con rifampicina (600 mg al giorno per 14 giorni), un potente induttore del CYP3A/P-gp, ha determinato una riduzione rispettivamente del 70% e del 44% nell'AUC_{inf} e della C_{max}, rispetto a quando il ceritinib è stato somministrato da solo. La co-somministrazione di ceritinib con potenti induttori del CYP3A/P-gp riduce le concentrazioni plasmatiche di ceritinib. L'uso concomitante di potenti induttori del CYP3A deve essere evitato; questi includono, ma non solo, carbamazepina, fenobarbital, fenitoina, rifabutina, rifampicina ed iperico (Erba di San Giovanni; *Hypericum perforatum*). Deve essere usata cautela con l'uso concomitante di induttori di P-gp.

Agenti che influiscono sul pH gastrico
Ceritinib dimostra una solubilità pH-dipendente e diventa scarsamente solubile all'aumentare del pH *in vitro*. Agenti che riducono l'acidità (ad esempio, inibitori della pompa protonica, antagonisti del recettore H_2, antiacidi) possono alterare la solubilità di ceritinib e ridurne la biodisponibilità. La co-somministrazione di una singola dose di 750 mg a digiuno di ceritinib con un inibitore della pompa protonica (esomeprazolo) 40 mg al giorno per 6 giorni in volontari sani a digiuno ha comportato una diminuzione dell'AUC di ceritinib del 76% e della C_{max} del 79%. Lo studio sull'interazione farmaco-farmaco è stato progettato per osservare l'impatto dell'inibitore della pompa protonica nello scenario peggiore, ma nell'uso clinico l'impatto dell'inibitore della pompa protonica sull'esposizione al ceritinib risulta essere meno pronunciato. Non è stato condotto uno studio specifico per valutare l'effetto degli agenti che riducono l'acidità gastrica sulla biodisponibilità di ceritinib allo *steady state*. Si consiglia cautela rispetto all'uso concomitante di inibitori della pompa protonica, dal momento che l'esposizione di ceritinib può essere ridotta. Non ci sono dati riguardanti l'uso concomitante di H_2-bloccanti o antiacidi. Tuttavia, il rischio di una riduzione clinicamente rilevante della biodisponibilità di ceritinib è probabilmente inferiore in caso di uso concomitante di H_2-bloccanti somministrati 10 ore prima o 2 ore dopo la dose di ceritinib, e di antiacidi somministrati 2 ore prima o 2 ore dopo la dose di ceritinib.

Agenti le cui concentrazioni plasmatiche potrebbero essere alterate da ceritinib

Substrati del CY3A e CYP2C9
Sulla base dei dati *in vitro*, ceritinib inibisce competitivamente il metabolismo di un substrato del CYP3A, il midazolam, e un substrato del CYP2C9, il diclofenac. È stata anche osservata un'inibizione tempo-dipendente del CYP3A.

Ceritinib è stato classificato *in vivo* come potente inibitore del CYP3A4 e ha il potenziale per interagire con i medicinali che sono metabolizzati dal CYP3A, il che può portare ad un aumento delle concentrazioni sieriche dell'altro prodotto. La co-somministrazione di una dose singola di midazolam (un substrato sensibile al CYP3A) dopo 3 settimane di dosaggio di ceritinib in pazienti (750 mg al giorno a digiuno) ha aumentato l'AUC_{inf} di midazolam (IC al 90%) di 5,4 volte (4,6, 6,3) rispetto al solo midazolam. Deve essere evitata la co-somministrazione di ceritinib con substrati principalmente metabolizzati da CYP3A o substrati del CYP3A noti per avere un ristretto indice terapeutico (es. alfuzosina, amiodarone, cisapride, ciclosporina, diidroergotamina, ergotamina, fentanil, pimozide, quetiapina, quinidina, lovastatina, simvastatina, sildenafil, midazolam, triazolam, tacrolimus, alfentanil e sirolimus) e, se possibile, devono essere usati medicinali alternativi meno sensibili all'inibizione del CYP3A4. Se inevitabile, deve essere presa in considerazione una riduzione della dose per i medicinali co-somministrati che sono substrati del CYP3A con indici terapeutici ristretti.

Ceritinib è stato classificato *in vivo* come debole inibitore del CYP2C9. La co-somministrazione di una singola dose di warfarin (un substrato del CYP2C9) dopo 3 settimane di dosaggio di ceritinib in pazienti (750 mg al giorno a digiuno) ha aumentato l'AUC_{inf} di S-warfarin (IC al 90%) del 54% (36%, 75%) rispetto a warfarin da solo. Deve essere evitata la co-somministrazione di ceritinib con substrati principalmente metabolizzati da CYP2C9 o substrati del CYP2C9 noti per avere un ristretto indice terapeutico (es. fenitoina e warfarin). Se inevitabile, deve essere presa in considerazione una riduzione della dose per i medicinali co-somministrati che sono substrati del CYP2C9 con indici terapeutici ristretti. Se la co-somministrazione con warfarin è inevitabile può essere preso in considerazione un aumento della frequenza del monitoraggio del rapporto internazionale normalizzato (INR).

Substrati del CYP2A6 e CYP2E1
Sulla base dei dati *in vitro* ceritinib, a concentrazioni clinicamente rilevanti, inibisce anche il CYP2A6 ed il CYP2E1. Pertanto, ceritinib può aumentare le concentrazioni plasmatiche di medicinali co-somministrati che sono prevalentemente metabolizzati da questi enzimi. Si deve usare cautela con l'uso concomitante di substrati del CYP2A6 e del CYP2E1 e le ADRs devono essere attentamente monitorate.

Un rischio per l'induzione di altri enzimi regolati da PXR a parte CYP3A4 non può essere completamente escluso. L'efficacia della somministrazione concomitante di contraccettivi orali può essere ridotta.

Agenti che sono substrati di trasportatori

Sulla base dei dati *in vitro*, ceritinib a concentrazioni clinicamente rilevanti, non inibisce il trasportatore di efflusso apicale MRP2, i trasportatori di captazione epatica OATP1B1 o OATP1B3, i trasportatori di anioni renali organici del riassorbimento OAT1 e OAT3, o i trasportatori di cationi renali del riassorbimento OCT1 o OCT2. Pertanto, interazioni cliniche tra medicinali come conseguenza di una inibizione di substrati per questi trasportatori mediata da ceritinib sono improbabili. Sulla base dei dati *in vitro*, si prevede che ceritinib inibisca P-gp e BCRP intestinali a concentrazioni clinicamente rilevanti. Pertanto, ceritinib può aumentare le concentrazioni plasmatiche di medicinali co-somministrati trasportati da queste proteine. Deve essere usata cautela con l'uso concomitante di substrati del BCRP (ad esempio rosuvastatina, topotecan, sulfasalazina) e di substrati del P-gp (digossina, dabigatran, colchicina, pravastatina) e monitorare attentamente le reazioni avverse (ADR).

Interazioni farmacodinamiche

Negli studi clinici stato osservato un prolungamento dell'intervallo QT con ceritinib. Pertanto, ceritinib deve essere usato con cautela in pazienti che hanno o possono manifestare un prolungamento dell'intervallo QT, inclusi quei pazienti che assumono medicinali anti-aritmici come quelli di classe I (ad esempio quinidina, procainamide, disopiramide) o di classe III (ad esempio amiodarone, sotalolo, dofetilide, ibutilide) o altri medicinali che possono portare ad un prolungamento dell'intervallo QT come domperidone, droperidolo, clorochina, alofantrina, claritromicina, aloperidolo, metadone, cisapride e moxifloxacina. Nel caso di combinazioni di tali medicinali è indicato il monitoraggio dell'intervallo QT (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Interazioni cibo/bevande

Ceritinib deve essere assunto con cibo. La biodisponibilità di ceritinib aumenta in presenza di cibo.

Per i pazienti che sviluppano una condizione medica concomitante e non sono in grado di assumere ceritinib con il cibo, ceritinib può essere assunto a stomaco vuoto come regime di trattamento continuato alternativo, in cui non deve essere assunto alcun cibo per almeno due ore prima e un'ora dopo la somministrazione della dose. I pazienti non devono alternare tra il dosaggio a digiuno e con cibo. La dose deve essere regolata correttamente, cioè per i pazienti trattati con 450 mg o 300 mg con cibo, la dose deve essere aumentata rispettivamente a 750 mg o 450 mg a stomaco vuoto, (vedere paragrafo 5.2) e per i pazienti trattati con 150 mg con cibo il trattamento deve essere sospeso. Per il successivo aggiustamento della dose e le raccomandazioni sulla gestione delle ADR, si prega di seguire la tabella 1 (vedere paragrafo 4.2). La dose massima consentita a digiuno è di 750 mg (vedere paragrafo 5.2).

I pazienti devono essere istruiti ad evitare il pompelmo ed il succo di pompelmo in quanto possono inibire il CYP3A nella parete intestinale e possono aumentare la biodisponibilità di ceritinib.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile/Contraccezione

Le donne in età fertile devono essere avvisate di utilizzare un metodo contraccettivo molto efficace durante l'assunzione di ceritinib e fino a 3 mesi dopo l'interruzione del trattamento (vedere paragrafo 4.5).

Gravidanza

I dati relativi all'uso di ceritinib in donne in gravidanza non ci sono o sono in numero limitato.

Gli studi sugli animali non sono sufficienti a dimostrare una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

Ceritinib non deve essere usato durante la gravidanza a meno che le condizioni cliniche della donna rendano necessario il trattamento con ceritinib.

Allattamento

Non è noto se ceritinib/metaboliti siano escreti nel latte materno. Non può essere escluso un rischio per il neonato/lattante.

Si deve decidere se interrompere l'allattamento con latte materno o interrompere la terapia/astenersi dalla terapia con ceritinib tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna (vedere paragrafo 5.3).

Fertilità

Non è noto se ceritinib possa causare infertilità nei pazienti di sesso maschile e femminile (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Zykadia altera moderatamente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Durante il trattamento deve essere usata cautela quando si guidano veicoli o si usano macchinari poiché Zykadia può causare stanchezza o disturbi della visione.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse al medicinale (ADRs) descritte di seguito riflettono l'esposizione a ceritinib 750 mg una volta al giorno a digiuno di 925 pazienti con NSCLC ALK positivo in stadio avanzato raccolti da sette studi clinici compresi due studi di fase 3 (studi A2301 e A2303) randomizzati, con controllo attivo.

La durata mediana dell'esposizione a ceritinib 750 mg a digiuno è stata di 44,9 settimane (range: da 0,1 a 200,1 settimane).

Le ADRs con un'incidenza ≥10% in pazienti trattati con ceritinib 750 mg a digiuno sono state diarrea, nausea, vomito, stanchezza, alterazione dei test epatici di laboratorio, dolore addominale, diminuzione dell'appetito, diminuzione di peso, stipsi, aumento della creatinina nel sangue, eruzione cutanea, anemia e patologia dell'esofago.

Le ADRs di grado 3-4 con un'incidenza ≥5% in pazienti trattati con ceritinib 750 mg a digiuno sono state alterazione dei test epatici di laboratorio, stanchezza, vomito, ipercalcemia, nausea e diarrea.

Nello studio di ottimizzazione della dose A2112 (ASCEND-8) in pazienti affetti da NSCLC ALK positivo in stadio avanzato sia precedentemente trattati sia non trattati, il profilo di sicurezza complessivo di ceritinib alla dose raccomandata di 450 mg con cibo (N=108) era coerente con ceritinib 750 mg a digiuno (N=110), fatta eccezione per una riduzione delle reazioni avverse al farmaco gastrointestinali, mentre si è ottenuta un'esposizione comparabile allo steady-state (vedere paragrafo 5.1 e sottoparagrafo “Reazioni avverse gastrointestinali” sotto).

Tabella delle ADRs

La Tabella 2 mostra la categoria di frequenza delle ADRs riportate per ceritinib in pazienti trattati alla dose di 750 mg a digiuno (N=925) in sette studi clinici. La frequenza delle ADR gastrointestinali selezionate (diarrea, nausea e vomito) si basa su pazienti trattati con una dose di 450 mg una volta al giorno con il cibo (N=108).

Le ADRs sono elencate secondo la classificazione per sistemi e organi MedDRA. All’interno di ciascuna classe di frequenza, le ADRs sono classificate per frequenza, quelle più frequenti per prime. In aggiunta, la corrispondente categoria di frequenza sono definite utilizzando la seguente convenzione (CIOMS III) è prevista anche per ciascuna ADR: molto comune (≥1/10); comune (≥1/100, <1/10); non comune (≥1/1.000, <1/100); raro (≥1/10.000, <1/1.000); molto raro (<1/10.000); e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascun raggruppamento di frequenza, le ADRs sono presentate in ordine decrescente di gravità.

Tabella 2 ADRs in pazienti trattati con ceritinib

Classificazione per organi e sistemi	Ceritinib N=925 %	Categoria di frequenza
Patologie del sistema emolinfopoietico		
Anemia	15,2	Molto comune
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		
Diminuzione dell’appetito	39,5	Molto comune
Iperglicemia	9,4	Comune
Ipofosfatemia	5,3	Comune
Patologie dell’occhio		
Disturbi della visione[a]	7,0	Comune
Patologie cardiache		
Pericardite[b]	5,8	Comune
Bradicardia[c]	2,3	Comune
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		
Polmonite[d]	2,1	Comune
Patologie gastrointestinali		
Diarrea[e]	59,3	Molto comune
Nausea[e]	42,6	Molto comune
Vomito[e]	38,0	Molto comune
Dolore addominale[f]	46,1	Molto comune
Stipsi	24,0	Molto comune
Patologia dell’esofago[g]	14,1	Molto comune
Pancreatite	0,5	Non comune
Patologie epatobiliari		
Alterazione dei test epatici di laboratorio[h]	2,2	Comune
Epatotossicità[i]	1,1	Comune
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		
Eruzione cutanea[j]	19,6	Molto comune

Patologie renali e urinarie		
Insufficienza renale[k]	1,8	Comune
Compromissione renale[l]	1,0	Comune
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		
Stanchezza[m]	48,4	Molto comune
Esami diagnostici		
Alterazione dei test epatici di laboratorio[n]	60,5	Molto comune
Diminuzione del peso	27,6	Molto comune
Aumento della creatininemia	22,1	Molto comune
Prolungamento dell'intervallo QT	9,7	Comune
Aumento della lipasi	4,8	Comune
Aumento della amilasi	7,0	Comune

Inclusi casi riportati e raggruppati sotto i seguenti termini:

[a] Disturbi della visione (compromissione della visione, visione offuscata, fotopsia, corpi mobili vitreali, riduzione dell'acuità visiva, disturbi dell'accomodazione, presbiopia)

[b] Pericardite (versamento pericardico, pericardite)

[c] Bradicardia (bradicardia, bradicardia sinusale)

[d] Polmonite (malattia polmonare interstiziale, polmonite)

[e] La frequenza di queste ADR gastrointestinali selezionate (diarrea, nausea e vomito) si basa su pazienti trattati con una dose raccomandata di ceritinib di 450 mg con il cibo (N=108) nello studio A2112 (ASCEND-8) (vedere sottoparagrafo "Reazioni avverse gastrointestinali" sotto)

[f] Dolore addominale (dolore addominale, dolore addominale superiore, disagio addominale, disagio epigastrico)

[g] Patologia dell'esofago (dispepsia, malattia da reflusso gastro-esofageo, disfagia)

[h] Alterazioni dei test epatici di laboratorio (funzione epatica anormale, iperbilirubinemia)

[i] Epatotossicità (danno epatico farmaco indotto, epatite colestatica, danno epatocellulare, epatotossicità)

[j] Eruzione cutanea (eruzione cutanea, dermatite acneiforme, esantema maculo-papulare)

[k] Insufficienza renale (danno renale acuto, insufficienza renale)

[l] Compromissione renale (azotemia, compromissione renale)

[m] Stanchezza (stanchezza, astenia)

[n] Alterazioni dei test epatici di laboratorio (aumento dell'alanina aminotransferasi, aumento aspartato aminotransferasi, aumento della gamma-glutamiltransferasi, aumento della bilirubinemia, aumento delle transaminasi, aumento degli enzimi epatici, test della funzione epatica anormali, aumento dei valori dei test della funzione epatica, aumento della fosfatasi alcalina ematica)

Anziani (≥65 anni)

In sette studi clinici, 168 pazienti su 925 (18,2%) trattati con ceritinib avevano 65 anni o oltre. Il profilo di sicurezza nei pazienti di 65 anni o oltre è stato simile a quello dei pazienti con meno di 65 anni (vedere paragrafo 4.2). Non sono disponibili dati di sicurezza in pazienti di età superiore agli 85 anni.

Epatotossicità

Aumenti concomitanti di ALT o AST superiore a 3 × ULN e bilirubina totale superiore a 2 × ULN senza elevata fosfatasi alcalina sono stati osservati in meno dell'1% dei pazienti negli studi clinici con ceritinib. Sono stati osservati aumenti di ALT di grado 3 o 4 nel 25% dei pazienti trattati con ceritinib. Eventi di epatotossicità sono stati gestiti con sospensioni temporanee del trattamento o riduzioni della dose nel 40,6% dei pazienti. L'1% dei pazienti ha richiesto l'interruzione permanente del trattamento in studi clinici con ceritinib (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Devono essere eseguiti test di laboratorio della funzionalità epatica, tra cui ALT, AST e bilirubina totale prima dell'inizio del trattamento, ogni 2 settimane durante i primi tre mesi di trattamento ed in seguito mensilmente, con test più frequenti per gli aumenti al grado 2, 3 o 4. I pazienti devono essere monitorati per anomalie dei test di laboratorio della funzionalità epatica e gestiti come raccomandato nei paragrafi 4.2 e 4.4.

Reazioni avverse gastrointestinali

Nausea, diarrea e vomito sono stati tra gli eventi gastrointestinali segnalati con maggiore frequenza. Nello studio di ottimizzazione della dose A2112 (ASCEND-8) in pazienti affetti da NSCLC ALK-positivo in stadio avanzato sia precedentemente trattati sia non trattati con la dose raccomandata di ceritinib 450 mg assunto con il cibo (N=108), sono stati osservati eventi avversi di diarrea, nausea e vomito principalmente di grado 1 (52,8%) e di grado 2 (22,2%). Eventi di diarrea e vomito di grado 3 sono stati riportati ciascuno in due pazienti diversi (1,9%). Gli eventi gastrointestinali sono stati gestiti principalmente con trattamenti concomitanti con medicinali come anti emetici/anti-diarroici. Nove pazienti (8,3%) hanno richiesto la sospensione temporanea del farmaco in studio a causa di diarrea, nausea o vomito. Un paziente (0,9%) ha richiesto un aggiustamento della dose. Nei bracci da 450 mg con cibo e 750 mg a digiuno, nessun paziente ha avuto diarrea, nausea o vomito che ha richiesto l'interruzione definitiva del farmaco in studio. Nello stesso studio, l'incidenza e la severità delle reazioni avverse al farmaco gastrointestinali sono state ridotte per i pazienti trattati con ceritinib 450 mg con cibo (diarrea 59,3%, nausea 42,6%, vomito 38,0%; un evento di grado 3 è stato riportato nell'1,9%) rispetto a 750 mg a digiuno (diarrea 80,0%, nausea 60,0%, vomito 65,5%; un evento di grado 3 è stato riportato nel 17,3%). I pazienti devono essere gestiti come raccomandato nei paragrafi 4.2 e 4.4.

Prolungamento dell'intervallo QT

Nei pazienti trattati con ceritinib è stato osservato un prolungamento dell'intervallo QTc. Nei sette studi clinici, il 9,7% dei pazienti trattati con ceritinib ha avuto eventi di prolungamento del QT (qualsiasi grado), compresi eventi di grado 3 o 4 nel 2,1% dei pazienti. Questi eventi hanno richiesto la riduzione della dose o la sospensione temporanea del trattamento nel 2,1% dei pazienti e hanno comportato l'interruzione definitiva del trattamento nello 0,2% dei pazienti.

Il trattamento con ceritinib non è raccomandato nei pazienti con sindrome del QT lungo congenito o che stanno assumendo medicinali noti per prolungare l'intervallo QTc (vedere paragrafi 4.4 e 4.5). Deve essere usata un'attenzione particolare quando si somministra ceritinib a pazienti con un aumentato rischio di torsione di punta durante il trattamento con un medicinale che prolunga il QTc.

I pazienti devono essere monitorati per il prolungamento del QT e gestiti come raccomandato nei paragrafi 4.2 e 4.4.

Bradicardia

Nei sette studi clinici, sono stati riportati eventi di bradicardia (frequenza cardiaca inferiore a 60 bpm) e/o di bradicardia sinusale (tutti di grado 1) nel 2,3% dei pazienti. Questi eventi hanno richiesto una riduzione o sospensione temporanea della dose nello 0,2% dei pazienti. Nessuno di questi eventi ha determinato l'interruzione definitiva del trattamento con ceritinib. Deve essere attentamente valutato l'uso concomitante di medicinali associati a bradicardia. I pazienti che sviluppano bradicardia sintomatica devono essere gestiti come raccomandato nei paragrafi 4.2 e 4.4.

Malattia polmonare interstiziale/Polmonite

In pazienti trattati con ceritinib sono state osservate malattia polmonare interstiziale (ILD)/polmonite severe, pericolose per la vita o fatali. Nei sette studi clinici, ILD/polmonite di qualsiasi grado è stata riportata nel 2,1% dei pazienti trattati con ceritinib e eventi di grado 3 o 4 sono stati riportati nell'1,2% dei pazienti. Questi eventi hanno richiesto riduzione della dose o sospensione temporanea del trattamento nell'1,1% dei pazienti e hanno portato ad una interruzione definitiva del trattamento nello 0,9% dei pazienti. I pazienti devono essere monitorati per i sintomi polmonari indicativi di ILD/polmonite. Devono essere escluse altre cause potenziali di ILD/polmonite (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Iperglicemia

E' stata riportata iperglicemia (tutti i gradi) nel 9,4% dei pazienti trattati con ceritinib nei sette studi clinici; sono stati riportati eventi di grado 3 o 4 nel 5,4% dei pazienti. Questi eventi hanno richiesto riduzione della dose o sospensione temporanea del trattamento nell'1,4% dei pazienti e hanno comportato l'interruzione definitiva del trattamento nello 0,1% dei pazienti. Il rischio di iperglicemia è stato più alto nei pazienti con diabete mellito e/o uso concomitante di steroidi. È richiesto il monitoraggio della glicemia a digiuno prima dell'inizio del trattamento con ceritinib e periodicamente come clinicamente indicato. La somministrazione di farmaci anti-iperglicemici deve essere iniziata o ottimizzata come indicato (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette il monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V.

4.9 Sovradosaggio

Non vi è esperienza di sovradosaggio nell'uomo. In tutti i casi di sovradosaggio, devono essere adottate le misure generali di supporto.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: agenti antineoplastici, inibitori della chinasi del linfoma anaplastico (ALK), codice ATC: L01ED02.

Meccanismo d'azione

Ceritinib è un inibitore orale altamente selettivo e potente del'ALK. Ceritinib inibisce l'auto fosforilazione dell'ALK, la fosforilazione ALK mediata di proteine di segnale a valle e la proliferazione delle cellule tumorali dipendenti dall'ALK sia *in vitro* sia *in vivo*.

La traslocazione dell'ALK determina l'espressione della risultante proteina di fusione e la conseguente attivazione aberrante di ALK nel NSCLC. Nella maggior parte dei casi di NSCLC, l'EML4 è il partner di traslocazione per l'ALK; questo genera una proteina di fusione EML4-ALK contenente il dominio della proteina chinasi dell'ALK saldata alla parte terminale N di EML4. Ceritinib ha dimostrato di essere efficace contro l'attività del'EML4-ALK in una linea di cellule NSCLC (H2228), con conseguente inibizione della proliferazione cellulare *in vitro* e regressione dei tumori in xenotrapianti H2228 nel topo e nel ratto.

Efficacia e sicurezza clinica

NSCLC in stadio avanzato ALK positivo non precedentemente trattato – Studio A2301 (ASCEND-4) di fase 3 randomizzato

L'efficacia e la sicurezza di ceritinib per il trattamento di pazienti con NSCLC in stadio avanzato che non avevano ricevuto precedenti trattamenti sistemici con terapie antineoplastiche (incluso l'inibitore ALK), ad eccezione della terapia neo-adiuvante o adiuvante, sono state valutate in uno studio di fase 3 (A2301) multicentrico, randomizzato, in aperto.

Un totale di 376 pazienti sono stati randomizzati in un rapporto 1:1 (stratificato secondo la scala di valutazione del performance status dell'OMS, precedente chemioterapia adiuvante/neoadiuvante e la presenza/assenza di metastasi cerebrali durante lo screening) a ricevere ceritinib (750 mg al giorno, a digiuno) o chemioterapia (sulla base della scelta dello sperimentatore - pemetrexed [500 mg/m^2] più cisplatino [75 mg/m^2] o carboplatino [AUC 5-6] somministrato ogni 21 giorni). I pazienti che avevano completato 4 cicli di chemioterapia (induzione) senza progressione di malattia avevano ricevuto successivamente pemetrexed (500 mg/m^2) come singola terapia di mantenimento ogni 21 giorni. Centottantanove (189) pazienti sono stati randomizzati a ricevere ceritinib e centottantasette (187) sono stati randomizzati a ricevere chemioterapia.

L'età mediana era di 54 anni (range: da 22 a 81 anni); il 78,5% dei pazienti era più giovane di 65 anni. Un totale del 57,4% dei pazienti erano donne. Il 53,7% della popolazione studiata era caucasica, il 42,0% asiatica, l'1,6%, nera e il 2,6% altre etnie. La maggioranza dei pazienti aveva un adenocarcinoma (96,5%) e non aveva mai fumato o erano ex fumatori (92,0%). Il performance status secondo la scala di valutazione Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) è stato 0/1/2 nel 37,0%/56,4%/6,4% dei pazienti e il 32,2% aveva metastasi cerebrali al basale. Il 59,5% dei pazienti con metastasi cerebrali al basale non erano pretrattati con radioterapia dell'encefalo. Sono stati esclusi dagli studi i pazienti con metastasi sintomatiche del sistema nervoso centrale (CNS) che erano neurologicamente instabili o che avevano richiesto un aumento della dose di steroidi entro le 2 settimane precedenti lo screening per gestire i sintomi al CNS.

I pazienti sono stati autorizzati a continuare il trattamento in studio assegnato oltre la progressione iniziale in caso di mantenimento del beneficio clinico in base al parere dello sperimentatore. I pazienti randomizzati al braccio della chemioterapia potevano passare a ceritinib alla progressione della malattia definita in base ai criteri RECIST confermata da un comitato di controllo indipendente in cieco (BIRC). Centocinque (105) su 145 pazienti (72,4%) che hanno interrotto il trattamento nel braccio della chemioterapia hanno ricevuto successivamente l'inibitore ALK come prima terapia antineoplastica. Di questi pazienti 81 hanno ricevuto ceritinib.

La durata mediana del follow-up è stata di 19,7 mesi (dalla randomizzazione alla data di cut-off) all'analisi primaria.

Lo studio ha raggiunto il suo obiettivo primario dimostrando un miglioramento statisticamente significativo nella sopravvivenza libera da progressione (PFS) rilevato dal BIRC (vedere Tabella 3 e Figura 1). Il beneficio di ceritinib nella PFS era coerente con la valutazione dello sperimentatore e tra i vari sottogruppi inclusi età, sesso, etnia, categoria di fumatore, performance status secondo l'ECOG e carico di malattia (burden).

Al momento dell'analisi primaria, i dati di sopravvivenza globale (OS) non erano maturi con 107 morti che rappresentavano circa il 42,3% degli eventi richiesti per l'analisi finale di OS.

I dati sull'efficacia dello studio A2301 sono riassunti nella Tabella 3 e le curve Kaplan-Meier per PFS e OS sono mostrate rispettivamente nelle Figura 1 e 2.

Tabella 3 ASCEND-4 (Studio A2301) – Risultati di efficacia in pazienti con NSCLC in stadio avanzato ALK positivo non precedentemente trattati (analisi primaria)

	Ceritinib (N=189)	Chemioterapia (N=187)
Sopravvivenza libera da progressione (basata su valutazione del BIRC)		
Numero di eventi, n (%)	89 (47,1)	113 (60,4)
Mediana, mesi[d] (95% IC)	16,6 (12,6; 27,2)	8,1 (5,8; 11,1)
HR (95% IC)[a]	0,55 (0,42; 0,73)	
Valore di p[b]	<0,001	
Sopravvivenza globale[c]		
Numero di eventi, n (%)	48 (25,4)	59 (31,6)
Mediana, mesi[d] (95% CI)	NE (29,3; NV)	26,2 (22,8; NV)
Tasso di OS a 24 mesi[d], % (95% IC)	70,6 (62,2; 77,5)	58,2 (47,6; 67,5)
HR (95% IC)[a]	0,73 (0,50; 1,08)	
Valore di p[b]	0,056	
Risposta del tumore (basata sulla valutazione del BIRC)		
Tasso di risposta globale (95% IC)	72,5% (65,5; 78,7)	26,7% (20,5; 33,7)
Durata della risposta (basata sulla valutazione del BIRC)		
Numero di risposte	137	50
Mediana, mesi[d] (95% IC)	23,9 (16,6; NV)	11,1 (7,8; 16,4)
Tasso libero da eventi a 18 mesi[d], % (95% IC)	59,0 (49,3; 67,4)	30,4 (14,1; 48,6)

HR=hazard ratio; IC=intervallo di confidenza; BIRC=(Blinded Independent Review Committee) Comitato revisore indipendente in cieco; NV= non valutabile

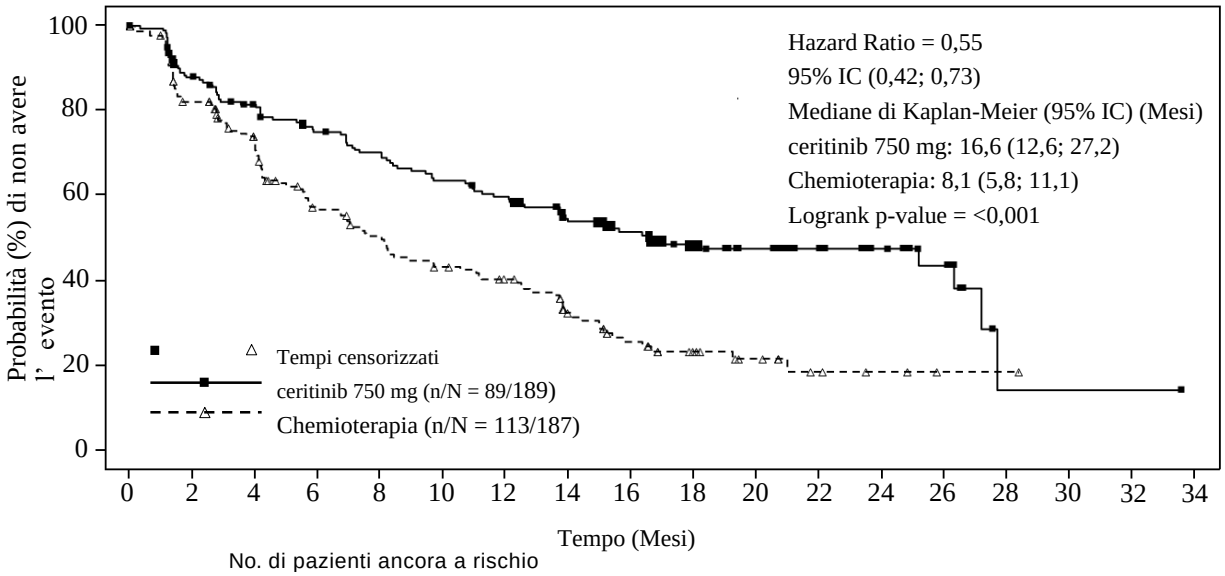
[a] In base all'analisi stratificata dei rischi proporzionali di Cox.

[b] In base al log-rank test stratificato.

[c] L'analisi della OS non è stata adeguata per gli effetti del crossover.

[d] Stimato usando il metodo di Kaplan-Meier.

Figura 1 ASCEND-4 (Studio A2301) – Curve di Kaplan-Meier per la sopravvivenza libera da progressione come valutata dal BIRC (analisi primaria)

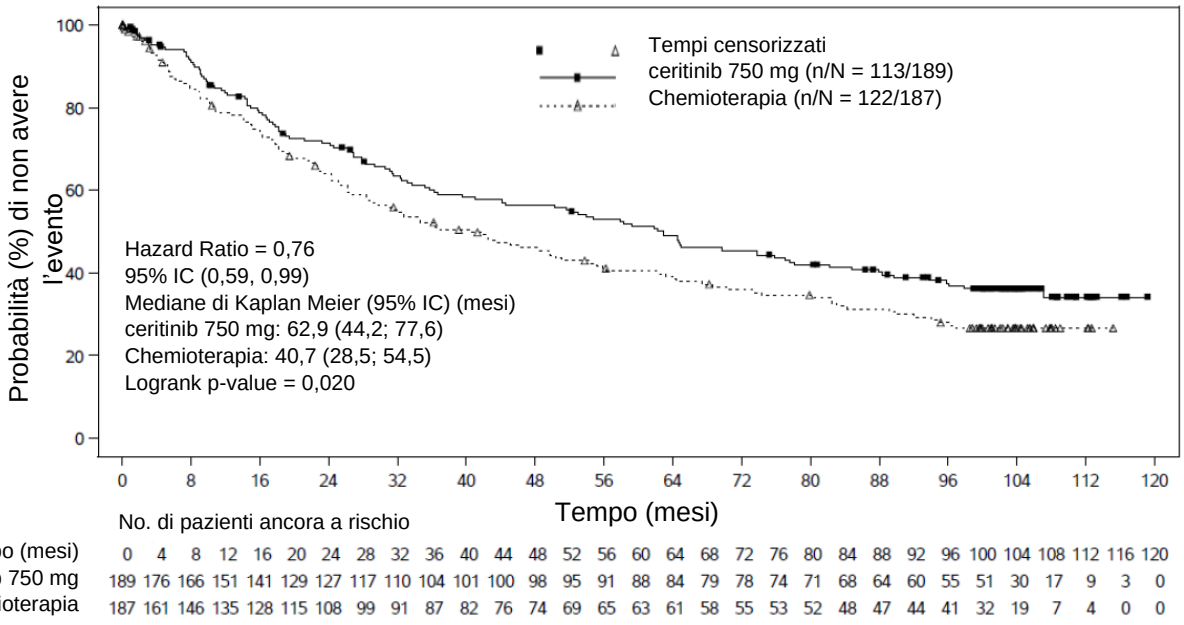


No. di pazienti ancora a rischio

Tempo (Mesi)	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
Chemioterapia	187	136	114	82	71	60	53	35	24	16	11	5	3	1	1	0	0	0

All'analisi finale della OS, 113 (59,8%) pazienti erano deceduti nel braccio ceritinib e 122 (65,2%) nel braccio con chemioterapia. La OS mediana è stata di 62,9 mesi (95% IC: 44,2; 77,6) e 40,7 mesi (95% IC: 28,5; 54,5) rispettivamente per il braccio ceritinib e per il braccio con chemioterapia. È stata osservata una riduzione statisticamente significativa del rischio di morte del 24% nel braccio ceritinib rispetto al braccio con chemioterapia (HR 0,76; 95% IC: 0,59; 0,99; p=0,020). Si è verificato un tasso elevato di crossover, con il 61,5% dei pazienti nel braccio con chemioterapia che sono passati a ricevere ceritinib. Inoltre, i pazienti di entrambi i bracci hanno ricevuto successive linee di terapie antineoplastiche, inclusi altri inibitori di ALK, che hanno influenzato l'esito della OS.

Figura 2 ASCEND-4 (Studio A2301)- Curve di Kaplan-Meier della sopravvivenza globale per braccio di trattamento (analisi finale della OS)



Nello studio A2301, 44 pazienti con metastasi cerebrali misurabili al basale e con almeno una valutazione radiologica dell'encefalo post-basale (22 pazienti nel braccio ceritinib e 22 pazienti nel braccio della chemioterapia) sono stati valutati dal neuro-radiologo del BIRC per la presenza di risposta secondo i criteri RECIST 1.1 modificati (per esempio fino a 5 lesioni encefaliche). Il tasso di risposta intracranica complessiva (OIRR) era più elevato con ceritinib (72,7%, 95% IC: 49,8; 89,3) rispetto al braccio della chemioterapia (27,3%, 95% IC: 10,7; 50,2).

La PFS mediana valutata da parte del BIRC utilizzando i criteri RECIST 1.1 era più lungo nel braccio ceritinib rispetto al braccio della chemioterapia in entrambi i sottogruppi di pazienti con metastasi cerebrali e senza metastasi cerebrali. La PFS mediana nei pazienti con metastasi cerebrali era rispettivamente di 10,7 mesi (95% IC: 8,1; 16,4) nel braccio dei pazienti trattati con ceritinib e di 6,7 mesi (95% IC: 4,1; 10,6) nel braccio dei pazienti trattati con chemioterapia [HR 0,70 (95% IC: 0,44; 1,12)]. La PFS mediana nei pazienti senza metastasi cerebrali era di 26,3 mesi (95% IC: 15,4; 27,7) rispetto a 8,3 mesi (95% IC: 6,0; 13,7) rispettivamente nei pazienti trattati nel braccio ceritinib verso quelli trattati nel braccio chemioterapia [HR 0,48 (95% IC: 0,33; 0,69)].

NSCLC in stadio avanzato ALK positivo precedentemente trattato – Studio A2303 (ASCEND-5) di fase 3 randomizzato

L'efficacia e la sicurezza di ceritinib per il trattamento di pazienti con NSCLC in stadio avanzato ALK-positivo che avevano ricevuto un precedente trattamento con crizotinib, sono state valutate in uno studio di fase 3 A2303 multicentrico, randomizzato, in aperto.

Nell'analisi sono stati inclusi 231 pazienti con NSCLC in stadio avanzato ALK positivo che avevano ricevuto un precedente trattamento con crizotinib e chemioterapia (uno o due regimi inclusa una doppietta a base di platino). Centoquindici (115) pazienti sono stati randomizzati a ricevere ceritinib e centosedici (116) sono stati randomizzati a ricevere chemioterapia (pemetrexed o docetaxel). Settantatre (73) pazienti hanno ricevuto docetaxel e 40 hanno ricevuto pemetrexed. Nel braccio ceritinib sono stati trattati 115 pazienti con 750 mg una volta al giorno a digiuno. L'età mediana era di 54,0 anni (range: da 28 a 84 anni); il 77,1% dei pazienti era più giovane di 65 anni. Un totale del 55,8% dei pazienti erano donne. Il 64,5% della popolazione studiata era caucasica, il 29,4% asiatica, lo 0,4%, nera e il 2,6% altre etnie. La maggioranza dei pazienti aveva un adenocarcinoma (97,0%) e non aveva mai fumato o erano ex fumatori (96,1%). Il performance status secondo la scala di valutazione ECOG è stato rispettivamente 0/1/2 nel 46,3%/47,6%/6,1% dei pazienti e il 58,0% aveva metastasi cerebrali al basale. Tutti i pazienti erano stati precedentemente trattati con crizotinib. Tutti tranne un paziente avevano ricevuto una precedente chemioterapia (incluso una doppietta a base di platino) per la malattia in stadio avanzato; l'11,3% dei pazienti nel braccio ceritinib e il 12,1% dei pazienti nel braccio della chemioterapia erano stati trattati con due precedenti regimi di chemioterapia per malattia in stadio avanzato.

I pazienti sono stati autorizzati a continuare, oltre la progressione iniziale, il trattamento in studio assegnato in caso di mantenimento del beneficio clinico in base al parere dello sperimentatore. I pazienti randomizzati al braccio della chemioterapia potevano passare a ceritinib alla progressione della malattia definita in base ai criteri RECIST confermata dal BIRC.

La durata mediana del follow-up è stata di 16,5 mesi (dalla randomizzazione alla data di cut-off) all'analisi primaria.

Lo studio ha raggiunto il suo obiettivo primario dimostrando un miglioramento statisticamente significativo nella PFS rilevato dal BIRC con una riduzione stimata del rischio del 51% nel braccio ceritinib rispetto al braccio della chemioterapia (vedere Tabella 4 e Figura 3). Il beneficio nella PFS del ceritinib era coerente tra i vari sottogruppi inclusi età, sesso, etnia, condizione di fumatori, performance status ECOG e presenza di metastasi cerebrali o la precedente risposta a crizotinib. Il beneficio nella PFS è stato ulteriormente supportato dalla valutazione locale dello sperimentatore e dall'analisi del tasso di risposta globale (ORR) e il tasso di controllo della patologia (DCR).

All'analisi primaria i dati di sopravvivenza globale (OS) non erano maturi con 48 (41,7%) eventi nel braccio ceritinib e 50 (43,1%) eventi nel braccio con chemioterapia, corrispondenti approssimativamente al 50% degli eventi richiesti per l'analisi finale della OS. Inoltre, 81 pazienti (69,8%) nel braccio della chemioterapia avevano ricevuto successivamente ceritinib come prima terapia antineoplastica dopo la sospensione del trattamento dello studio.

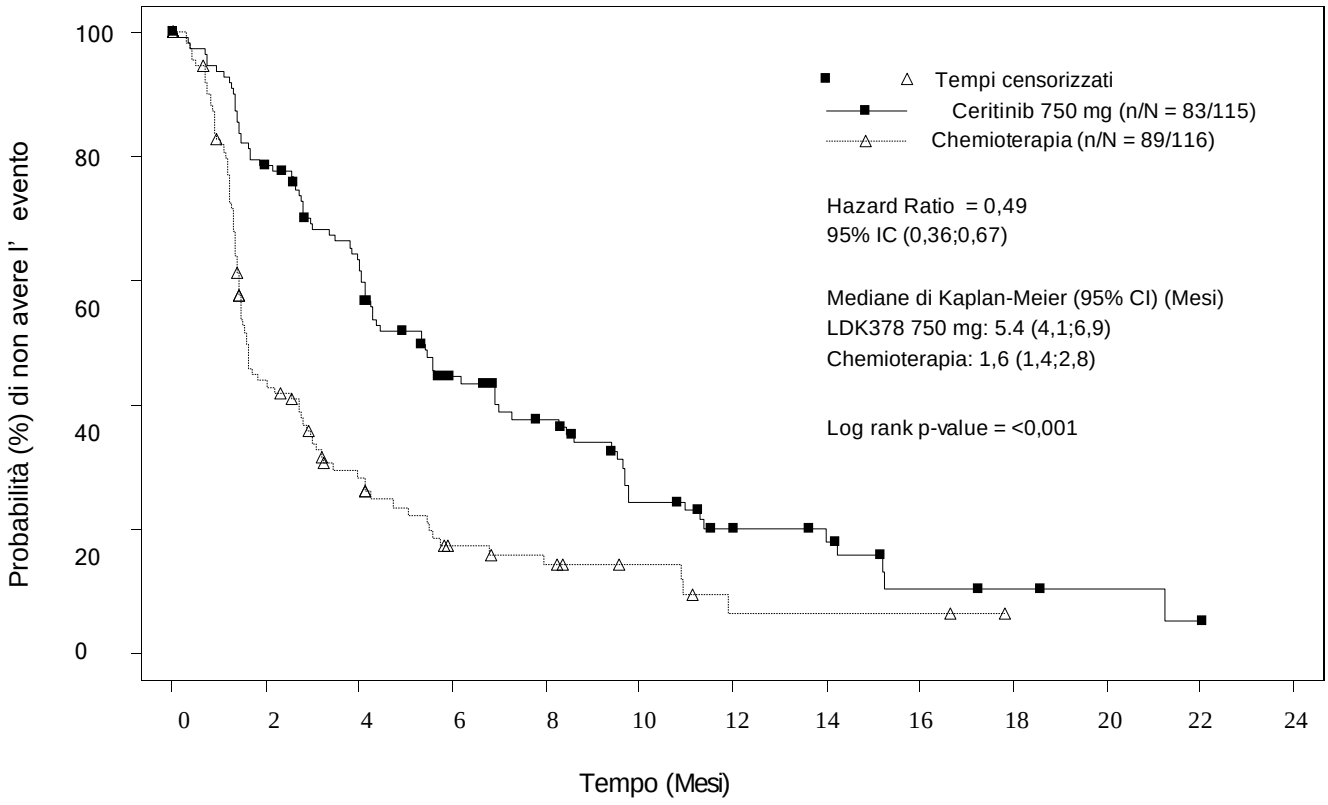
I dati sull'efficacia dello studio A2303 sono riassunti nella Tabella 4 e le curve Kaplan-Meier per PFS e OS sono mostrate rispettivamente nelle Figure 3 e 4.

Tabella 4 ASCEND-5 (Studio A2303) – Risultati di efficacia in pazienti con NSCLC ALK positivo in stadio metastatico/avanzato precedentemente trattato (analisi primaria)

	Ceritinib (N=115)	Chemioterapia (N=116)
Durata del follow-up Mediana (mesi) (min – max)	16,5 (2,8 – 30,9)	
Sopravvivenza libera da progressione (basata su valutazione del BIRC)		
Numero di eventi, n (%)	83 (72,2%)	89 (76,7%)
Mediana, mesi (95% IC)	5,4 (4,1; 6,9)	1,6 (1,4; 2,8)
HR (95% CI)[a]	0,49 (0,36; 0,67)	
Valore di p[b]	<0,001	
Sopravvivenza globale[c]		
Numero di eventi, n (%)	48 (41,7%)	50 (43,1%)
Mediana, mesi (95% IC)	18,1 (13,4; 23,9)	20.1 (11,9; 25,1)
HR (95% IC)[a]	1,00 (0,67; 1,49)	
Valore di p[b]	0,496	
Risposte del tumore (basata su valutazione del BIRC)		
Tasso di risposta obiettiva (95% IC)	39,1% (30,2; 48,7)	6,9% (3,0; 13,1)
Durata della risposta		
Numero di risposte	45	8
Mediana, mesi[d] (95% IC)	6,9 (5,4; 8,9)	8.3 (3.5; NV)
Probabilità stimata di non avere l'evento a 9 mesi[d] (95% IC)	31,5% (16,7%; 47,3%)	45,7% (6,9%; 79,5%)

HR=hazard ratio; IC=intervallo di confidenza; BIRC=(Blinded Independent Review Committee) Comitato revisore indipendente in cieco; NV=non valutabile;
a in base all'analisi stratificata dei rischi proporzionali di Cox.
b In base al log-rank test stratificato.
c L'analisi OS non è stata adeguata per gli effetti del crossover.
d Stimato usando il metodo di Kaplan-Meier.

Figura 3 ASCEND-5 (Studio A2303) – Curve di Kaplan-Meier sulla sopravvivenza libera da progressione come valutata dal BIRC (analisi primaria)

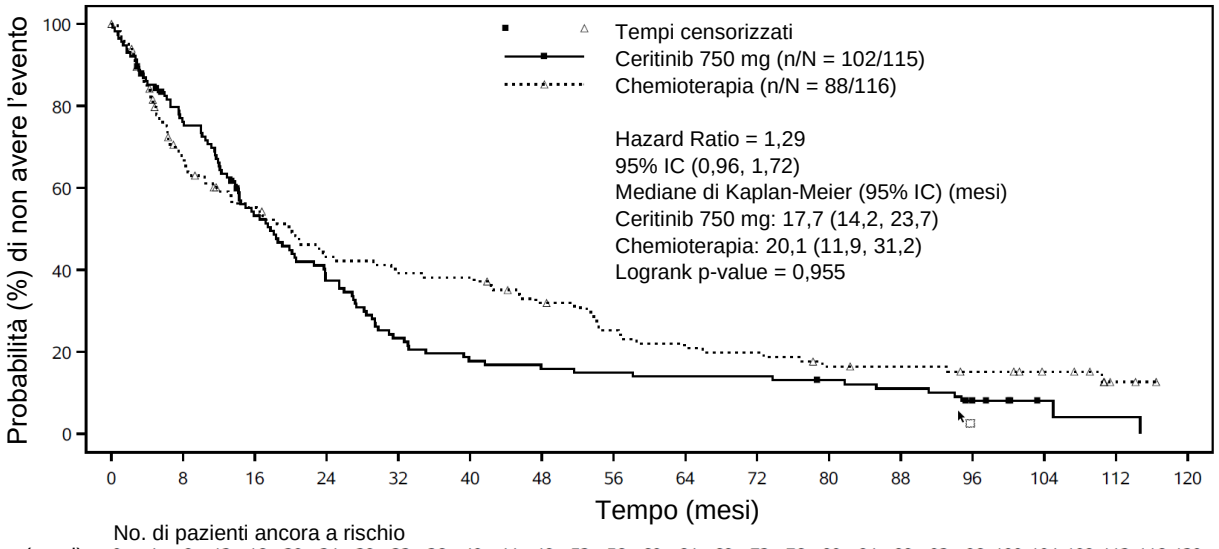


No. di pazienti ancora a rischio

Tempo (Mesi)	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
Chemioterapia	116	45	26	12	9	6	2	2	2	0	0	0	0

All'analisi finale della OS, con una durata mediana di follow-up di 110 mesi, 102 (88,7%) pazienti erano deceduti nel braccio ceritinib e 88 (75,9%) nel braccio con chemioterapia. La OS mediana è stata di 17,7 mesi (95% IC: 14,2; 23,7) e 20,1 mesi (95% IC: 11,9; 31,2) rispettivamente per il braccio ceritinib e per il braccio con chemioterapia. Non è stata riscontrata una differenza statisticamente significativa in termini di OS tra i due bracci di trattamento (HR 1,29; 95% IC: 0,96, 1,72; p=0,955). Si è verificato un tasso elevato di crossover precoce, con 88 (76%) pazienti nel braccio con chemioterapia che sono passati a ricevere ceritinib. Inoltre, i pazienti di entrambi i bracci hanno ricevuto successive linee di terapie antineoplastiche, inclusi altri inibitori di ALK. Complessivamente, il crossover e le successive linee di terapia hanno rappresentato un fattore confondente maggiore che potrebbe aver diluito qualsiasi potenziale differenza nella OS tra i bracci di trattamento.

Figura 4 ASCEND-5 (Study A2303) – Curve di Kaplan-Meier della sopravvivenza globale per braccio di trattamento (analisi finale della OS)



No. di pazienti ancora a rischio

Tempo (mesi)	0	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	52	56	60	64	68	72	76	80	84	88	92	96	100	104	108	112	116	120
Ceritinib 750 mg	115	97	84	73	57	48	40	33	25	21	19	18	17	16	16	15	15	15	15	14	13	12	11	10	7	5	2	1	1	0	0
Chemioterapia	116	96	71	60	56	50	43	42	39	38	38	34	30	28	23	20	19	18	18	17	14	13	13	13	11	11	8	7	2	1	0

Nello studio A2303, 133 pazienti con metastasi cerebrali al basale (66 pazienti nel braccio di ceritinib e 67 pazienti nel braccio della chemioterapia) sono stati valutati per la risposta intracranica dal neuro-radiologo del BIRC secondo i criteri RECIST modificati1.1 (per esempio fino a 5 lesioni nel cervello). L'OIRR in pazienti con malattia misurabile nel cervello al basale e almeno una valutazione post-basale era più alta nel braccio ceritinib (35,3%, 95% IC: 14,2; 61,7) rispetto al braccio della chemioterapia (5,0%, 95% IC: 0,1; 24,9). La PFS mediana da parte del BIRC utilizzando i criteri RECIST 1.1 era più lunga nel braccio ceritinib rispetto al braccio della chemioterapia in entrambi i sottogruppi dei pazienti con metastasi al cervello e senza metastasi al cervello. La PFS mediana nei pazienti con metastasi al cervello era rispettivamente 4,4 mesi (95% IC: 3,4; 6,2) rispetto ai 1,5 mesi (95% IC: 1,3; 1,8) nei bracci ceritinib e chemioterapia con HR 0,54 (95% IC: 0,36; 0,80). La PFS mediana nei pazienti senza metastasi cerebrali era rispettivamente di 8,3 mesi (95% IC: 4,1; 14,0) rispetto a 2,8 mesi (95% IC: 1,4; 4,1) nei bracci ceritinib e chemioterapia con HR 0,41 (95% IC: 0,24; 0,69).

Studio di ottimizzazione della dose A2112 (ASCEND-8)

L'efficacia di ceritinib 450 mg assunto con cibo è stata valutata nello studio di ottimizzazione della dose multicentrico, in aperto A2112 (ASCEND-8). Un totale di 147 pazienti con NSCLC ALK positivo localmente avanzato o metastatico, non precedentemente trattati, sono stati randomizzati a ricevere ceritinib 450 mg una volta al giorno con cibo (N=73) o ceritinib 750 mg una volta al giorno a digiuno (N=74). Un endpoint secondario chiave di efficacia era l'ORR in accordo con i criteri RECIST 1.1 secondo valutazione del BIRC.

Le caratteristiche della popolazione dei pazienti precedentemente non trattati con NSCLC ALK positivo localmente avanzato o metastatico tra i due bracci, 450 mg con cibo (N=73) e 750 mg a digiuno (N=74), erano: età media 54,3 e 51,3 anni, età inferiore a 65 (78,1% e 83,8%), donne (56,2% e 47,3%), caucasici (49,3% e 54,1%), asiatici (39,7/% e 35,1%), mai stati fumatori o ex fumatori (90,4% e 95,9%), WHO PS 0 o 1 (91,7% e 91,9%), istologia adenocarcinoma (98,6% e 93,2%), e metastasi cerebrali (32,9% e 28,4%), rispettivamente.

I risultati di efficacia dallo studio ASCEND-8 sono riassunti nella tabella 5 di seguito.

Tabella 5 ASCEND-8 (Studio A2112) – Risultati di efficacia in pazienti precedentemente non trattati con NSCLC ALK positivo localmente avanzato o metastatico valutato da BIRC

Parametro di efficacia	Ceritinib 450 mg con cibo (N=73)	Ceritinib 750 mg a digiuno (N=74)
Tasso di risposta globale (ORR: CR+PR), n (%) (95% CI)[a]	57 (78,1) (66,9, 86,9)	56 (75,7) (64,3, 84,9)

CI: Intervallo di Confidenza
Risposta Completa (CR), Risposta Parziale (PR) confermata da valutazioni ripetute eseguite non meno di 4 settimane dopo che i criteri di risposta sono stati soddisfatti per la prima volta
Tasso di risposta globale determinato sulla base della valutazione BIRC per lo studio RECIST 1.1
[a]Intervallo di confidenza binomiale esatto al 95%

Studi a braccio singolo X2101 e A2201

L'uso di ceritinib nel trattamento di pazienti con NSCLC positivo all'ALK precedentemente trattati con un inibitore ALK è stato studiato in due studi globali, multicentrici, in aperto, a braccio singolo, fase 1/2 (Studio X2101 e Studio A2201).

Nello studio X2101 un totale di 246 pazienti con NSCLC ALK positivo sono stati trattati con ceritinib alla dose di 750 mg una volta al giorno a digiuno: 163 avevano ricevuto in precedenza un trattamento con inibitori dell'ALK e 83 erano naive al trattamento con inibitori dell'ALK. Dei 163 pazienti con NSCLC ALK positivo che avevano ricevuto un precedente trattamento con un inibitore di ALK, l'età media era di 52 anni (range: 24-80 anni); l'86,5% era di età inferiore ai 65 anni e il 54% era di sesso femminile. La maggior parte dei pazienti erano caucasici (66,3%) o asiatici (28,8%). Il 93,3% aveva un adenocarcinoma e il 96,9% non era mai stato un fumatore o era un ex fumatore. Tutti i pazienti sono stati trattati con almeno un trattamento prima dell'arruolamento nello studio e l'84,0% con due o più trattamenti.

Lo Studio A2201 ha coinvolto 140 pazienti che erano stati trattati in precedenza con 1-3 linee di chemioterapia citotossica seguite da un trattamento con crizotinib e che avevano poi proseguito il trattamento con crizotinib. L'età mediana era di 51 anni (range: 29-80 anni); l'87,1% dei pazienti era di età inferiore ai 65 anni e il 50,0% era di sesso femminile. La maggior parte dei pazienti erano caucasici (60,0%) o asiatici (37,9%). Il 92,1% dei pazienti aveva un adenocarcinoma.

I dati principali di efficacia per entrambi gli studi sono riassunti nella Tabella 6. I dati finali di sopravvivenza globale (OS) sono stati presentati per lo Studio A2201. Per lo Studio X2101, i dati di OS non erano ancora pronti al momento dell'analisi.

Tabella 6 NSCLC avanzato ALK positivo - panoramica dei risultati di efficacia dagli studi X2101 e A2201

	Studio X2101 ceritinib 750 mg N=163	Studio A2201 ceritinib 750 mg N=140
Durata del follow-up Mediana (mesi) (min – max)	10,2 (0,1 – 24,1)	14,1 (0,1 – 35,5)
Tasso di risposta globale		
Sperimentatore 95% IC)	56,4% (48,5; 64,2)	40,7% (32,5; 49,3)
BIRC (95% IC)	46,0% (38,2; 54,0)	35,7% (27,8; 44,2)
Durata della risposta*		
Sperimentatore (mesi, 95% IC)	8,3 (6,8; 9,7)	10,6 (7,4; 14,7)
BIRC (mesi, 95% IC)	8,8 (6,0; 13,1)	12,9 (9,3; 18,4)
Sopravvivenza libera da progressione		
Sperimentatore (mesi, 95% IC)	6,9 (5,6; 8,7)	5,8 (5,4; 7,6)
BIRC (mesi, 95% CI)	7,0 (5,7; 8,7)	7,4 (5,6; 10,9)
Sopravvivenza globale (mesi, 95% IC)	16,7 (14,8; NV)	15,6 (13,6; 24,2)
NV = non valutabile		
Studio X2101: Risposte valutate usando RECIST 1.0		
Studio A2201: Risposte valutate usando RECIST 1.1		
*Include solo i pazienti con CR, PR confermate		

Negli Studi X2101 e A2201 erano state osservate metastasi cerebrali rispettivamente nel 60,1%, e 71,4% dei pazienti. La valutazione dell'ORR, del DOR e del PFS (da parte del BIRC) per i pazienti con metastasi cerebrali al basale è in linea con quella riportata per la popolazione globale di questi studi.

Istologia diversa da adenocarcinoma

Sono disponibili informazioni limitate in pazienti con NSCLC ALK-positivo con un'istologia diversa da adenocarcinoma.

Anziani

Nei pazienti anziani sono disponibili dati limitati di efficacia. Non sono disponibili dati di efficacia in pazienti di età superiore a 85 anni.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea per i medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con ceritinib in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per il carcinoma del polmone (carcinoma a piccole cellule e non a piccole cellule) (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

I livelli plasmatici di picco (C_{max}) di ceritinib nei pazienti sono stati raggiunti approssimativamente dalle 4 alle 6 ore dopo una singola somministrazione orale. In base alla percentuale di metaboliti nelle feci, l'assorbimento orale è stato stimato essere ≥25%. La biodisponibilità assoluta di ceritinib non è stata determinata.

L'esposizione sistemica di ceritinib è risultata aumentata quando viene somministrato con il cibo. I valori dell'AUC_{inf} di ceritinib erano approssimativamente il 58% e il 73% più alti (C_{max} approssimativamente il 43% e il 41% più alti) in soggetti sani quando una singola dose di ceritinib 500 mg era stata somministrata rispettivamente con un pasto poco ricco di grassi (contenente approssimativamente 330 kcalorie e 9 grammi di grassi) e un pasto molto ricco di grassi (contenente approssimativamente 1000 kcalorie e 58 grammi di grassi), rispetto alla condizione di digiuno.

In uno studio di ottimizzazione della dose nei pazienti (A2112 -ASCEND-8) volto a confrontare ceritinib 450 mg o 600 mg assunto una volta al giorno con cibo (approssimativamente da 100 a 500 kcalorie e da 1,5 a 15 grammi di grassi) rispetto a 750 mg a digiuno (dose e condizioni alimentari di somministrazione inizialmente autorizzate), non c'è stata alcuna differenza clinicamente significativa nell'esposizione sistemica allo steady-state di ceritinib per il braccio 450 mg con cibo (N=36) rispetto al braccio 750 mg a digiuno(N=31), con solo piccoli incrementi di AUC (90% IC) allo steady-state del 4% (-13%, 24%) e C_{max} (90% IC del 3% (-14%, 22%). Al contrario, l'AUC (90% IC) e C_{max} (90% IC) allo steady-state per il braccio 600 mg con cibo (N=30) sono aumentate rispettivamente del 24% (3%, 49%) e del 25% (4%, 49%) rispetto al braccio 750 mg a digiuno. La dose massima raccomandata di ceritinib è di 450 mg per via orale una volta al giorno con cibo (vedere paragrafo 4.2).

Nei pazienti dopo una singola somministrazione orale di ceritinib, l'esposizione plasmatica a ceritinib, come rappresentato dalla C_{max} e dall'AUC_{last}, è aumentata proporzionalmente alla dose nell'intervallo di dose da 50 a 750 mg a digiuno. In contrasto con i dati di una singola dose, la concentrazione pre-dose (C_{min}) dopo somministrazioni giornaliere ripetute sembra aumentare in misura maggiore rispetto a quello proporzionale alla dose.

Distribuzione

Il legame di ceritinib alle proteine plasmatiche umane *in vitro* è per il 97% indipendente dalla concentrazione, da 50 ng/ml a 10.000 ng/ml. Ceritinib ha anche una distribuzione lievemente maggiore nei globuli rossi, rispetto al plasma, con un rapporto medio sangue-plasma *in vitro* di 1.35. Studi i*n vitro* suggeriscono che ceritinib sia un substrato per la glicoproteina-P (P-gp), ma non della proteina della resistenza del cancro al seno (BCRP) o della proteina multi-resistenza 2 (MRP2). La permeabilità passiva di ceritinib *in vitro* si è dimostrata bassa.

Nei ratti, ceritinib attraversa la barriera emato-encefalica con un rapporto di esposizione tra cervello e sangue (AUC_{inf}) di circa il 15%. Non ci sono dati relativi alla barriera emato-encefalica nell'uomo.

Biotrasformazione

Studi *in vitro* hanno dimostrato che il CYP3A era il principale enzima coinvolto nella clearance metabolica di ceritinib.

In seguito a una somministrazione orale di ceritinib radioattivo alla dose di 750 mg a digiuno, ceritinib era il principale componente in circolazione del plasma umano. Sono stati trovati in circolo nel plasma a bassi livelli un totale di 11 metaboliti con il contributo medio per la radioattività dell'AUC ≤2.3% per ogni metabolita. Le principali vie di biotrasformazione identificate in pazienti sani includono monoossigenazione, O-dealchilazione e N-formilazione. Le vie secondarie di biotrasformazione che coinvolgono i prodotti della biotrasformazione primaria includono glucoronidazione e deidrogenazione. È stata osservata l'aggiunta di un gruppo tiolico al ceritinib O-dealchilato.

Eliminazione

In seguito ad una singola dose orale di ceritinib a digiuno, la media geometrica dell'emivita terminale plasmatica apparente ($T_{½}$) di ceritinib variava da 31 a 41 ore nei pazienti nell'intervallo di dose da 400 a 750 mg. La dose orale giornaliera di ceritinib ha portato al raggiungimento dello steady-state in circa 15 giorni ed è rimasta stabile in seguito, con una media geometrica del tasso di accumulo della dose giornaliera di 6,2 dopo 3 settimane. La media geometrica della clearance apparente (CL/F) di ceritinib è stata inferiore allo steady-state (33,2 litri/ora) dopo la dose orale giornaliera di 750 mg che dopo una singola dose orale di 750 mg (88,5 litri/ora), suggerendo che ceritinib dimostra una farmacocinetica non lineare nel tempo.

Ceritinib ed i suoi metaboliti sono escreti principalmente attraverso le feci. Dopo somministrazione orale, una media del 68% di ceritinib immodificato è recuperato nelle feci . Solo l'1,3% della dose orale somministrata è stata ritrovata nelle urine.

Popolazioni speciali

Compromissione epatica
L'effetto della compromissione epatica sulla farmacocinetica di una dose singola di ceritinib (750 mg a digiuno) è stata studiata in soggetti con compromissione epatica lieve (Child-Pugh classe A; N=8), moderata (Child-Pugh classe B; N=7) o severa (Child-Pugh classe C; N=7) ed in 8 soggetti sani con funzionalità epatica normale. La media geometrica dell'AUC_{inf} (AUC_{inf} non legato) di ceritinib era aumentata del 18% (35%) e del 2% (22%) rispettivamente nei soggetti con compromissione epatica lieve e moderata, rispetto ai soggetti con funzionalità epatica normale.

La media geometrica dell'AUC_{inf} (AUC_{inf} non legato) di ceritinib era aumentata del 66% (108%) nei soggetti con compromissione epatica severa rispetto ai soggetti con funzionalità epatica normale (vedere paragrafo 4.2). Non è stato condotto uno studio specifico di farmacocinetica allo steady-state nei pazienti con compromissione della funzione epatica.

Compromissione renale
Non è stato condotto uno studio specifico di farmacocinetica nei pazienti con compromissione renale. Sulla base dei dati disponibili, l'eliminazione di ceritinib per via renale è trascurabile (1,3% di una singola dose orale somministrata).

Sulla base di un'analisi farmacocinetica di popolazione su 345 pazienti con compromissione renale lieve (CLcr da 60 a <90 ml/min), 82 pazienti con compromissione renale moderata (CLcr da 30 a <60 ml/min) e 546 pazienti con funzione renale normale (≥90 ml/min), le esposizioni a ceritinib erano simili nei pazienti con compromissione renale lieve e moderata e funzione renale normale, suggerendo che nei pazienti con compromissione renale lieve e moderata non è necessario un aggiustamento della dose. Pazienti con compromissione renale severa (CLcr <30 ml/min) non sono stati inclusi negli studi clinici di ceritinib (vedere paragrafo 4.2).

Effetti di età, sesso ed etnia
Analisi farmacocinetiche di popolazione hanno mostrato che età, sesso ed etnia non hanno avuto un'influenza clinicamente significativa sull'esposizione al ceritinib.

Elettrofisiologia cardiaca
L'effetto potenziale di ceritinib sul prolungamento dell'intervallo QT è stato valutato in sette studi clinici con ceritinib. Sono stati raccolti una serie di ECGs dopo una singola dose ed allo steady-state per valutare l'effetto di ceritinib sull'intervallo QT in 925 pazienti trattati con ceritinib 750 mg una volta al giorno a digiuno. Un valore anomalo categoriale dall'analisi dei dati degli ECG ha dimostrato nuovi QTc >500 msec in 12 pazienti (1,3%). In 58 pazienti (6,3%) è stato osservato un aumento del QTc >60 msec rispetto al valore basale. Un'analisi della tendenza centrale dei dati QTc alla concentrazione media allo stato stazionario basata sui dati raccolti nello Studio A2301 ha dimostrato che il limite superiore del 90% dell'IC a 2-code per l'aumento del QTc rispetto al basale era 15,3 msec con ceritinib 750 mg a digiuno. Un'analisi farmacocinetica ha suggerito che ceritinib causa aumenti nel QTc dipendenti dalla concentrazione (vedere paragrafo 4.4).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Studi di sicurezza farmacologica indicano che è improbabile che ceritinib interferisca con le funzioni vitali del sistema respiratorio e del sistema nervoso centrale. Dati *in vitro* mostrano che l'IC50 per l'effetto inibitore di ceritinib sul canale del potassio hERG era 0,4 micromoli. Uno studio *in vivo* su scimmie monitorate per telemetria ha mostrato un modesto prolungamento dell'intervallo QT in 1 dei 4 animali dopo aver ricevuto la dose più alta di ceritinib. Studi ECG nelle scimmie dopo 4 o 13 settimane di trattamento con ceritinib non hanno mostrato un prolungamento dell'intervallo QT o ECGs anormali.

Il test del micronucleo in cellule TK6 è stato positivo. Nessun segno di mutagenicità o clastogenicità è stato osservato in altri studi di genotossicità *in vitro* e *in vivo* con with ceritinib. Pertanto, negli esseri umani, non è da attendersi un rischio di genotossicità.

Non sono stati eseguiti studi di carcinogenicità con ceritinib.

Studi di tossicologia riproduttiva (es. studi sullo sviluppo. embrio-fetale) in femmine gravide di ratti e conigli non hanno indicato nessuna fetotossicità o teratogenicità dopo il trattamento con ceritinib durante l'organogenesi; tuttavia, l'esposizione plasmatica materna è stata inferiore a quella osservata alla dose umana raccomandata. Non sono stati condotti studi formali non clinici sui potenziali effetti di ceritinib sulla fertilità.

La principale tossicità attribuita alla somministrazione di ceritinib nei ratti e nelle scimmie è stata infiammazione dei dotti biliari extraepatici accompagnata da un aumento della conta dei neutrofili nel sangue periferico. Ad alte dosi l'infiammazione mista cellulare/neutrofilica dei dotti biliari extraepatici si è estesa al pancreas e/o al duodeno. In entrambe le specie è stata osservata tossicità gastrointestinale caratterizzata da perdita di peso corporeo, diminuzione del consumo di cibo, emesi (scimmie), diarrea e, ad alte dosi, da lesioni istopatologiche incluse erosione, infiammazione delle mucose e macrofagi schiumosi nelle cripte e nella sottomucosa duodenale. In entrambe le specie è stato anche interessato il fegato, ad esposizioni che si avvicinano alle esposizioni cliniche alla dose umana raccomandata, ed erano inclusi aumenti minimi delle transaminasi epatiche in alcuni animali e vacuolizzazione dell'epitelio del dotto biliare intraepatico. Sono stati osservati macrofagi schiumosi alveolari (fosfolipidosi confermata) nei polmoni dei ratti, ma non nelle scimmie, i linfonodi dei ratti e delle scimmie avevano aggregati di macrofagi. Gli effetti su organi bersaglio hanno evidenziato una guarigione da parziale a completa.

Sono stati osservati effetti sulla funzionalità tiroidea sia nel ratto (lievi aumenti di ormone stimolante la tiroide e delle concentrazioni di T3 / T4 triiodotironina / tiroxina senza correlazioni microscopiche) sia nella scimmia (esaurimento di colloide nei maschi in uno studio a 4 settimane e una scimmia trattata ad alte dosi con diffusa iperplasia follicolare e aumento di ormone stimolante la tiroide in uno studio a 13 settimane). Poiché questi effetti non clinici sono stati lievi, variabili e inconsistenti, il rapporto tra ceritinib e i cambiamenti della funzionalità tiroidea negli animali non è chiaro.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Contenuto delle capsule

Cellulosa microcristallina
Idrossipropilcellulosa a bassa sostituzione
Sodio amido glicolato (tipo A)
Magnesio stearato
Silicio colloidale anidro

Involucro delle capsule

Gelatina
Indigotina (E132)
Titanio diossido (E171)

Inchiostro per la stampa

Smalto Shellac (sbiancato, de-cerato) 45%
Ossido di ferro nero (E172)
Glicole propilenico
Ammonio idrossido 28%

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

PVC/PCTFE (polivinilcloride/policlorotrifluoroetilene) – blisters alluminio contenenti 10 capsule rigide.

Confezione multipla contenente 40, 90 o 150 (3 confezioni da 50) capsule rigide.

PVC/PE/PVDC (polivinilcloride/polietilene/polivinildencloruro) – blisters alluminio contenenti 10 capsule rigide.

Confezione multipla contenente 90 o 150 (3 confezioni da 50) capsule rigide.

E’ possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL’AUTORIZZAZIONE ALL’IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERI DELL’AUTORIZZAZIONE ALL’IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL’AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 06 maggio 2015
Data del rinnovo più recente: 16 febbraio 2022

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell’Agenzia europea per i medicinali: http://www.ema.europa.eu

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Zykadia 150 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 150 mg di ceritinib.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film (compressa)

Compressa rivestita con film biconvessa di colore blu chiaro con bordi smussati, senza spigoli, con impresso "NVR" su un lato e "ZY1" sull'altro lato. Diametro approssimativo: 9,1 mm.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Zykadia è indicato in monoterapia per il trattamento in prima linea di pazienti adulti con carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) positivo per la chinasi del linfoma anaplastico (ALK).

Zykadia è indicato in monoterapia per il trattamento di pazienti adulti con carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) positivo per la chinasi del linfoma anaplastico (ALK) in stadio avanzato, precedentemente trattati con crizotinib.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con ceritinib deve essere iniziato e supervisionato da un medico esperto nell'uso di medicinali antitumorali.

Test per l'ALK

È necessario un test dell'ALK accurato e validato al fine di selezionare i pazienti con NSCLC ALK positivo (vedere paragrafo 5.1).

Lo stato di NSCLC ALK positivo deve essere accertato prima di iniziare la terapia con ceritinib. La valutazione del NSCLC ALK positivo deve essere eseguita presso laboratori con dimostrata esperienza nell'uso della specifica tecnologia utilizzata.

Posologia

La dose raccomandata di ceritinib è di 450 mg assunta per via orale una volta al giorno con cibo alla stessa ora ogni giorno.

La dose massima raccomandata con cibo è di 450 mg assunta per via orale una volta al giorno. Il trattamento può continuare fino a quando si osserva un beneficio clinico.

Se il paziente dimentica di assumere una dose, deve recuperarla a meno che la successiva non sia prevista entro le 12 ore.

Se si verifica vomito durante il corso del trattamento, il paziente non deve assumere una dose aggiuntiva, ma deve continuare con la dose successiva programmata.

Ceritinib deve essere interrotto nei pazienti che non tollerano la dose di 150 mg al giorno assunta con cibo.

Aggiustamento della dose a causa di reazioni avverse
In base alla sicurezza e alla tollerabilità individuali, può essere necessaria una temporanea interruzione e/o la riduzione della dose di ceritinib. Se necessario a causa di una reazione avversa al farmaco (ADR) non elencata nella Tabella 1, la dose deve essere ridotta con decrementi di 150 mg al giorno. Devono essere considerate una precoce identificazione e la gestione di ADRs con misure standard di supporto.

Nei pazienti trattati con ceritinib 450 mg con cibo, il 24,1% dei pazienti ha avuto un evento avverso che ha richiesto almeno una riduzione della dose e il 55,6% dei pazienti ha avuto un evento avverso che ha richiesto almeno una sospensione temporanea della dose. Il tempo mediano alla prima riduzione della dose a causa di una qualsiasi ragione è stato di 9,7 settimane.

La Tabella 1 riassume le raccomandazioni per l'interruzione, la riduzione o la sospensione della dose di ceritinib nella gestione di selezionate ADRs.

Tabella 2 Aggiustamento della dose di ceritinib e raccomandazioni per la gestione di ADRs

Criteri	**Dosaggio di ceritinib**
Nausea severa o intollerabile vomito o diarrea severi, nonostante una terapia antiemetica o antidiarroica ottimale	Sospendere ceritinib fino al miglioramento, quindi riprendere ceritinib riducendo la dose di 150 mg.
Aumento di alanina aminotransferasi (ALT) o di aspartato aminotransferasi (AST) >5 volte il limite superiore della norma (ULN) con concomitante bilirubina totale ≤2 volte il ULN	Sospendere ceritinib fino al raggiungimento del valore basale dei livelli di ALT/AST o a ≤3 volte il ULN, quindi riprendere riducendo la dose di 150 mg
Aumento di ALT o di AST >3 volte il ULN con aumento concomitante della bilirubina totale >2 volte il ULN (in assenza di colestasi o emolisi)	Interrompere definitivamente ceritinib.
Malattia polmonare interstiziale (ILD)/polmonite di qualsiasi grado correlata al trattamento	Interrompere definitivamente ceritinib.
QT corretto per la frequenza cardiaca (QTc) >500 msec in almeno 2 distinti elettrocardiogrammi (ECGs)	Sospendere ceritinib fino al raggiungimento del valore basale o un QTc ≤480 msec, controllare e, se necessario, correggere gli elettroliti, quindi riprendere riducendo la dose di 150 mg.
QTc >500 msec o variazioni >60 msec rispetto al basale e torsione di punta o tachicardia ventricolare polimorfa o segni/sintomi di aritmia grave	Interrompere definitivamente ceritinib.

Bradicardia[a] (sintomatica, che può essere severa e clinicamente significativa, che richiede un intervento medico)	Interrompere ceritinib fino al raggiungimento di bradicardia asintomatica (grado ≤1) o di una frequenza cardiaca di almeno 60 pulsazioni al minuto (bpm). Valutare l'uso concomitante di medicinali noti per causare bradicardia nonchè di medicinali anti-ipertensivi. Se viene identificato e sospeso un medicinale concomitante che possa aver contribuito, o se la sua dose viene aggiustata, riprendere ceritinib alla ultima dose somministrata dopo recupero ad una condizione di bradicardia asintomatica o di frequenza cardiaca di almeno 60 bpm. Se non viene identificato alcun medicinale concomitante che possa aver contribuito, o se i medicinali concomitanti che possono aver contribuito non vengono sospesi o modificati nella dose, riprendere ceritinib riducendo la dose di 150 mg dopo recupero ad una condizione di bradicardia asintomatica o di una frequenza cardiaca di almeno 60 bpm.
Bradicardia[a] (con conseguenze pericolose per la vita, in cui è indicato intervento urgente)	Interrompere definitivamente ceritinib se non viene identificato alcun medicinale concomitante che possa aver contribuito. Se viene identificato e sospeso un medicinale concomitante che possa avere contribuito, o se la sua dose viene aggiustata, riprendere ceritinib riducendo la dose di 150 mg dopo recupero ad una condizione di bradicardia asintomatica o di una frequenza cardiaca di almeno 60 bpm, con monitoraggi frequenti[b].
Iperglicemia persistente superiore a 250 mg/dl nonostante una terapia anti iperglicemica ottimale	Sospendere ceritinib fino a quando l'iperglicemia risulti adeguatamente controllata, quindi riprendere ceritinib riducendo la dose di 150 mg. Se non viene raggiunto un adeguato controllo del glucosio con una gestione medica ottimale, interrompere definitivamente ceritinib.
Aumento dei livelli di lipasi o amilasi di grado ≥3	Sospendere ceritinib fino a quando i livelli di lipasi o amilasi ritornino di grado ≤1, quindi riprendere riducendo la dose di 150 mg.
[a] Frequenza cardiaca inferiore a 60 pulsazioni al minuto (bpm) [b] Interrompere definitivamente in caso di recidiva.	

Potenti inibitori del CYP3A
L'uso concomitante di potenti inibitori del CYP3A deve essere evitato (vedere paragrafo 4.5). Se non può essere evitato l'uso concomitante di un potente inibitore del CYP3A, la dose di ceritinib deve essere ridotta approssimativamente di un terzo (dose non verificata clinicamente), arrotondando alla dose più vicina al multiplo della formulazione da 150 mg. I pazienti devono essere monitorati attentamente per la sicurezza.

Se è necessario un trattamento concomitante a lungo termine con un potente inibitore del CYP3A e il paziente tollera bene la dose ridotta, per evitare un potenziale sottodosaggio, la dose può essere aumentata di nuovo con un attento monitoraggio della sicurezza.

Dopo l'interruzione di un potente inibitore del CYP3A, riprendere alla dose assunta prima di iniziare il trattamento con il potente inibitore del CYP3A.

Substrati del CYP3A
Quando ceritinib è somministrato in concomitanza con altri medicinali, deve essere consultato il riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) per l'altro prodotto per le raccomandazioni riguardanti la co-somministrazione con gli inibitori del CYP3A4.

La co-somministrazione di ceritinib con substrati principalmente metabolizzati da CYP3A o substrati del CYP3A noti per avere indici terapeutici ristretti (es. alfuzosina, amiodarone, cisapride, ciclosporina, diidroergotamina, ergotamina, fentanil, pimozide, quetiapina, chinidina, lovastatina, simvastatina, sildenafil, midazolam, triazolam, tacrolimus, alfentanil e sirolimus) deve essere evitata e, se possibile, devono essere utilizzati medicinali alternativi meno sensibili all'inibizione del CYP3A4. Se inevitabile, deve essere presa in considerazione una riduzione della dose per i medicinali co-somministrati che sono substrati del CYP3A con indici terapeutici ristretti.

Popolazioni speciali

Compromissione renale
Non è stato effettuato uno studio dedicato di farmacocinetica in pazienti con compromissione renale. Tuttavia, sulla base dei dati disponibili, l'eliminazione di ceritinib per via renale è trascurabile. Pertanto non è necessario un aggiustamento della dose in pazienti con compromissione renale da lieve a moderata. Deve essere usata cautela in pazienti con compromissione renale severa in quanto non ci sono esperienze con ceritinib in questa popolazione (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione epatica
Sulla base dei dati disponibili, ceritinib è eliminato principalmente attraverso il fegato. Deve essere usata particolare cautela quando si trattano pazienti con compromissione epatica severa e la dose deve essere ridotta di circa un terzo, arrotondata al multiplo più vicino al dosaggio di 150 mg (vedere paragrafi 4.4 e 5.2). Non è necessario un aggiustamento della dose in pazienti con compromissione epatica lieve o moderata.

Pazienti anziani (≥65 anni di età)
Dati limitati sulla sicurezza e sull'efficacia di ceritinib in pazienti di 65 anni e più anziani non suggeriscono che sia necessario un aggiustamento della dose in questi pazienti (vedere paragrafo 5.2). Non sono disponibili dati in pazienti di età superiore a 85 anni.

Popolazione pediatrica
La sicurezza e l'efficacia di ceritinib nei bambini e negli adolescenti di età fino a 18 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Ceritinib è per uso orale. Le compresse devono essere assunte per via orale una volta al giorno con cibo, ogni giorno alla stessa ora. È importante che ceritinib sia assunto con il cibo per raggiungere l'esposizione appropriata. Per cibo si può intendere un pasto leggero o completo (vedere paragrafo 5.2). Le compresse devono essere deglutite intere con acqua e non devono essere masticate o frantumate.

Per i pazienti che sviluppano una condizione medica concomitante e non sono in grado di assumere ceritinib con il cibo, fare riferimento al paragrafo 4.5.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Epatotossicità

Si sono verificati casi di epatotossicità nell'1,1% dei pazienti trattati con ceritinib negli studi clinici. Sono stati osservati aumenti di ALT di grado 3 o 4 nel 25% dei pazienti. La maggior parte dei casi sono stati gestiti con la sospensione temporanea e/o la riduzione della dose. Alcuni eventi hanno richiesto l'interruzione definitiva del trattamento.

I pazienti devono essere monitorati con test di laboratorio della funzionalità epatica (compresi ALT, AST e bilirubina totale) prima dell'inizio del trattamento, ogni 2 settimane durante i primi tre mesi di trattamento e in seguito mensilmente. Nei pazienti che sviluppano un aumento delle transaminasi deve essere effettuato un monitoraggio più frequente delle transaminasi epatiche e della bilirubina totale secondo le indicazioni cliniche (vedere paragrafi 4.2 e 4.8). Particolare cautela deve essere usata quando si trattano pazienti con compromissione epatica severa e la dose deve essere aggiustata (vedere paragrafo 4.2). Un'esperienza limitata in questi pazienti ha mostrato un peggioramento della condizione sottostante (encefalopatia epatica) in 2 su 10 pazienti esposti a dosi singole di 750 mg di ceritinib in condizioni di digiuno (vedere paragrafi 4.2, 4.8 e 5.2). Altri fattori oltre al trattamento dello studio potrebbero avere avuto un impatto sugli eventi osservati di encefalopatia epatica, tuttavia, la relazione tra il trattamento dello studio e gli eventi non può essere completamente esclusa. Non è necessario un aggiustamento della dose in pazienti con compromissione epatica lieve o moderata (vedere paragrafo 4.2).

Malattia polmonare interstiziale/Polmonite

Casi di ILD/polmonite severi, pericolosi per la vita o fatali sono stati osservati in pazienti trattati con ceritinib negli studi clinici . La maggior parte di questi casi severi/pericolosi per la vita sono migliorati o si sono risolti con l'interruzione del trattamento.

I pazienti devono essere monitorati per i sintomi polmonari indicativi di ILD/polmonite. Altre cause potenziali di ILD/polmonite devono essere escluse, e ceritinib deve essere interrotto definitivamente in pazienti con diagnosi di ILD/polmonite di qualsiasi grado correlata al trattamento (vedere paragrafi 4.2 e 4.8).

Prolungamento dell'intervallo QT

Nei pazienti trattati con ceritinib negli studi clinici è stato osservato un prolungamento QTc (vedere paragrafi 4.8 e 5.2), che può portare ad un aumentato rischio di tachiaritmie ventricolari (es. torsade de pointes) o morte improvvisa.

Deve essere evitato l'uso di ceritinib in pazienti con sindrome congenita del QT lungo. I benefici e i potenziali rischi di ceritinib devono essere considerati prima di iniziare la terapia in pazienti che hanno preesistente bradicardia (frequenza cardiaca inferiore a 60 battiti al minuto [bpm]), in pazienti che hanno una storia o una predisposizione per il prolungamento del QTc, in pazienti che stanno assumendo anti-aritmici o altri medicinali noti per prolungare l'intervallo QT e in pazienti con rilevante patologia cardiaca preesistente e/o disturbi elettrolitici. In questi pazienti è raccomandato il monitoraggio periodico con ECGs ed il monitoraggio periodico degli elettroliti (es. potassio) nei pazienti. In caso di vomito, diarrea, disidratazione o funzionalità renale compromessa, è necessario correggere gli elettroliti come clinicamente indicato. Ceritinib deve essere interrotto definitivamente nei pazienti che sviluppano un QTc >500 msec o variazioni dal valore basale >60 msec e torsade de pointes o tachicardia ventricolare polimorfa o segni/sintomi di aritmia grave. Ceritinib deve essere sospeso nei pazienti che sviluppano un QTc >500 msec in almeno due distinti ECGs fino al recupero del valore basale o di un QTc ≤480 msec, quindi il trattamento deve essere ripreso riducendo di 150 mg la dose (vedere paragrafi 4.2, 4.8 e 5.2).

Bradicardia

Sono stati osservati casi asintomatici di bradicardia (frequenza cardiaca inferiore a 60 bpm) in 21 pazienti su 925 (2,3%) trattati con ceritinib negli studi clinici.

L'uso di ceritinib in combinazione ad altri agenti noti per causare bradicardia (es. betabloccanti, calcio antagonisti non-diidropiridinici, clonidina e digossina) deve essere per quanto possibile evitato. Frequenza cardiaca e pressione del sangue devono essere monitorate regolarmente. In caso di bradicardia sintomatica non pericolosa per la vita, ceritinib deve essere sospeso fino al recupero di bradicardia asintomatica o di frequenza cardiaca di almeno 60 bpm, l'uso concomitante di medicinali deve essere valutato e se necessario, la dose di ceritinib aggiustata. In caso di bradicardia pericolosa per la vita ceritinib deve essere interrotto definitivamente se non sono identificati medicinali concomitanti che possano aver contribuito; tuttavia se associato ad un medicinale concomitante noto per causare bradicardia o ipotensione, ceritinib deve essere sospeso fino al recupero ad una condizione di bradicardia asintomatica o di una frequenza cardiaca di almeno 60 bpm. Se la dose del medicinale concomitante può essere aggiustata o il trattamento con lo stesso interrotto, ceritinib deve essere ripreso riducendo la dose di 150 mg fino al recupero di una condizione di bradicardia asintomatica o di una frequenza di almeno 60 bpm, con un frequente monitoraggio (vedere paragrafi 4.2 e 4.8).

Reazioni avverse gastrointestinali

In uno studio di ottimizzazione della dose, diarrea, nausea o vomito si sono verificati nel 76,9% di 108 pazienti trattati con ceritinib alla dose raccomandata di 450 mg assunta con il cibo, principalmente con eventi di grado 1 (52,8%) e di grado 2 (22,2%). Due pazienti (1,9%) hanno manifestato un evento di grado 3 ciascuno (diarrea e vomito rispettivamente). Nove pazienti (8,3%) hanno richiesto la sospensione temporanea del farmaco in studio a causa di diarrea, nausea o vomito. Un paziente (0,9%) ha richiesto un aggiustamento della dose a causa di vomito. Nello stesso studio, l'incidenza e la severità delle reazioni avverse al farmaco gastrointestinali erano più elevate nei pazienti trattati con ceritinib 750 mg a digiuno (diarrea 80,0%, nausea 60,0%, vomito 65,5%; 17,3% ha riportato un evento di grado 3) rispetto a 450 mg con cibo (diarrea 59,3%, nausea 42,64%, vomito 38,0%; 1,9% ha riportato un evento di grado 3).

Nei bracci di trattamento a 450 mg con cibo e 750 mg a digiuno di questo studio di ottimizzazione della dose, nessun paziente ha richiesto una riduzione della dose o l'interruzione definitiva di ceritinib a causa di diarrea, nausea o vomito (vedere paragrafo 4.8).

I pazienti devono essere monitorati e gestiti utilizzando cure standard inclusi antidiarroici, antiemetici o infusione di liquidi, secondo indicazione clinica. Se necessario deve essere interrotto il trattamento o ridotta la dose (vedere paragrafi 4.2 e 4.8). Se si manifesta vomito durante il trattamento, i pazienti non devono assumere una dose addizionale, ma devono continuare con la successiva dose programmata.

Iperglicemia

In meno del 10% dei pazienti trattati con ceritinib negli studi clinici sono stati riportati casi di iperglicemia (di tutti i gradi); nel 5,4% dei pazienti l'iperglicemia è stata riportata di grado 3-4. Il rischio di iperglicemia era più alto nei pazienti con diabete mellito e/o uso concomitante di steroidi.

I valori di glicemia a digiuno devono essere monitorati nei pazienti prima dell'inizio del trattamento con ceritinib ed in seguito periodicamente secondo indicazione clinica. La terapia con medicinali anti-iperglicemici deve essere iniziata o ottimizzata come indicato (vedere paragrafi 4.2 e 4.8).

Aumenti della lipasi e/o amilasi

Nei pazienti trattati con ceritinib negli studi clinici sono stati osservati aumenti della lipasi e/o amilasi. I pazienti devono essere monitorati per l'aumento di lipasi e amilasi prima di iniziare il trattamento con ceritinib e in seguito periodicamente secondo indicazione clinica (vedere paragrafi 4.2 e 4.8). Sono stati riportati casi di pancreatite in pazienti trattati con ceritinib (vedere paragrafo 4.8).

Contenuto di sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Agenti che potrebbero aumentare le concentrazioni plasmatiche di ceritinib

Potenti inibitori del CYP3A
In soggetti sani, la co-somministrazione di una singola dose da 450 mg di ceritinib a digiuno con ketoconazolo (200 mg due volte al giorno per 14 giorni), un potente inibitore del CYP3A/P-gp, ha determinato un aumento del ceritinib rispettivamente di 2,9 volte e 1,2 volte nell'AUC_{inf} e della C_{max}, rispetto a quando il ceritinib è somministrato da solo. L'AUC di ceritinib allo steady-state a dosi ridotte dopo la co-somministrazione con 200 mg di ketoconazolo due volte al giorno per 14 giorni è stato ipotizzato da simulazioni essere simile allo steady-state di ceritinib somministrato da solo. L'uso concomitante di potenti inibitori del CYP3A deve essere evitato durante il trattamento con ceritinib. Se non è possibile evitare l'uso concomitante di potenti inibitori del CYP3A (inclusi ma non solo, ritonavir, saquinavir, telitromicina, ketoconazolo, itraconazolo, voriconazolo, posaconazolo e nefazodone), la dose di ceritinib deve essere ridotta approssimativamente di un terzo arrotondando al più vicino multiplo della dose di 150 mg. Dopo l'interruzione della somministrazione di un potente inibitore del CYP3A, ceritinib deve essere ripreso alla dose assunta prima di iniziare il trattamento con il potente inibitore del CYP3A.

Inibitori del P-gp
Sulla base dei dati *in vitro*, ceritinib è un substrato del trasportatore di efflusso glicoproteina-P (P-gp). Se ceritinib è somministrato con medicinali che inibiscono la P-gp, è probabile un aumento della concentrazione di ceritinib. Deve essere usata cautela con l'uso concomitante di inibitori di P-gp e le ADRs devono essere attentamente monitorate.

Agenti che potrebbero diminuire la concentrazione di ceritinib nel plasma

Potenti induttori del CY3A e P-gp
In soggetti sani, la co-somministrazione di una singola dose di 750 mg di ceritinib a digiuno con rifampicina (600 mg al giorno per 14 giorni), un potente induttore del CYP3A/P-gp, ha determinato una riduzione rispettivamente del 70% e del 44% nell'AUC_{inf} e della C_{max}, rispetto a quando il ceritinib è stato somministrato da solo. La co-somministrazione di ceritinib con potenti induttori del CYP3A/P-gp riduce le concentrazioni plasmatiche di ceritinib. L'uso concomitante di potenti induttori del CYP3A deve essere evitato; questi includono, ma non solo, carbamazepina, fenobarbital, fenitoina, rifabutina, rifampicina ed iperico (Erba di San Giovanni; *Hypericum perforatum*). Deve essere usata cautela con l'uso concomitante di induttori di P-gp.

Agenti che influiscono sul pH gastrico
Ceritinib dimostra una solubilità pH-dipendente e diventa scarsamente solubile all'aumentare del pH *in vitro*. Agenti che riducono l'acidità (ad esempio, inibitori della pompa protonica, antagonisti del recettore H_2, antiacidi) possono alterare la solubilità di ceritinib e ridurne la biodisponibilità. La co-somministrazione di una singola dose di 750 mg a digiuno di ceritinib con un inibitore della pompa protonica (esomeprazolo) 40 mg al giorno per 6 giorni in volontari sani a digiuno ha comportato una diminuzione dell'AUC di ceritinib del 76% e della C_{max} del 79%. Lo studio sull'interazione farmaco-farmaco è stato progettato per osservare l'impatto dell'inibitore della pompa protonica nello scenario peggiore, ma nell'uso clinico l'impatto dell'inibitore della pompa protonica sull'esposizione al ceritinib risulta essere meno pronunciato. Non è stato condotto uno studio specifico per valutare l'effetto degli agenti che riducono l'acidità gastrica sulla biodisponibilità di ceritinib allo *steady state*. Si consiglia cautela rispetto all'uso concomitante di inibitori della pompa protonica, dal momento che l'esposizione di ceritinib può essere ridotta. Non ci sono dati riguardanti l'uso concomitante di H_2-bloccanti o antiacidi. Tuttavia, il rischio di una riduzione clinicamente rilevante della biodisponibilità di ceritinib è probabilmente inferiore in caso di uso concomitante di H_2-bloccanti somministrati 10 ore prima o 2 ore dopo la dose di ceritinib, e di antiacidi somministrati 2 ore prima o 2 ore dopo la dose di ceritinib.

Agenti le cui concentrazioni plasmatiche potrebbero essere alterate da ceritinib

Substrati del CY3A e CYP2C9
Sulla base dei dati *in vitro,* ceritinib inibisce competitivamente il metabolismo di un substrato del CYP3A, il midazolam, e un substrato del CYP2C9, il diclofenac. È stata anche osservata un'inibizione tempo-dipendente del CYP3A.

Ceritinib è stato classificato *in vivo* come potente inibitore del CYP3A4 e ha il potenziale per interagire con i medicinali che sono metabolizzati dal CYP3A, il che può portare ad un aumento delle concentrazioni sieriche dell'altro prodotto. La co-somministrazione di una dose singola di midazolam (un substrato sensibile al CYP3A) dopo 3 settimane di dosaggio di ceritinib in pazienti (750 mg al giorno a digiuno) ha aumentato l'AUC_{inf} di midazolam (IC al 90%) di 5,4 volte (4,6, 6,3) rispetto al solo midazolam. Deve essere evitata la co-somministrazione di ceritinib con substrati principalmente metabolizzati da CYP3A o substrati del CYP3A noti per avere un ristretto indice terapeutico (es. alfuzosina, amiodarone, cisapride, ciclosporina, diidroergotamina, ergotamina, fentanil, pimozide, quetiapina, quinidina, lovastatina, simvastatina, sildenafil, midazolam, triazolam, tacrolimus, alfentanil e sirolimus) e, se possibile, devono essere usati medicinali alternativi meno sensibili all'inibizione del CYP3A4. Se inevitabile, deve essere presa in considerazione una riduzione della dose per i medicinali co-somministrati che sono substrati del CYP3A con indici terapeutici ristretti.

Ceritinib è stato classificato *in vivo* come debole inibitore del CYP2C9. La co-somministrazione di una singola dose di warfarin (un substrato del CYP2C9) dopo 3 settimane di dosaggio di ceritinib in pazienti (750 mg al giorno a digiuno) ha aumentato l'AUC_{inf} di S-warfarin (IC al 90%) del 54% (36%, 75%) rispetto a warfarin da solo. Deve essere evitata la co-somministrazione di ceritinib con substrati principalmente metabolizzati da CYP2C9 o substrati del CYP2C9 noti per avere un ristretto indice terapeutico (es. fenitoina e warfarin). Se inevitabile, deve essere presa in considerazione una riduzione della dose per i medicinali co-somministrati che sono substrati del CYP2C9 con indici terapeutici ristretti. Se la co-somministrazione con warfarin è inevitabile può essere preso in considerazione un aumento della frequenza del monitoraggio del rapporto internazionale normalizzato (INR).

Substrati del CYP2A6 e CYP2E1
Sulla base dei dati *in vitro* ceritinib, a concentrazioni clinicamente rilevanti, inibisce anche il CYP2A6 ed il CYP2E1. Pertanto, ceritinib può aumentare le concentrazioni plasmatiche di medicinali co-somministrati che sono prevalentemente metabolizzati da questi enzimi. Si deve usare cautela con l'uso concomitante di substrati del CYP2A6 e del CYP2E1 e le ADRs devono essere attentamente monitorate.

Un rischio per l'induzione di altri enzimi regolati da PXR a parte CYP3A4 non può essere completamente escluso. L'efficacia della somministrazione concomitante di contraccettivi orali può essere ridotta.

Agenti che sono substrati di trasportatori

Sulla base dei dati *in vitro*, ceritinib a concentrazioni clinicamente rilevanti, non inibisce il trasportatore di efflusso apicale MRP2, i trasportatori di captazione epatica OATP1B1 o OATP1B3, i trasportatori di anioni renali organici del riassorbimento OAT1 e OAT3, o i trasportatori di cationi renali del riassorbimento OCT1 o OCT2. Pertanto, interazioni cliniche tra medicinali come conseguenza di una inibizione di substrati per questi trasportatori mediata da ceritinib sono improbabili. Sulla base dei dati *in vitro*, si prevede che ceritinib inibisca P-gp e BCRP intestinali a concentrazioni clinicamente rilevanti. Pertanto, ceritinib può aumentare le concentrazioni plasmatiche di medicinali co-somministrati trasportati da queste proteine. Deve essere usata cautela con l'uso concomitante di substrati del BCRP (ad esempio rosuvastatina, topotecan, sulfasalazina) e di substrati del P-gp (digossina, dabigatran, colchicina, pravastatina) e monitorare attentamente le reazioni avverse (ADR).

Interazioni farmacodinamiche

Negli studi clinici stato osservato un prolungamento dell'intervallo QT con ceritinib. Pertanto, ceritinib deve essere usato con cautela in pazienti che hanno o possono manifestare un prolungamento dell'intervallo QT, inclusi quei pazienti che assumono medicinali anti-aritmici come quelli di classe I (ad esempio quinidina, procainamide, disopiramide) o di classe III (ad esempio amiodarone, sotalolo, dofetilide, ibutilide) o altri medicinali che possono portare ad un prolungamento dell'intervallo QT come domperidone, droperidolo, clorochina, alofantrina, claritromicina, aloperidolo, metadone, cisapride e moxifloxacina. Nel caso di combinazioni di tali medicinali è indicato il monitoraggio dell'intervallo QT (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Interazioni cibo/bevande

Ceritinib deve essere assunto con cibo. La biodisponibilità di ceritinib aumenta in presenza di cibo.

Per i pazienti che sviluppano una condizione medica concomitante e non sono in grado di assumere ceritinib con il cibo, ceritinib può essere assunto a stomaco vuoto come regime di trattamento continuato alternativo, in cui non deve essere assunto alcun cibo per almeno due ore prima e un'ora dopo la somministrazione della dose. I pazienti non devono alternare tra il dosaggio a digiuno e con cibo. La dose deve essere regolata correttamente, cioè per i pazienti trattati con 450 mg o 300 mg con cibo, la dose deve essere aumentata rispettivamente a 750 mg o 450 mg a stomaco vuoto, (vedere paragrafo 5.2) e per i pazienti trattati con 150 mg con cibo il trattamento deve essere sospeso. Per il successivo aggiustamento della dose e le raccomandazioni sulla gestione delle ADR, si prega di seguire la tabella 1 (vedere paragrafo 4.2). La dose massima consentita a digiuno è di 750 mg (vedere paragrafo 5.2).

I pazienti devono essere istruiti ad evitare il pompelmo ed il succo di pompelmo in quanto possono inibire il CYP3A nella parete intestinale e possono aumentare la biodisponibilità di ceritinib.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile/Contraccezione

Le donne in età fertile devono essere avvisate di utilizzare un metodo contraccettivo molto efficace durante l'assunzione di ceritinib e fino a 3 mesi dopo l'interruzione del trattamento (vedere paragrafo 4.5).

Gravidanza

I dati relativi all'uso di ceritinib in donne in gravidanza non ci sono o sono in numero limitato.

Gli studi sugli animali non sono sufficienti a dimostrare una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

Ceritinib non deve essere usato durante la gravidanza a meno che le condizioni cliniche della donna rendano necessario il trattamento con ceritinib.

Allattamento

Non è noto se ceritinib/metaboliti siano escreti nel latte materno. Non può essere escluso un rischio per il neonato/lattante.

Si deve decidere se interrompere l'allattamento con latte materno o interrompere la terapia/astenersi dalla terapia con ceritinib tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna (vedere paragrafo 5.3).

Fertilità

Non è noto se ceritinib possa causare infertilità nei pazienti di sesso maschile e femminile (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Zykadia altera moderatamente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Durante il trattamento deve essere usata cautela quando si guidano veicoli o si usano macchinari poiché Zykadia può causare stanchezza o disturbi della visione.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse al medicinale (ADRs) descritte di seguito riflettono l'esposizione a ceritinib 750 mg una volta al giorno a digiuno di 925 pazienti con NSCLC ALK positivo in stadio avanzato raccolti da sette studi clinici compresi due studi di fase 3 (studi A2301 e A2303) randomizzati, con controllo attivo.

La durata mediana dell'esposizione a ceritinib 750 mg a digiuno è stata di 44,9 settimane (range: da 0,1 a 200,1 settimane).

Le ADRs con un'incidenza ≥10% in pazienti trattati con ceritinib 750 mg a digiuno sono state diarrea, nausea, vomito, stanchezza, alterazione dei test epatici di laboratorio, dolore addominale, diminuzione dell'appetito, diminuzione di peso, stipsi, aumento della creatinina nel sangue, eruzione cutanea, anemia e patologia dell'esofago.

Le ADRs di grado 3-4 con un'incidenza ≥5% in pazienti trattati con ceritinib 750 mg a digiuno sono state alterazione dei test epatici di laboratorio, stanchezza, vomito, ipercalcemia, nausea e diarrea.

Nello studio di ottimizzazione della dose A2112 (ASCEND-8) in pazienti affetti da NSCLC ALK positivo in stadio avanzato sia precedentemente trattati sia non trattati, il profilo di sicurezza complessivo di ceritinib alla dose raccomandata di 450 mg con cibo (N=108) era coerente con ceritinib 750 mg a digiuno (N=110), fatta eccezione per una riduzione delle reazioni avverse al farmaco gastrointestinali, mentre si è ottenuta un'esposizione comparabile allo steady-state (vedere paragrafo 5.1 e sottoparagrafo "Reazioni avverse gastrointestinali" sotto).

Tabella delle ADRs

La Tabella 2 mostra la categoria di frequenza delle ADRs riportate per ceritinib in pazienti trattati alla dose di 750 mg a digiuno (N=925) in sette studi clinici. La frequenza delle ADR gastrointestinali selezionate (diarrea, nausea e vomito) si basa su pazienti trattati con una dose di 450 mg una volta al giorno con il cibo (N=108).

Le ADRs sono elencate secondo la classificazione per sistemi e organi MedDRA. All'interno di ciascuna classe di frequenza, le ADRs sono classificate per frequenza, quelle più frequenti per prime. In aggiunta, la corrispondente categoria di frequenza sono definite utilizzando la seguente convenzione (CIOMS III) è prevista anche per ciascuna ADR: molto comune (≥1/10); comune (≥1/100, <1/10); non comune (≥1/1.000, <1/100); raro (≥1/10.000, <1/1.000); molto raro (<1/10.000); e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascun raggruppamento di frequenza, le ADRs sono presentate in ordine decrescente di gravità.

Tabella 2 ADRs in pazienti trattati con ceritinib

Classificazione per organi e sistemi	Ceritinib N=925 %	Categoria di frequenza
Patologie del sistema emolinfopoietico		
Anemia	15,2	Molto comune
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		
Diminuzione dell'appetito	39,5	Molto comune
Iperglicemia	9,4	Comune
Ipofosfatemia	5,3	Comune
Patologie dell'occhio		
Disturbi della visione[a]	7,0	Comune
Patologie cardiache		
Pericardite[b]	5,8	Comune
Bradicardia[c]	2,3	Comune
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		
Polmonite[d]	2,1	Comune
Patologie gastrointestinali		
Diarrea[e]	59,3	Molto comune
Nausea[e]	42,6	Molto comune
Vomito[e]	38,0	Molto comune
Dolore addominale[f]	46,1	Molto comune
Stipsi	24,0	Molto comune
Patologia dell'esofago[g]	14,1	Molto comune
Pancreatite	0,5	Non comune
Patologie epatobiliari		
Alterazione dei test epatici di laboratorio[h]	2,2	Comune
Epatotossicità[i]	1,1	Comune
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		
Eruzione cutanea[j]	19,6	Molto comune
Patologie renali e urinarie		
Insufficienza renale[k]	1,8	Comune
Compromissione renale[l]	1,0	Comune
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		
Stanchezza[m]	48,4	Molto comune

Esami diagnostici		
Alterazione dei test epatici di laboratorio[n]	60,5	Molto comune
Diminuzione del peso	27,6	Molto comune
Aumento della creatininemia	22,1	Molto comune
Prolungamento dell'intervallo QT	9,7	Comune
Aumento della lipasi	4,8	Comune
Aumento della amilasi	7,0	Comune

Inclusi casi riportati e raggruppati sotto i seguenti termini:

[a] Disturbi della visione (compromissione della visione, visione offuscata, fotopsia, corpi mobili vitreali, riduzione dell'acuità visiva, disturbi dell'accomodazione, presbiopia)

[b] Pericardite (versamento pericardico, pericardite)

[c] Bradicardia (bradicardia, bradicardia sinusale)

[d] Polmonite (malattia polmonare interstiziale, polmonite)

[e] La frequenza di queste ADR gastrointestinali selezionate (diarrea, nausea e vomito) si basa su pazienti trattati con una dose raccomandata di ceritinib di 450 mg con il cibo (N=108) nello studio A2112 (ASCEND-8) (vedere sottoparagrafo "Reazioni avverse gastrointestinali" sotto)

[f] Dolore addominale (dolore addominale, dolore addominale superiore, disagio addominale, disagio epigastrico)

[g] Patologia dell'esofago (dispepsia, malattia da reflusso gastro-esofageo, disfagia)

[h] Alterazioni dei test epatici di laboratorio (funzione epatica anormale, iperbilirubinemia)

[i] Epatotossicità (danno epatico farmaco indotto, epatite colestatica, danno epatocellulare, epatotossicità)

[j] Eruzione cutanea (eruzione cutanea, dermatite acneiforme, esantema maculo-papulare)

[k] Insufficienza renale (danno renale acuto, insufficienza renale)

[l] Compromissione renale (azotemia, compromissione renale)

[m] Stanchezza (stanchezza, astenia)

[n] Alterazioni dei test epatici di laboratorio (aumento dell'alanina aminotransferasi, aumento aspartato aminotransferasi, aumento della gamma-glutamiltransferasi, aumento della bilirubinemia, aumento delle transaminasi, aumento degli enzimi epatici, test della funzione epatica anormali, aumento dei valori dei test della funzione epatica, aumento della fosfatasi alcalina ematica)

Anziani (≥65 anni)

In sette studi clinici, 168 pazienti su 925 (18,2%) trattati con ceritinib avevano 65 anni o oltre. Il profilo di sicurezza nei pazienti di 65 anni o oltre è stato simile a quello dei pazienti con meno di 65 anni (vedere paragrafo 4.2). Non sono disponibili dati di sicurezza in pazienti di età superiore agli 85 anni.

Epatotossicità

Aumenti concomitanti di ALT o AST superiore a 3 × ULN e bilirubina totale superiore a 2 × ULN senza elevata fosfatasi alcalina sono stati osservati in meno dell'1% dei pazienti negli studi clinici con ceritinib. Sono stati osservati aumenti di ALT di grado 3 o 4 nel 25% dei pazienti trattati con ceritinib. Eventi di epatotossicità sono stati gestiti con sospensioni temporanee del trattamento o riduzioni della dose nel 40,6% dei pazienti. L'1% dei pazienti ha richiesto l'interruzione permanente del trattamento in studi clinici con ceritinib (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Devono essere eseguiti test di laboratorio della funzionalità epatica, tra cui ALT, AST e bilirubina totale prima dell'inizio del trattamento, ogni 2 settimane durante i primi tre mesi di trattamento ed in seguito mensilmente, con test più frequenti per gli aumenti al grado 2, 3 o 4. I pazienti devono essere monitorati per anomalie dei test di laboratorio della funzionalità epatica e gestiti come raccomandato nei paragrafi 4.2 e 4.4.

Reazioni avverse gastrointestinali

Nausea, diarrea e vomito sono stati tra gli eventi gastrointestinali segnalati con maggiore frequenza. Nello studio di ottimizzazione della dose A2112 (ASCEND-8) in pazienti affetti da NSCLC ALK-positivo in stadio avanzato sia precedentemente trattati sia non trattati con la dose raccomandata di ceritinib 450 mg assunto con il cibo (N=108), sono stati osservati eventi avversi di diarrea, nausea e vomito principalmente di grado 1 (52,8%) e di grado 2 (22,2%). Eventi di diarrea e vomito di grado 3 sono stati riportati ciascuno in due pazienti diversi (1,9%). Gli eventi gastrointestinali sono stati gestiti principalmente con trattamenti concomitanti con medicinali come anti emetici/anti-diarroici. Nove pazienti (8,3%) hanno richiesto la sospensione temporanea del farmaco in studio a causa di diarrea, nausea o vomito. Un paziente (0,9%) ha richiesto un aggiustamento della dose. Nei bracci a 450 mg con cibo e 750 mg a digiuno, nessun paziente ha avuto diarrea, nausea o vomito che ha richiesto l'interruzione definitiva del farmaco in studio. Nello stesso studio t'incidenza e la severità delle reazioni avverse al farmaco gastrointestinali sono state ridotte per i pazienti trattati con ceritinib 450 mg con cibo (diarrea 59,3%, nausea 42,6%, vomito 38,0%; un evento di grado 3 è stato riportato nell'1,9%) rispetto a 750 mg a digiuno (diarrea 80,0%, nausea 60,0%, vomito 65,5%; un evento di grado 3 è stato riportato nel 17,3%). I pazienti devono essere gestiti come raccomandato nei paragrafi 4.2 e 4.4.

Prolungamento dell'intervallo QT

Nei pazienti trattati con ceritinib è stato osservato un prolungamento dell'intervallo QTc. Nei sette studi clinici, il 9,7% dei pazienti trattati con ceritinib ha avuto eventi di prolungamento del QT (qualsiasi grado), compresi eventi di grado 3 o 4 nel 2,1% dei pazienti. Questi eventi hanno richiesto la riduzione della dose o la sospensione temporanea del trattamento nel 2,1% dei pazienti e hanno comportato l'interruzione definitiva del trattamento nello 0,2% dei pazienti.

Il trattamento con ceritinib non è raccomandato nei pazienti con sindrome del QT lungo congenito o che stanno assumendo medicinali noti per prolungare l'intervallo QTc (vedere paragrafi 4.4 e 4.5). Deve essere usata un'attenzione particolare quando si somministra ceritinib a pazienti con un aumentato rischio di torsione di punta durante il trattamento con un medicinale che prolunga il QTc.

I pazienti devono essere monitorati per il prolungamento del QT e gestiti come raccomandato nei paragrafi 4.2 e 4.4.

Bradicardia

Nei sette studi clinici, sono stati riportati eventi di bradicardia (frequenza cardiaca inferiore a 60 bpm) e/o di bradicardia sinusale (tutti di grado 1) nel 2,3% dei pazienti. Questi eventi hanno richiesto una riduzione o sospensione temporanea della dose nello 0,2% dei pazienti. Nessuno di questi eventi ha determinato l'interruzione definitiva del trattamento con ceritinib. Deve essere attentamente valutato l'uso concomitante di medicinali associati a bradicardia. I pazienti che sviluppano bradicardia sintomatica devono essere gestiti come raccomandato nei paragrafi 4.2 e 4.4.

Malattia polmonare interstiziale/Polmonite

In pazienti trattati con ceritinib sono state osservate malattia polmonare interstiziale (ILD)/polmonite severe, pericolose per la vita o fatali. Nei sette studi clinici, ILD/polmonite di qualsiasi grado è stata riportata nel 2,1% dei pazienti trattati con ceritinib e eventi di grado 3 o 4 sono stati riportati nell'1,2% dei pazienti. Questi eventi hanno richiesto riduzione della dose o sospensione temporanea del trattamento nell'1,1% dei pazienti e hanno portato ad una interruzione definitiva del trattamento nello 0,9% dei pazienti. I pazienti devono essere monitorati per i sintomi polmonari indicativi di ILD/polmonite. Devono essere escluse altre cause potenziali di ILD/polmonite (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Iperglicemia

E' stata riportata iperglicemia (tutti i gradi) nel 9,4% dei pazienti trattati con ceritinib nei sette studi clinici; sono stati riportati eventi di grado 3 o 4 nel 5,4% dei pazienti. Questi eventi hanno richiesto riduzione della dose o sospensione temporanea del trattamento nell'1,4% dei pazienti e hanno comportato l'interruzione definitiva del trattamento nello 0,1% dei pazienti. Il rischio di iperglicemia è stato più alto nei pazienti con diabete mellito e/o uso concomitante di steroidi. È richiesto il monitoraggio della glicemia a digiuno prima dell'inizio del trattamento con ceritinib e periodicamente come clinicamente indicato. La somministrazione di farmaci anti-iperglicemici deve essere iniziata o ottimizzata come indicato (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette il monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V.

4.9 Sovradosaggio

Non vi è esperienza di sovradosaggio nell'uomo. In tutti i casi di sovradosaggio, devono essere adottate le misure generali di supporto.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: agenti antineoplastici inibitori della chinasi del linfoma anaplastico (ALK), codice ATC: L01ED02.

Meccanismo d'azione

Ceritinib è un inibitore orale altamente selettivo e potente dell'ALK. Ceritinib inibisce l'auto fosforilazione dell'ALK, la fosforilazione ALK mediata di proteine di segnale a valle e la proliferazione delle cellule tumorali dipendenti dall'ALK sia *in vitro* sia *in vivo*.

La traslocazione dell'ALK determina l'espressione della risultante proteina di fusione e la conseguente attivazione aberrante di ALK nel NSCLC. Nella maggior parte dei casi di NSCLC, l'EML4 è il partner di traslocazione per l'ALK; questo genera una proteina di fusione EML4-ALK contenente il dominio della proteina chinasi dell'ALK saldata alla parte terminale N di EML4. Ceritinib ha dimostrato di essere efficace contro l'attività dell'EML4-ALK in una linea di cellule NSCLC (H2228), con conseguente inibizione della proliferazione cellulare *in vitro* e regressione dei tumori in xenotrapianti H2228 nel topo e nel ratto.

Efficacia e sicurezza clinica

NSCLC in stadio avanzato ALK positivo non precedentemente trattato – Studio A2301 (ASCEND-4) di fase 3 randomizzato
L'efficacia e la sicurezza di ceritinib per il trattamento di pazienti con NSCLC in stadio avanzato che non avevano ricevuto precedenti trattamenti sistemici con terapie antineoplastiche (incluso l'inibitore ALK), ad eccezione della terapia neo-adiuvante o adiuvante, sono state valutate in uno studio di fase 3 (A2301) multicentrico, randomizzato, in aperto.

Un totale di 376 pazienti sono stati randomizzati in un rapporto 1:1 (stratificato secondo la scala di valutazione del performance status dell'OMS, precedente chemioterapia adiuvante/neoadiuvante e la presenza/assenza di metastasi cerebrali durante lo screening) a ricevere ceritinib (750 mg al giorno, a digiuno) o chemioterapia (sulla base della scelta dello sperimentatore - pemetrexed [500 mg/m^2] più cisplatino [75 mg/m^2] o carboplatino [AUC 5-6] somministrato ogni 21 giorni). I pazienti che avevano completato 4 cicli di chemioterapia (induzione) senza progressione di malattia avevano ricevuto successivamente pemetrexed (500 mg/m^2) come singola terapia di mantenimento ogni 21 giorni. Centottantanove (189) pazienti sono stati randomizzati a ricevere ceritinib e centottantasette (187) sono stati randomizzati a ricevere chemioterapia.

L'età mediana era di 54 anni (range: da 22 a 81 anni); il 78,5% dei pazienti era più giovane di 65 anni. Un totale del 57,4% dei pazienti erano donne. Il 53,7% della popolazione studiata era caucasica, il 42,0% asiatica, l'1,6%, nera e il 2,6% altre etnie. La maggioranza dei pazienti aveva un adenocarcinoma (96,5%) e non aveva mai fumato o erano ex fumatori (92,0%). Il performance status secondo la scala di valutazione Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) è stato 0/1/2 nel 37,0%/56,4%/6,4% dei pazienti e il 32,2% aveva metastasi cerebrali al basale. Il 59,5% dei pazienti con metastasi cerebrali al basale non erano pretrattati con radioterapia dell'encefalo. Sono stati esclusi dagli studi i pazienti con metastasi sintomatiche del sistema nervoso centrale (CNS) che erano neurologicamente instabili o che avevano richiesto un aumento della dose di steroidi entro le 2 settimane precedenti lo screening per gestire i sintomi al CNS.

I pazienti sono stati autorizzati a continuare il trattamento in studio assegnato oltre la progressione iniziale in caso di mantenimento del beneficio clinico in base al parere dello sperimentatore. I pazienti randomizzati al braccio della chemioterapia potevano passare a ceritinib alla progressione della malattia definita in base ai criteri RECIST confermata da un comitato di controllo indipendente in cieco (BIRC). Centocinque (105) su 145 pazienti (72,4%) che hanno interrotto il trattamento nel braccio della chemioterapia hanno ricevuto successivamente l'inibitore ALK come prima terapia antineoplastica. Di questi pazienti 81 hanno ricevuto ceritinib.

La durata mediana del follow-up è stata di 19,7 mesi (dalla randomizzazione alla data di cut-off) all'analisi primaria.

Lo studio ha raggiunto il suo obiettivo primario dimostrando un miglioramento statisticamente significativo nella sopravvivenza libera da progressione (PFS) rilevato dal BIRC (vedere Tabella 3 e Figura 1). Il beneficio di ceritinib nella PFS era coerente con la valutazione dello sperimentatore e tra i vari sottogruppi inclusi età, sesso, etnia, categoria di fumatore, performance status secondo l'ECOG e carico di malattia (burden).

Al momento dell'analisi primaria, i dati di sopravvivenza globale (OS) non erano maturi con 107 morti che rappresentavano circa il 42,3% degli eventi richiesti per l'analisi finale di OS.

I dati sull'efficacia dello studio A2301 sono riassunti nella Tabella 3 e le curve Kaplan-Meier per PFS e OS sono mostrate rispettivamente nelle Figura 1 e 2.

Tabella 3 ASCEND-4 (Studio A2301) – Risultati di efficacia in pazienti con NSCLC in stadio avanzato ALK positivo non precedentemente trattati (analisi primaria)

	Ceritinib (N=189)	Chemioterapia (N=187)
Sopravvivenza libera da progressione (basata su valutazione del BIRC)		
Numero di eventi, n (%)	89 (47,1)	113 (60,4)
Mediana, mesi[d] (95% IC)	16,6 (12,6; 27,2)	8,1 (5,8; 11,1)
HR (95% IC)[a]	0,55 (0,42; 0,73)	
Valore di p[b]	<0,001	
Sopravvivenza globale[c]		
Numero di eventi, n (%)	48 (25,4)	59 (31,6)
Mediana, mesi[d] (95% CI)	NE (29,3; NV)	26,2 (22,8; NV)
Tasso di OS a 24 mesi[d], % (95% IC)	70,6 (62,2; 77,5)	58,2 (47,6; 67,5)
HR (95% IC)[a]	0,73 (0,50; 1,08)	
Valore di p[b]	0,056	
Risposta del tumore (basata sulla valutazione del BIRC)		
Tasso di risposta globale (95% IC)	72,5% (65,5; 78,7)	26,7% (20,5; 33,7)
Durata della risposta (basata sulla valutazione del BIRC)		
Numero di risposte	137	50
Mediana, mesi[d] (95% IC)	23,9 (16,6; NV)	11,1 (7,8; 16,4)
Tasso libero da eventi a 18 mesi[d], % (95% IC)	59,0 (49,3; 67,4)	30,4 (14,1; 48,6)

HR=hazard ratio; IC=intervallo di confidenza; BIRC=(Blinded Independent Review Committee) Comitato revisore indipendente in cieco; NV= non valutabile

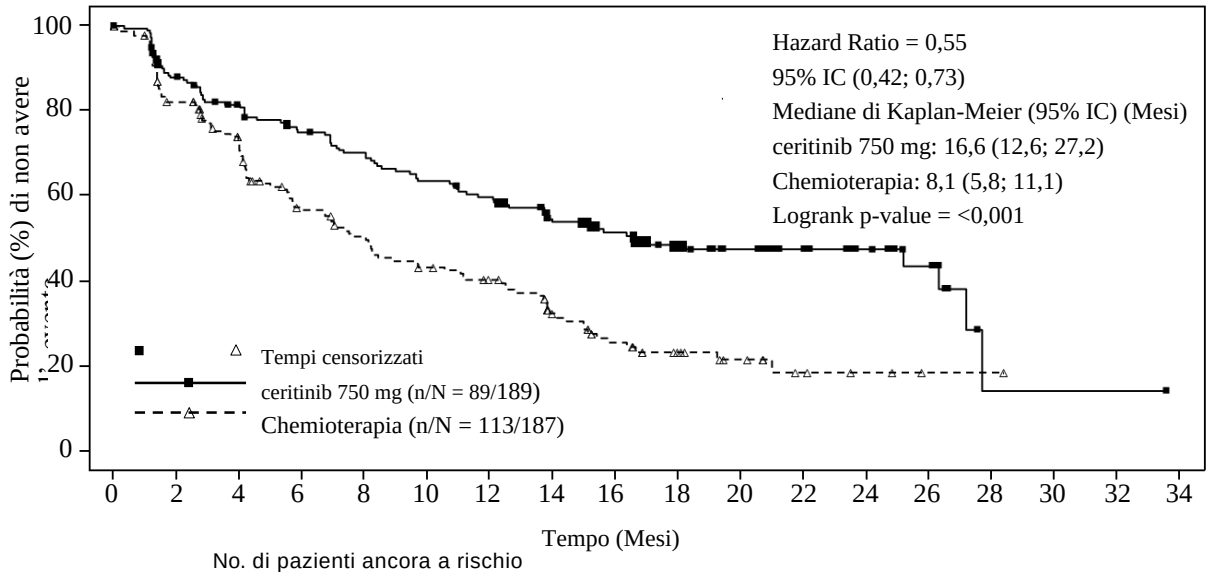
[a] In base all'analisi stratificata dei rischi proporzionali di Cox.

[b] In base al log-rank test stratificato.

[c] L'analisi della OS non è stata adeguata per gli effetti del crossover.

[d] Stimato usando il metodo di Kaplan-Meier.

Figura 1 ASCEND-4 (Studio A2301) – Curve di Kaplan-Meier per la sopravvivenza libera da progressione come valutata dal BIRC (analisi primaria)

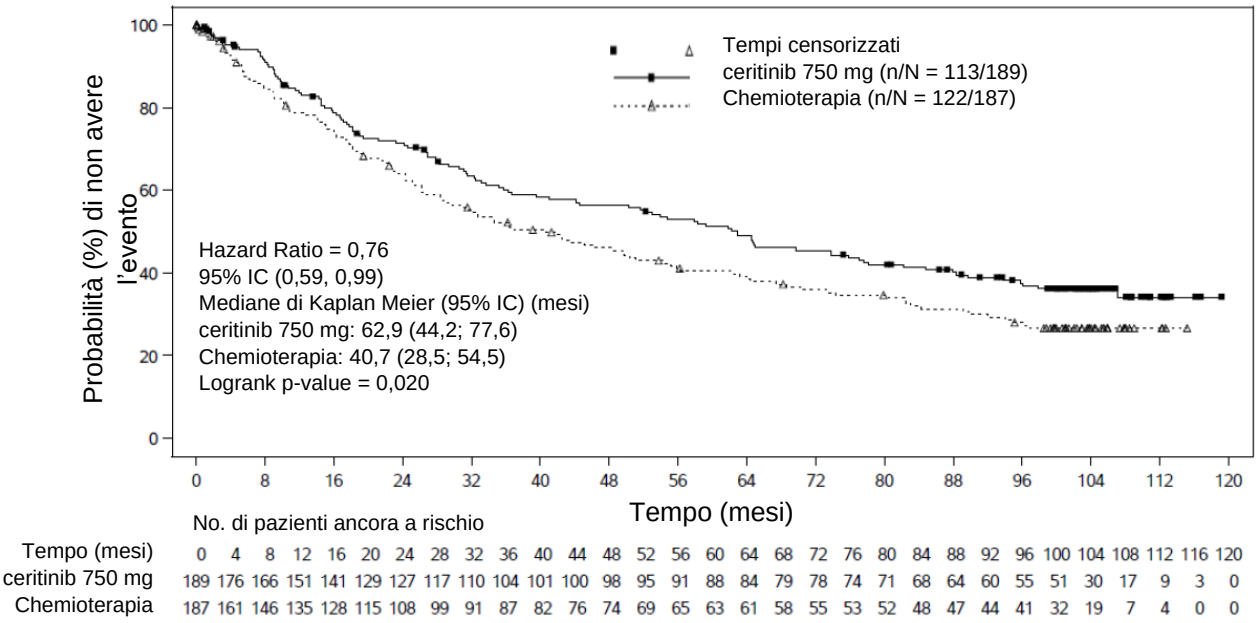


No. di pazienti ancora a rischio

Tempo (Mesi)	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
Chemioterapia	187	136	114	82	71	60	53	35	24	16	11	5	3	1	1	0	0	0

All'analisi finale della OS, 113 (59,8%) pazienti erano deceduti nel braccio ceritinib e 122 (65,2%) nel braccio con chemioterapia. La OS mediana è stata di 62,9 mesi (95% IC: 44,2; 77,6) e 40,7 mesi (95% IC: 28,5; 54,5) rispettivamente per il braccio ceritinib e per il braccio con chemioterapia. È stata osservata una riduzione statisticamente significativa del rischio di morte del 24% nel braccio ceritinib rispetto al braccio con chemioterapia (HR 0,76; 95% IC: 0,59; 0,99; p=0,020). Si è verificato un tasso elevato di crossover, con il 61,5% dei pazienti nel braccio con chemioterapia che sono passati a ricevere ceritinib. Inoltre, i pazienti di entrambi i bracci hanno ricevuto successive linee di terapie antineoplastiche, inclusi altri inibitori di ALK, che hanno influenzato l'esito della OS.

Figura 2 ASCEND-4 (Studio A2301)- Curve di Kaplan-Meier della sopravvivenza globale per braccio di trattamento (analisi finale della OS)



Nello studio A2301, 44 pazienti con metastasi cerebrali misurabili al basale e con almeno una valutazione radiologica dell'encefalo post-basale (22 pazienti nel braccio ceritinib e 22 pazienti nel braccio della chemioterapia) sono stati valutati dal neuro-radiologo del BIRC per la presenza di risposta secondo i criteri RECIST 1.1 modificati (per esempio fino a 5 lesioni encefaliche). Il tasso di risposta intracranica complessiva (OIRR) era più elevato con ceritinib (72,7%, 95% IC: 49,8; 89,3) rispetto al braccio della chemioterapia (27,3%, 95% IC: 10,7; 50,2).

La PFS mediana valutata da parte del BIRC utilizzando i criteri RECIST 1.1 era più lungo nel braccio ceritinib rispetto al braccio della chemioterapia in entrambi i sottogruppi di pazienti con metastasi cerebrali e senza metastasi cerebrali. La PFS mediana nei pazienti con metastasi cerebrali era rispettivamente di 10,7 mesi (95% IC: 8,1; 16,4) nel braccio dei pazienti trattati con ceritinib e di 6,7 mesi (95% IC: 4,1; 10,6) nel braccio dei pazienti trattati con chemioterapia [HR 0,70 (95% IC: 0,44; 1,12)]. La PFS mediana nei pazienti senza metastasi cerebrali era di 26,3 mesi (95% IC: 15,4; 27,7) rispetto a 8,3 mesi (95% IC: 6,0; 13,7) rispettivamente nei pazienti trattati nel braccio ceritinib verso quelli trattati nel braccio chemioterapia [HR 0,48 (95% IC: 0,33; 0,69)].

NSCLC in stadio avanzato ALK positivo precedentemente trattato – Studio A2303 (ASCEND-5) di fase 3 randomizzato

L'efficacia e la sicurezza di ceritinib per il trattamento di pazienti con NSCLC in stadio avanzato ALK-positivo che avevano ricevuto un precedente trattamento con crizotinib, sono state valutate in uno studio di fase 3 A2303 multicentrico, randomizzato, in aperto.

Nell'analisi sono stati inclusi 231 pazienti con NSCLC in stadio avanzato ALK positivo che avevano ricevuto un precedente trattamento con crizotinib e chemioterapia (uno o due regimi inclusa una doppietta a base di platino). Centoquindici (115) pazienti sono stati randomizzati a ricevere ceritinib e centosedici (116) sono stati randomizzati a ricevere chemioterapia (pemetrexed o docetaxel). Settantatre (73) pazienti hanno ricevuto docetaxel e 40 hanno ricevuto pemetrexed. Nel braccio ceritinib sono stati trattati 115 pazienti con 750 mg una volta al giorno a digiuno. L'età mediana era di 54,0 anni (range: da 28 a 84 anni); il 77,1% dei pazienti era più giovane di 65 anni. Un totale del 55,8% dei pazienti erano donne. Il 64,5% della popolazione studiata era caucasica, il 29,4% asiatica, lo 0,4%, nera e il 2,6% altre etnie. La maggioranza dei pazienti aveva un adenocarcinoma (97,0%) e non aveva mai fumato o erano ex fumatori (96,1%). Il performance status secondo la scala di valutazione ECOG è stato rispettivamente 0/1/2 nel 46,3%/47,6%/6,1% dei pazienti e il 58,0% aveva metastasi cerebrali al basale. Tutti i pazienti erano stati precedentemente trattati con crizotinib. Tutti tranne un paziente avevano ricevuto una precedente chemioterapia (incluso una doppietta a base di platino) per la malattia in stadio avanzato; l'11,3% dei pazienti nel braccio ceritinib e il 12,1% dei pazienti nel braccio della chemioterapia erano stati trattati con due precedenti regimi di chemioterapia per malattia in stadio avanzato.

I pazienti sono stati autorizzati a continuare, oltre la progressione iniziale, il trattamento in studio assegnato in caso di mantenimento del beneficio clinico in base al parere dello sperimentatore. I pazienti randomizzati al braccio della chemioterapia potevano passare a ceritinib alla progressione della malattia definita in base ai criteri RECIST confermata dal BIRC.

La durata mediana del follow-up è stata di 16,5 mesi (dalla randomizzazione alla data di cut-off) all'analisi primaria.

Lo studio ha raggiunto il suo obiettivo primario dimostrando un miglioramento statisticamente significativo nella PFS rilevato dal BIRC con una riduzione stimata del rischio del 51% nel braccio ceritinib rispetto al braccio della chemioterapia (vedere Tabella 4 e Figura 3). Il beneficio nella PFS del ceritinib era coerente tra i vari sottogruppi inclusi età, sesso, etnia, condizione di fumatori, performance status ECOG e presenza di metastasi cerebrali o la precedente risposta a crizotinib. Il beneficio nella PFS è stato ulteriormente supportato dalla valutazione locale dello sperimentatore e dall'analisi del tasso di risposta globale (ORR) e il tasso di controllo della patologia (DCR).

All'analisi primaria i dati di sopravvivenza globale (OS) non erano maturi con 48 (41,7%) eventi nel braccio ceritinib e 50 (43,1%) eventi nel braccio con chemioterapia, corrispondenti approssimativamente al 50% degli eventi richiesti per l'analisi finale della OS. Inoltre, 81 pazienti (69,8%) nel braccio della chemioterapia avevano ricevuto successivamente ceritinib come prima terapia antineoplastica dopo la sospensione del trattamento dello studio.

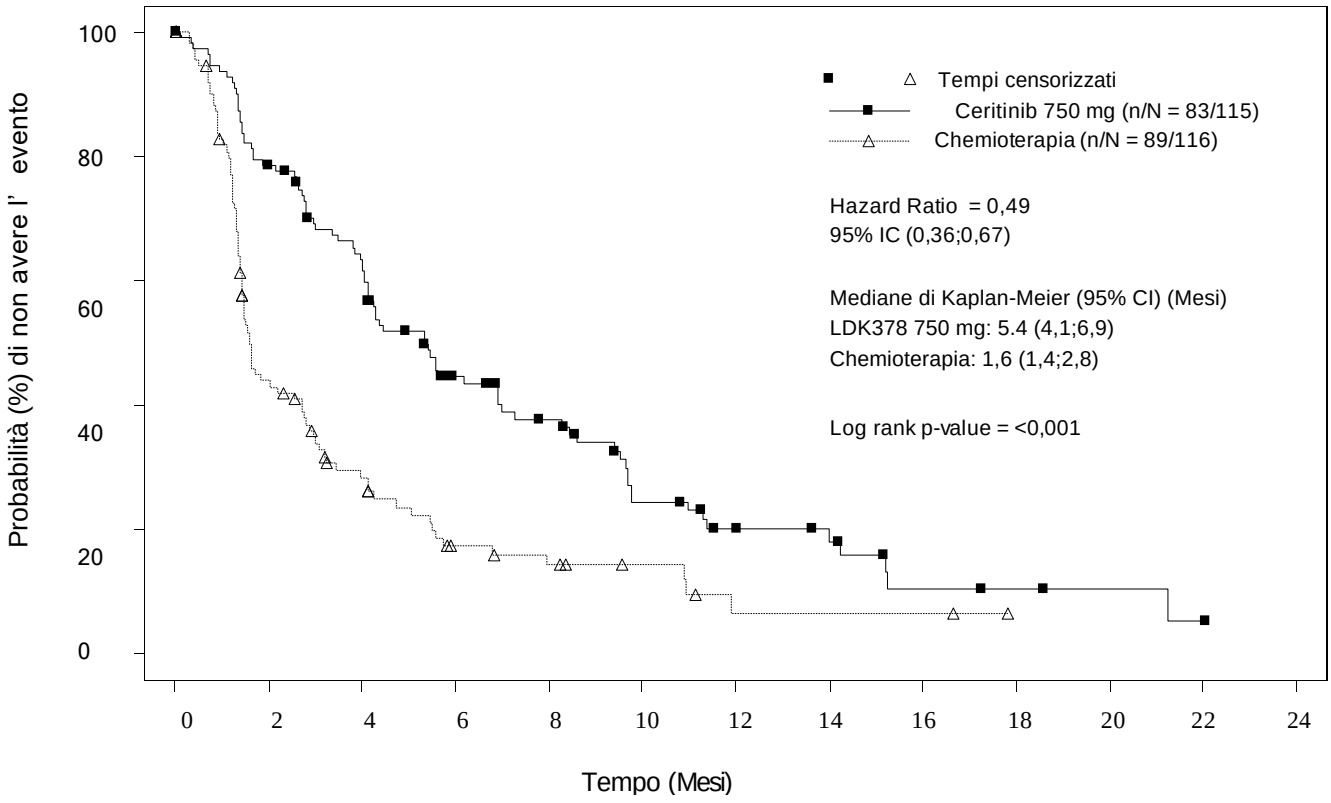
I dati sull'efficacia dello studio A2303 sono riassunti nella Tabella 4 e le curve Kaplan-Meier per PFS e OS sono mostrate rispettivamente nelle Figure 3 e 4.

Tabella 4 ASCEND-5 (Studio A2303) – Risultati di efficacia in pazienti con NSCLC ALK positivo in stadio metastatico/avanzato precedentemente trattato (analisi primaria)

	Ceritinib (N=115)	Chemioterapia (N=116)
Durata del follow-up Mediana (mesi) (min – max)	16,5 (2,8 – 30,9)	
Sopravvivenza libera da progressione (basata su valutazione del BIRC)		
Numero di eventi, n (%)	83 (72,2%)	89 (76,7%)
Mediana, mesi (95% IC)	5,4 (4,1; 6,9)	1,6 (1,4; 2,8)
HR (95% CI)[a]	0,49 (0,36; 0,67)	
Valore di p[b]	<0,001	
Sopravvivenza globale[c]		
Numero di eventi, n (%)	48 (41,7%)	50 (43,1%)
Mediana, mesi (95% IC)	18,1 (13,4; 23,9)	20.1 (11,9; 25,1)
HR (95% IC)[a]	1,00 (0,67; 1,49)	
Valore di p[b]	0,496	
Risposte del tumore (basata su valutazione del BIRC)		
Tasso di risposta obiettiva (95% IC)	39,1% (30,2; 48,7)	6,9% (3,0; 13,1)
Durata della risposta		
Numero di risposte	45	8
Mediana, mesi[d] (95% IC)	6,9 (5,4; 8,9)	8.3 (3.5; NV)
Probabilità stimata di non avere l'evento a 9 mesi[d] (95% IC)	31,5% (16,7%; 47,3%)	45,7% (6,9%; 79,5%)

HR=hazard ratio; IC=intervallo di confidenza; BIRC=(Blinded Independent Review Committee) Comitato revisore indipendente in cieco; NV=non valutabile;
a in base all'analisi stratificata dei rischi proporzionali di Cox.
b In base al log-rank test stratificato.
c L'analisi OS non è stata adeguata per gli effetti del crossover.
d Stimato usando il metodo di Kaplan-Meier.

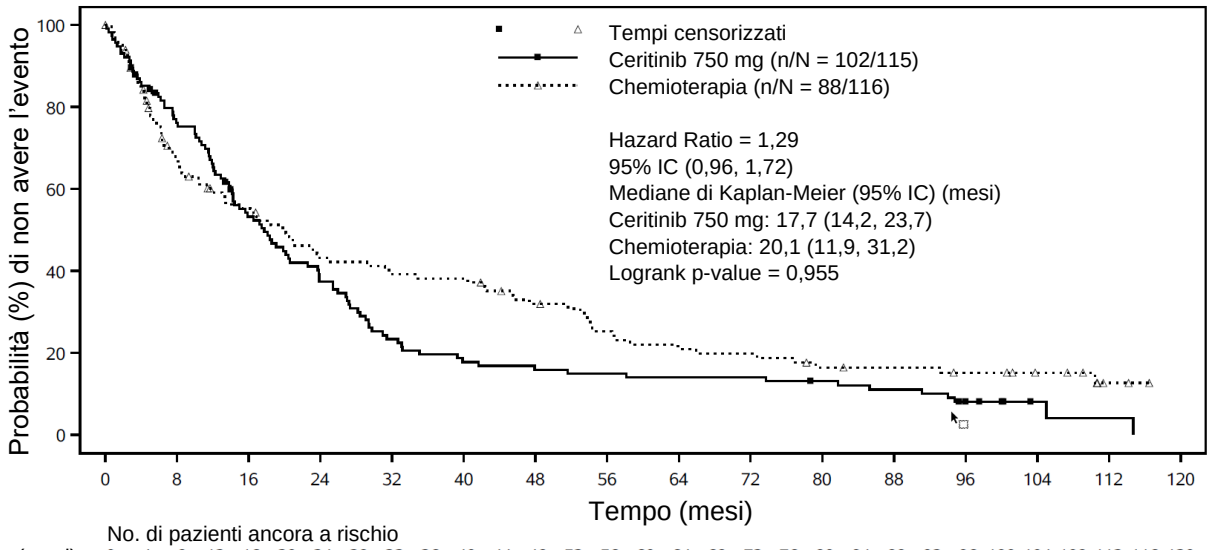
Figura 3 ASCEND-5 (Studio A2303) – Curve di Kaplan-Meier sulla sopravvivenza libera da progressione come valutata dal BIRC (analisi primaria)



No. di pazienti ancora a rischio													
Tempo (Mesi)	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
Chemioterapia	116	45	26	12	9	6	2	2	2	0	0	0	0

All'analisi finale della OS, con una durata mediana di follow-up di 110 mesi, 102 (88,7%) pazienti erano deceduti nel braccio ceritinib e 88 (75,9%) nel braccio con chemioterapia. La OS mediana è stata di 17,7 mesi (95% IC: 14,2; 23,7) e 20,1 mesi (95% IC: 11,9; 31,2) rispettivamente per il braccio ceritinib e per il braccio con chemioterapia. Non è stata riscontrata una differenza statisticamente significativa in termini di OS tra i due bracci di trattamento (HR 1,29; 95% IC: 0,96, 1,72; p=0,955). Si è verificato un tasso elevato di crossover precoce, con 88 (76%) pazienti nel braccio con chemioterapia che sono passati a ricevere ceritinib. Inoltre, i pazienti di entrambi i bracci hanno ricevuto successive linee di terapie antineoplastiche, inclusi altri inibitori di ALK. Complessivamente, il crossover e le successive linee di terapia hanno rappresentato un fattore confondente maggiore che potrebbe aver diluito qualsiasi potenziale differenza nella OS tra i bracci di trattamento.

Figura 4 ASCEND-5 (Study A2303) – Curve di Kaplan-Meier della sopravvivenza globale per braccio di trattamento (analisi finale della OS)



No. di pazienti ancora a rischio

Tempo (mesi)	0	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	52	56	60	64	68	72	76	80	84	88	92	96	100	104	108	112	116	120
Ceritinib 750 mg	115	97	84	73	57	48	40	33	25	21	19	18	17	16	16	15	15	15	15	14	13	12	11	10	7	5	2	1	1	0	0
Chemioterapia	116	96	71	60	56	50	43	42	39	38	38	34	30	28	23	20	19	18	18	17	14	13	13	13	11	11	8	7	2	1	0

Nello studio A2303, 133 pazienti con metastasi cerebrali al basale (66 pazienti nel braccio di ceritinib e 67 pazienti nel braccio della chemioterapia) sono stati valutati per la risposta intracranica dal neuro-radiologo del BIRC secondo i criteri RECIST modificati1.1 (per esempio fino a 5 lesioni nel cervello). L'OIRR in pazienti con malattia misurabile nel cervello al basale e almeno una valutazione post-basale era più alta nel braccio ceritinib (35,3%, 95% IC: 14,2; 61,7) rispetto al braccio della chemioterapia (5,0%, 95% IC: 0,1; 24,9). La PFS mediana da parte del BIRC utilizzando i criteri RECIST 1.1 era più lunga nel braccio ceritinib rispetto al braccio della chemioterapia in entrambi i sottogruppi dei pazienti con metastasi al cervello e senza metastasi al cervello. La PFS mediana nei pazienti con metastasi al cervello era rispettivamente 4,4 mesi (95% IC: 3,4; 6,2) rispetto ai 1,5 mesi (95% IC: 1,3; 1,8) nei bracci ceritinib e chemioterapia con HR 0,54 (95% IC: 0,36; 0,80). La PFS mediana nei pazienti senza metastasi cerebrali era rispettivamente di 8,3 mesi (95% IC: 4,1; 14,0) rispetto a 2,8 mesi (95% IC: 1,4; 4,1) nei bracci ceritinib e chemioterapia con HR 0,41 (95% IC: 0,24; 0,69).

Studio di ottimizzazione della dose A2112 (ASCEND-8)

L’efficacia di ceritinib 450 mg assunto con cibo è stata valutata nello studio di ottimizzazione della dose multicentrico, in aperto A2112 (ASCEND-8). Un totale di 147 pazienti con NSCLC ALK positivo localmente avanzato o metastatico, non precedentemente trattati, sono stati randomizzati a ricevere ceritinib 450 mg una volta al giorno con cibo (N=73) o ceritinib 750 mg una volta al giorno a digiuno (N=74). Un endpoint secondario chiave di efficacia era l’ORR in accordo con i criteri RECIST 1.1 secondo valutazione del BIRC.

Le caratteristiche dei pazienti precedentemente non trattati con NSCLC ALK positivo localmente avanzato o metastatico tra i due bracci, 450 mg con cibo (N=73) e 750 mg a digiuno (N=74), erano: età media 54,3 e 51,3 anni, età inferiore a 65 (78,1% e 83,8%), donne (56,2% e 47,3%), caucasici (49,3% e 54,1%), asiatici (39,7% e 35,1%), mai stati fumatori o ex fumatori (90,4% e 95,9%), WHO PS 0 o 1 (91,7% e 91,9%), istologia adenocarcinoma (98,6% e 93,2%), e metastasi cerebrali (32,9% e 28,4%) rispettivamente.

I risultati di efficacia dallo studio ASCEND-8 sono riassunti nella tabella 5 di seguito.

Tabella 5 ASCEND-8 (Studio A2112) – Risultati di efficacia in pazienti precedentemente non trattati con NSCLC ALK positivo localmente avanzato o metastatico valutato da BIRC

Parametro di efficacia	Ceritinib 450 mg con cibo (N=73)	Ceritinib 750 mg a digiuno (N=74)
Tasso di risposta globale (ORR: CR+PR), n (%) (95% CI)[a]	57 (78,1) (66,9, 86,9)	56 (75,7) (64,3, 84,9)

CI: Intervallo di Confidenza
Risposta Completa (CR), Risposta Parziale (PR) confermata da valutazioni ripetute eseguite non meno di 4 settimane dopo che i criteri di risposta sono stati soddisfatti per la prima volta
Tasso di risposta globale determinato sulla base della valutazione BIRC per lo studio RECIST 1.1
[a]Intervallo di confidenza binomiale esatto al 95%

Studi a braccio singolo X2101 e A2201

L'uso di ceritinib nel trattamento di pazienti con NSCLC positivo all'ALK precedentemente trattati con un inibitore ALK è stato studiato in due studi globali, multicentrici, in aperto, a braccio singolo, fase 1/2 (Studio X2101 e Studio A2201).

Nello studio X2101 un totale di 246 pazienti con NSCLC ALK positivo sono stati trattati con ceritinib alla dose di 750 mg una volta al giorno a digiuno: 163 avevano ricevuto in precedenza un trattamento con inibitori dell'ALK e 83 erano naive al trattamento con inibitori dell'ALK. Dei 163 pazienti con NSCLC ALK positivo che avevano ricevuto un precedente trattamento con un inibitore di ALK, l'età media era di 52 anni (range: 24-80 anni); l'86,5% era di età inferiore ai 65 anni e il 54% era di sesso femminile. La maggior parte dei pazienti erano caucasici (66,3%) o asiatici (28,8%). Il 93,3% aveva un adenocarcinoma e il 96,9% non era mai stato un fumatore o era un ex fumatore. Tutti i pazienti sono stati trattati con almeno un trattamento prima dell'arruolamento nello studio e l'84,0% con due o più trattamenti.

Lo Studio A2201 ha coinvolto 140 pazienti che erano stati trattati in precedenza con 1-3 linee di chemioterapia citotossica seguite da un trattamento con crizotinib e che avevano poi proseguito il trattamento con crizotinib. L'età mediana era di 51 anni (range: 29-80 anni); l'87,1% dei pazienti era di età inferiore ai 65 anni e il 50,0% era di sesso femminile. La maggior parte dei pazienti erano caucasici (60,0%) o asiatici (37,9%). Il 92,1% dei pazienti aveva un adenocarcinoma.

I dati principali di efficacia per entrambi gli studi sono riassunti nella Tabella 6. I dati finali di sopravvivenza globale (OS) sono stati presentati per lo Studio A2201. Per lo Studio X2101, i dati di OS non erano ancora pronti al momento dell'analisi.

Tabella 6 NSCLC avanzato ALK positivo - panoramica dei risultati di efficacia dagli studi X2101 e A2201

	Studio X2101 ceritinib 750 mg N=163	Studio A2201 ceritinib 750 mg N=140
Durata del follow-up Mediana (mesi) (min – max)	10,2 (0,1 – 24,1)	14,1 (0,1 – 35,5)
Tasso di risposta globale Sperimentatore 95% IC) BIRC (95% IC)	 56,4% (48,5; 64,2) 46,0% (38,2; 54,0)	 40,7% (32,5; 49,3) 35,7% (27,8; 44,2)
Durata della risposta* Sperimentatore (mesi, 95% IC) BIRC (mesi, 95% IC)	 8,3 (6,8; 9,7) 8,8 (6,0; 13,1)	 10,6 (7,4; 14,7) 12,9 (9,3; 18,4)
Sopravvivenza libera da progressione Sperimentatore (mesi, 95% IC) BIRC (mesi, 95% CI)	 6,9 (5,6; 8,7) 7,0 (5,7; 8,7)	 5,8 (5,4; 7,6) 7,4 (5,6; 10,9)
Sopravvivenza globale (mesi, 95% IC)	16,7 (14,8; NV)	15,6 (13,6; 24,2)
NV = non valutabile Studio X2101: Risposte valutate usando RECIST 1.0 Studio A2201: Risposte valutate usando RECIST 1.1 *Include solo i pazienti con CR, PR confermate		

Negli Studi X2101 e A2201 erano state osservate metastasi cerebrali rispettivamente nel 60,1%, e 71,4% dei pazienti. La valutazione dell'ORR, del DOR e del PFS (da parte del BIRC) per i pazienti con metastasi cerebrali al basale è in linea con quella riportata per la popolazione globale di questi studi.

Istologia diversa da adenocarcinoma

Sono disponibili informazioni limitate in pazienti con NSCLC ALK-positivo con un'istologia diversa da adenocarcinoma.

Anziani

Nei pazienti anziani sono disponibili dati limitati di efficacia. Non sono disponibili dati di efficacia in pazienti di età superiore a 85 anni.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea per i medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con ceritinib in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per il carcinoma del polmone (carcinoma a piccole cellule e non a piccole cellule) (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

I livelli plasmatici di picco (C_{max}) di ceritinib nei pazienti sono stati raggiunti approssimativamente dalle 4 alle 6 ore dopo una singola somministrazione orale. In base alla percentuale di metaboliti nelle feci, l'assorbimento orale è stato stimato essere ≥25%. La biodisponibilità assoluta di ceritinib non è stata determinata.

L'esposizione sistemica di ceritinib è risultata aumentata quando viene somministrato con il cibo. I valori dell'AUC_{inf} di ceritinib erano approssimativamente il 39% e il 64% più alti (C_{max} approssimativamente il 42% e il 58% più alti) in soggetti sani quando una singola dose di ceritinib (compressa) 750 mg era stata somministrata rispettivamente con un pasto poco ricco di grassi (contenente approssimativamente 330 kcalorie e 9 grammi di grassi) e un pasto molto ricco di grassi (contenente approssimativamente 1000 kcalorie e 58 grammi di grassi), rispetto alla condizione di digiuno.

In uno studio di ottimizzazione della dose nei pazienti (A2112 -ASCEND-8) volto a confrontare ceritinib 450 mg o 600 mg assunto una volta al giorno con cibo (approssimativamente da 100 a 500 kcalorie e da 1,5 a 15 grammi di grassi) rispetto a 750 mg a digiuno (dose e condizioni alimentari di somministrazione inizialmente autorizzate), non c'è stata alcuna differenza clinicamente significativa nell'esposizione sistemica allo steady-state di ceritinib per il braccio 450 mg con cibo (N=36) rispetto al braccio 750 mg a digiuno(N=31), con solo piccoli incrementi di AUC (90% IC) allo steady-state del 4% (-13%, 24%) e C_{max} (90% IC del 3% (-14%, 22%). Al contrario, l'AUC (90% IC) e C_{max} (90% IC) allo steady-state per il braccio 600 mg con cibo (N=30) sono aumentate rispettivamente del 24% (3%, 49%) e del 25% (4%, 49%) rispetto al braccio 750 mg a digiuno. La dose massima raccomandata di ceritinib è di 450 mg per via orale una volta al giorno con cibo (vedere paragrafo 4.2).

Nei pazienti dopo una singola somministrazione orale di ceritinib, l'esposizione plasmatica a ceritinib, come rappresentato dalla C_{max} e dall'AUC_{last}, è aumentata proporzionalmente alla dose nell'intervallo di dose da 50 a 750 mg a digiuno. In contrasto con i dati di una singola dose, la concentrazione pre-dose (C_{min}) dopo somministrazioni giornaliere ripetute sembra aumentare in misura maggiore rispetto a quello proporzionale alla dose.

Distribuzione

Il legame di ceritinib alle proteine plasmatiche umane *in vitro* è per il 97% indipendente dalla concentrazione, da 50 ng/ml a 10.000 ng/ml. Ceritinib ha anche una distribuzione lievemente maggiore nei globuli rossi, rispetto al plasma, con un rapporto medio sangue-plasma *in vitro* di 1.35. Studi i*n vitro* suggeriscono che ceritinib sia un substrato per la glicoproteina-P (P-gp), ma non della proteina della resistenza del cancro al seno (BCRP) o della proteina multi-resistenza 2 (MRP2). La permeabilità passiva di ceritinib *in vitro* si è dimostrata bassa.

Nei ratti, ceritinib attraversa la barriera emato-encefalica con un rapporto di esposizione tra cervello e sangue (AUC_{inf}) di circa il 15%. Non ci sono dati relativi alla barriera emato-encefalica nell'uomo.

Biotrasformazione

Studi *in vitro* hanno dimostrato che il CYP3A era il principale enzima coinvolto nella clearance metabolica di ceritinib.

In seguito a una somministrazione orale di ceritinib radioattivo alla dose di 750 mg a digiuno, ceritinib era il principale componente in circolazione del plasma umano. Sono stati trovati in circolo nel plasma a bassi livelli un totale di 11 metaboliti con il contributo medio per la radioattività dell'AUC ≤2.3% per ogni metabolita. Le principali vie di biotrasformazione identificate in pazienti sani includono monoossigenazione, O-dealchilazione e N-formilazione. Le vie secondarie di biotrasformazione che coinvolgono i prodotti della biotrasformazione primaria includono glucoronidazione e deidrogenazione. È stata osservata l'aggiunta di un gruppo tiolico al ceritinib O-dealchilato.

Eliminazione

In seguito ad una singola dose orale di ceritinib a digiuno, la media geometrica dell'emivita terminale plasmatica apparente ($T_{½}$) di ceritinib variava da 31 a 41 ore nei pazienti nell'intervallo di dose da 400 a 750 mg. La dose orale giornaliera di ceritinib ha portato al raggiungimento dello steady-state in circa 15 giorni ed è rimasta stabile in seguito, con una media geometrica del tasso di accumulo della dose giornaliera di 6,2 dopo 3 settimane. La media geometrica della clearance apparente (CL/F) di ceritinib è stata inferiore allo steady-state (33,2 litri/ora) dopo la dose orale giornaliera di 750 mg che dopo una singola dose orale di 750 mg (88,5 litri/ora), suggerendo che ceritinib dimostra una farmacocinetica non lineare nel tempo.

Ceritinib ed i suoi metaboliti sono escreti principalmente attraverso le feci. Dopo somministrazione orale, una media del 68% di ceritinib immodificato è recuperato nelle feci . Solo l'1,3% della dose orale somministrata è stata ritrovata nelle urine.

Popolazioni speciali

Compromissione epatica
L'effetto della compromissione epatica sulla farmacocinetica di una dose singola di ceritinib (750 mg a digiuno) è stata studiata in soggetti con compromissione epatica lieve (Child-Pugh classe A; N=8), moderata (Child-Pugh classe B; N=7) o severa (Child-Pugh classe C; N=7) ed in 8 soggetti sani con funzionalità epatica normale. La media geometrica dell'AUC_{inf} (AUC_{inf} non legato) di ceritinib era aumentata del 18% (35%) e del 2% (22%) rispettivamente nei soggetti con compromissione epatica lieve e moderata, rispetto ai soggetti con funzionalità epatica normale.

La media geometrica dell'AUC_{inf} (AUC_{inf} non legato) di ceritinib era aumentata del 66% (108%) nei soggetti con compromissione epatica severa rispetto ai soggetti con funzionalità epatica normale (vedere paragrafo 4.2). Non è stato condotto uno studio specifico di farmacocinetica allo steady-state nei pazienti con compromissione della funzione epatica.

Compromissione renale
Non è stato condotto uno studio specifico di farmacocinetica nei pazienti con compromissione renale. Sulla base dei dati disponibili, l'eliminazione di ceritinib per via renale è trascurabile (1,3% di una singola dose orale somministrata).

Sulla base di un'analisi farmacocinetica di popolazione su 345 pazienti con compromissione renale moderata (CLcr da 60 a <90 ml/min), 82 pazienti con compromissione renale lieve (CLcr da 30 a <60 ml/min) e 546 pazienti con funzione renale normale (≥90 ml/min), le esposizioni a ceritinib erano simili nei pazienti con compromissione renale lieve e moderata e funzione renale normale, suggerendo che nei pazienti con compromissione renale lieve e moderata non è necessario un aggiustamento della dose. Pazienti con compromissione renale severa (CLcr <30 ml/min) non sono stati inclusi negli studi clinici di ceritinib (vedere paragrafo 4.2).

Effetti di età, sesso ed etnia
Analisi farmacocinetiche di popolazione hanno mostrato che età, sesso ed etnia non hanno avuto un'influenza clinicamente significativa sull'esposizione al ceritinib.

Elettrofisiologia cardiaca
L'effetto potenziale di ceritinib sul prolungamento dell'intervallo QT è stato valutato in sette studi clinici con ceritinib. Sono stati raccolti una serie di ECGs dopo una singola dose ed allo steady-state per valutare l'effetto di ceritinib sull'intervallo QT in 925 pazienti trattati con ceritinib 750 mg una volta al giorno a digiuno. Un valore anomalo categoriale dall'analisi dei dati degli ECG ha dimostrato nuovi QTc >500 msec in 12 pazienti (1,3%). In 58 pazienti (6,3%) è stato osservato un aumento del QTc >60 msec rispetto al valore basale. Un'analisi della tendenza centrale dei dati QTc alla concentrazione media allo stato stazionario basata sui dati raccolti nello Studio A2301 ha dimostrato che il limite superiore del 90% dell'IC a 2-code per l'aumento del QTc rispetto al basale era 15,3 msec con ceritinib 750 mg a digiuno. Un'analisi farmacocinetica ha suggerito che ceritinib causa aumenti nel QTc dipendenti dalla concentrazione (vedere paragrafo 4.4).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Studi di sicurezza farmacologica indicano che è improbabile che ceritinib interferisca con le funzioni vitali del sistema respiratorio e del sistema nervoso centrale. Dati *in vitro* mostrano che l'IC50 per l'effetto inibitore di ceritinib sul canale del potassio hERG era 0,4 micromoli. Uno studio *in vivo* su scimmie monitorate per telemetria ha mostrato un modesto prolungamento dell'intervallo QT in 1 dei 4 animali dopo aver ricevuto la dose più alta di ceritinib. Studi ECG nelle scimmie dopo 4 o 13 settimane di trattamento con ceritinib non hanno mostrato un prolungamento dell'intervallo QT o ECGs anormali.

Il test del micronucleo in cellule TK6 è stato positivo. Nessun segno di mutagenicità o clastogenicità è stato osservato in altri studi di genotossicità *in vitro* e *in vivo* con with ceritinib. Pertanto, negli esseri umani, non è da attendersi un rischio di genotossicità.

Non sono stati eseguiti studi di carcinogenicità con ceritinib.

Studi di tossicologia riproduttiva (es. studi sullo sviluppo. embrio-fetale) in femmine gravide di ratti e conigli non hanno indicato nessuna fetotossicità o teratogenicità dopo il trattamento con ceritinib durante l'organogenesi; tuttavia, l'esposizione plasmatica materna è stata inferiore a quella osservata alla dose umana raccomandata. Non sono stati condotti studi formali non clinici sui potenziali effetti di ceritinib sulla fertilità.

La principale tossicità attribuita alla somministrazione di ceritinib nei ratti e nelle scimmie è stata infiammazione dei dotti biliari extraepatici accompagnata da un aumento della conta dei neutrofili nel sangue periferico. Ad alte dosi l'infiammazione mista cellulare/neutrofilica dei dotti biliari extraepatici si è estesa al pancreas e/o al duodeno. In entrambe le specie è stata osservata tossicità gastrointestinale caratterizzata da perdita di peso corporeo, diminuzione del consumo di cibo, emesi (scimmie), diarrea e, ad alte dosi, da lesioni istopatologiche incluse erosione, infiammazione delle mucose e macrofagi schiumosi nelle cripte e nella sottomucosa duodenale. In entrambe le specie è stato anche interessato il fegato, ad esposizioni che si avvicinano alle esposizioni cliniche alla dose umana raccomandata, ed erano inclusi aumenti minimi delle transaminasi epatiche in alcuni animali e vacuolizzazione dell'epitelio del dotto biliare intraepatico. Sono stati osservati macrofagi schiumosi alveolari (fosfolipidosi confermata) nei polmoni dei ratti, ma non nelle scimmie, i linfonodi dei ratti e delle scimmie avevano aggregati di macrofagi. Gli effetti su organi bersaglio hanno evidenziato una guarigione da parziale a completa.

Sono stati osservati effetti sulla funzionalità tiroidea sia nel ratto (lievi aumenti di ormone stimolante la tiroide e delle concentrazioni di T3 / T4 triiodotironina / tiroxina senza correlazioni microscopiche) sia nella scimmia (esaurimento di colloide nei maschi in uno studio a 4 settimane e una scimmia trattata ad alte dosi con diffusa iperplasia follicolare e aumento di ormone stimolante la tiroide in uno studio a 13 settimane). Poiché questi effetti non clinici sono stati lievi, variabili e inconsistenti, il rapporto tra ceritinib e i cambiamenti della funzionalità tiroidea negli animali non è chiaro.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

Cellulosa, microcristallina
Idrossipropilcellulosa a bassa sostituzione
Povidone
Sodio croscarmelloso
Magnesio stearato
Silicio colloidale anidro

Rivestimento con film

Ipromellosa
Titanio diossido (E171)
Macrogol
Talco
Lacca di alluminio indaco carminio (E132)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

PVC/PCTFE (polivinilcloride/policlorotrifluoroetilene) – blisters alluminio contenenti 21 compresse rivestite con film.

Confezione multipla contenente 84 compresse rivestite con film (4 blister per confezione).

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/15/999/004

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 06 maggio 2015
Data del rinnovo più recente: 16 febbraio 2022

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali: http://www.ema.europa.eu

ALLEGATO II

A. PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

A. PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo dei produttori responsabili del rilascio dei lotti

150 mg capsule rigide

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

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Norimberga
Germania

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Norimberga
Germania

150 mg compresse rivestite con film

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovškova ulica 57
1000 Ljubljana
Slovenia

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Norimberga
Germania

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Norimberga
Germania

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:
- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

ALLEGATO III

ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA DELLA CONFEZIONE SINGOLA CONTENENTE 40 O 90 CAPSULE RIGIDE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Zykadia 150 mg capsule rigide
ceritinib

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO (I)

Ogni capsula rigida contiene 150 mg di ceritinib.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Capsula rigida

40 capsule rigide
90 capsule rigide

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Zykadia 150 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA DELLA CONFEZIONE (INCLUSA BLUE BOX) CONTENENTE 150 (3 CONFEZIONI DA 50) CAPSULE RIGIDE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Zykadia 150 mg capsule rigide
ceritinib

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO (I)

Ogni capsula rigida contiene 150 mg di ceritinib.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Capsula rigida

150 (3 confezioni da 50) capsule rigide.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/15/999/001	150 (3 confezioni da 50) capsule rigide (PVC/PCTFE/alu)
EU/1/15/999/006	150 (3 confezioni da 50) capsule rigide (PVC/PE/PVDC/alu)

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Zykadia 150 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA INTERMEDIA DELLA CONFEZIONE (SENZA BLUE BOX) CONTENENTE 50 CAPSULE RIGIDE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Zykadia 150 mg capsule rigide
ceritinib

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni capsula rigida contiene 150 mg di ceritinib.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Capsula rigida

50 capsule rigide. Non vendibile separatamente.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/15/999/001	150 (3 confezioni da 50) capsule rigide (PVC/PCTFE/alu)
EU/1/15/999/006	150 (3 confezioni da 50) capsule rigide (PVC/PE/PVDC/alu)

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Zykadia 150 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Zykadia 150 mg capsule rigide
ceritinib

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Novartis Europharm Limited

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Zykadia 150 mg compresse rivestite con film
ceritinib

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO (I)

Ogni compressa contiene 150 mg di ceritinib.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Compressa rivestita con film

84 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/15/999/004 84 compresse rivestite con film

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Zykadia 150 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Zykadia 150 mg compresse
ceritinib

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Novartis Europharm Limited

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Zykadia 150 mg capsule rigide
ceritinib

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.
- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Zykadia e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Zykadia
3. Come prendere Zykadia
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Zykadia
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Zykadia e a cosa serve

Cos'è Zykadia
Zykadia è un medicinale per il cancro che contiene il principio attivo ceritinib. È usato per trattare pazienti adulti con stadi avanzati di una forma di cancro polmonare chiamato cancro polmonare non a piccole cellule (NSCLC). Zykadia è somministrato solo a pazienti la cui malattia è dovuta ad un difetto in un gene chiamato ALK (chinasi del linfoma anaplastico).

Come agisce Zykadia
Nei pazienti con difetti di ALK, viene prodotta una proteina anomala che stimola la crescita delle cellule tumorali. Zykadia blocca l'azione di questa proteina anomala e quindi rallenta la crescita e la diffusione dell'NSCLC.

Se ha qualsiasi dubbio su come agisce Zykadia o del perché le è stato prescritto questo medicinale, chieda al medico o al farmacista.

2. Cosa deve sapere prima di prendere Zykadia

Non prenda Zykadia
- se è allergico al ceritinib o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

Avvertenze e precauzioni
Si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere Zykadia:
- se ha problemi al fegato.
- se ha problemi ai polmoni o problemi respiratori.
- se ha problemi al cuore, tra i quali una frequenza cardiaca ridotta, o se i risultati di un elettrocardiogramma (ECG) hanno mostrato che ha un'anomalia dell'attività elettrica del cuore chiamata "prolungamento dell'intervallo QT".
- se ha il diabete (alti livelli di zucchero nel sangue).
- se ha problemi al pancreas.
- se sta attualmente assumento steroidi.

Informi immediatamente il medico o il farmacista se dovesse avere uno dei seguenti segni o sintomi durante il trattamento con Zykadia:
- stanchezza, prurito, ingiallimento della pelle o della parte bianca degli occhi, nausea (sensazione di malessere) o vomito, diminuzione dell'appetito, dolore nella parte destra del'addome (pancia), urine scure o marroni, maggiore tendenza al sanguinamento o alla formazione di lividi. Questi possono essere segni o sintomi di problemi al fegato.
- insorgenza o peggioramento di tosse con o senza muco, febbre, dolore al petto, difficoltà di respirazione o mancanza di respiro. Questi possono essere sintomi di problemi ai polmoni.
- dolore o fastidio al petto, cambiamenti nel battito cardiaco (veloce o lento), sensazione di testa leggera, svenimento, capogiri, colorazione blue delle labbra, respiro affannoso, gonfiore agli arti inferiori o della pelle. Questi possono essere segni o sintomi di problemi al cuore.
- diarrea grave, nausea o vomito. Questi possono essere sintomi di problemi digestivi.
- sete eccessiva o aumento della frequenza della minzione. Questi possono essere sintomi di un alto livello di zucchero nel sangue.

Il medico può avere la necessità di modificare o sospendere Zykadia temporaneamente o permanentemente.

Analisi del sangue durante il trattamento con Zykadia
Il medico deve eseguire degli esami del sangue prima di iniziare il trattamento, ogni 2 settimane durante i primi tre mesi di trattamento e successivamente mensilmente. Lo scopo di questi esami è quello di verificare la funzionalità del fegato. Prima di iniziare il trattamento con Zykadia e regolarmente durante il trattamento, il medico deve anche effettuare degli esami del sangue per controllare la funzionalità del pancreas e i livelli di zucchero nel sangue.

Bambini e adolescenti
Non è raccomandato l'uso di Zykadia nei bambini e negli adolescenti fino ai 18 anni di età.

Altri medicinali e Zykadia
Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale, inclusi quelli senza prescrizione medica come vitamine o integratori a base di erbe, perché questi potrebbero interagire con Zykadia. È particolarmente importate che elenchi ognuno dei seguenti medicinali.

Medicinali che possono aumentare il rischio di effetti indesiderati con Zykadia:
- medicinali usati per trattare l'AIDS/HIV (es. ritonavir, saquinavir).
- medicinali usati per trattare infezioni. Questi includono medicinali per il trattamento di infezioni da funghi (antifungini come il ketoconazolo, itraconazolo, voriconazolo, posaconazolo) e medicinali per il trattamento di alcuni tipi di infezioni batteriche (antibiotici come la telitromicina).

I seguenti medicinali possono ridurre l'efficacia di Zykadia:
- erba di San Giovanni, un medicinale erboristico usato per trattare la depressione.
- medicinali usati per bloccare gli attacchi epilettici (antiepilettici come fenitoina, carbamazepina, o fenobarbital).
- medicinali usati per trattare la tubercolosi (es. rifampicina, rifabutina).

Zykadia può aumentare gli effetti indesiderati associato con i seguenti medicinali:
- medicinali usati per trattare il battito cardiaco irregolare o altri problemi cardiaci (es. amiodarone, disopiramide, procainamide, quinidina, sotalolo, dofetilide, ibutilide e digossina).
- medicinali usati per trattare problemi di stomaco (es. cisapride).
- medicinali usati per trattare i problemi di salute mentale (es. aloperidolo, droperidolo, pimozide).
- medicinali usati per trattare la depressione (es. nefazodone).
- midazolam, un medicinale usato per trattare le convulsioni acute o come sedativo prima o durante interventi chirurgici o procedure mediche.

- warfarin e dabigatran, medicinali usati per prevenire la formazione di coaguli di sangue.
- diclofenac, un medicinale usato per trattare il dolore e l'infiammazione articolare.
- alfentanil e fentanil, medicinali usati per trattare il dolore grave.
- ciclosporina, sirolimus e tacrolimus, medicinali usati nei trapianti di organi per prevenire il rigetto degli organi trapiantati.
- diidroergotamina e ergotamina, medicinali usati per trattare l'emicrania.
- domperidone, un medicinale usato per trattare la nausea ed il vomito.
- moxifloxacina e claritromicina, medicinali usati per trattare le infezioni batteriche.
- metadone, un medicinale usato per trattare il dolore e per il trattamento della dipendenza da oppiacei.
- clorochina e alofantrina, medicinali usati per trattare la malaria.
- topotecan, un medicinale usato per trattare alcuni tipi di cancro.
- colchicina, un medicinale usato per trattare la gotta.
- pravastatina e rosuvastatina, medicinali usati per ridurre i livelli di colesterolo.
- sulfasalazina, un medicinale usato per trattare le malattie infiammatorie dell'intestino o l'artrite reumatoide.

Chieda al medico o al farmacista se non è sicuro se il medicinale che sta assumendo è uno di quelli elencati sopra.

Questi medicinali devono essere usati con cautela o può essere necessario evitarli durante il trattamento con Zykadia. Se sta assumendo uno di questi medicinali, il medico può avere bisogno di prescrivere un medicinale alternativo.

Se sta già assumendo Zykadia deve informare il medico ogni volta che le viene prescritto un nuovo medicinale che non è stato già preso allo stesso tempo con Zykadia.

Contraccettivi orali
Se sta assumento Zykadia durante l'utilizzo di contraccettivi orali, i contraccettivi orali possono diventare inefficaci.

Zykadia con cibi e bevande
Non deve mangiare pompelmo o bere succo di pompelmo durante il trattamento. Può aumentare la quantità di Zykadia nel sangue ad un livello dannoso.

Gravidanza e allattamento
Deve utilizzare un metodo contraccettivo efficace durante il trattamento con Zykadia e per 3 mesi dopo la fine del trattamento. Chieda al medico quali sono i metodi contraccettivi più adatti a lei.

Zykadia non è raccomandato durante la gravidanza a meno che il potenziale beneficio superi il potenziale rischio per il bambino. Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, chieda consiglio al medico prima di prendere questo medicinale. Il medico discuterà con lei i potenziali rischi dell'assunzione di Zykadia durante la gravidanza.

Zykadia non deve essere usato durante l'allattamento con latte materno. Deciderà insieme al medico se deve allattare con latte materno o assumere Zykadia. Lei non deve fare entrambe le cose.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari
Deve prestare molta attenzione nella guida di veicoli e nell'utilizzo di macchinari durante l'assunzione di Zykadia perché questo medicinale può causare disturbi visivi o stanchezza.

Zykadia contiene sodio
Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per capsula, cioè essenzialmente senza sodio.

3. Come prendere Zykadia

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico.

Quanto prenderne
- La dose raccomandata è 450 mg (tre capsule) da prendere una volta al giorno con del cibo, anche se il medico potrebbe modificare questa raccomandazione se necessario. Il medico le dirà esattamente quante capsule è necessario prendere. Non modifichi la dose senza consultare il medico.
- Prenda Zykadia una volta al giorno alla stessa ora ogni giorno con del cibo (ad esempio uno spuntino o un pasto completo). Se non può mangiare mentre assume Zykadia, parli con il medico.
- Deglutisca le capsule intere con acqua. Non le mastichi e non le schiacci.
- Se ha vomito dopo aver deglutito le capsule di Zykadia, non prenda altre capsule fino alla successiva dose prevista.

Per quanto tempo prendere Zykadia
- Continui ad assumere Zykadia per tutto il tempo che le dirà il medico.
- Questo è un trattamento a lungo termine, che può durare mesi. Il medico monitorerà le sue condizioni e controllerà che il trattamento stia avendo gli effetti desiderati.

Se ha dubbi su quanto a lungo assumere Zykadia, chieda al medico o al farmacista.

Se prende più Zykadia di quanto deve
Se assume accidentalmente troppe capsule, o se qualcun altro accidentalmente assume il suo medicinale, contatti un medico o un ospedale per un consiglio immediato. Può essere necessario un trattamento medico.

Se dimentica di prendere Zykadia
Cosa fare se dimentica di prendere una dose, dipende da quanto tempo manca alla dose successiva.
- Se la dose successiva è tra 12 o più ore, prenda le capsule dimenticate non appena se ne ricorda. Prenda le capsule successive alla solita ora.
- Se la dose successiva è tra meno di 12 ore, salti le capsule dimenticate. Prenda le capsule successive alla solita ora.

Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose.

Se interrompe il trattamento con Zykadia
Non interrompa l’assunzione di questo medicinale prima di avvertire il medico.

Se ha ulteriori domande sull’uso di questo medicinale, chieda al suo medico.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

SOSPENDA l’assunzione di Zykadia e consulti immediatamente il medico se si verifica uno dei seguenti effetti indesiderati, che possono essere segni di una reazione allergica:
- Difficoltà nella respirazione o deglutizione
- Gonfiore del viso, delle labbra, della lingua o della gola
- Forte prurito della pelle, con una eruzione cutanea rossa o rigonfiamenti

Alcuni effetti indesiderati possono essere gravi
Se si verificano alcuni di questi effetti indesiderati, informi immediatamente il medico o il farmacista:
– Dolore o fastidio al petto, variazioni del battito cardiaco (veloce o lenta), sensazione di testa leggera, svenimento, capogiri, colorazione blu delle labbra, respiro affannoso, gonfiore agli arti inferiori o della pelle (segni o sintomi di possibili problemi al cuore)
– Insorgenza o peggioramento di tosse con o senza muco, febbre, dolore al petto, difficoltà di respirazione o respiro affannoso (segni di possibili problemi ai polmoni)
– Stanchezza, prurito, ingiallimento della pelle o della parte bianca degli occhi, nausea (sensazione di malessere) o vomito, diminuzione dell'appetito, dolore nella parte destra dell'addome (pancia), urine scure o marroni, maggiore tendenza al sanguinamento o alla formazione di lividi (potenziali segni o sintomi di problemi al fegato)
– Grave diarrea, nausea o vomito
– Sete eccessiva, aumento della frequenza della minzione (sintomi di alti livelli di zucchero nel sangue)
- Dolore intenso nella parte alta dell'addome (segno di infiammazione del pancreas, nota anche come pancreatite)

Altri possibili effetti indesiderati
Altri effetti indesiderati sono elencati di seguito. Se uno di questi effetti indesiderati diventa grave, informi il medico o il farmacista.

Molto comune (possono interessare più di 1 utilizzatore su 10):
– Stanchezza (affaticamento ed astenia)
– Risultati anormali di esami del sangue per controllare la funzionalità epatica (alti livelli di enzimi chiamati alanina aminotransferasi e/o aspartato aminotransferasi e/o gamma glutamiltransferasi e/o fosfatasi alcalina ematica, alti livelli di bilirubina)
– Dolore addominale
– Diminuzione dell'appetito
– Diminuzione del peso
– Stipsi
– Eruzione cutanea
– Risultati anormali di esami del sangue per controllare la funzionalità renale (alto livello di creatinina)
– Bruciore di stomaco (potenziale segno di un disturbo del tratto digestivo)
– Riduzione del numero dei globuli rossi, condizione conosciuta come anemia

Comune (possono interessare fino a 1 utilizzatore su 10):
– Problemi alla vista
– Basso livello di fosfati nel sangue (questo può essere rilevato durante le analisi del sangue)
– Elevato livello nel sangue di enzimi chiamati lipasi e/o amilasi (che può essere rilevato con le analisi del sangue)
– Diminuzione significativa del flusso di urine (potenziale segno di un problema ai reni)

Segnalazione degli effetti indesiderati
Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Zykadia

– Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.
– Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sul blister dopo (Scad./EXP). La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.
– Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

– Non usi questo medicinale se nota danni al confezionamento o se ci sono segni di manomissione.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Zykadia
- Il principio attivo di Zykadia è il ceritinib. Ogni capsula rigida contiene 150 mg di ceritinib.
- Gli altri componenti sono:
  - Contenuto della capsula: silicio, colloidale anidro; idrossipropilcellulosa, a bassa sostituzione; sodio amido glicolato (tipo A) (vedere "Zykadia contiene sodio" nel paragrafo 2); magnesio stearato; cellulosa microcristallina.
  - Involucro della capsula: gelatina, indigotina (E132) e titanio diossido. (E171).
  - Inchiostro per la stampa: smalto Shellac 45% (sbiancato, de cerato), ossido di ferro nero (E172), glicole propilenico e ammonio idrossido 28%.

Descrizione dell'aspetto di Zykadia e contenuto della confezione
Le capsule rigide di Zykadia hanno un corpo bianco opaco e un cappuccio blu opaco, sono approssimativamente lunghe 23,3 mm, con impresso "LDK 150MG" sul cappuccio e "NVR" sul corpo. Contengono una polvere da bianca a quasi bianca.

La capsule sono fornite in blister e sono disponibili in confezioni contenenti 40, 90 o 150 (3 confezioni da 50) capsule. E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate nel suo paese.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio
Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlanda

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

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Norimberga
Germania

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Norimberga
Germania

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare

dell’autorizzazione all’immissione in commercio:

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

Latvija
SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Sverige
Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Altre fonti d'informazioni
Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: http://www.ema.europa.eu.

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Zykadia 150 mg compresse rivestite con film
ceritinib

Legga attentamente questo foglio primadi prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.
- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Zykadia e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Zykadia
3. Come prendere Zykadia
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Zykadia
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Zykadia e a cosa serve

Cos'è Zykadia
Zykadia è un medicinale per il cancro che contiene il principio attivo ceritinib. È usato per trattare pazienti adulti con stadi avanzati di una forma di cancro polmonare chiamato cancro polmonare non a piccole cellule (NSCLC). Zykadia è somministrato solo a pazienti la cui malattia è dovuta ad un difetto in un gene chiamato ALK (chinasi del linfoma anaplastico).

Come agisce Zykadia
Nei pazienti con difetti di ALK, viene prodotta una proteina anomala che stimola la crescita delle cellule tumorali. Zykadia blocca l'azione di questa proteina anomala e quindi rallenta la crescita e la diffusione dell'NSCLC.

Se ha qualsiasi dubbio su come agisce Zykadia o del perché le è stato prescritto questo medicinale, chieda al medico o al farmacista.

2. Cosa deve sapere prima di prendere Zykadia

Non prenda Zykadia
- se è allergico al ceritinib o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

Avvertenze e precauzioni
Si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere Zykadia:
- se ha problemi al fegato.
- se ha problemi ai polmoni o problemi respiratori.
- se ha problemi al cuore, tra i quali una frequenza cardiaca ridotta, o se i risultati di un elettrocardiogramma (ECG) hanno mostrato che ha un'anomalia dell'attività elettrica del cuore chiamata "prolungamento dell'intervallo QT".
- se ha il diabete (alti livelli di zucchero nel sangue).
- se ha problemi al pancreas.
- se sta attualmente assumento steroidi.

Informi immediatamente il medico o il farmacista se dovesse avere uno dei seguenti segni o sintomi durante il trattamento con Zykadia:
- stanchezza, prurito, ingiallimento della pelle o della parte bianca degli occhi, nausea (sensazione di malessere) o vomito, diminuzione dell'appetito, dolore nella parte destra del'addome (pancia), urine scure o marroni, maggiore tendenza al sanguinamento o alla formazione di lividi. Questi possono essere segni o sintomi di problemi al fegato.
- insorgenza o peggioramento di tosse con o senza muco, febbre, dolore al petto, difficoltà di respirazione o mancanza di respiro. Questi possono essere sintomi di problemi ai polmoni.
- dolore o fastidio al petto, cambiamenti nel battito cardiaco (veloce o lento), sensazione di testa leggera, svenimento, capogiri, colorazione blue delle labbra, respiro affannoso, gonfiore agli arti inferiori o della pelle. Questi possono essere segni o sintomi di problemi al cuore.
- diarrea grave, nausea o vomito. Questi possono essere sintomi di problemi digestivi.
- sete eccessiva o aumento della frequenza della minzione. Questi possono essere sintomi di un alto livello di zucchero nel sangue.

Il medico può avere la necessità di modificare o sospendere Zykadia temporaneamente o permanentemente.

Analisi del sangue durante il trattamento con Zykadia
Il medico deve eseguire degli esami del sangue prima di iniziare il trattamento, ogni 2 settimane durante i primi tre mesi di trattamento e successivamente mensilmente. Lo scopo di questi esami è quello di verificare la funzionalità del fegato. Prima di iniziare il trattamento con Zykadia e regolarmente durante il trattamento, il medico deve anche effettuare degli esami del sangue per controllare la funzionalità del pancreas e i livelli di zucchero nel sangue.

Bambini e adolescenti
Non è raccomandato l'uso di Zykadia nei bambini e negli adolescenti fino ai 18 anni di età.

Altri medicinali e Zykadia
Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale, inclusi quelli senza prescrizione medica come vitamine o integratori a base di erbe, perché questi potrebbero interagire con Zykadia. È particolarmente importate che elenchi ognuno dei seguenti medicinali.

Medicinali che possono aumentare il rischio di effetti indesiderati con Zykadia:
- medicinali usati per trattare l'AIDS/HIV (es. ritonavir, saquinavir).
- medicinali usati per trattare infezioni. Questi includono medicinali per il trattamento di infezioni da funghi (antifungini come il ketoconazolo, itraconazolo, voriconazolo, posaconazolo) e medicinali per il trattamento di alcuni tipi di infezioni batteriche (antibiotici come la telitromicina).

I seguenti medicinali possono ridurre l'efficacia di Zykadia:
- erba di San Giovanni, un medicinale erboristico usato per trattare la depressione.
- medicinali usati per bloccare gli attacchi epilettici (antiepilettici come fenitoina, carbamazepina, o fenobarbital).
- medicinali usati per trattare la tubercolosi (es. rifampicina, rifabutina).

Zykadia può aumentare gli effetti indesiderati associato con i seguenti medicinali:
- medicinali usati per trattare il battito cardiaco irregolare o altri problemi cardiaci (es. amiodarone, disopiramide, procainamide, quinidina, sotalolo, dofetilide, ibutilide e digossina).
- medicinali usati per trattare problemi di stomaco (es. cisapride).
- medicinali usati per trattare i problemi di salute mentale (es. aloperidolo, droperidolo, pimozide).
- medicinali usati per trattare la depressione (es. nefazodone).
- midazolam, un medicinale usato per trattare le convulsioni acute o come sedativo prima o durante interventi chirurgici o procedure mediche.

- warfarin e dabigatran, medicinali usati per prevenire la formazione di coaguli di sangue.
- diclofenac, un medicinale usato per trattare il dolore e l'infiammazione articolare.
- alfentanil e fentanil, medicinali usati per trattare il dolore grave.
- ciclosporina, sirolimus e tacrolimus, medicinali usati nei trapianti di organi per prevenire il rigetto degli organi trapiantati.
- diidroergotamina e ergotamina, medicinali usati per trattare l'emicrania.
- domperidone, un medicinale usato per trattare la nausea ed il vomito.
- moxifloxacina e claritromicina, medicinali usati per trattare le infezioni batteriche.
- metadone, un medicinale usato per trattare il dolore e per il trattamento della dipendenza da oppiacei.
- clorochina e alofantrina, medicinali usati per trattare la malaria.
- topotecan, un medicinale usato per trattare alcuni tipi di cancro.
- colchicina, un medicinale usato per trattare la gotta.
- pravastatina e rosuvastatina, medicinali usati per ridurre i livelli di colesterolo.
- sulfasalazina, un medicinale usato per trattare le malattie infiammatorie dell'intestino o l'artrite reumatoide.

Chieda al medico o al farmacista se non è sicuro se il medicinale che sta assumendo è uno di quelli elencati sopra.

Questi medicinali devono essere usati con cautela o può essere necessario evitarli durante il trattamento con Zykadia. Se sta assumendo uno di questi medicinali, il medico può avere bisogno di prescrivere un medicinale alternativo.

Se sta già assumendo Zykadia deve informare il medico ogni volta che le viene prescritto un nuovo medicinale che non è stato già preso allo stesso tempo con Zykadia.

Contraccettivi orali
Se sta assumento Zykadia durante l'utilizzo di contraccettivi orali, i contraccettivi orali possono diventare inefficaci.

Zykadia con cibi e bevande
Non deve mangiare pompelmo o bere succo di pompelmo durante il trattamento. Può aumentare la quantità di Zykadia nel sangue ad un livello dannoso.

Gravidanza e allattamento
Deve utilizzare un metodo contraccettivo efficace durante il trattamento con Zykadia e per 3 mesi dopo la fine del trattamento. Chieda al medico quali sono i metodi contraccettivi più adatti a lei.

Zykadia non è raccomandato durante la gravidanza a meno che il potenziale beneficio superi il potenziale rischio per il bambino. Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, chieda consiglio al medico prima di prendere questo medicinale. Il medico discuterà con lei i potenziali rischi dell'assunzione di Zykadia durante la gravidanza.

Zykadia non deve essere usato durante l'allattamento con latte materno. Deciderà insieme al medico se deve allattare con latte materno o assumere Zykadia. Lei non deve fare entrambe le cose.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari
Deve prestare molta attenzione nella guida di veicoli e nell'utilizzo di macchinari durante l'assunzione di Zykadia perché questo medicinale può causare disturbi visivi o stanchezza.

Zykadia contiene sodio
Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per compressa, cioè essenzialmente senza sodio.

3. Come prendere Zykadia

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico.

Quanto prenderne
- La dose raccomandata è 450 mg (tre compresse) da prendere una volta al giorno con del cibo, anche se il medico potrebbe modificare questa raccomandazione se necessario. Il medico le dirà esattamente quante compresse è necessario prendere. Non modifichi la dose senza consultare il medico.
- Prenda Zykadia una volta al giorno alla stessa ora ogni giorno con del cibo (ad esempio uno spuntino o un pasto completo). Se non può mangiare mentre assume Zykadia, parli con il medico.
- Deglutisca le compresse intere con acqua. Non le mastichi e non le schiacci.
- Se ha vomito dopo aver deglutito le compresse di Zykadia, non prenda altre compresse fino alla successiva dose prevista.

Per quanto tempo prendere Zykadia
- Continui ad assumere Zykadia per tutto il tempo che le dirà il medico.
- Questo è un trattamento a lungo termine, che può durare mesi. Il medico monitorerà le sue condizioni e controllerà che il trattamento stia avendo gli effetti desiderati.

Se ha dubbi su quanto a lungo assumere Zykadia, chieda al medico o al farmacista.

Se prende più Zykadia di quanto deve
Se assume accidentalmente troppe compresse, o se qualcun altro accidentalmente assume il suo medicinale, contatti un medico o un ospedale per un consiglio immediato. Può essere necessario un trattamento medico.

Se dimentica di prendere Zykadia
Cosa fare se dimentica di prendere una dose, dipende da quanto tempo manca alla dose successiva.
- Se la dose successiva è tra 12 o più ore, prenda le compresse dimenticate non appena se ne ricorda. Prenda le compresse successive alla solita ora.
- Se la dose successiva è tra meno di 12 ore, salti le compresse dimenticate. Prenda le compresse successive alla solita ora.

Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose.

Se interrompe il trattamento con Zykadia
Non interrompa l’assunzione di questo medicinale prima di avvertire il medico.

Se ha ulteriori domande sull’uso di questo medicinale, chiedaal suo medico.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

SOSPENDA l’assunzione di Zykadia e consulti immediatamente il medico se si verifica uno dei seguenti effetti indesiderati, che possono essere segni di una reazione allergica:
- Difficoltà nella respirazione o deglutizione
- Gonfiore del viso, delle labbra, della lingua o della gola
- Forte prurito della pelle, con una eruzione cutanea rossa o rigonfiamenti

Alcuni effetti indesiderati possono essere gravi
Se si verificano alcuni di questi effetti indesiderati, informi immediatamente il medico o il farmacista:
- Dolore o fastidio al petto, variazioni del battito cardiaco (veloce o lenta), sensazione di testa leggera, svenimento, capogiri, colorazione blu delle labbra, respiro affannoso, gonfiore agli arti inferiori o della pelle (segni o sintomi di possibili problemi al cuore)
- Insorgenza o peggioramento di tosse con o senza muco, febbre, dolore al petto, difficoltà di respirazione o respiro affannoso (segni di possibili problemi ai polmoni)
- Stanchezza, prurito, ingiallimento della pelle o della parte bianca degli occhi, nausea (sensazione di malessere) o vomito, diminuzione dell'appetito, dolore nella parte destra dell'addome (pancia), urine scure o marroni, maggiore tendenza al sanguinamento o alla formazione di lividi (potenziali segni o sintomi di problemi al fegato)
- Grave diarrea, nausea o vomito
- Sete eccessiva, aumento della frequenza della minzione (sintomi di alti livelli di zucchero nel sangue)
- Dolore intenso nella parte alta dell'addome (segno di infiammazione del pancreas, nota anche come pancreatite)

Altri possibili effetti indesiderati
Altri effetti indesiderati sono elencati di seguito. Se uno di questi effetti indesiderati diventa grave, informi il medico o il farmacista.

Molto comune (possono interessare più di 1 utilizzatore su 10):
- Stanchezza (affaticamento ed astenia)
- Risultati anormali di esami del sangue per controllare la funzionalità epatica (alti livelli di enzimi chiamati alanina aminotransferasi e/o aspartato aminotransferasi e/o gamma glutamiltransferasi e/o fosfatasi alcalina ematica, alti livelli di bilirubina)
- Dolore addominale
- Diminuzione dell'appetito
- Diminuzione del peso
- Stipsi
- Eruzione cutanea
- Risultati anormali di esami del sangue per controllare la funzionalità renale (alto livello di creatinina)
- Bruciore di stomaco (potenziale segno di un disturbo del tratto digestivo)
- Riduzione del numero dei globuli rossi, condizione conosciuta come anemia

Comune (possono interessare fino a 1 utilizzatore su 10):
- Problemi alla vista
- Basso livello di fosfati nel sangue (questo può essere rilevato durante le analisi del sangue)
- Elevato livello nel sangue di enzimi chiamati lipasi e/o amilasi (che può essere rilevato con le analisi del sangue)
- Diminuzione significativa del flusso di urine (potenziale segno di un problema ai reni)

Segnalazione degli effetti indesiderati
Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Zykadia

- Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.
- Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sul blister dopo (Scad./EXP). La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.
- Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

– Non usi questo medicinale se nota danni al confezionamento o se ci sono segni di manomissione.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Zykadia
- Il principio attivo di Zykadia è il ceritinib. Ogni compressa rivestita con film contiene 150 mg di ceritinib.
- Gli altri componenti sono:
  - Nucleo della compressa: cellulosa microcristallina; idrossipropilcellulosa a bassa sostituzione; povidone, sodio croscarmelloso (vedere "Zykadia contiene sodio" nel paragrafo 2); magnesio stearato, silicio colloidale anidro.
  - Rivestimento con film: ipromellosa, titanio diossido (E171), macrogol, talco, lacca di alluminio indaco carminio (E132).

Descrizione dell'aspetto di Zykadia e contenuto della confezione
Le compresse rivestite con film (compresse) di Zykadia sono blu chiaro, tonde (diametro approssimativo: 9,1 mm),biconvesse con bordi smussati, senza spigoli, con impresso "NVR" su un lato e "ZY1" sull'altro lato.

Le compresse sono fornite in blister e sono disponibili in una confezione contenente
84 compresse (4 blister da 21 compresse).

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio
Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlanda

Produttore
Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovškova ulica 57
1000 Ljubljana
Slovenia

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Norimberga
Germania

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Norimberga
Germania

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

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

Latvija
SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Sverige
Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Altre fonti d'informazioni
Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: http://www.ema.europa.eu.