

ANNESS 1

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Zykadia 150 mg kapsuli iebsa

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull kapsula iebsa fiha 150 mg ceritinib.

Għal-lista shiha ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Kapsula iebsa.

Kapsula b'qafas opak abjad u b'tapp opak blu, ta' daqs 00 (b'tul ta' madwar: 23.3 mm), b'"LDK 150MG" stampata fuq it-tapp u b'"NVR" fuq il-qafas, li fiha trab abjad għal kważi abjad.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Zykadia huwa indikat bħala monoterapija għat-trattament primarju ta' pazjenti adulti b'kanċer avanzat taċ-ċelluli mhux żgħar tal-pulmun (NSCLC) pożittiv għall-kinasi tal-limfoma anaplastika (ALK).

Zykadia bħala monoterapija hu indikat għat-trattament ta' pazjenti adulti b'kanċer avanzat taċ-ċelluli mhux żgħar tal-pulmun (NSCLC) pożittiv għall-kinasi tal-limfoma anaplastika (ALK) li fl-imġhoddi kienu ttrattati bi crizotinib.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

It-trattament b'ceritinib għandu jitnieda minn tabib bl-esperjenza fl-użu ta' prodotti mediċinali għal kontra l-kanċer.

Ittestjar għall-ALK

Hu meħtieġ li jsir ittestjar xieraq u validu tal-ALK sabiex jintgħażlu pazjenti b'NSCLS pożittivi għall-ALK (ara sezzjoni 5.1).

L-istatus ta' pazjenti b'NSCLC pożittivi għall-ALK għandu jkun stabbilit qabel it-tnedija tat-terapija b'ceritinib. L-evalwazzjoni tal-pazjenti b'NSCLC pożittivi għall-ALK għandha ssir fil-laboratorji u l-profiċjenza għandha tidher fit-teknoloġija speċifika li qed tintuża.

Pożoloġija

Id-doża rrakkomandata ta' ceritinib hi ta' 450 mg meħuda mill-ħalq darba kuljum mal-ikel fl-istess ħin ta' kull ġurnata.

L-oġġla doża rrakkomandata mal-ikel hi ta' 450 mg meħuda mill-ħalq darba kuljum. It-trattament għandu jittkompla sakemm jibqa' jkun hemm benefiċċju kliniku.

Jekk doża ma tittihidx, il-pazjent għandu jpatti għad-doża, sakemm id-doża li jmiss ma tkunx waslet biex tittiehed fi żmien 12-il siegħa.

Jekk ikun hemm rimettar waqt it-trattament, il-pazjent m'għandux jiehu doża addizzjonali, iżda għandu jkompli bid-doża skedata li jmiss.

It-trattament b'ceritinib għandu jitwaqqaf f'pazjenti li ma jkunux jistghu jittolleraw doża ta' 150 mg kuljum meħuda mal-ikel.

Aggustament tad-doża minhabba reazzjonijiet avversi

Jista' jkun hemm bżonn li titwaqqaf id-doża u/jew titnaqqas id-doża ta' ceritinib temporanjament minhabba s-sigurtà u t-tollerabbiltà tal-individwu. Jekk ikun meħtieġ tnaqqis fid-doża minhabba reazzjoni avversa (ADR) minhabba l-medicina mhux elenkata fit-Tabella 1, allura dan għandu jsehh billi jkun hemm tnaqqis ta' 150 mg kuljum. Wieħed għandu jikkunsidra li jidentifika u jimmaniġġja l-ADRs minn kmieni permezz ta' miżuri ta' kura supportiva standard.

F'pazjenti trattati b'ceritinib 450 mg mal-ikel, 24.1% tal-pazjenti kellhom avveniment avvers li kien jeħtieġ mill-inqas tnaqqis ta' doża waħda u 55.6% tal-pazjenti kellhom avveniment avvers li kien jeħtieġ tal-inqas twaqqif ta' doża waħda. Iż-żmien medju għall-ewwel tnaqqis tad-doża kien ta' 9.7 ġimgħat.

Tabella 1 tipprovdi fil-qosor ir-rakkomandazzjonijiet għal interruzzjoni, tnaqqis jew twaqqif tad-doża ta' ceritinib sabiex ikunu mmaniġġjati ADRs partikulari.

Tabella 1 Aggustament tad-doża ta' ceritinib u rakkomandazzjonijiet għall-immaniġġjar tal-ADRs

Kriterji	Dożaġġ ta' ceritinib
Dardir, rimettar jew dijarea severi jew intollerabbli minkejja l-aħjar terapija antiemetika jew kontra d-dijarea	Ieqaf fuq ceritinib sakemm ikun hemm titjib, imbagħad erga' ibda ceritinib bid-doża mnaqqsa b'150 mg.
Żieda ta' alanine aminotransferase (ALT) jew aspartate aminotransferase (AST) b'>5 darbiet l-ogħla limitu tan-normal (ULN) bit-total tal-bilirubin b'mod konkomitanti ≤darbtejn l-ULN	Ieqaf fuq ceritinib sakemm terġa' tasal sal-livelli ALT/AST fil-linja bażi jew sa ≤3 darbiet l-ULN, imbagħad issokta billi tnaqqas id-doża b'150 mg.
Żieda ta' ALT jew AST b'>3 darbiet l-ULN bit-total taż-żieda tal-bilirubin >darbtejn l-ULN (fin-nuqqas ta' kolestasi jew emolizi)	Waqqaf it-teħid ta' ceritinib b'mod permanenti.
Pulmonite/mard interstizjali tal-pulmun (ILD) ta' kwalunkwe grad minhabba t-trattament	Waqqaf it-teħid ta' ceritinib b'mod permanenti.
QT ikkoreġut għar-rata tal-qalb (QTc) >500 msek f'mill-inqas żewġ elettrokardjogrammi separati (ECGs)	Ieqaf fuq ceritinib sakemm terġa' tasal sal-linja bażi jew QTc ≤480 msek, iċċekkja u, jekk ikun meħtieġ, ikkoreġi l-elettroliti, imbagħad issokta billi tnaqqas id-doża b'150 mg.
Bidla fil-QTc ta' >500 msek jew >60 msek mil-linja bażi u <i>torsade de pointes</i> jew takikardja ventrikulari polimorfika jew sinjali/sintomi ta' aritmija serja	Waqqaf it-teħid ta' ceritinib b'mod permanenti.

Bradikardija ^a (sintomatika, tista' tkun gravi u sinjifikanti medikament, intervent mediku indikat)	Ieqaf hu ceritinib sakemm terġa' tasal għal-linja bażi tal-bradikardija asintomatika (grad ≤ 1) jew għal rata tal-qalb ta' 60 taħbita fil-minuta (bpm) jew aktar. Evalwa prodotti mediċinali konkomitanti magħrufa li jikkawżaw il-bradikardija, kif ukoll bħala prodotti mediċinali għal kontra l-pressjoni għolja. Jekk prodott mediċinali konkomitanti jiġi identifikat u mwaqqaf, jew isir aġġustament tad-doża tiegħu, erġa' ssokta b'ceritinib bid-doża mogħtija qabel ma seħħ fejqan mill-bradikardija asintomatika jew meta r-rata tal-qalb kienet ta' 60 bpm jew aktar. Jekk ma ġie identifikat l-ebda prodott mediċinali konkomitanti, jew jekk il-prodotti mediċinali konkomitanti kontributorji ma twaqqfux jew ma sarilhomx tibdil tad-doża, erġa' ibda ceritinib bid-doża mnaqqsa b'150 mg malli kien hemm fejqan mill-bradikardija asintomatika jew ir-rata tal-qalb kienet ta' 60 bpm jew aktar.
Bradikardija ^a (konsegwenzi ta' theddida għall-ħajja, indikat intervent urġenti)	Waqqaf għal kollox ceritinib jekk il-prodott mediċinali konkomitanti kontributorju mhuwiex identifikat. Jekk prodott mediċinali konkomitanti jiġi identifikat u mwaqqaf, jew isir aġġustament tad-doża tiegħu, erġa' ssokta b'ceritinib bid-doża mnaqqsa b'150 mg qabel ma seħħ fejqan mill-bradikardija asintomatika jew meta r-rata tal-qalb kienet ta' 60 bpm jew aktar, b'monitoraġġ ^b spiss.
Iperglicemija persistenti ta' aktar minn 250 mg/dl minkejja t-terapija ottimali antiiperglicemija	Waqqaf ceritinib sakemm l-iperglicemija tkun ikkontrollata kif jixraq, u mbagħad erġa' aġġi ceritinib bid-doża mnaqqsa b'150 mg. Jekk ma jistax jinkiseb kontroll xieraq taz-zokkor permezz ta' mmanigġjar mediku ottimali, waqqaf kompletament ceritinib.
Żieda ta' lipase jew amylase ta' grad ≥ 3	Waqqaf ceritinib sakemm lipase jew amylase jerġgħu lura għal grad ≤ 1 , imbagħad erġa' ibda b'doża mnaqqsa b'150 mg.
^a Rata tal-qalb ta' anqas minn 60 taħbita l-minuta (bpm)	
^b Waqqaf kompletament f'każ ta' rikorrenza.	

Inibituri qawwi ta' CYP3A

L-użu konkomitanti ta' inibituri qawwi ta' CYP3A għandu jiġi evitat (ara sezzjoni 4.5). Jekk l-użu flimkien ta' inibitur qawwi ta' CYP3A ma jkunx jista' jiġi evitat, id-doża ta' ceritinib għandha titnaqqas b'bejn wiehded u ieħor terz (doża mhux klinikament ivverifikata), imqarrrba sal-eqreb multiplu tal-qawwa tad-doża ta' 150 mg. Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorati bir-reqqa għall-finijiet ta' sigurtà.

Jekk ikun meħtieġ trattament konkomitanti fit-tul b'inibitur qawwi ta' CYP3A u l-pazjent jittollera d-doża mnaqqsa tajjeb, id-doża tista' terġa' tiżdied b'monitoraġġ bir-reqqa għall-finijiet ta' sigurtà, sabiex b'hekk jiġi evitat trattament insuffiċjenti potenzjali.

Wara li twaqqaf inibitur qawwi ta' CYP3A, kompli bid-doża li kienet tittiehed qabel inbeda inibitur qawwi ta' CYP3A.

Sottostrati ta' CYP3A

Meta ceritinib jingħata flimkien ma' prodotti mediċinali oħrajn, wiehded għandu jikkonsulta mas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott (SmPC) tal-prodott l-ieħor sabiex jara x'inhuma r-rakkomandazzjonijiet b'rabta mal-ghoti flimkien ma' inibituri ta' CYP3A4.

L-ghoti flimkien ta' ceritinib ma' sottostrati mmetabolizzati primarjament b'CYP3A jew b'sottostrati ta' CYP3A magħrufin li għandhom indiċijiet terapewtiċi doġoq (eż. alfuzosin, amiodarone, cisapride, ciclosporin, dihydroergotamine, ergotamine, fentanyl, pmozide, quetiapine, quinidine, lovastatin, simvastatin, sildenafil, midazolam, triazolam, tacrolimus, alfentanil and sirolimus) għandhom ikunu evitati u jekk jista' jkun għandhom jintużaw prodotti mediċinali alternattivi li huma anqas sensitivi għall-inibizzjoni ta' CYP3A4. Jekk dan ma jistax isehh, wiehed għandu jikkunsidra tnaqqis tad-doża f'każ ta' prodotti mediċinali mogħtija flimkien li huma sottostrati ta' CYP3A b'indiċijiet terapewtiċi doġoq.

Popolazzjonijiet speċjali

Indeboliment tal-kliwi

Ma twettaq ebda studju farmakokinetiku ddedikat fuq pazjenti b'indeboliment renali. Madanakollu, skont *data* disponibbli, l-eliminazzjoni ta' ceritinib mill-kliwi hi negligibbli. Għaldaqstant, mhux meħtieġ aġġustament tad-doża f'pazjenti b'indeboliment tal-kliwi minn ħafif għal moderat. Wiehed għandu joqgħod attent f'każ ta' pazjenti b'indeboliment tal-kliwi gravi, minhabba li m'hemmx esperjenza b'ceritinib f'din il-popolazzjoni (ara sezzjoni 5.2).

Indeboliment tal-fwied

Skont id-*data* disponibbli, ceritinib hu eliminat primarjament mill-fwied. Iżda għandha tingħata attenzjoni partikolari meta jiġu ttrattati pazjenti b'indeboliment tal-fwied sever u d-doża għandha titnaqqas b'madwar terz, għall-eqreb multiplu tal-qawwa tad-doża ta' 150 mg (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2). Ma huwa neċessarju ebda aġġustament tad-doża f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied ħafif jew moderat.

Pazjenti anzjani (≥65 sena)

Id- *data* limitata dwar is-sigurtà u l-effikaċja ta' ceritinib f'pazjenti li għandhom 65 sena jew aktar ma tissuggerix li hu meħtieġ aġġustament tad-doża fost pazjenti anzjani (ara sezzjoni 5.2). Ma hemm ebda *data* disponibbli dwar pazjenti ta' 'l fuq minn 85 sena.

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' ceritinib fit-tfal u adolexxenti sa 18-il sena ma ġewx determinati s'issa. M'hemm l-ebda *data* disponibbli.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Ceritinib huwa għal użu orali. Il-kapsuli għandhom jingħataw mill-ħalq darba kuljum mal-ikel fl-istess hin kuljum. Huwa importanti li ceritinib jittiehed mal-ikel biex tintlaħaq l-espożizzjoni xierqa. L-ikel jista' jvarja minn ikla ħafifa għal ikla shiha (ara sezzjoni 5.2). Dawn il-kapsuli għandhom jinbelghu shaħ bl-ilma u wiehed m'għandux jomgħodhom jew igerrimhom.

Għal pazjenti li jiżviluppaw kondizzjoni medika fl-istess waqt u ma jistgħux jiehdu ceritinib mal-ikel, jekk jogħġbok irreferi għas-sezzjoni 4.5.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Epatotossicità

Kien hemm każijiet ta' epatotossicità li sehhew f'1.1% tal-pazjenti mogħtija ceritinib waqt studji kliniċi. Kienu osservati żidiet għal grad 3 jew 4 fl-elevazzjonijiet tal-ALT f'25% tal-pazjenti. Il-biċċa l-kbira tal-każijiet kienu manigibbli permezz ta' interruzzjoni tad-doża u/jew tnaqqis tad-doża. Ftit kienu l-episodji li kienu jeħtieġu twaqqif tat-trattament.

Il-pazjenti għandhom ikunu mmonitorati permezz ta' testijiet tal-fwied fil-laboratorju (inklużi ALT, AST u total tal-bilirubin) qabel ma jtnieda t-trattament, kull ġimgħatejn matul l-ewwel tliet xhur tat-trattament u kull xahar minn hemm 'il quddiem. Fost pazjenti li jiżviluppaw żidiet fit-transaminasi, għandu jkun hemm monitoraġġ aktar spiss tat-transaminasi tal-fwied u tat-total tal-bilirubin kif indikat klinikament (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.8). Għandha tingħata attenzjoni partikolari meta jiġu ttrattati pazjenti b'indeboliment tal-fwied sever, u d-doża għandha tkun aġġustata (ara sezzjoni 4.2). Esperjenza limitata f'dawn il-pazjenti wriet li l-kundizzjoni sottostanti (enċefalopatija tal-fwied) sejra għall-aġġar f'2 minn kull 10 pazjenti esposti għal dozi waħdanija ta' 750 mg ta' ceritinib f'kundizzjonijiet ta' sawm (ara sezzjonijiet 4.2, 4.8 u 5.2). Fatturi ohra minbarra t-trattament tal-istudju seta' kellhom impatt fuq l-avvenimenti osservati ta' enċefalopatija tal-fwied, madankollu, ir-relazzjoni bejn it-trattament tal-istudju u l-avvenimenti ma tistax tiġi eskluża għalkollox. Ma huwa neċessarju ebda aġġustament tad-doża f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied ħafif jew moderat (ara sezzjoni 4.2).

Marda tal-pulmun interstizzjali/Pulmonite

Kienu osservatiILD/pulmonite gravi u ta' theddida għall-ħajja jew fatali f'pazjenti ttrattati b'ceritinib waqt studji kliniċi. Ħafna mill-każijiet gravi/ta' theddida għall-ħajja tjebru jew issolvew b'interruzzjoni tat-trattament.

Il-pazjenti għandhom ikunu mmonitorati minħabba sintomi pulmonari indikattivi ta' ILDP/pulmonite. Każijiet potenzjali ohrajn ta' ILDP/pulmonite għandhom ikunu esklużi, u ceritinib għandu jitwaqqaf għal kollox f'pazjenti li jinstab li għandhom ILDP/pulmonite riżultat tat-trattament ta' kwalunkwe grad mogħti (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.8).

Titwil tal-intervall QT

Kien osservat titwil tal-QTc waqt studji kliniċi f'pazjenti ttrattati b'ceritinib (ara sezzjonijiet 4.8 u 5.2), li jista' jwassal għal żieda fir-riskju ta' takiarritmija ventrikulari (eż. *torsade de pointes*) jew mewta għall-għarrieda.

L-użu ta' ceritinib f'pazjenti b'sindrome ta' QT kongenitali mtawwal għandu jkun evitat. Il-benefiċċji u r-riskji potenzjali ta' ceritinib għandhom jiġu kkunsidrati qabel tinbeda t-terapija f'pazjenti li għandhom bradikardija pre-eżistenti (rata tat-tahbit tal-qalb ta' inqas minn 60 tahbita fil-minuta [bpm]), pazjenti li għandhom storja ta' jew predispożizzjoni għal titwil tal-QTc, pazjenti li qegħdin jiehdu prodotti mediċinali anti-arritmiċi jew prodotti mediċinali ohrajn li huma magħrufa li jtaflu l-intervall tal-QT u pazjenti b'marda kardijaka pre-eżistenti rilevanti u/jew disturbu tal-elettroliti. Monitoraġġ perjodiku bl-ECGs u monitoraġġ perjodiku tal-elettroliti (eż. il-potassju) hu rrakkomandat f'dawn il-pazjenti. F'każ ta' rimettar, dijarrea, deidratazzjoni jew indeboliment tal-funzjoni tal-kliwi kkoreġi l-elettroliti kif indikat klinikament. Ceritinib għandu jitwaqqaf għal kollox f'pazjenti li jiżviluppaw bidla fil-QTc ta' >500 msek jew >60 msek mil-linja bażi u *torsade de pointes* jew takikardja ventrikulari polimorfika jew sinjali/sintomi ta' arritmija serja. Ceritinib għandu jitwaqqaf f'pazjenti li jiżviluppaw QTc ta' >500 msek f'mill-inqas żewġ ECGs separati sakemm ma jkunx hemm irkupru għal-linja bażi jew QTc ta' ≤480 msek, u wara jerga' jinbeda b'150 mg (ara sezzjonijiet 4.2, 4.8 u 5.2).

Bradikardija

Kienu osservati każijiet asintomatiċi ta' bradikardija (rata tat-tahbit tal-qalb ta' inqas minn 60 bpm) f'21 minn 925 (2.3%) pazjent ittrattati b'ceritinib waqt studji kliniċi.

L-użu ta' ceritinib flimkien ma' aġenti ohrajn magħruġin li jikkawżaw bradikardija (eż. imblukkaturi beta, imblukkaturi tal-kanal tal-kalcju mhux diidropiridini, klonidina u digoksina) għandhom ikunu evitati kemm jista' jkun. Għandu jkun hemm monitoraġġ b'mod regolari tar-rata tal-qalb u tal-pressjoni tad-dem. F'każijiet ta' bradikardija sintomatika li mhijiex ta' theddida għall-ħajja, ceritinib għandu jinżamm sakemm ma jkunx hemm irkupru għal bradikardija asintomatika jew għal rata tal-

qalb ta' 60 bpm jew aktar, l-użu ta' prodotti mediċinali konkomitanti għandu jkun evalwat u d-doża ta' ceritinib tkun aġġustata jekk meħtieġ. Fil-każ ta' bradikardija li hi ta' theddida għall-hajja ceritinib għandu jitwaqqaf kompletament jekk ma gie identifikat l-ebda prodott mediċinali konkomitanti kontribwenti; madanakollu, jekk hemm assoċjazzjoni ma' prodott mediċinali konkomitanti magħruf li jikkawża bradikardija jew ipotensjoni, ceritinib għandu jinżamm sakemm ma jkunx hemm irkupru għal bradikardija asintomatika jew għal rata tal-qalb ta' 60 bpm jew aktar. Jekk il-prodott mediċinali konkomitanti jista' jkun aġġustat jew imwaqqaf, ceritinib għandu jerġa' jinbeda b'doża mnaqqsa b'150 mg meta jkun hemm irkupru għal bradikardija asintomatika jew għal rata tal-qalb ta' 60 bpm jew aktar, b'monitoraġġ frekwenti (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.8).

Reazzjonijiet gastrointestinali avversi

Dijarea, dardir jew rimettar seħhew f'76.9% mill-108 pazjenti ttrattati b'ceritinib bid-doża rrakkomandata ta' 450 mg meħuda mal-ikel fi studju ta' ottimizzazzjoni tad-doża u kienu prinċipalment avvenimenti ta' grad 1 (52.8%) u grad 2 (22.2%). Żewġ pazjenti (1.9%) kellhom kull wiehed avvenimenti wiehed ta' grad 3 (dijarea u rimettar rispettivament). Disa' pazjenti (8.3%) kienu jeħtieġu interruzzjoni tal-mediċina tal-istudju minhabba dijarea, dardir jew rimettar. Pazjent wiehed (0.9%) kien jeħtieġ aġġustament fid-doża minhabba rimettar. Fl-istess studju, l-inċidenza u s-severità ta' reazzjonijiet gastrointestinali avversi tal-mediċina kienu oġġla għal pazjenti ttrattati b'ceritinib 750 mg fi stat sajjem (dijarea 80.0%, dardir 60.0%, rimettar 65.5%; 17.3% irrappurtaw avveniment ta' grad 3) meta mqabbla ma' 450 mg mal-ikel (dijarea 59.3%, dardir 42.6%, rimettar 38.0%; 1.9% irrappurtaw avveniment ta' grad 3).

Fil-fergħat b'450 mg mal-ikel u 750 mg fi stat sajjem ta' dan l-istudju ta' ottimizzazzjoni tad-doża, l-ebda pazjent ma kien jeħtieġ twaqqif ta' ceritinib minhabba dijarea, dardir jew rimettar (ara sezzjoni 4.8).

Il-pazjenti għandhom ikunu mmonitorati u mmanigġġjati billi jintużaw standards ta' kura, inkluż antidjarreali, antiemetiċi jew sostituzzjoni tal-fluwidi, kif indikat klinikament. L-interruzzjoni tad-doża u t-tnaqqis tad-doża għandhom jintużaw kif meħtieġ (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.8). Jekk ikun hemm remettar matul il-kors tat-trattament, il-pazjent ma għandux jiehu doża addizzjonali, iżda għandu jkompli bid-doża skedata li jmiss.

Iperglicemija

Kienu rrappurtati każijiet ta' iperglicemija (il-gradi kollha) f'anqas minn 10% tal-pazjenti ttrattati b'ceritinib waqt studji kliniċi; kienet irrappurtata iperglicemija fi grad 3-4 f'5.4% tal-pazjenti. Ir-riskju ta' iperglicemija kien oġġla f'pazjenti b'dijabete mellitus u/jew b'użu ta' sterojdi fl-istess hin.

Il-pazjenti għandhom ikunu mmonitorati għall-glukosju tal-plażma wara perjodu ta' sawm qabel ma jinbeda t-trattament b'ceritinib u eventwalment minn żmien għal żmien skont kif indikat klinikament. Għandhom jinbdew jew jittejbu prodotti mediċinali antiiperglicemiċi skont kif indikat (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.8).

Żidiet ta' lipase u/jew amylase

Żidiet ta' lipase u/jew amylase seħhew f'pazjenti ttrattati b'ceritinib fi studji kliniċi. Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal żidiet ta' lipase u amylase qabel il-bidu ta' trattament b'ceritinib u wara dan perjodikament kif indikat klinikament (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.8). F'pazjenti trattati b'ceritinib kienu irrappurtati każijiet ta' pankreatite (ara sezzjoni 4.8).

Kontenut ta' sodium

Dan il-prodott mediċinali fih anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull kapsula, jiġifieri essenzjalment 'hieles mis-sodium'.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali ohra u forom ohra ta' interazzjoni

Agenti li jistgħu jżidu l-konċentrazzjonijiet ta' ceritinib fil-plażma

Inibituri qawwija ta' CYP3A

F'pazjenti b'saħħithom, l-ghoti ta' doża waħda ta' 450 mg ceritinib fi stat sajjem ma' ketoconazole (200 mg darbtejn kuljum għal 14-il jum), inibitur qawwi ta' CYP3A/P-gp, wassal għal żieda ta' 2.9 drabi u 1.2 drabi fl-AUC_{inf} u s-C_{max} ta' ceritinib, rispettivament, imqabbel ma' meta ceritinib ingħata waħdu. L-AUC fi stat wieqaf ta' ceritinib b'doži mnaqqsin wara l-ghoti flimkien ta' ketoconazole f'doża ta' 200 mg darbtejn kuljum għal 14-il gurnata kien previst permezz ta' simulazzjonijiet bħala simili għall-AUC fi stat wieqaf ta' ceritinib waħdu. L-użu konkomitanti ta' inibituri qawwija ta' CYP3A għandu jiġi evitat waqt it-trattament b'ceritinib. Jekk ma jkunx possibbli li jiġi evitat l-użu flimkien b'inibituri qawwija ta' CYP3A (inkluż, iżda mhux limitat biss għal, ritonavir, saquinavir, telithromycin, ketoconazole, itraconazole, voriconazole, posaconazole u nefazodone), id-doża ta' ceritinib għandha titnaqqas b'madwar terz, imqarrba sal-eqreb multiplu tal-qawwa tad-doża ta' 150 mg. Wara li jitwaqqaf inibitur qawwi ta' CYP3A, ceritinib għandu jitkompla bid-doża li kienet tittiehed qabel inbeda l-inibitur qawwi ta' CYP3A.

Inibituri P-gp

Skont *data in vitro*, ceritinib hu sottostrat tat-trasportatur tal-effluss P-glikoproteina (P-gp). Jekk ceritinib jingħata ma' prodotti mediċinali li jinibixxu l-P-gp, hemm ċans li jkun hemm żieda fil-konċentrazzjoni ta' ceritinib. Wiehed għandu joqgħod attent meta juża flimkien inibituri ta' P-gp u għandu jkun hemm monitoraġġ għaqli tal-ADRs.

Agenti li jistgħu jnaqqsu l-konċentrazzjonijiet ta' ceritinib fil-plażma

Indutturi qawwija ta' CYP3A u P-gp

F'pazjenti b'saħħithom, l-ghoti ta' doża waħda ta' 750 mg ceritinib fi stat sajjem ma' rifampicin (600 mg darbtejn kuljum għal 14-il jum), induttur qawwi ta' CYP3A/P-gp, wassal għal tnaqqis ta' 70% u 44% fl-AUC_{inf} u s-C_{max} ta' ceritinib, rispettivament, imqabbel ma' meta ceritinib ingħata waħdu. L-ghoti flimkien ta' ceritinib ma' indutturi qawwija ta' CYP3A/P-gp jnaqqas il-konċentrazzjonijiet ta' ceritinib fil-plażma. L-użu flimkien ta' indutturi qawwija ta' CYP3A għandu jkun evitat; dan jinkludi, imma mhux limitat għal, carbamazepine, phenobarbital, phenytoin, rifabutin, rifampicin u St. John's Wort (*Hypericum perforatum*). Wiehed għandu joqgħod attent meta juża flimkien indutturi ta' P-gp.

Agenti li jaffettwaw il-pH gastriku

Ceritinib juri solubilità dipendenti fuq il-pH u ma tantx jibqa' solubbli hekk kif il-pH jiżdied *in vitro*. L-agenti li jnaqqsu l-aċidu (eż. inibituri tal-pompa tal-proton, antagonisti riċetturi tal-H₂, antaċidi) jistgħu jbiddu s-solubilità ta' ceritinib u jnaqqsu l-bijodisponibilità tiegħu. L-ghoti flimkien ta' doża waħda ta' ceritinib 750 mg fi stat sajjem ma' inibitur tal-pompa tal-proton (esomeprazole) 40 mg kuljum għal 6 ijiem f'individwi f'saħħithom sawma naqqas l-AUC ta' ceritinib b'76% u s-C_{max} b'79%. L-istudju dwar l-interazzjoni bejn mediċina u ohra kien imfassal biex josserva l-impatt ta' inibitur tal-pompa tal-protoni fl-agħar xenarju, iżda fl-użu kliniku l-impatt ta' inibitur tal-pompa tal-protoni fuq l-esponiment għal ceritinib jidher li huwa inqas evidenti. Ma twettaq ebda studju ddedikat għall-evalwazzjoni tal-effett tal-agenti li jnaqqsu l-aċidu gastriku fuq il-bijodisponibilità ta' ceritinib fi stat fiss. Kawtela hija rakkomandata b'użu fl-istess waqt ta' inibituri tal-pompa tal-protoni, għax l-esponiment għal ceritinib jista' jitnaqqas. M'hemm l-ebda *data* dwar l-użu fl-istess waqt ta' imblokkaturi H₂ jew antaċidi. Madankollu, ir-riskju ta' tnaqqis klinikament rilevanti fil-bijodisponibilità ta' ceritinib possibbilment huwa aktar baxx b'użu fl-istess waqt ta' imblokkaturi H₂ jekk dawn jingħataw 10 sigħat qabel jew sagħtejn wara d-doża ta' ceritinib, u ma' antaċidi jekk dawn jingħataw sagħtejn qabel jew sagħtejn wara d-doża ta' ceritinib.

Aġenti li l-konċentrazzjonijiet tagħhom tal-plażma jistgħu jinbidlu b'ceritinib

Sottostrati ta' CYP3A u CYP2C9

Skont *data in vitro*, ceritinib jinibixxi b'mod kompetittiv il-metaboliżmu tas-sottostrat ta' CYP3A, midazolam, u ta' sottostrat ta' CYP2C9, diclofenac. Kienet osservata wkoll l-inibizzjoni ta' CYP3A dipendenti fuq il-hin.

Ceritinib ġie kklassifikat *in vivo* bħala inibitur qawwi ta' CYP3A4 u għandu l-potenzjal li jinteraġixxi ma' prodotti mediċinali li huma mmetabolizzati b'CYP3A, li jista' jwassal biex jogħlew il-konċentrazzjonijiet tas-serum tal-prodott l-iehor. L-ġhoti flimkien ta' doża waħda ta' midazolam (sottostrat sensitiv ta' CYP3A) wara 3 ġimgħat ta' doži ta' ceritinib f'pazjenti (750 mg kuljum fi stat sajjem) żied l-AUC_{inf} (90% CI) tal-midazolam b'5.4 drabi (4.6, 6.3) imqabbel ma' midazolam waħdu. L-ġhoti flimkien ta' ceritinib ma' sottostrati mmetabolizzati primarjament b'CYP3A jew ma' sottostrati ta' CYP3A magħrufa li għandhom indiċijiet terapewtiċi doġoq (eż. alfuzosin, amiodarone, cisapride, ciclosporin, dihydroergotamine, ergotamine, fentanyl, pimozide, quetiapine, quinidine, lovastatin, simvastatin, sildenafil, midazolam, triazolam, tacrolimus, alfentanil u sirolimus) għandhom ikunu evitati u jekk jista' jkun għandhom jintużaw prodotti mediċinali alternattivi li huma anqas sensitivi għall-inibizzjoni ta' CYP3A4. Jekk dan ma jistax isehh, wiehed għandu jikkunsidra tnaqqis tad-doża f'każ ta' prodotti mediċinali mogħtija flimkien li huma sottostrati ta' CYP3A b'indiċijiet terapewtiċi doġoq.

Ceritinib ġie kklassifikat *in vivo* bħala inibitur dgħajef ta' CYP2C9. L-ġhoti flimkien ta' doża waħda ta' warfarina (sottostrat ta' CYP2C9) wara 3 ġimgħat ta' doži ta' ceritinib f'pazjenti (750 mg kuljum fi stat sajjem) żied l-AUC_{inf} (90% CI) tal-warfarina-S b'54% (36%, 75%) imqabbel mal-warfarina waħidha. L-ġhoti flimkien ta' ceritinib ma' sottostrati mmetabolizzati primarjament b'CYP2C9 jew b' sottostrati ta' CYP2C9 magħrufa li għandhom indiċijiet terapewtiċi doġoq (eż. phenytoin u warfarina) għandhom jiġu evitati. Jekk dan ma jistax isehh, wiehed għandu jikkunsidra tnaqqis tad-doża f'każ ta' prodotti mediċinali mogħtija flimkien li huma sottostrati ta' CYP2C9 b'indiċijiet terapewtiċi doġoq. Wiehed jista' jikkunsidra li jżid il-frekwenza tal-monitoraġġ tal-proporzjon normalizzat internazzjonali (INR) jekk ma tistax tevita li jingħata flimkien mal-warfarina.

Sottostrati ta' CYP2A6 u CYP2E1

Skont *data in vitro*, ceritinib jinibixxi wkoll lis-CYP2A6 u CYP2E1 f'konċentrazzjonijiet rilevanti b'mod kliniku. Għaldaqstant, ceritinib jista' jkollu l-potenzjal li jgħolli l-konċentrazzjonijiet tal-plażma ta' prodotti mediċinali mogħtija fl-istess hin li huma mmetabolizzati b'mod predominanti minn dawn l-enzimi. Wiehed għandu joqgħod attent meta juża flimkien sottostrati ta' CYP2A6 u CYP2E1 u għandu jkun hemm monitoraġġ għaqli tal-ADRs.

Ma jistax jiġi eskluż kompletament riskju għal induzzjoni ta' enzimi oħrajn irregolati minn PXR minbarra CYP3A4. L-effettività tal-ġhoti flimkien ta' kontraċettivi orali tista' titnaqqas.

Aġenti li huma sottostrati ta' trasportaturi

Skont *data in vitro*, ceritinib ma jinibixxix it-trasportatur tal-effluss apikali MRP2, it-trasportaturi ta' adozzjoni epatika OATP1B1 jew OATP1B3, it-trasportaturi ta' adozzjoni tal-anjoni organiku renali OAT1 u OAT3, jew it-trasportaturi ta' adozzjoni tal-kazzjoni organika OCT1 jew OCT2 f'konċentrazzjonijiet rilevanti b'mod kliniku. Għaldaqstant, interazzjonijiet kliniċi bejn mediċina u oħra bħala riżultat ta' inibizzjoni tas-sottostrati permezz ta' ceritinib għal dawn it-trasportaturi diffiċli li jsehħu. Skont *data in vitro*, ceritinib huwa previst li jinibixxi P-gp u BCRP intestinali f'konċentrazzjonijiet klinikament rilevanti. Għalhekk, ceritinib jista' jkollu l-potenzjal li jgħolli l-konċentrazzjonijiet tal-plażma ta' prodotti mediċinali mogħtija fl-istess hin li jiġu ttrasportati permezz ta' dawn il-proteini. Wiehed għandu joqgħod attent meta juża flimkien sottostrati ta' BCRP (eż. rosuvastatin, topotecan, sulfasalazine) u sottostrati ta' P-gp (digoxin, dabigatran, colchicine, pravastatin) u għandu jkun hemm monitoraġġ għaqli tal-ADRs.

Interazzjonijiet farmakodinamiċi

Waqst studji kliniċi, it-titwil tal-QT kien osservat b'ceritinib. Għaldaqstant, ceritinib għandu jintuża b'kawtela f'pazjenti li għandhom jew jistgħu jiżviluppaw titwil tal-intervall tal-QT, inkluż dawk il-pazjenti li jiehdu prodotti mediċinali antiarritmiċi tal-klassi I (eż. quinidine, procainamide, disopyramide) jew tal-klassi III (eż. amiodarone, sotalol, dofetilide, ibutilide) jew prodotti mediċinali oħrajn li jistgħu jwasslu għal titwil tal-QT bħalma huma domperidone, droperidol, chloroquine, halofantrine, clarithromycin, haloperidol, methadone, cisapride u moxifloxacin. Il-monitoraġġ tal-intervall tal-QT jiġi indikat f'każ ta' kombinazzjonijiet ta' dawn il-prodotti mediċinali (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

Interazzjonijiet ma' ikel/xorb

Ceritinib għandu jittiehed mal-ikel. Il-bijodisponibbiltà ta' ceritinib tiżdied fil-preżenza ta' ikel.

Għal pazjenti li jiżviluppaw kondizzjoni medika fl-istess waqt u ma jistgħux jiehdu ceritinib mal-ikel, ceritinib jista' jittiehed fuq stonku vojta bħala kors alternattiv ta' trattament kontinwu, li fih m'għandux jittiehed ikel għal mill-inqas sagħtejn qabel u siegħa wara d-doża. Il-pazjenti m'għandhomx jalternaw bejn dożaġġ fi stat sajjem u mal-ikel. Id-doża għandha tigi aġġustata kif meħtieġ, jiġifieri għal pazjenti ttrattati b'450 mg jew 300 mg mal-ikel, id-doża għandha tiżdied għal 750 mg jew 450 mg meħuda fuq stonku vojta, rispettivament (ara sezzjoni 5.2) u għal pazjenti ttrattati b'150 mg mal-ikel it-trattament għandu jitwaqqaf. Għal aġġustamenti sussegwenti tad-doża u rakkomandazzjonijiet ta' mmaniġġjar għall-ADRs, jekk jogħġbok segwi t-tabella 1 (ara sezzjoni 4.2). Id-doża massima permessa f'kondizzjoni ta' sawm hija ta' 750 mg (ara sezzjoni 5.2).

Il-pazjenti għandhom jingħataw istruzzjonijiet sabiex jevitaw grapefruit jew meraq tal-grapefruit minhabba li dawn jistgħu jinibixxu s-CYP3A fir-rita tal-musrana u jistgħu jżidu l-bijodisponibbiltà ta' ceritinib.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Nisa li jistgħu johorġu tqal/Kontraċezzjoni

Nisa li jistgħu johorġu tqal għandhom jingħataw il-parir sabiex jużaw metodu ta' kontraċezzjoni mill-aktar effettiv waqt li qed jiehdu ceritinib u sa 3 xhur wara li jkun waqf u t-trattament (ara sezzjoni 4.5).

Tqala

M'hemmx *data* jew hemm *data* limitata dwar l-użu ta' ceritinib f'nisa tqal.

Studji f'annimali mhux biżżejjed biex juru xi effetti tossiċi fuq is-sistema riproduttiva (ara sezzjoni 5.3).

Ceritinib m'għandux jingħata waqt it-tqala hlief meta jkun hemm bżonn speċifiku tat-trattament b'ceritinib minhabba l-kundizzjoni klinika tal-mara.

Treddigh

Mhux magħruf jekk ceritinib/il-metaboliti jiġux eliminati mill-ħalib tas-sider tal-bniedem. Ir-riskji mhumex limitati għat-trabi tat-twelid.

Għandha tittiehed deċiżjoni jekk il-mara twaqqafx it-treddigh jew twaqqafx it-trattament b'ceritinib, wara li jiġi kkunsidrat il-benefiċċju ta' treddigh għat-tarbija u l-benefiċċju tat-trattament għall-mara (ara sezzjoni 5.3).

Fertilità

Il-potenzjal għal ceritinib li jikkawża infertilità f'pazjenti rġiel u nisa mhijiex magħrufa (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Zykadia għandu effett żgħir fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Wieħed għandu joqgħod attent meta jsuq jew iħaddem magni waqt it-trattament minhabba li l-pazjenti jistgħu jesperjenzaw għeja jew disturbi fil-vista.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Ir-reazzjonijiet avversi għall-medicina (ADRs) deskritti hawn taht jirriflettu l-espożizzjoni ta' ceritinib 750 mg darba kuljum fi stat sajjem f'925 pazjent b'NSCLC b'ALK-pożittiv ittrattati f'gabra ta' seba' studji kliniċi inkluzi żewġ studji randomizzati, ikkontrollati b'mod attiv, ta' fazi 3 (studji A2301 u A2303).

Id-dewmien medju tal-espożizzjoni għal ceritinib 750 mg fi stat sajjem kien ta' 44.9 ġimghat (firxa: 0.1 sa 200.1 ġimghat).

ADRs b'incidenza ta' $\geq 10\%$ f'pazjenti ttrattati b'ceritinib 750 mg fi stat sajjem kienu dijarrea, dardir, rimettar, għeja, testijiet fil-laboratorju dwar anormalitajiet fil-fwied, uġiġh addominali, tnaqqis fl-aptit, tnaqqis fil-piż, konstipazzjoni, żieda fil-kreatinina tad-demm, raxx, anemija disturbi esofagali.

ADRs fi grad 3-4 b'incidenza ta' $\geq 5\%$ f'pazjenti ttrattati b'ceritinib 750 mg fi stat sajjem kienu testijiet fil-laboratorju dwar anormalitajiet fil-fwied, għeja, rimettar, iperglicemija, dardir u dijarrea.

Fl-istudju A2112 ta' ottimizzazzjoni tad-doża (ASCEND-8) kemm f'pazjenti ttrattati qabel kif ukoll f'dawk mhux ittrattati qabel b'NSCLC avanzat pożittiv għal ALK, il-profil ġenerali ta' sigurtà ta' ceritinib fid-doża rrakkomandata ta' 450 mg mal-ikel (N=108) kien konsistenti ma' ceritinib 750 mg fi stat sajjem (N=110), hlief għal tnaqqis fir-reazzjonijiet gastrointestinali avversi għall-medicina, filwaqt li nkisbet espożizzjoni komparabbli fi stat stabbli (ara sezzjoni 5.1 u s-sottosezzjoni "Reazzjonijiet gastrointestinali avversi" hawn taht).

Lista ttabulata tal-ADRs

Tabella 2 turi l-kategorija tal-frekwenza tal-ADRs irrappurtati għal ceritinib f'pazjenti ttrattati bid-doża ta' 750 mg fi stat sajjem (N=925) f'seba' studji kliniċi. Il-frekwenza ta' ADRs gastrointestinali magħżula (dijarrea, dardir u rimettar) huma bbażati fuq pazjenti ttrattati b'doża ta' 450 mg darba kuljum mal-ikel (N=108).

L-ADRs qed jitnizzlu skond is-sistema ta' klassifika tal-organi MEDRA. F'kull sistema tal-klassifika tal-organu, l-ADRs qed jidhru skont il-frekwenza, bl-aktar reazzjonijiet frekwenti jidhru l-ewwel. Barra minn hekk, qed tingħata wkoll il-kategorija bil-frekwenza korrispondenti bili qed tintuża l-konvenzjoni li ġejja (CIOMS III) għal kull ADR: komuni ħafna ($\geq 1/10$); komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$); mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $1/100$); rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$); rari ħafna ($< 1/10,000$); u mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid- *data* disponibbli). F'kull ġemgħa ta' frekwenza, l-ADRs huma ppreżentati mill-ogħla gravità għall-anqas.

Tabella 2 ADRs f'pazjenti ttrattati b'ceritinib

Sistema ta' klassifika tal-organi	Certinib N=925 %	Kategorija tal- frekwenza
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika		
Anemija	15.2	Komuni hafna
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni		
Tnaqqis fl-aptit	39.5	Komuni hafna
Iperglicemija	9.4	Komuni
Ipofosfatemija	5.3	Komuni
Disturbi fl-ghajnejn		
Disturb fil-vista ^a	7.0	Komuni
Disturbi fil-qalb		
Perikardite ^b	5.8	Komuni
Bradikardija ^c	2.3	Komuni
Disturbi respiratorji, toraċi u medjastinali		
Pulmonite ^d	2.1	Komuni
Disturbi gastrointestinali		
Dijarrea ^e	59.3	Komuni hafna
Dardir ^e	42.6	Komuni hafna
Rimettar ^e	38.0	Komuni hafna
Ugigh fl-addome ^f	46.1	Komuni hafna
Konstipazzjoni	24.0	Komuni hafna
Disturb esofagali ^g	14.1	Komuni hafna
Pankreatite	0.5	Mhux komuni
Disturbi fil-fwied u fil-marrara		
Testijiet fil-laboratorju dwar anormalitajiet fil-fwied ^h	2.2	Komuni
Epatotossicità ⁱ	1.1	Komuni
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda		
Raxx ^j	19.6	Komuni hafna
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja		
Insufficjenza renali ^k	1.8	Komuni
Indeboliment tal-kliewi ^l	1.0	Komuni
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata		
Gheja ^m	48.4	Komuni hafna

Investigazzjonijiet		
Testijiet fil-laboratorju dwar anormalitajiet fil-fwied ⁿ	60.5	Komuni hafna
Tnaqqis fil-piż	27.6	Komuni hafna
Żieda tal-kreatinina fid-demm	22.1	Komuni hafna
Titwil tal-QT fl-elettrokardjogram	9.7	Komuni
Żieda tal-lipase	4.8	Komuni
Żieda ta' amylase	7.0	Komuni
Jinkludi każijiet irrappurtati fi hdan it-termini miġmugħa:		
a	Disturb fil-vista (indeboliment fil-vista, vista mċajpra, fotopsija, <i>vitreous floaters</i> , tnaqqis fiċ-ċarezza tal-vista, disturb fl-akkomodazzjoni, presbijopija)	
b	Perikardite (effużjoni perikardjali, perikardite)	
c	Bradikardija (bradikardija, bradikardija tas-sinus)	
d	Pulmonite (mard tal-pulmun interstizzjali, pulmonite)	
e	Il-frekwenza ta' dawn l-ADRs gastrointestinali magħżula (dijarea, dardir u rimettar) hija bbażata fuq pazjenti ttrattati bid-doża rrakkomandata ta' ceritinib 450 mg mal-ikel (N=108) fl-istudju A2112 (ASCEND-8) (ara s-sottosezzjoni "Reazzjonijiet gastrointestinali avversi" hawn taht)	
f	Ugħigh tal-addome (ugħigh tal-addome, ugħigh fil-parti ta' fuq tal-addome, skumdità fl-addome, skumdità epigastrika)	
g	Disturb esofagali (dispepsja, marda tar-rifless gastroesofagali, disfagġja)	
h	Test anormali tal-funzjoni tal-fwied (funzjoni epatika anormali, iperbilirubinemija)	
i	Epatotossicità (ferita fil-fwied minhabba l-medicina, epatite kolestatika, ferita epatoċellulari, epatotossicità)	
j	Raxx (raxx, dermatite akneiformi, raxx makulopapulari)	
k	Insuffiċjenza renali (ħsara renali akuta, insuffiċjenza renali)	
l	Indeboliment renali (azotemija, indeboliment renali)	
m	Gheja (gheja, astenja)	
n	Testijiet fil-laboratorju dwar anormalitajiet fil-fwied (żieda fl-alanina aminotransferasi, żieda fl-aspartate aminotransferasi, żieda fil-gammaglutamiltransferasi, żieda fil-bilirubin fid-demm, żieda fit-transaminasi, żieda fl-enzima epatika, test anormali tal-funzjoni tal-fwied, żieda fit-test tal-funzjoni tal-fwied, żieda fl-alkaline phosphatase fid-demm)	

Pazjenti anzjani (≥65 sena)

Mis-seba' studji kliniċi li saru, 168 minn 925 pazjent (118.2%) ttrattati b'ceritinib kellhom 65 sena jew aktar. Il-profil ta' sigurtà tal-pazjenti li kellhom 65 sena jew aktar kien jixbah lil dak ta' pazjenti li kellhom anqas minn 65 sena (ara sezzjoni 4.2). Ma teżisti ebda *data* ta' sigurtà dwar pazjenti ta' 'l fuq minn 85 sena.

Epatotossicità

Kienu osservati elevazzjonijiet fl-istess ħin ta' ALT jew AST ta' aktar minn 3× ULN u bilirubin totali ta' aktar minn 2× ULN mingħajr fosfatażi alkalina elevata f'inqas minn 1% tal-pazjenti fi studji kliniċi b'ceritinib. Kienu osservati żidiet għal grad 3 jew 4 fl-elevazzjonijiet tal-ALT f'25% tal-pazjenti li ngħataw ceritinib. L-avvenimenti ta' epatotossicità ġew immaniġġjati b'interruzzjonijiet jew tnaqqis tad-doża f'40.6% tal-pazjenti. 1% tal-pazjenti kienu jehtieġu twaqqif permanenti tat-trattament fi studji kliniċi b'ceritinib (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

Għandhom jitwettqu testijiet tal-fwied fil-laboratorju, inklużi ALT, AST u total tal-bilirubin qabel jinbeda t-trattament, kull ġimgħatejn matul l-ewwel tliet xhur ta' trattament u minn hemm 'il quddiem, b'testijiet aktar frekwenti għall-elevazzjonijiet fil-grad 2, 3 jew 4. Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorati għal anormalitajiet tat-testijiet tal-fwied fil-laboratorju u għandhom jiġu mmaniġġjati kif irrakkomandat fis-sezzjonijiet 4.2 u 4.4.

Reazzjonijiet gastrointestinali avversi

Id-dardir, id-dijarrea u r-rimettar kienu fost l-aktar avvenimenti gastrointestinali komuni li ġew irrapportati. Fl-istudju A2112 ta' ottimizzazzjoni tad-doża (ASCEND-8) kemm f'pazjenti li kienu ttrattati qabel kif ukoll f'dawk mhux ittrattati qabel b'NSCLC avanzat pożittiv għal ALK fid-doża rrakkomandata ta' ceritinib 450 mg meħuda mal-ikel (N=108), avvenimenti avversi ta' dijarea, dardir u rimettar kienu prinċipalment ta' grad 1 (52.8%) u grad 2 (22.2%). Kienu rrapportati l-avvenimenti fil-grad 3 ta' dijarrea u rimettar kull wieħed f'żewġ pazjenti differenti (1.9%). L-avvenimenti gastrointestinali kienu mmanigġjati primarjament bi prodotti mediċinali konkomitanti, inklużi prodotti mediċinali antiemetiċi / antidiarreali. Disa' pazjenti (8.3%) kienu jeħtieġu interruzzjoni tal-mediċina tal-istudju minhabba dijarea, dardir jew rimettar. Pazjent wieħed (0.9%) kien jeħtieġ agġustament tad-doża. Fil-gruppi b'450 mg mal-ikel u 750 mg fi stat sajjem, l-ebda pazjent ma kellu dijarea, dardir, jew rimettar li kienu jeħtieġu twaqqif tal-mediċina tal-istudju. Fl-istess studju, l-inċidenza u s-severità tar-reazzjonijiet gastrointestinali avversi għall-mediċina tnaqqsu għal pazjenti ttrattati b'ceritinib 450 mg mal-ikel (dijarea 59.3%, dardir 42.6%, rimettar 38.0%; 1.9% irrappurtaw avveniment ta' grad 3) meta mqabbel ma' 750 mg fi stat sajjem (dijarea 80.0%, dardir 60.0%, rimettar 65.5%; 17.3% irrappurtaw avveniment ta' grad 3). Il-pazjenti għandhom jiġu mmanigġjati kif irrakkomandat fis-sezzjonijiet 4.2 u 4.4.

Titwil tal-intervall QT

Kien osservat titwil tal-QTc f'pazjenti ttrattati b'ceritinib. Matul s-seba' studji kliniċi li saru, 9.7% tal-pazjenti ttrattati b'ceritinib kellhom avvenimenti ta' titwil tal-QT (fi kwalunkwe grad), inklużi avvenimenti tal-grad 3 jew 4 f'2.1% tal-pazjenti. Dawn l-avvenimenti kienu jeħtieġu tnaqqis jew interruzzjoni tad-doża f'2.1% tal-pazjenti u wasslu għal twaqqif f'0.2% tal-pazjenti.

It-trattament b'ceritinib mhuwiex irrakkomandat f'pazjenti b'sindrome ta' QT kongenitali mtawwal jew li qegħdin jiehdu prodotti mediċinali magħrufa bħala li jtawlu l-intervall tal-QTc (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.5). Għandha tiġi eżerċitata attenzjoni partikolari meta ceritinib jingħata lil pazjenti b'riskju akbar li jesperjenzaw *torsade de pointes* matul it-trattament bi prodott mediċinali li jtawwal il-QTc.

Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorati għat-titwil tal-QT u mmanigġjati kif irrakkomandat fis-sezzjonijiet 4.2 u 4.4.

Bradikardija

Matul is-seba' studji kliniċi, kienu rrapportati avvenimenti ta' bradikardija u/jew bradikardija tas-sinus (rata tat-tahbit tal-qalb ta' inqas minn 60 bpm) (kollha tal-grad 1) f'2.3% tal-pazjenti. Dawn l-avvenimenti kienu jeħtieġu tnaqqis jew interruzzjoni tad-doża f'0.2% tal-pazjenti. L-ebda wieħed minn dawn l-avvenimenti ma wassal għal twaqqif tat-trattament b'ceritinib. L-użu ta' prodotti mediċinali konkomitanti assoċjati ma' bradikardija għandu jiġi evalwat bir-reqqa. Pazjenti li jiżviluppaw bradikardija sintomatika għandhom jiġu mmanigġjati kif irrakkomandat fis-sezzjonijiet 4.2 u 4.4.

Marda tal-pulmun interstizzjali/Pulmonite

Kienu osservati mard tal-pulmun interstizzjali (ILD)/pulmonite gravi u ta' theddida għall-ħajja jew fatali f'pazjenti ttrattati b'ceritinib. Matul is-seba' studji kliniċi, ġiet irrapportata ILD/pulmonite ta' kwalunkwe grad fi 2.1% tal-pazjenti ttrattati b'ceritinib, u ġew irrapportati avvenimenti tal-grad 3 jew 4 f'1.2% tal-pazjenti. Dawn l-avvenimenti kienu jeħtieġu tnaqqis jew interruzzjoni tad-doża f'1.1% tal-pazjenti u wasslu għal twaqqif f'0.9% tal-pazjenti. Il-pazjenti b'sintomi pulmonari indikattivi ta' ILD/pulmonite għandhom jiġu mmonitorati. Kawżi potenzjali oħrajn ta' ILD/pulmonite għandhom jiġu esklużi (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

Iperglicemija

Kienu rrapportati każijiet ta' iperglicemija (gradi kollha) f'9.4% tal-pazjenti ttrattati b'ceritinib matul is-seba' studji kliniċi; kienu rrapportati avvenimenti tal-grad 3 jew 4 f'5.0% tal-pazjenti. Dawn l-avvenimenti kienu jeħtieġu tnaqqis jew interruzzjoni tad-doża f'1.4% tal-pazjenti u wasslu għal twaqqif f'0.1% tal-pazjenti. Ir-riskju ta' iperglicemija kien oġġla f'pazjenti b'dijabete mellitus u/jew b'użu ta' steroidi fl-istess ħin. Il-pazjenti għandhom ikunu mmonitorati għall-glukosju tal-plażma wara perjodu ta' sawm qabel ma jinbada t-trattament b'ceritinib u eventwalment minn żmien għal żmien skont kif indikat klinikament. It-teħid ta' prodotti mediċinali anti-iperglicemiċi għandu jinbada jew jittejjeb skont kif indikat (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imnizzla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

M'hemmx esperjenza rrapportata dwar doża eċċessiva fil-bnedmin. Miżuri ġenerali ta' kura għandhom jinbaw fil-każijiet kollha ta' doża eċċessiva.

5. PROPRJETAJET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: aġenti antineoplastiċi, inibituri tal-kinasi tal-limfoma anaplastika (ALK), Kodiċi ATC: L01ED02.

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Ceritinib hu inibitur ALK potenti u mill-aktar selettiv mogħti oralment. Ceritinib jinibixxi l-awtofosforilazzjoni tal-ALK, fosforilazzjoni permezz tal-ALK ta' senjalazzjoni 'l isfel ta' proteini u proliferazzjoni taċ-ċelluli kanċerogeniċi dipendenti fuq l-ALK kemm f'*in vitro* u *in vivo*.

It-translokazzjoni tal-ALK tiddetermina l-espressjoni li tirriżulta tal-fużjoni tal-proteini u tas-senjalazzjoni anormali tal-ALK f'NSCLC. Fil-biċċa l-kbira tal-każijiet NSCLC, EML4 hu l-imsieheb fit-translokazzjoni għal ALK; dan jiġġenera l-fużjoni tal-proteina EML4-ALK li fiha d-dominju tal-proteina tal-kinasi ta' ALK magħġuna mal-parti terminali-N ta' EML4. Intwera li Ceritinib kien effettiv kontra l-attività EML4-ALK fil-linja ċellulari NSCLC (H2228), li jwassal għal inibizzjoni tal-proliferazzjoni taċ-ċellula *in vitro* u għal rigressjoni tat-tumuri fi ksenotrapjanti minhabba H2228 fil-ġrieden u l-firien.

Effikaċja klinika u sigurtà

NSCLC avanzat b'ALK-pożittiv li ma kienx ittrattat qabel – Studju A2301 randomizzat ta' fażi 3 (ASCEND-4)

L-effikaċja u s-sigurtà ta' ceritinib għat-trattament ta' pazjenti b'NSCLC avanzat b'ALK-pożittiv, li ma ngħatawx terapija kontra l-kanċer (li tinkludi inibitur ALK) bħala trattament sistemiku preċedenti bl-eċċezzjoni ta' terapija neo-adjuvanti jew adjuvanti, intwerew fl-Istudju A2301 li huwa studju globali, multicentriku, randomizzat, b'tikketta mikxufa, ta' fażi 3.

Total ta' 376 pazjent kien randomizzat f'ambjent ta' proporzjon 1:1 (stratifikat skont l-istat ta' prestazzjoni WHO, kimoterapija adjuvanti/neoadjuvanti u l-preżenza/nuqqas ta' metastazi fil-moħħ waqt eżaminazzjoni) biex jirċievu jew ceritinib (750 mg kuljum, fi stat sajjem) jew kimoterapija

(abbażi tal-ghażla tal-investigatur - pemetrexed [500 mg/ m²] flimkien ma' cisplatin [75 mg/m²] jew carboplatin [AUC 5-6], mogħtija kull 21 jum). Il-pazjenti li temmew 4 ċikli ta' kimoterapija (induzzjoni) mingħajr mard progressiv sussegwentement ingħataw pemetrexed (500 mg/m²) bħala terapija ta' manteniment b'agent wieħed kull 21 jum. Mija u tmienja u disghin (189) pazjent kienu randomizzati għal ceritinib u mija sebgha u tmenin (187) kienu randomizzati għall-kimoterapija.

L-età medjana kienet ta' 54 sena (medda: 22 sa 81 sena); 78.5% tal-pazjenti kienu iżgħar minn 65 sena. Total ta' 57.4% tal-pazjenti kienu nisa. 53.7% tal-popolazzjoni tal-istudju kienu Kawkasi, 42.0% Asjatiċi, 1.6% Suwed u 2.6% razez oħra. Il-maġġoranza tal-pazjenti kellhom adenokarcinoma (96.5%) u kienu jew qatt ma pejpu qabel jew kif kienu waqfu jpejpu (92.0%). L-istat ta' prestazzjoni tal-Grupp tal-Onkologija Kooperattiva tal-Lvant (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) kien 0/1/2 f' 37.0%/56.4%/6.4% tal-pazjenti, u 32.2% kellhom metastazi fil-moħħ fil-linja bażi. 59.5% tal-pazjenti b'metastazi fil-moħħ fil-linja bażi ma ngħataw l-ebda radjoterapija minn qabel fil-moħħ. Pazjenti b'metastazijiet sintomatiċi fis-CNS (sistema nervuża ċentrali) li kienu newrologikament instabbli jew kellhom bżonn dożi akbar ta' steroidi fil-gimagnetni qabel l-iskrinjar biex jimmaniġġjaw is-sintomi CNS, kienu esklużi mill-istudju.

Il-pazjenti thallew ikompli bit-trattament tal-istudju assenjat lil hinn minn progressjoni inizjali fil-każ ta' benefiċċju kliniku ssoktat skont l-opinjoni tal-investigatur. Il-pazjenti randomizzati għall-grupp tal-kimoterapija setgħu jeqilbu biex jirċievu ceritinib malli kien hemm progressjoni tal-marda definita minn RECIST u kkonfermata minn Kumitat għal Analizi Indipendenti mhux Ippreġudikata (BIRC). Mija u hames (105) pazjenti minn 145 pazjent (72.4%) li waqqfu t-trattament fil-grupp tal-kimoterapija ngħataw inibitur ALK sussegwenti bħala l-ewwel terapija antineoplastika. Minn dawn il-pazjenti 81 ingħataw ceritinib.

It-tul medjan tas-segwitu kien ta' 19.7 xhur (mid-data ta' randomizzazzjoni sa dik ta' limitu) fl-analiżi primarja.

L-istudju ssodisfa l-oġġettiv primarju tiegħu li juri u titjib statistikament sinifikanti fis-sopravivenza mingħajr progressjoni (PFS) minn BIRC (ara Tabella 3 u Figura 1). Il-benefiċċju għall-PFS ta' ceritinib kien konsistenti mill-valutazzjoni tal-investigatur u f'diversi sottogruppi inklużi l-età, is-sess, ir-razza, il-klassi ta' tipjip, l-istat ta' prestazzjoni ECOG u l-piż tal-marda.

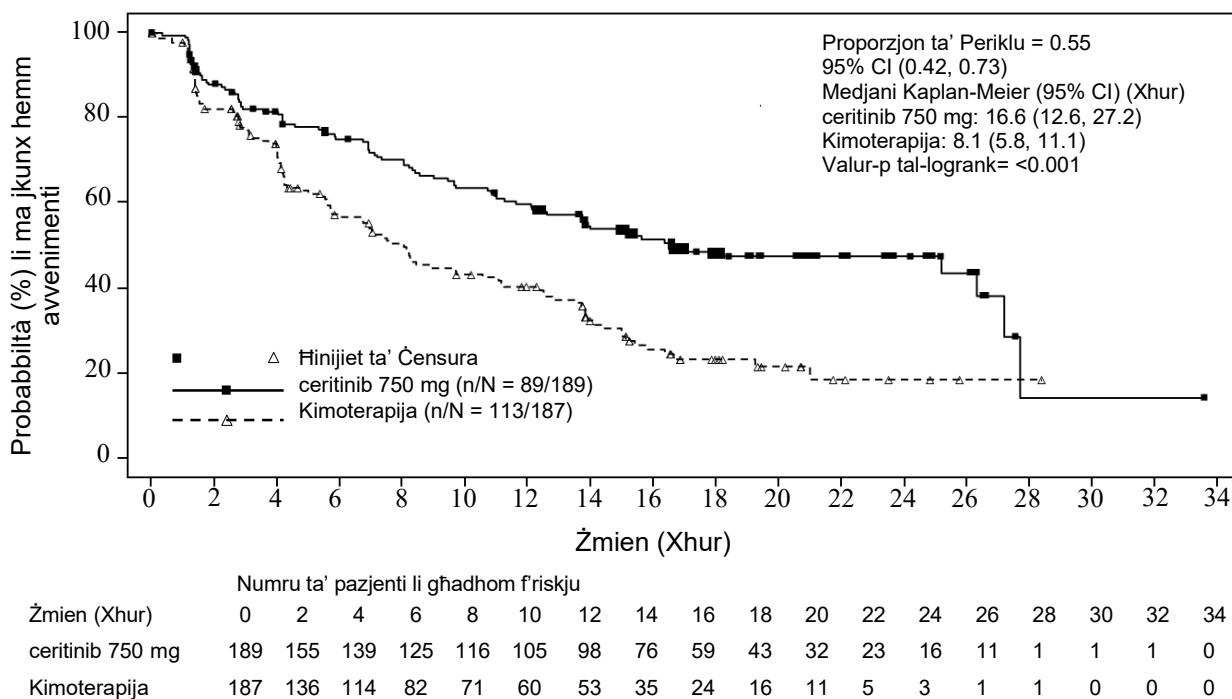
Fiż-żmien tal-analiżi primarja, id- *data* ta' sopravivenza globali (OS) ma kinitx matura b'107 imwiet li jirrappreżentaw madwar 42.3% tal-avvenimenti meħtieġa għall-analiżi OS finali.

Id- *data* tal-effikaċja mill-Istudju A2301 hija migħbura fil-qosor fit-Tabella 3, u l-kurvi Kaplan-Meier għall-PFS u l-OS huma murija fil-Figura 1 u l-Figura 2, rispettivament.

Tabella 3 ASCEND-4 (Studju A2301) – Riżultati tal-effikaċja f’pazjenti b’NSCLC avanzat b’ALK-pożittiv mhux ittrattati minn qabel (analizi primarja)

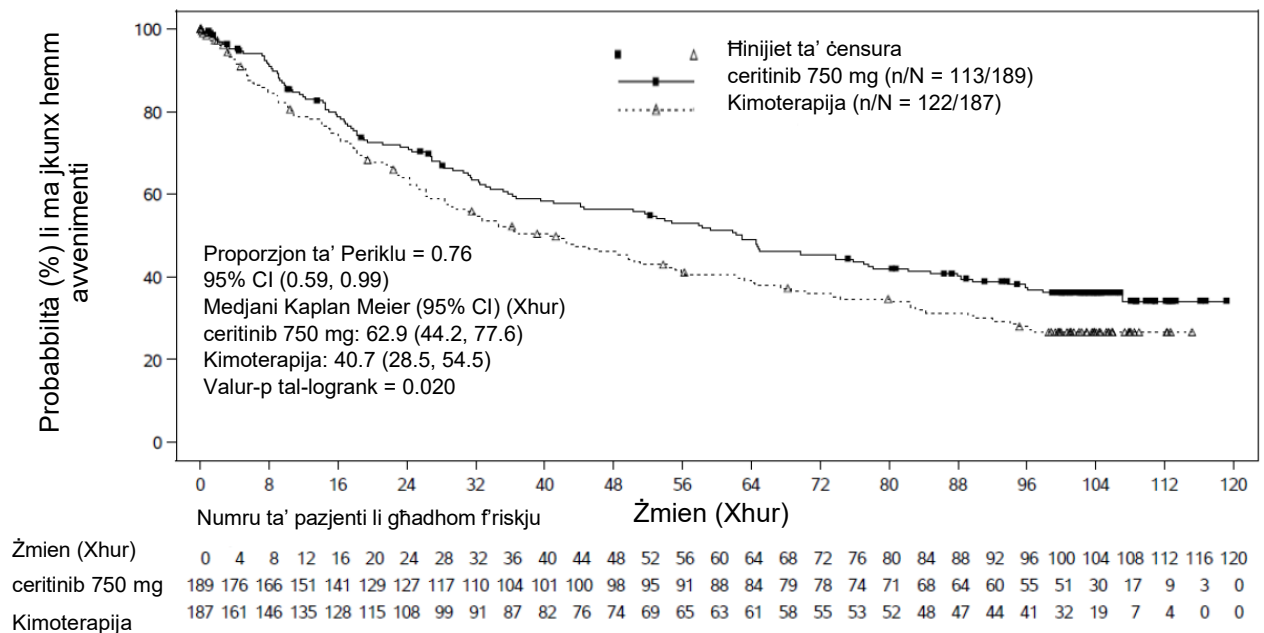
	Ceritinib (N=189)	Kimoterapija (N=187)
Sopravivenza mingħajr progressjoni (abbażi ta’ BIRC)		
Numru ta’ avvenimenti, n (%)	89 (47.1)	113 (60.4)
Medjan, xhur ^d (95% CI)	16.6 (12.6, 27.2)	8.1 (5.8, 11.1)
HR (95% CI) ^a	0.55 (0.42, 0.73)	
valur-p ^b	<0.001	
Sopravivenza globali ^c		
Numru ta’ avvenimenti, n (%)	48 (25.4)	59 (31.6)
Medjan, xhur ^d (95% CI)	NE (29.3, NE)	26.2 (22.8, NE)
Rata OS wara 24 xahar ^d , % (95% CI)	70.6 (62.2, 77.5)	58.2 (47.6, 67.5)
HR (95% CI) ^a	0.73 (0.50, 1.08)	
valur-p ^b	0.056	
Rispons għat-tumur (abbażi ta’ BIRC)		
Rata globali tar-rispons (95% CI)	72.5% (65.5, 78.7)	26.7% (20.5, 33.7)
Tul tar-rispons (abbażi ta’ BIRC)		
Numru ta’ pazjenti li rrispondew	137	50
Medjan, xhur ^d (95% CI)	23.9 (16.6, NE)	11.1 (7.8, 16.4)
Rata mingħajr avvenimenti wara 18-il xahar ^d , % (95% CI)	59.0 (49.3, 67.4)	30.4 (14.1, 48.6)
HR=proporzjon ta’ periklu; CI=intervall ta’ kunfidenza; BIRC=Kumitat għal Analizi Indipendenti mhux Ippreġudikata; NE=ma jistax jiġi stmat		
^a Abbażi tal-analizi stratifikata tal-perikli proporzjonali Cox.		
^b Abbażi tat-test tal-log-rank stratifikat.		
^c L-analizi OS ma kinitx aġġustata għall-effetti ta’ qlib.		
^d Stmat permezz tal-metodu Kaplan-Meier.		

Figura 1 ASCEND-4 (Studju A2301) – Kurvi Kaplan-Meier ta’ sopravivenza mingħajr progressjoni kif ivvalutat minn BIRC (analizi primarja)



Fl-analizi finali tal-OS, 113-il (59.8%) pazjent kienu mietu fil-fergħa ta' ceritinib u 122 (65.2%) fil-fergħa tal-kimoterapija. L-OS medjan kien ta' 62.9 xhur (95% CI: 44.2, 77.6) u 40.7 xhur (95% CI: 28.5, 54.5) għall-fergħa ta' ceritinib u l-fergħa tal-kimoterapija, rispettivament. Kien hemm tnaqqis statistikament sinifikanti ta' 24% fir-riskju ta' mewt fil-fergħa ta' ceritinib meta mqabbla mal-fergħa tal-kimoterapija (HR 0.76; 95% CI: 0.59, 0.99; $p=0.020$). Kien hemm rata għolja ta' crossover, b'61.5% tal-pazjenti fil-fergħa tal-kimoterapija jaqilbu biex jirċievu ceritinib. Barra minn hekk, pazjenti fiż-żewġ fergħat irċievew terapiji antineoplastiċi tal-linja li jmiss, inklużi inibituri ALK ohra, li influwenzaw ir-riżultat tal-OS.

Figura 2 ASCEND-4 (Studju A2301)- Plott Kaplan-Meier ta' sopravivenza globali skont il-grupp ta' trattament (analizi finali tal-OS)



Fl-Istudju A2301, 44 pazjent b' metastazi fil-moħħ li tista' titkejjel fil-linja bażi u mill-inqas valutazzjoni radjoloġika wahda tal-moħħ ta' wara l-linja bażi (22 pazjent fil-grupp ta' ceritinib u 22 pazjent fil-grupp tal-kimoterapija) kienu vvalutati għar-rispons intrakranjali minn newroradjologu BIRC skont RECIST 1.1 modifikati (jigifieri sa 5 leżjonijiet fil-moħħ). Ir-rata ta' rispons intrakranjali globali (OIRR) kienet oġġla minn ceritinib (72.7%, 95% CI: 49.8, 89.3) meta mqabbla mal-grupp tal-kimoterapija (27.3%, 95% CI: 10.7, 50.2).

Il-PFS medjana mill-BIRC li tuża RECIST 1.1 kienet itwal fil-grupp ta' ceritinib meta mqabbla mal-grupp tal-kimoterapija fiż-żewġ sottogruppi ta' pazjenti b' metastazijiet fil-moħħ u mingħajr metastazijiet fil-moħħ. Il-PFS medjana f' pazjenti b' metastazijiet fil-moħħ kienet ta' 10.7 xhur (95% CI: 8.1, 16.4) meta mqabbla ma' 6.7 xhur (95% CI: 4.1, 10.6) fil-gruppi ta' ceritinib u tal-kimoterapija, rispettivament, b'HR 0.70 (95% CI: 0.44, 1.12). Il-PFS medjana f' pazjenti mingħajr metastazijiet fil-moħħ kienet ta' 26.3 xhur (95% CI: 15.4, 27.7) meta mqabbla ma' 8.3 xhur (95% CI: 6.0, 13.7) fil-gruppi ta' ceritinib u tal-kimoterapija, rispettivament, b'HR 0.48 (95% CI: 0.33, 0.69).

NSCLC avanzat b'ALK-pożittiv ittrattat qabel – Studju A2303 randomizzat ta' fażi 3 (ASCEND-5)
L-effikaċja u s-sigurtà ta' certinib għat-trattament ta' pazjenti b'NSCLC avanzat b'ALK-pożittiv, li ngħataw trattament preċedenti b'crizotinib, intwerew fi Studju A2303 globali, multicentriku, randomizzat, b'tikketta mikxufa, ta' fażi 3.

Total ta' 231 pazjent b'NSCLC avanzat b'ALK-pożittiv li ngħataw trattament minn qabel b'crizotinib u b'kimoterapija (kors wiehed jew tnejn li jinkludi doublet ibbażata fuq il-platinu) kienu inklużi fl-analizi. Mija u ħmistax-il (115) pazjent kienu randomizzati għal certinib u mija u sittax (116) kienu randomizzati għal kimoterapija (pemetrexed jew docetaxel). Tlieta u sebghin (73) pazjent

ingħataw docetaxel u 40 ingħataw pemetrexed. Fil-grupp ta' ceritinib, kienu ttrattati 115-il pazjent b'750 mg darba kuljum fi stat sajjem. L-età medjana kienet ta' 54.0 sena (medda bejn 28 u 84 sena); 77.1% tal-pazjenti kienu iżgħar minn 65 sena. Total ta' 55.8% tal-pazjenti kienu nisa. 64.5% tal-popolazzjoni al-istudju kienu Kawkasi, 29.4% Asjatiċi, 0.4% Suwed u 2.6% razez oħra. Il-maġġoranza tal-pazjenti kellhom adenokarċinoma (97.0%) u jew kienu qatt ma pejpu qabel jew kienu waqfu jpejpu (96.1%). L-istatus tal-prestazzjoni tal-ECOG kien 0/1/2 f'46.3%/47.6%/6.1% tal-pazjenti rispettivament, u 58.0% kellhom metastazi fil-moħħ fil-linja bażi. Il-pazjenti kollha kienu ttrattati b'crizotinib minn qabel. Il-pazjenti kollha ħlief pazjent wieħed ingħataw kimoterapija minn qabel (inkluż platinum doublet) għal mard avanzat; 11.3% tal-pazjenti fil-grupp ta' ceritinib u 12.1% tal-pazjenti fil-grupp tal-kimoterapija ġew ittrattati b'żewġ korsijiet tal-kimoterapija minn qabel għal marda avanzata.

Il-pazjenti kienu tħallew ikomplu bit-trattament tal-istudju assenjat lil hinn mill-progressjoni inizjali fil-każ ta' benefiċċju kliniku ssoktat skont l-opinjoni tal-investigatur. Il-pazjenti randomizzati għall-grupp tal-kimoterapija jistgħu jeqilbu ukoll biex jirċievu certinib malli jkun hemm progressjoni tal-marda definita minn RECIST li hija kkonfermata minn BIRC.

It-tul medjan tas-segwitu kien ta' 16.5 xhur (mir-randomizzazzjoni sad-data cut-off tad- *data*) meta seħħet l-analiżi primarja.

L-istudju lahaq l-għan ewlieni tiegħu li juri titjib statistikament sinifikanti fil-PFS minn BIRC bi tnaqqis stmat fir-riskju ta' 51% fil-grupp ta' ceritinib meta mqabbel mal-grupp tal-kimoterapija (ara Tabella 4 u Figura 3). Il-benefiċċju tal-PFS ta' certinib kien konsistenti fid-diversi sottogruppi inklużi l-età, is-sess, ir-razza, il-klasi ta' tipjip, l-istatus ta' prestazzjoni ECOG, u l-preżenza ta' metastażijiet fil-moħħ jew rispons minn qabel għal crizotinib. Il-benefiċċju għall-PFS kien appoġġjat ukoll permezz ta' valutazzjoni ta' investigatur lokali, u l-analiżi tar-rata ta' rispons globali (ORR) u tar-rata ta' kontroll tal-marda (DCR).

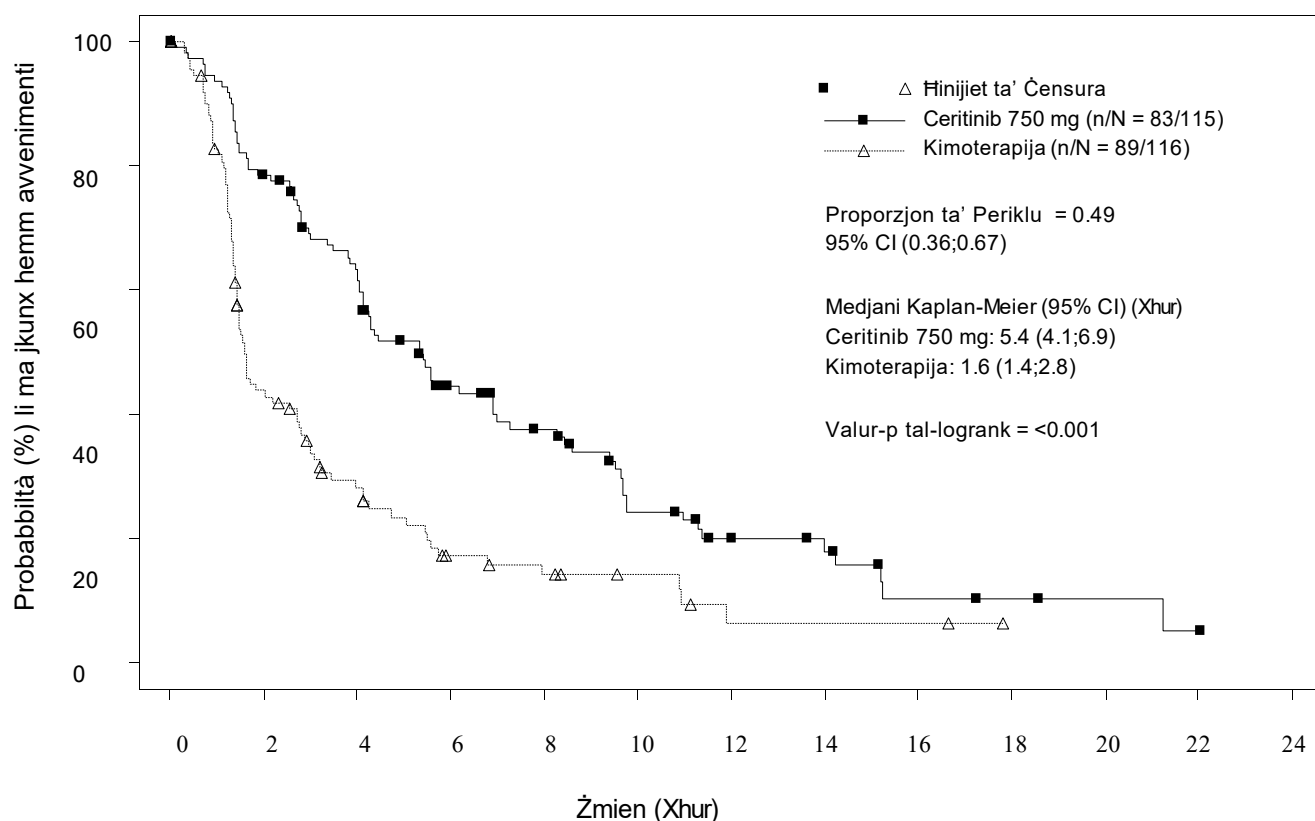
Meta saret l-analiżi primarja id- *data* OS kienet immatura bi 48 (41.7%) avveniment fil-grupp ta' ceritinib u 50 (43.1%) avveniment fil-grupp tal-kimoterapija, li jikkorrispondu għal madwar 50% tal-avvenimenti meħtieġa għall-analiżi OS finali. Barra minn hekk, 81 pazjent (69.8%) fil-grupp tal-kimoterapija ngħataw certinib sussegwenti bħala l-ewwel terapija antineoplastika wara li twaqqaf it-trattament tal-istudju.

Id- *data* tal-effikaċja mill-Istudju A2303 hija miġbura fil-qosor fit-Tabella 4, u l-kurvi Kaplan-Meier għall-PFS u l-OS huma muriġa fil-Figuri 3 u 4, rispettivament.

Tabella 4 ASCEND-5 (Studju A2303) – Riżultati tal-effikaċja f'pazjenti b'NSCLC avanzat/ALK-pożittiv ittrattati qabel (analizi primarja)

	Ceritinib (N=115)	Kimoterapija (N=116)
Tul tas-segwitu Medjan (xhur) (min – mass)	16.5 (2.8 – 30.9)	
Sopravivenza mingħajr progressjoni (abbażi ta' BIRC)		
Numru ta' avvenimenti, n (%)	83 (72.2%)	89 (76.7%)
Medjan, xhur (95% CI)	5.4 (4.1, 6.9)	1.6 (1.4, 2.8)
HR (95% CI) ^a	0.49 (0.36, 0.67)	
valur-p ^b	<0.001	
Sopravivenza globali ^c		
Numru ta' avvenimenti, n (%)	48 (41.7%)	50 (43.1%)
Medjan, xhur (95% CI)	18.1 (13.4, 23.9)	20.1 (11.9, 25.1)
HR (95% CI) ^a	1.00 (0.67, 1.49)	
valur-p ^b	0.496	
Risponsi għat-tumuri (abbażi ta' BIRC)		
Rata ta' rispons oġġettiva (95% CI)	39.1% (30.2, 48.7)	6.9% (3.0, 13.1)
Tul tar-rispons		
Numru ta' pazjenti li rrispondew	45	8
Medjan, xhur ^d (95% CI)	6.9 (5.4, 8.9)	8.3 (3.5, NE)
Stima mingħajr avvenimenti wara 9 xhur ^d , % (95% CI)	31.5% (16.7%, 47.3%)	45.7% (6.9%, 79.5%)
HR=proporzjon ta' periklu; CI=intervall ta' kunfidenza; BIRC=Kumitat għal Analizi Indipendenti mhux Ippreġudikata; NE=ma jistax jiġi stmat;		
^a Abbażi tal-analizi stratifikata tal-perikli proporzjonali Cox.		
^b Abbażi tat-test tal-log-rank stratifikat.		
^c L-analizi OS ma kinitx aġġustata għall-effetti potenzjalment konfondenti ta' qlib.		
^d Stmat permezz tal-metodu Kaplan-Meier.		

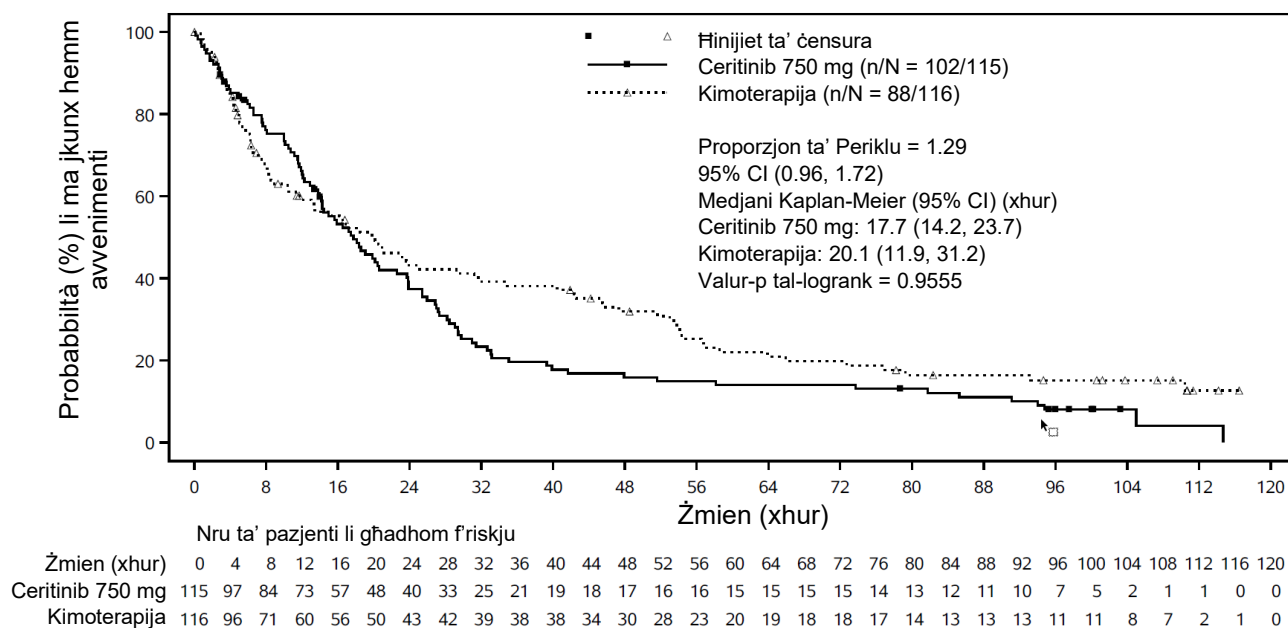
Figura 3 ASCEND-5 (Studju A2303) – Plott Kaplan-Meier ta' sopravivenza minghajr progressjoni kif ivvalutat minn BIRC (analizi primarja)



Żmien (Xhur)	Numru ta' pazjenti f'riskju												
	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
Kimoterapija	116	45	26	12	9	6	2	2	2	0	0	0	0

Meta saret l-analizi OS finali, b'tul mesjan ta' segwitu ta' 110 xahar, 102 (88.7%) pazjenti kienu mietu fil-grupp ta' ceritinib u 88 (75.9%) fil-grupp tal-kimoterapija. L-OS medjan kien ta' 17.7 xhur (95% CI: 14.2, 23.7) u ta' 20.1 xhur (95% CI: 11.9, 31.2) għall grupp ta' ceritinib u għall-grupp ta' kimoterapija, rispettivament. Ma kien hemm ebda differenza sinjifikanti statistikament fl-OS bejn iż-żewġ gruppi ta' trattament (HR 1.29, 95% CI: 0.96, 1.72; p=0.955). Kien hemm rata għolja ta' pazjenti li qalbu minn grupp għal ieħor, bi 88 (76%) pazjent fil-grupp ta' kimoterapija jgħaddu għall-grupp fejn jingħataw ceritinib. Barra minn hekk, pazjenti fiż-żewġ gruppi ngħataw t-terapiji antineoplastiċi li kien imiss, fosthom b'inibituri oħrajn ta' ALK. B'mod generali, it-terapiji crossover u tal-linja li jmiss kienu fattur ta' konfużjoni magħguri li seta' ddilwixxi kwalunkwe differenza potenzjali fl-OS bejn il-fergħat tat-trattament.

Figura 4 ASCEND-5 (Studju A2303) – Plott Kaplan-Meier ta' sopravivenza globali skont il-grupp ta' trattament (analizi OS finali)



Fl-Istudju A2303, 133 pazjent b'metastazi fil-moħħ fil-linja baži (66 pazjent fil-grupp ta' certinib u 67 pazjent fil-grupp tal-kimoterapija) kienu vvalutati għal rispons intrakranjali minn newroradjologu BIRC skont RECIST 1.1 modifikati (jigifieri sa 5 leżjonijiet fil-moħħ). L-OIRR f'pazjenti b'mard li jista' jitkejjel fil-moħħ fil-linja baži u tal-inqas valutazzjoni wahda ta' wara l-linja baži kienet oghla fil-grupp ta' certinib (35.3%, 95% CI: 14.2, 61.7) meta mqabbla mal-grupp tal-kimoterapija (5.0%, 95% CI: 0.1, 24.9). Il-PFS medjana minn BIRC permezz ta' RECIST 1.1 kienet itwal fil-grupp ta' certinib meta mqabbla mal-grupp tal-kimoterapija fiż-żewġ sottogrupperi ta' pazjenti b'metastazijiet fil-moħħ u mingħajr metastazijiet fil-moħħ. Il-PFS medjana f'pazjenti b'metastazijiet fil-moħħ kienet ta' 4.4 xhur (95% CI: 3.4, 6.2) meta mqabbla ma' 1.5 xhur (95% CI: 1.3, 1.8) fil-grupperi ta' certinib u tal-kimoterapija, rispettivament b'HR 0.54 (95% CI: 0.36, 0.80). Il-PFS medjana f'pazjenti mingħajr metastazijiet fil-moħħ kienet ta' 8.3 xhur (95% CI: 4.1, 14.0) meta mqabbla ma' 2.8 xhur (95% CI: 1.4, 4.1) fil-grupperi ta' certinib u tal-kimoterapija, rispettivament b'HR 0.41 (95% CI: 0.24, 0.69).

Studju ta' ottimizzazzjoni tad-doża A2112 (ASCEND-8)

L-effikaċja ta' certinib 450 mg mal-ikel giet evalwata fi studju A2112 multicentriku, bi prova miftuħa ta' ottimizzazzjoni tad-doża (ASCEND-8). Total ta' 147 pazjent li ma kinux ittrattati qabel b'NSCLC avanzat jew metastatiku pożittiv għal ALK kienu randomizzati biex jirċievu certinib 450 mg darba kuljum mal-ikel (N=73) jew certinib 750 mg darba kuljum f'kundizzjonijiet ta' sawm (N=72). Punt aħhari tal-effikaċja sekondarja ewlieni kien l-ORR skont RECIST 1.1 kif evalwat mill-BIRC.

Il-karatteristiċi tal-popolazzjoni tal-pazjenti li ma ngħatawx trattament qabel b'NSCLC lokalment avanzat jew metastatiku pożittivi għal ALK fiż-żewġ ferġhat, 450 mg mal-ikel (N=73) u 750 mg fi stat sajjem (N=74), kienu: età medja ta' 54.3 u 51.3 sena, età inqas minn 65 sena (78.1% u 83.8%), nisa (56.2% u 47.3%), Kawkasi (49.3% u 54.1%), Asjatiċi (39.7% u 35.1%), individwi li qatt ma pejpu jew individwi li kienu jpejpu (90.4% u 95.9%), WHO PS 0 jew 1 (91.7% u 91.9%), istoloġija tal-adenokarcinoma (98.6% u 93.2%), u metastasi fil-moħħ (32.9% u 28.4%), rispettivament.

Ir-riżultati tal-effikaċja minn ASCEND-8 huma mqassra fit-Tabella 5 ta' hawn taht.

Tabella 5 ASCEND-8 (Studju A2112) - Ir-riżultati tal-effikaċja f'pazjenti b'NSCLC lokalment avvanzat jew metastatiku pożittivi għal ALK li qabel kienu ttrattati mill-BIRC

Parametru tal-Effikaċja	Ceritinib 450 mg mal-ikel (N=73)	Ceritinib 750 mg fi stat sajjem (N=74)
Rata ta' Rispons Globali (ORR: CR+PR), n (%) (95% CI) ^a	57 (78.1) (66.9, 86.9)	56 (75.5) (64.3, 84.9)
CI: Intervall ta' Kunfidenza		
Rispons Shih (CR), Rispons Parzjali (PR) ikkonfermat b'valutazzjonijiet ripetuti mwettqa mhux inqas minn 4 ġimgħat wara li l-ewwel ġew sodisfatti l-kriterji ta' rispons		
Rata ta' rispons globali ddeterminata abbażi ta' valutazzjoni BIRC skont RECIST 1.1		
^a Intervall ta' kunfidenza ta' 95% b'binomju eżatt		

Studji fost grupp wiehed X2101 u A2201

L-użu ta' ceritinib fit-trattament ta' pazjenti b'NSCLC pożittivi għall-ALK, li qabel kienu ttrattati b'inibitur ta' ALK, kien investigat f'żewġ studji globali, multicentriċi, *open-label*, fost grupp wiehed ta' fażi 1/2 (Studju X2101 u Studju A2201).

Fl-Istudju X2101 total ta' 246 pazjent b'NSCLC pożittivi għal ALK kienu ttrattati b'doża ta' ceritinib ta' 750 mg darba kuljum fi stat sajjem: 163 li kienu rċevew trattament minn qabel b'inibitur tal-ALK u 83 li kienu naivi għall-inibitur tal-ALK. Minn fost il-163 pazjent b'NSCLC pożittivi għall-ALK li kienu ngħataw trattament minn qabel b'inibitur ta' ALK, l-età medja kienet ta' 52 sena (firxa: 24-80 sena); 86.5% kellhom inqas minn 65 sena u 54% kienu nisa. Il-maġġoranza tal-pazjenti kienu Kawkasji (66.3%) jew Asjatiċi (28.8%). 93.3% kellhom adenokarcinoma u 96.9% qatt ma pejpu jew kienu jpejpu qabel. Il-pazjenti kollha ġew ittrattati b'mill-inqas skema waħda ta' dożaġġ qabel ġew irreġistrati fl-istudju u 84.0% b'żewġ skemi ta' dożaġġ jew aktar.

Studju A2201 involva 140 pazjent li kienu ġew ittrattati b'1 sa 3 linji ta' kemoterapija ċitotossika segwiti bi trattament bi crizotinib, u li dak iż-żmien kienu għaddew għal crizotinib. L-età medja kienet ta' 51 sena (firxa: 29-80 sena); 87.1% tal-pazjenti kellhom inqas minn 65 sena u 50.0% kienu nisa. Il-maġġoranza tal-pazjenti kienu Kawkasji (60.0%) jew Asjatiċi (37.9%). 92.1% tal-pazjenti kellhom adenokarcinoma.

Id- *data* ewlenija dwar l-effikaċja għaż-żewġ studji tinsab miġbura fit-Tabella 6. Id- *data* dwar is-sopravivenza globali (OS) finali hija ppreżentata għal Studju A2201. Għal Studju X2101, *data* dwar OS kienet għadha ma mmaturatx fiż-żmien tal-analiżi.

Tabella 6 NSCLC avanzzati u pożittivi għal ALK - harsa ġenerali lejn ir-riżultati tal-effikaċja mill-Istudji X2101 u A2201

	Studju X2101 ceritinib 750 mg N=163	Studju A2201 ceritinib 750 mg N=140
Tul tal-follow-up	10.2	14.1
Medja (xhur) (min – mass)	(0.1 – 24.1)	(0.1 – 35.5)
Ir-rata ta' rispons globali		
Investigatur (95% CI)	56.4% (48.5, 64.2)	40.7% (32.5, 49.3)
BIRC (95% CI)	46.0% (38.2, 54.0)	35.7% (27.8, 44.2)
It-tul tar-rispons*		
Investigatur (xhur, 95% CI)	8.3 (6.8, 9.7)	10.6 (7.4, 14.7)
BIRC (xhur, 95% CI)	8.8 (6.0, 13.1)	12.9 (9.3, 18.4)
Sopravivenza ħielsa minn progressjoni		
Investigatur (xhur, 95% CI)	6.9 (5.6, 8.7)	5.8 (5.4, 7.6)
BIRC (xhur, 95% CI)	7.0 (5.7, 8.7)	7.4 (5.6, 10.9)
Sopravivenza globali (xhur, 95% CI)	16.7 (14.8, NE)	15.6 (13.6, 24.2)
NE = mhux stimabbli		
Studju X2101: Rispons evalwat bl-użu ta' RECIST 1.0		
Studju A2201: Rispons evalwat bl-użu ta' RECIST 1.1		
*Jinkludi biss pazjenti b'CR, PR ikkonfermati		

Fi Studji X2101 u A2201, il-metastazijiet fil-moħħ deħru f' 60.1% u 71.4% tal-pazjenti, rispettivament. Ir-rata ta' rispons globali (ORR), it-tul tar-rispons (DOR) u s-sopravivenza ħielsa minn progressjoni (PFS) (permezz ta' valutazzjoni mill-BIRC) għall-pazjenti b' metastazijiet fil-moħħ fil-linja bażi kienu konformi ma' daww irrapportati għall-popolazzjoni globali ta' dawn l-istudji.

Istoloġija mhux adenokarċinoma

Teżisti informazzjoni limitata f' pazjenti b' NSCLC pożittivi għal ALK b' istoloġija mhux adenokarċinoma.

Pazjenti anzjani

Hija disponibbli *data* limitata dwar l-effikaċja f' pazjenti anzjani. Ma hemm ebda *data* disponibbli dwar pazjenti ta' 'l fuq minn 85 sena.

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini rrinunzjat għall-obbligu li jiġu ppreżentati r-riżultati tal-istudji b' ceritinib f' kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika b' karċinoma fil-pulmun (karċinoma b' ċellula żgħira u ċellula mhux żgħira) (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Assorbiment

Il-quċċata tal-livelli tal-plażma (C_{max}) ta' ceritinib jinkisbu bejn wieħed u ieħor 4 sa 6 sigħat wara l-għoti ta' doża orali waħda fil-pazjenti. L-assorbiment orali kien stmat li kien ta' $\geq 25\%$ skont il-perċentwali tal-metaboliti fl-ippurgar. Il-bijodisponibbiltà assoluta ta' ceritinib ma ġietx iddeterminata.

L-espożizzjoni sistemika ta' ceritinib żdiedet meta jingħata mal-ikel. Il-valuri AUC_{inf} ta' ceritinib kienu madwar 58% u 73% oghla (C_{max} ta' madwar 43% u 41% oghla) f'individwi b'saħħithom meta ngħatat doża waħda ta' ceritinib ta' 500 mg ma' ikla b'livell baxx ta' xaħam (li fiha madwar 330 kilokalorija u 9 grammi ta' xaħam) u ikla b'livell għoli ta' xaħam (li fiha madwar 1000 kilokalorija u 58 mg ta' xaħam), rispettivament, meta mqabbel mal-istat sajjem.

Fi studju A2112 ta' ottimizzazzjoni tad-doża (ASCEND-8) fil-pazjenti li qabbel ceritinib 450 mg jew 600 mg mogħti kuljum mal-ikel (madwar 100 sa 500 kilokaloriji u 1.5 sa 15-il gramma ta' xaħam) ma' 750 mg kuljum f'kundizzjonijiet ta' sawn (id-doża u l-kondizzjoni tal-ikel tal-għoti awtorizzat inizjalment), ma kien hemm l-ebda differenza klinikament sinifikanti fl-espożizzjoni sistemika fi stat fiss ta' ceritinib għall-fergħa ta' 450 mg mal-ikel ($N=36$) meta mqabbel ma' dik ta' 750 mg fi stat sajjem ($N=31$), b'żidiet żgħar biss fl- AUC fi stat fiss (90% CI) b'4% (-13%, 24%) u s- C_{max} (90% CI) bi 3% (-14%, 2%). B'kuntrast, l- AUC fi stat fiss (90% CI) u s- C_{max} (90% CI) għall-fergħa ta' 600 mg mal-ikel ($N=30$) żdiedu b'24% (3%, 49%) u b'25% (4%, 49%), rispettivament, meta mqabbla mal-fergħa ta' 750 mg fi stat sajjem. Id-doża massima rrakkomandata ta' ceritinib hija ta' 450 mg meħuda mill-ħalq darba kuljum mal-ikel (ara sezzjoni 4.2).

Wara l-għoti ta' darba ta' ceritinib lill-pazjenti mill-ħalq, l-espożizzjoni tal-plażma minn ceritinib, kif irrappreżentata b' C_{max} u AUC_{last} , żdiedet skont id-doża 'l fuq mill-medda tad-doża ta' bejn 50 u 750 mg f'kundizzjonijiet ta' sawn. Għall-kuntrarju tad- *data* b'rabta ma' doża waħda, il-konċentrazzjoni (C_{min}) ta' qabel id-doża wara l-għoti ta' doži ripetuti kuljum jidher li żdiedet b'manjiera akbar minn dik proporzjonali għad-doża.

Distribuzzjoni

L-irbit ta' ceritinib mal-proteini tal-plażma umana *in vitro* hi ta' madwar 97% f'manjiera indipendenti ta' konċentrazzjoni, minn 50 ng/ml għal 10,000 ng/ml. Ceritinib għandu wkoll distribuzzjoni preferenzjali hafifa għaċ-ċelluli homor tad-dem, relattiva għall-plażma, bi proporzjon medja *in vitro* dem-plażma ta' 1.35. Studji *in vitro* jissuġġerixxu li ceritinib hu sottostrat għal P-glukoproteina (P-gp), imma mhux ta' proteina reżistenti għall-kanċer tas-sider (BCRP) jew għal proteina 2 multireżistenti (MRP2). Il-permeabbiltà passiva li jidher li hemm *in vitro* ta' ceritinib kienet meqjusa bħala baxxa.

Fil-firien, ceritinib jissallab mar-rita shiħa tal-moħħ bil-proporzjon tal-espożizzjoni (AUC_{inf}) moħħ-dem ta' madwar 15%. M'hemmx *data* relata mal-proporzjon ta' espożizzjoni moħħ-dem fil-bnedmin.

Bijotrasformazzjoni

Studji *in vitro* wrew li CYP3A kien l-enzima ewlenija involuta fit-tneħħija metabolika ta' ceritinib.

Wara l-għoti mill-ħalq ta' doża radjoattiva ta' 750 mg ceritinib fi stat sajjem, certinib kien il-komponent ċirkulatorju ewleni fil-plażma umana. Total ta' 11-il metabolit instabu jiċċirkulaw fil-plażma f'livelli baxxi bil-medja tikkontribwixxi għar-radjuattività ta' AUC ta' $\leq 2.3\%$ għal kull metabolit. Il-moġħdijiet ewlenin tal-bijotrasformazzjoni identifikati f'suġġetti b'saħħithom inkludew mono-oxygenation, O-dealkylation, u N-formylation. Moġħdijiet sekondarji ta' bijotrasformazzjoni li jinvolvu prodotti primarji ta' bijotrasformazzjoni inkludew glucuronidation u dehydrogenation. Kienet osservata wkoll iż-żieda ta' grupp tjolu ma' ceritinib O-dealkylated.

Eliminazzjoni

Wara doži singoli orali ta' ceritinib f'kundizzjonijiet ta' sawn, il-medja ġeometrika tal-*half life* terminali apparenti tal-plażma ($T_{1/2}$) ta' ceritinib kienet ta' bejn 31 u 41 siegħa f'pazjenti mogħtija doża ta' aktar minn bejn 400 u 750 mg. L-għoti ta' doża orali kuljum ta' ceritinib iwassal sabiex jinkiseb stat wieqaf fi żmien madwar 15-il jum u jibqa' stabbli wara, bil-medja tal-proporzjon ġeometriku miġmugh ta' 6.2 wara 3 ġimgħat ta' doża kuljum. Il-medja tat-tneħħija ġeometrika apparenti (CL/F)

ta' ceritinib kienet aktar baxxa waqt l-istat wieqaf (33.2 litri/siegħa) wara doża orali ta' 750 mg kuljum wara l-ghoti ta' doża orali singola ta' 750 mg (88.5 litri/siegħa), li tissuggerixxi li ceritinib juri farmakokinetiċi mhux lineari matul il-medda taż-żmien.

Ir-rotta ta' eskrezzjoni ewlenija ta' ceritinib u tal-metaboliti tiegħu hi l-ippurgar. L-irkupru ta' ceritinib mhux mibdul fl-ippurgar ilahħaq medja ta' 68% tad-doża orali. 1.3% biss tad-doża orali mogħtija tgħaddi fl-awrina.

Popolazzjonijiet speċjali

Indeboliment tal-fwied

L-effett tal-indeboliment tal-fwied fuq il-farmakokinetika ta' doża wahda ta' ceritinib (750 mg f'kundizzjonijiet ta' sawm) ġie evalwat f'individwi b'indeboliment tal-fwied ħafif (Child-Pugh klassi B; N = 8), moderat (Child-Pugh klassi B; N = 7), jew sever (Child-Pugh klassi C; N = 7) u fi 8 individwi b'saħħithom b'funzjoni tal-fwied normali. L-AUC_{inf} medju ġeometriku (AUC_{inf} mhux marbut) ta' ceritinib żdied bi 18% (35%) u 2% (22%) f'individwi b'indeboliment tal-fwied ħafif u moderat, rispettivament, meta mqabbel ma' individwi b'funzjoni tal-fwied normali.

L-AUC_{inf} medju ġeometriku (AUC_{inf} mhux marbut) ta' ceritinib żdied b'66% (108%) f'individwi b'indeboliment tal-fwied sever meta mqabbel ma' individwi b'funzjoni tal-fwied normali (ara sezzjoni 4.2). Ma twettaq ebda studju farmakokinetiku ddedikat fi stat fiss fuq pazjenti b'indeboliment epatiku.

Indeboliment tal-kliwi

Ma twettaq ebda studju farmakokinetiku ddedikat fuq pazjenti b'indeboliment renali. Skont id- *data* disponibbli, l-eliminazzjoni ta' ceritinib mill-kliwi hi negligibbli (1.3% tad-doża singola mogħtija mill-ħalq).

Skont analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni ta' 345 pazjent b'indeboliment renali ħafif (CLcr 60 sa <90 ml/min), 82 pazjent b'indeboliment renali moderat (CLcr 30 sa <60 ml/min) u 546 pazjent b'funzjoni renali normali (≥90 ml/min), l-espożizzjonijiet għal ceritinib kienu jixxiebhu bejn il-pazjenti b'indeboliment ħafif u moderat u b'funzjoni renali normali, li jissuggerixxi li mhux meħtieġ aġġustament tad-doża f'pazjenti b'indeboliment renali ħafif sa moderat. Pazjenti b'indeboliment renali gravi (CLcr <30 ml/min) ma kenux inkluzi fl-istudji kliniċi ta' ceritinib (ara sezzjoni 4.2).

L-effetti tal-eż, is-sess, u r-razza

Analiżijiet farmakokinetiċi tal-popolazzjoni wrew li l-eż, is-sess u r-razza ma kellhom l-ebda influwenza sinjifikanti klinikament fuq l-espożizzjoni għal ceritinib.

Elettrofizjoloġija kardijaka

Il-potenzjal ta' titwil tal-intervall QT għal ceritinib kien evalwat f'seba' studji kliniċi b'ceritinib. Ingabret serje ta' ECGs wara l-ghoti ta' doża singola u waqt stat wieqaf sabiex issir evalwazzjoni tal-effett ta' ceritinib fuq l-intervall tal-QT f'925 pazjent ittrattati b'ceritinib 750 mg darba kuljum fi stat sajjem. Analizi b'mod kategoriku tal-valuri anormali tad- *data* minn ECG wriet QTc ġdid ta' >500 msek f'12-il pazjent (1.3%). Kien hemm 58 pazjent (6.3%) b'żieda fil-QTc mil-linja bażi ta' >60 msek. Analizi tat-tendenza ċentrali tad- *data* QTc fil-koncentrazzjoni medja fi stat wieqaf mill-Istudju A2301 uriet lil-limitu superjuri taż-żewġ naħat tad-90% CI għaž-żieda ta' QTc mil-linja bażi kienet ta' 15.3 msek b'750 mg ceritinib fi stat sajjem. Analizi farmakokinetika ssuggeriet li ceritinib jikkawża żieda fil-QTc dipendenti fuq il-koncentrazzjoni (ara sezzjoni 4.4).

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Studji farmakoloġiċi dwar is-sigurtà jindikaw li ceritinib ma jidhirx li se jinterferixxi ma' funzjonijiet vitali tas-sistemi nervużi respiratorji u ċentrali. *Data in vitro* turi li l-IC₅₀ għall-effett inibitorju ta' ceritinib fuq il-kanal tal-potassju hERG kien ta' 0.4 mikromolari. Studju telemetrik *in vivo* fost ix-xadini wera titwil modest tal-QT f'1 minn kull 4 annimali wara li ngħataw l-oġġla doża ta' ceritinib.

Studji tal-ECG fix-xadini wara 4 ġimgħat jew 13-il ġimgħa ta' dożi b'ceritinib ma wrewx titwil tal-QT jew ECGs anormali.

It-test mikronukleu fiċ-ċelluli TK6 kien pożittiv. Ma kien osservat l-ebda sinjal ta' mutaġenicità jew klastoġenicità fi studji ġenotossiċi *in vitro* u *in vivo* ohrajn b'ceritinib. Għaldaqstant, mhuwiex mistenni riskju ġenotossiku fil-bnedmin.

Studji karċinogenetiċi ma sarux b'ceritinib.

Studji tossikoloġiċi riproduttivi (i.e. studji dwar l-iżvilupp embrijofetali) f'firien u fniek tqal ma indikaw l-ebda fetotossiċità jew teratoġenicità wara l-ġhoti ta' ceritinib matul l-organogenezi; madanakollu, espożizzjoni għall-plażma maternali kien anqas minn dak osservat meta ngħatat id-doża rrakkomandata fil-bniedem. Studji formali u mhux kliniċi dwar l-effetti potenzjali ta' ceritinib fuq il-fertilità ma sarux.

It-tossiċità ewlenija relatata ma' ceritinib mogħti lill-firien u lix-xadini kienet infjammazzjoni tal-passaġġi biljari ekstraepatiċi akkumpanjati b'żieda fl-ammonti ta' newtrofili fid-demem periferali. L-infjammazzjoni taċ-ċelluli misti/newtropliċi tal-passaġġi ekstraepatiċi estendiet għall-frixa u/jew duodenum meta mogħtija dożi oġhla. Kienet osservata toossiċità gastrointestinali fiż-żewġ speċi kkaratterizzati b'telf ta' piż, tnaqqis fil-konsum tal-ikel, rimettar (xadini), dijarrea u, meta mogħtija dożi għolja, erożjoni minhabba feriti istopatoloġiċi, infjammazzjoni mukożali u makrofaġi bir-raqhwa fil-kripti duodenali u submokużi. Il-fwied kien ukoll affettwat fiż-żewġ speċi, f'espożizzjonijiet li japprossimazzaw l-espożizzjonijiet kliniċi fid-doża rrakkomandata fil-bniedem, u kienu jinkludu żidiet minimi fit-transaminasi tal-fwied f'xi annimali u vakwolazzjoni tal-passaġġ biljari epitellju intraepatiku. Kien hemm makrofaġi alveolari bir-raqhwa (fosfolipidożi kkonfermata) fil-pulmuni tal-firien, imma mhux f'tax-xadini, u n-nodi linfatiċi tal-firien u x-xadini kellhom makrofaġi miġmugħa. L-effetti fuq organi mmirati wrew irkupru minn parzjali sa sħiħ.

L-effetti fuq it-tirojda kienu osservati kemm fil-firien (żidiet ħfief fl-ormonju li jstimola t-tirojda u konċentrazzjonijiet ta' triiodothyronine/thyroxine T3/T4 mingħajr ebda korrelazzjoni mikroskopika) kif ukoll fix-xadini (tnaqqis ta' kollojda fl-irġiel fi studju ta' 4 ġimgħat, u xadina waħda b'doża għolja b'iperplasija diffuża fiċ-ċelloli follikulari u żieda fl-ormonju li jstimola t-tirojda fi studju ta' 13-il ġimgħa). Billi dawn l-effetti mhux kliniċi kienu ħfief, varjabbli u inkonsistenti, ir-relazzjoni bejn ceritinib u l-bidliet fil-glandoli tat-tirojda fl-annimali mhijiex ċara.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Kontenut tal-kapsula

Cellulose, microcrystalline
Hydroxypropylcellulose, low-substituted
Sodium starch glycolate (type A)
Magnesium stearate
Silica, colloidal anhydrous

Qafas tal-kapsula

Gelatin
Indigotine (E132)
Titanium dioxide (E171)

Linka stampata

Shellac (bleached, de-waxed) glaze 45%
Iron oxide black (E172)
Propylene glycol
Ammonium hydroxide 28%

6.2 Inkompattibiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Dan il-prodott mediċinali m'għandux bżonn ħażna speċjali.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

PVC/PCTFE (polyvinylchloride/poliklorotriflorotilena) - Folji tal-aluminju li fihom 10 kapsuli iebsa.

Pakketti li fihom 40, 90 jew 150 (3 pakketti ta' 50) kapsula iebsa.

PVC/PE/PVDC (polyvinylchloride/polyethylene/polyvinylidene chloride) - Folji tal-aluminju li fihom 10 kapsuli iebsa.

Pakketti li fihom 90 jew 150 (3 pakketti ta' 50) kapsula iebsa.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-igijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

8. NUMRI TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 06 ta' Mejju 2015
Data tal-aħħar tiġdid: 16 Frar 2022

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Zykadia 150 mg pilloli miksija b'rita

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola miksija b'rita fiha 150 mg ceritinib.

Għal-lista shiha ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita (pillola)

Pillola miksija b'rita ċelesti, tonda, bikonvessa bix-xfar imċanfra bl-ittri "NVR" imbuzzati fuq naħa waħda u b'"ZYI" fuq in-naħa l-oħra. Dijametru ta' madwar: 9.1 mm.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Zykadia huwa indikat bħala monoterapija għat-trattament primarju ta' pazjenti adulti b'kanċer avanzat taċ-ċelluli mhux żgħar tal-pulmun (NSCLC) pożittiv għall-kinasi tal-limfoma anaplastika (ALK).

Zykadia bħala monoterapija hu indikat għat-trattament ta' pazjenti adulti b'kanċer avanzat taċ-ċelluli mhux żgħar tal-pulmun (NSCLC) pożittiv għall-kinasi tal-limfoma anaplastika (ALK) li fl-imġhoddi kienu ttrattati bi crizotinib.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

It-trattament b'ceritinib għandu jitnieda minn tabib bl-esperjenza fl-użu ta' prodotti mediċinali għal kontra l-kanċer.

Ittestjar għall-ALK

Hu meħtieġ li jsir ittestjar xieraq u validu tal-ALK sabiex jintgħażlu pazjenti b'NSCLS pożittivi għall-ALK (ara sezzjoni 5.1).

L-istatus ta' pazjenti b'NSCLC pożittivi għall-ALK għandu jkun stabbilit qabel it-tnedija tat-terapija b'ceritinib. L-evalwazzjoni tal-pazjenti b'NSCLC pożittivi għall-ALK għandha ssir fil-laboratorji u l-proficjenza għandha tidher fit-teknoloġija speċifika li qed tintuża.

Pożoloġija

Id-doża rrakkomandata ta' ceritinib hi ta' 450 mg meħuda mill-ħalq darba kuljum mal-ikel fl-istess hin ta' kull ġurnata.

L-ogħla doża rrakkomandata mal-ikel hi ta' 450 mg meħuda mill-ħalq darba kuljum. It-trattament għandu jitkompla sakemm jibqa' jkun hemm benefiċċju kliniku.

Jekk doża ma tittiħidx, il-pazjent għandu jpatti għad-doża, sakemm id-doża li jmiss ma tkunx waslet biex tittieħed fi żmien 12-il siegħa.

Jekk ikun hemm rimettar waqt it-trattament, il-pazjent m'għandux jiehu doża addizzjonali, iżda għandu jkompli bid-doża skedata li jmiss.

It-trattament b'ceritinib għandu jitwaqqaf f'pazjenti li ma jkunux jistghu jittolleraw doża ta' 150 mg kuljum meħuda mal-ikel.

Aggustament tad-doża minhabba reazzjonijiet avversi

Jista' jkun hemm bżonn li titwaqqaf id-doża u/jew titnaqqas id-doża ta' ceritinib temporanjament minhabba s-sigurtà u t-tollerabbiltà tal-individwu. Jekk ikun meħtieġ tnaqqis fid-doża minhabba reazzjoni avversa (ADR) minhabba l-medicina mhux elenkata fit-Tabella 1, allura dan għandu jsehh billi jkun hemm tnaqqis ta' 150 mg kuljum. Wieħed għandu jikkunsidra li jidentifika u jimmaniġġja l-ADRs minn kmieni permezz ta' miżuri ta' kura supportiva standard.

F'pazjenti trattati b'ceritinib 450 mg mal-ikel, 24.1% tal-pazjenti kellhom avveniment avvers li kien jeħtieġ mill-inqas tnaqqis ta' doża waħda u 55.6% tal-pazjenti kellhom avveniment avvers li kien jeħtieġ tal-inqas twaqqif ta' doża waħda. Iż-żmien medju għall-ewwel tnaqqis tad-doża kien ta' 9.7 ġimgħat.

Tabella 1 tipprovdi fil-qosor ir-rakkomandazzjonijiet għal interruzzjoni, tnaqqis jew twaqqif tad-doża ta' ceritinib sabiex ikunu mmaniġġjati ADRs partikulari.

Tabella 1 Aggustament tad-doża ta' ceritinib u rakkomandazzjonijiet għall-immaniġġjar tal-ADRs

Kriterji	Dożaġġ ta' ceritinib
Dardir, rimettar jew dijarea severi jew intollerabbli minkejja l-aħjar terapija antiemetika jew kontra d-dijarea	Ieqaf hu ceritinib sakemm ikun hemm titjib, imbagħad erga' ibda ceritinib bid-doża mnaqqsa b'150 mg.
Żieda ta' alanine aminotransferase (ALT) jew aspartate aminotransferase (AST) b'>5 darbiet l-ogħla limitu tan-normal (ULN) bit-total tal-bilirubin b'mod konkomitanti ≤darbtejn l-ULN	Ieqaf hu ceritinib sakemm terġa' tasal sal-livelli ALT/AST fil-linja bażi jew sa ≤3 darbiet l-ULN, imbagħad issokta billi tnaqqas id-doża b'150 mg.
Żieda ta' ALT jew AST b'>3 darbiet l-ULN bit-total taż-żieda tal-bilirubin >darbtejn l-ULN (fin-nuqqas ta' kolestasi jew emoliżi)	Waqqaf it-teħid ta' ceritinib b'mod permanenti.
Pulmonite/mard interstizjali tal-pulmun (ILD) ta' kwalunkwe grad minhabba t-trattament	Waqqaf it-teħid ta' ceritinib b'mod permanenti.
QT ikkoreġut għar-rata tal-qalb (QTc) >500 msek f'mill-inqas żewġ elettrokardjogrammi separati (ECGs)	Ieqaf hu ceritinib sakemm terġa' tasal sal-linja bażi jew QTc ≤480 msek, iċċekkja u, jekk ikun meħtieġ, ikkoreġi l-elettroliti, imbagħad issokta billi tnaqqas id-doża b'150 mg.
Bidla fil-QTc ta' >500 msek jew >60 msek mil-linja bażi u <i>torsade de pointes</i> jew takikardja ventrikulari polimorfika jew sinjali/sintomi ta' aritmija serja	Waqqaf it-teħid ta' ceritinib b'mod permanenti.

Bradikardija ^a (sintomatika, tista' tkun gravi u sinjifikanti medikament, intervent mediku indikat)	Ieqaf hu ceritinib sakemm terġa' tasal għal-linja bażi tal-bradikardija asintomatika (grad ≤ 1) jew għal rata tal-qalb ta' 60 taħbita fil-minuta (bpm) jew aktar. Evalwa prodotti mediċinali konkomitanti magħrufa li jikkawżaw il-bradikardija, kif ukoll bħala prodotti mediċinali għal kontra l-pressjoni għolja. Jekk prodott mediċinali konkomitanti jiġi identifikat u mwaqqaf, jew isir aġġustament tad-doża tiegħu, erġa' ssokta b'ceritinib bid-doża mogħtija qabel ma seħħ fejqan mill-bradikardija asintomatika jew meta r-rata tal-qalb kienet ta' 60 bpm jew aktar. Jekk ma ġie identifikat l-ebda prodott mediċinali konkomitanti, jew jekk il-prodotti mediċinali konkomitanti kontributorji ma twaqqfux jew ma sarilhomx tibdil tad-doża, erġa' ibda ceritinib bid-doża mnaqqsa b'150 mg malli kien hemm fejqan mill-bradikardija asintomatika jew ir-rata tal-qalb kienet ta' 60 bpm jew aktar.
Bradikardija ^a (konsegwenzi ta' theddida għall-ħajja, indikat intervent urġenti)	Waqqaf għal kollox ceritinib jekk il-prodott mediċinali konkomitanti kontributorju mhuwiex identifikat. Jekk prodott mediċinali konkomitanti jiġi identifikat u mwaqqaf, jew isir aġġustament tad-doża tiegħu, erġa' ssokta b'ceritinib bid-doża mnaqqsa b'150 mg qabel ma seħħ fejqan mill-bradikardija asintomatika jew meta r-rata tal-qalb kienet ta' 60 bpm jew aktar, b'monitoraġġ ^b spiss.
Iperglicēmija persistenti ta' aktar minn 250 mg/dl minkejja t-terapija ottimali antiiperglicēmija	Waqqaf ceritinib sakemm l-iperglicēmija tkun ikkontrollata kif jixraq, u mbagħad erġa' aġġi ceritinib bid-doża mnaqqsa b'150 mg. Jekk ma jistax jinkiseb kontroll xieraq taz-zokkor permezz ta' mmanigġjar mediku ottimali, waqqaf kompletament ceritinib.
Żieda ta' lipase jew amylase ta' grad ≥ 3	Waqqaf ceritinib sakemm lipase jew amylase jerġgħu lura għal grad ≤ 1 , imbagħad erġa' ibda b'doża mnaqqsa b'150 mg.
^a Rata tal-qalb ta' anqas minn 60 taħbita l-minuta (bpm)	
^b Waqqaf kompletament f'każ ta' rikorrenza.	

Inibituri qawwi ta' CYP3A

L-użu konkomitanti ta' inibituri qawwi ta' CYP3A għandu jiġi evitat (ara sezzjoni 4.5). Jekk l-użu flimkien ta' inibitur qawwi ta' CYP3A ma jkunx jista' jiġi evitat, id-doża ta' ceritinib għandha titnaqqas b'bejn wiehded u ieħor terz (doża mhux klinikament ivverifikata), imqarrrba sal-eqreb multiplu tal-qawwa tad-doża ta' 150 mg. Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorati bir-reqqa għall-finijiet ta' sigurtà.

Jekk ikun meħtieġ trattament konkomitanti fit-tul b'inibitur qawwi ta' CYP3A u l-pazjent jittollera d-doża mnaqqsa tajjeb, id-doża tista' terġa' tiżdied b'monitoraġġ bir-reqqa għall-finijiet ta' sigurtà, sabiex b'hekk jiġi evitat trattament insuffiċjenti potenzjali.

Wara li twaqqaf inibitur qawwi ta' CYP3A, kompli bid-doża li kienet tittiehed qabel inbeda inibitur qawwi ta' CYP3A.

Sottostrati ta' CYP3A

Meta ceritinib jingħata flimkien ma' prodotti mediċinali oħrajn, wiehded għandu jikkonsulta mas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott (SmPC) tal-prodott l-ieħor sabiex jara x'inhuma r-rakkomandazzjonijiet b'rabta mal-ghoti flimkien ma' inibituri ta' CYP3A4.

L-ghoti flimkien ta' ceritinib ma' sottostrati mmetabolizzati primarjament b'CYP3A jew b'sottostrati ta' CYP3A magħrufin li għandhom indiċijiet terapewtiċi doġoq (eż. alfuzosin, amiodarone, cisapride, ciclosporin, dihydroergotamine, ergotamine, fentanyl, pmozide, quetiapine, quinidine, lovastatin, simvastatin, sildenafil, midazolam, triazolam, tacrolimus, alfentanil and sirolimus) għandhom ikunu evitati u jekk jista' jkun għandhom jintużaw prodotti mediċinali alternattivi li huma anqas sensitivi għall-inibizzjoni ta' CYP3A4. Jekk dan ma jistax isehh, wiehed għandu jikkunsidra tnaqqis tad-doża f'każ ta' prodotti mediċinali mogħtija flimkien li huma sottostrati ta' CYP3A b'indiċijiet terapewtiċi doġoq.

Popolazzjonijiet speċjali

Indeboliment tal-kliwi

Ma twettaq ebda studju farmakokinetiku ddedikat fuq pazjenti b'indeboliment renali. Madanakollu, skont *data* disponibbli, l-eliminazzjoni ta' ceritinib mill-kliwi hi negligibbli. Għaldaqstant, mhux meħtieġ aġġustament tad-doża f'pazjenti b'indeboliment tal-kliwi minn ħafif għal moderat. Wiehed għandu joqgħod attent f'każ ta' pazjenti b'indeboliment tal-kliwi gravi, minhabba li m'hemmx esperjenza b'ceritinib f'din il-popolazzjoni (ara sezzjoni 5.2).

Indeboliment tal-fwied

Skont id- *data* disponibbli, ceritinib hu eliminat primarjament mill-fwied. Iżda għandha tingħata attenzjoni partikolari meta jiġu ttrattati pazjenti b'indeboliment tal-fwied sever u d-doża għandha titnaqqas b'madwar terz, għall-eqreb multiplu tal-qawwa tad-doża ta' 150 mg (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2). Ma huwa neċessarju ebda aġġustament tad-doża f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied ħafif jew moderat.

Pazjenti anzjani (≥65 sena)

Id- *data* limitata dwar is-sigurtà u l-effikaċja ta' ceritinib f'pazjenti li għandhom 65 sena jew aktar ma tissuggerix li hu meħtieġ aġġustament tad-doża fost pazjenti anzjani (ara sezzjoni 5.2). Ma hemm ebda *data* disponibbli dwar pazjenti ta' 'l fuq minn 85 sena.

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' ceritinib fit-tfal u adolexxenti sa 18-il sena ma ġewx determinati s'issa. M'hemm l-ebda *data* disponibbli.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Ceritinib huwa għal użu orali. Il-pilloli għandhom jingħataw mill-ħalq darba kuljum mal-ikel fl-istess hin kuljum. Huwa importanti li ceritinib jittiehed mal-ikel biex tintlaħaq l-espożizzjoni xierqa. L-ikel jista' jvarja minn ikla ħafifa għal ikla shiha (ara sezzjoni 5.2). Il-pilloli għandhom jinbelghu shaħ bl-ilma u wiehed m'għandux jomgħodhom jew igerrimhom

Għal pazjenti li jiżviluppaw kondizzjoni medika fl-istess waqt u ma jistgħux jiehdu ceritinib mal-ikel, jekk jogħġbok irreferi għas-sezzjoni 4.5.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Epatotossicità

Kien hemm każijiet ta' epatotossicità li sehhew f'1.1% tal-pazjenti mogħtija ceritinib waqt studji kliniċi. Kienu osservati żidiet għal grad 3 jew 4 fl-elevazzjonijiet tal-ALT f'25% tal-pazjenti. Il-biċċa l-kbira tal-każijiet kienu manigibbli permezz ta' interruzzjoni tad-doża u/jew tnaqqis tad-doża. Ftit kienu l-episodji li kienu jeħtieġu twaqqif tat-trattament.

Il-pazjenti għandhom ikunu mmonitorati permezz ta' testijiet tal-fwied fil-laboratorju (inklużi ALT, AST u total tal-bilirubin) qabel ma jtnieda t-trattament, kull ġimgħatejn matul l-ewwel tliet xhur tat-trattament u kull xahar minn hemm 'il quddiem. Fost pazjenti li jiżviluppaw żidiet fit-transaminasi, għandu jkun hemm monitoraġġ aktar spiss tat-transaminasi tal-fwied u tat-total tal-bilirubin kif indikat klinikament (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.8). Għandha tingħata attenzjoni partikolari meta jiġu ttrattati pazjenti b'indeboliment tal-fwied sever, u d-doża għandha tkun aġġustata (ara sezzjoni 4.2). Esperjenza limitata f'dawn il-pazjenti wriet li l-kundizzjoni sottostanti (enċefalopatija tal-fwied) sejra għall-aġġar f'2 minn kull 10 pazjenti esposti għal dozi waħdanija ta' 750 mg ta' ceritinib f'kundizzjonijiet ta' sawm (ara sezzjonijiet 4.2, 4.8 u 5.2). Fatturi ohra minbarra t-trattament tal-istudju seta' kellhom impatt fuq l-avvenimenti osservati ta' enċefalopatija tal-fwied, madankollu, ir-relazzjoni bejn it-trattament tal-istudju u l-avvenimenti ma tistax tiġi eskluża għalkollox. Ma huwa neċessarju ebda aġġustament tad-doża f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied ħafif jew moderat (ara sezzjoni 4.2).

Marda tal-pulmun interstizzjali/Pulmonite

Kienu osservatiILD/pulmonite gravi u ta' theddida għall-ħajja jew fatali f'pazjenti ttrattati b'ceritinib waqt studji kliniċi. Ħafna mill-każijiet gravi/ta' theddida għall-ħajja tjebru jew issolvew b'interruzzjoni tat-trattament.

Il-pazjenti għandhom ikunu mmonitorati minħabba sintomi pulmonari indikattivi ta' ILDP/pulmonite. Każijiet potenzjali ohrajn ta' ILDP/pulmonite għandhom ikunu esklużi, u ceritinib għandu jitwaqqaf għal kollox f'pazjenti li jinstab li għandhom ILDP/pulmonite riżultat tat-trattament ta' kwalunkwe grad mogħti (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.8).

Titwil tal-intervall QT

Kien osservat titwil tal-QTc waqt studji kliniċi f'pazjenti ttrattati b'ceritinib (ara sezzjonijiet 4.8 u 5.2), li jista' jwassal għal żieda fir-riskju ta' takiarritmija ventrikulari (eż. *torsade de pointes*) jew mewta għall-għarrieda.

L-użu ta' ceritinib f'pazjenti b'sindrome ta' QT kongenitali mtawwal għandu jkun evitat. Il-benefiċċji u r-riskji potenzjali ta' ceritinib għandhom jiġu kkunsidrati qabel tinbeda t-terapija f'pazjenti li għandhom bradikardija pre-eżistenti (rata tat-tahbit tal-qalb ta' inqas minn 60 tahbita fil-minuta [bpm]), pazjenti li għandhom storja ta' jew predispożizzjoni għal titwil tal-QTc, pazjenti li qegħdin jiehdu prodotti mediċinali anti-arritmiċi jew prodotti mediċinali ohrajn li huma magħrufa li jtaflu l-intervall tal-QT u pazjenti b'marda kardijaka pre-eżistenti rilevanti u/jew disturbu tal-elettroliti. Monitoraġġ perjodiku bl-ECGs u monitoraġġ perjodiku tal-elettroliti (eż. il-potassju) hu rrakkomandat f'dawn il-pazjenti. F'każ ta' rimettar, dijarrea, deidratazzjoni jew indeboliment tal-funzjoni tal-kliwi kkoreġi l-elettroliti kif indikat klinikament. Ceritinib għandu jitwaqqaf għal kollox f'pazjenti li jiżviluppaw bidla fil-QTc ta' >500 msek jew >60 msek mil-linja bażi u *torsade de pointes* jew takikardja ventrikulari polimorfika jew sinjali/sintomi ta' arritmija serja. Ceritinib għandu jitwaqqaf f'pazjenti li jiżviluppaw QTc ta' >500 msek f'mill-inqas żewġ ECGs separati sakemm ma jkunx hemm irkupru għal-linja bażi jew QTc ta' ≤480 msek, u wara jerga' jinbeda b'150 mg (ara sezzjonijiet 4.2, 4.8 u 5.2).

Bradikardija

Kienu osservati każijiet asintomatiċi ta' bradikardija (rata tat-tahbit tal-qalb ta' inqas minn 60 bpm) f'21 minn 925 (2.3%) pazjent ittrattati b'ceritinib waqt studji kliniċi.

L-użu ta' ceritinib flimkien ma' aġenti ohrajn magħrufin li jikkawżaw bradikardija (eż. imblukkaturi beta, imblukkaturi tal-kanal tal-kalcju mhux diidropiridini, klonidina u digoksina) għandhom ikunu evitati kemm jista' jkun. Għandu jkun hemm monitoraġġ b'mod regolari tar-rata tal-qalb u tal-pressjoni tad-dem. F'każijiet ta' bradikardija sintomatika li mhijiex ta' theddida għall-ħajja, ceritinib għandu jinżamm sakemm ma jkunx hemm irkupru għal bradikardija asintomatika jew għal rata tal-

qalb ta' 60 bpm jew aktar, l-użu ta' prodotti mediċinali konkomitanti għandu jkun evalwat u d-doża ta' ceritinib tkun aġġustata jekk meħtieġ. Fil-każ ta' bradikardija li hi ta' theddida għall-hajja ceritinib għandu jitwaqqaf kompletament jekk ma gie identifikat l-ebda prodott mediċinali konkomitanti kontribwenti; madanakollu, jekk hemm assoċjazzjoni ma' prodott mediċinali konkomitanti magħruf li jikkawża bradikardija jew ipotensjoni, ceritinib għandu jinżamm sakemm ma jkunx hemm irkupru għal bradikardija asintomatika jew għal rata tal-qalb ta' 60 bpm jew aktar. Jekk il-prodott mediċinali konkomitanti jista' jkun aġġustat jew imwaqqaf, ceritinib għandu jerġa' jinbeda b'doża mnaqqsa b'150 mg meta jkun hemm irkupru għal bradikardija asintomatika jew għal rata tal-qalb ta' 60 bpm jew aktar, b'monitoraġġ frekwenti (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.8).

Reazzjonijiet gastrointestinali avversi

Dijarea, dardir jew rimettar sehhew f'76.9% mill-108 pazjenti ttrattati b'ceritinib bid-doża rrakkomandata ta' 450 mg meħuda mal-ikel fi studju ta' ottimizzazzjoni tad-doża u kienu prinċipalment avvenimenti ta' grad 1 (52.8%) u grad 2 (22.2%). Żewġ pazjenti (1.9%) kellhom kull wiehied avvenimenti wiehied ta' grad 3 (dijarea u rimettar rispettivament). Disa' pazjenti (8.3%) kienu jeħtieġu interruzzjoni tal-mediċina tal-istudju minhabba dijarea, dardir jew rimettar. Pazjent wiehied (0.9%) kien jeħtieġ aġġustament fid-doża minhabba rimettar. Fl-istess studju, l-inċidenza u s-severità ta' reazzjonijiet gastrointestinali avversi tal-mediċina kienu oġhla għal pazjenti ttrattati b'ceritinib 750 mg fi stat sajjem (dijarea 80.0%, dardir 60.0%, rimettar 65.5%; 71.3% irrappurtaw avveniment ta' grad 3) meta mqabbla ma' 450 mg mal-ikel (dijarea 59.3%, dardir 42.6%, rimettar 38.0%; 1.9% irrappurtaw avveniment ta' grad 3).

Fil-gruppi b'450 mg mal-ikel u 750 mg fi stat sajjem ta' dan l-istudju ta' ottimizzazzjoni tad-doża, l-ebda pazjent ma kien jeħtieġ twaqqif ta' ceritinib minhabba dijarea, dardir jew rimettar (ara sezzjoni 4.8).

Il-pazjenti għandhom ikunu mmonitorati u mmanigġjati billi jintużaw standards ta' kura, inkluż antidjarreali, antiemetiċi jew sostituzzjoni tal-fluwidi, kif indikat klinikament. L-interruzzjoni tad-doża u t-tnaqqis tad-doża għandhom jintużaw kif meħtieġ (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.8). Jekk ikun hemm remettar matul il-kors tat-trattament, il-pazjent ma għandux jiehu doża addizzjonali, iżda għandu jkompli bid-doża skedata li jmiss.

Iperglicemija

Kienu rrappurtati każijiet ta' iperglicemija (il-gradi kollha) f'anqas minn 10% tal-pazjenti ttrattati b'ceritinib waqt studji kliniċi; kienet irrappurtata iperglicemija fi grad 3-4 f'5.4% tal-pazjenti. Ir-riskju ta' iperglicemija kien oġhla f'pazjenti b'dijabete mellitus u/jew b'użu ta' steroidi fl-istess hin.

Il-pazjenti għandhom ikunu mmonitorati għall-glukosju tal-plażma wara perjodu ta' sawm qabel ma jinbeda t-trattament b'ceritinib u eventwalment minn żmien għal żmien skont kif indikat klinikament. Għandhom jinbdew jew jittejbu prodotti mediċinali antiiperglicemiċi skont kif indikat (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.8).

Żidiet ta' lipase u/jew amylase

Żidiet ta' lipase u/jew amylase sehhew f'pazjenti ttrattati b'ceritinib fi studji kliniċi. Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal żidiet ta' lipase u amylase qabel il-bidu ta' trattament b'ceritinib u wara dan perjodikament kif indikat klinikament (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.8). F'pazjenti trattati b'ceritinib kienu irrappurtati każijiet ta' pankreatite (ara sezzjoni 4.8).

Kontenut ta' sodium

Dan il-prodott mediċinali fih anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull kapsula, jiġifieri essenzjalment 'hieles mis-sodium'.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali ohra u forom ohra ta' interazzjoni

Agenti li jistgħu jżidu l-konċentrazzjonijiet ta' ceritinib fil-plażma

Inibituri qawwija ta' CYP3A

F'pazjenti b'saħħithom, l-ghoti ta' doża waħda ta' 450 mg ceritinib fi stat sajjem ma' ketoconazole (200 mg darbtejn kuljum għal 14-il jum), inibitur qawwi ta' CYP3A/P-gp, wassal għal żieda ta' 2.9 drabi u 1.2 drabi fl-AUC_{inf} u s-C_{max} ta' ceritinib, rispettivament, imqabbel ma' meta ceritinib ingħata waħdu. L-AUC fi stat wieqaf ta' ceritinib b'doži mnaqqsin wara l-ghoti flimkien ta' ketoconazole f'doża ta' 200 mg darbtejn kuljum għal 14-il gurnata kien previst permezz ta' simulazzjonijiet bħala simili għall-AUC fi stat wieqaf ta' ceritinib waħdu. L-użu konkomitanti ta' inibituri qawwija ta' CYP3A għandu jiġi evitat waqt it-trattament b'ceritinib. Jekk ma jkunx possibbli li jiġi evitat l-użu flimkien b'inibituri qawwija ta' CYP3A (inkluż, iżda mhux limitat biss għal, ritonavir, saquinavir, telithromycin, ketoconazole, itraconazole, voriconazole, posaconazole u nefazodone), id-doża ta' ceritinib għandha titnaqqas b'madwar terz, imqarrba sal-eqreb multiplu tal-qawwa tad-doża ta' 150 mg. Wara li jitwaqqaf inibitur qawwi ta' CYP3A, ceritinib għandu jitkompla bid-doża li kienet tittiehed qabel inbeda l-inibitur qawwi ta' CYP3A.

Inibituri P-gp

Skont *data in vitro*, ceritinib hu sottostrat tat-trasportatur tal-effluss P-glikoproteina (P-gp). Jekk ceritinib jingħata ma' prodotti mediċinali li jinibixxu l-P-gp, hemm ċans li jkun hemm żieda fil-konċentrazzjoni ta' ceritinib. Wiehed għandu joqgħod attent meta juża flimkien inibituri ta' P-gp u għandu jkun hemm monitoraġġ għaqli tal-ADRs.

Agenti li jistgħu jnaqqsu l-konċentrazzjonijiet ta' ceritinib fil-plażma

Indutturi qawwija ta' CYP3A u P-gp

F'pazjenti b'saħħithom, l-ghoti ta' doża waħda ta' 750 mg ceritinib fi stat sajjem ma' rifampicin (600 mg darbtejn kuljum għal 14-il jum), induttur qawwi ta' CYP3A/P-gp, wassal għal tnaqqis ta' 70% u 44% fl-AUC_{inf} u s-C_{max} ta' ceritinib, rispettivament, imqabbel ma' meta ceritinib ingħata waħdu. L-ghoti flimkien ta' ceritinib ma' indutturi qawwija ta' CYP3A/P-gp jnaqqas il-konċentrazzjonijiet ta' ceritinib fil-plażma. L-użu flimkien ta' indutturi qawwija ta' CYP3A għandu jkun evitat; dan jinkludi, imma mhux limitat għal, carbamazepine, phenobarbital, phenytoin, rifabutin, rifampicin u St. John's Wort (*Hypericum perforatum*). Wiehed għandu joqgħod attent meta juża flimkien indutturi ta' P-gp.

Agenti li jaffettwaw il-pH gastriku

Ceritinib juri solubilità dipendenti fuq il-pH u ma tantx jibqa' solubbli hekk kif il-pH jiżdied *in vitro*. L-agenti li jnaqqsu l-aċidu (eż. inibituri tal-pompa tal-proton, antagonisti riċetturi tal-H₂, antaċidi) jistgħu jbiddu s-solubilità ta' ceritinib u jnaqqsu l-bijodisponibbiltà tiegħu. L-ghoti flimkien ta' doża waħda ta' ceritinib 750 mg fi stat sajjem ma' inibitur tal-pompa tal-proton (esomeprazole) 40 mg kuljum għal 6 ijiem f'individwi f'saħħithom sawma naqqas l-AUC ta' ceritinib b'76% u s-C_{max} b'79%. L-istudju dwar l-interazzjoni bejn mediċina u ohra kien imfassal biex josserva l-impatt ta' inibitur tal-pompa tal-protoni fl-agħar xenarju, iżda fl-użu kliniku l-impatt ta' inibitur tal-pompa tal-protoni fuq l-esponiment għal ceritinib jidher li huwa inqas evidenti. Ma twettaq ebda studju ddedikat għall-evalwazzjoni tal-effett tal-agenti li jnaqqsu l-aċidu gastriku fuq il-bijodisponibbiltà ta' ceritinib fi stat fiss. Kawtela hija rakkomandata b'użu fl-istess waqt ta' inibituri tal-pompa tal-protoni, għax l-esponiment għal ceritinib jista' jitnaqqas. M'hemm l-ebda *data* dwar l-użu fl-istess waqt ta' imblokkaturi H₂ jew antaċidi. Madankollu, ir-riskju ta' tnaqqis klinikament rilevanti fil-bijodisponibilità ta' ceritinib possibbilment huwa aktar baxx b'użu fl-istess waqt ta' imblokkaturi H₂ jekk dawn jingħataw 10 sigħat qabel jew sagħtejn wara d-doża ta' ceritinib, u ma' antaċidi jekk dawn jingħataw sagħtejn qabel jew sagħtejn wara d-doża ta' ceritinib.

Aġenti li l-konċentrazzjonijiet tagħhom tal-plażma jistgħu jinbidlu b'ceritinib

Sottostrati ta' CYP3A u CYP2C9

Skont *data in vitro*, ceritinib jinibixxi b'mod kompetittiv il-metaboliżmu tas-sottostrat ta' CYP3A, midazolam, u ta' sottostrat ta' CYP2C9, diclofenac. Kienet osservata wkoll l-inibizzjoni ta' CYP3A dipendenti fuq il-hin.

Ceritinib ġie kklassifikat *in vivo* bħala inibitur qawwi ta' CYP3A4 u għandu l-potenzjal li jinteraġixxi ma' prodotti mediċinali li huma mmetabolizzati b'CYP3A, li jista' jwassal biex jogħlew il-konċentrazzjonijiet tas-serum tal-prodott l-iehor. L-għoti flimkien ta' doża waħda ta' midazolam (sottostrat sensitiv ta' CYP3A) wara 3 ġimgħat ta' doži ta' ceritinib f'pazjenti (750 mg kuljum fi stat sajjem) żied l-AUC_{inf} (90% CI) tal-midazolam b'5.4 darbiet (4.6, 6.3 imqabbel mal-midazolam waħdu. L-għoti flimkien ta' ceritinib ma' sottostrati mmetabolizzati primarjament b'CYP3A jew b'sottostrati ta' CYP3A magħrufa li għandhom indicijiet terapewtiċi doġoq (eż. alfuzosin, amiodarone, cisapride, ciclosporin, dihydroergotamine, ergotamine, fentanyl, pimozone, quetiapine, quinidine, lovastatin, simvastatin, sildenafil, midazolam, triazolam, tacrolimus, alfentanil u sirolimus) għandhom ikunu evitati u jekk jista' jkun għandhom jintużaw prodotti mediċinali alternattivi li huma anqas sensitivi għall-inibizzjoni ta' CYP3A4. Jekk dan ma jistax isehh, wiehed għandu jikkunsidra tnaqqis tad-doża f'każ ta' prodotti mediċinali mogħtija flimkien li huma sottostrati ta' CYP3A b'indicijiet terapewtiċi doġoq.

Ceritinib ġie kklassifikat *in vivo* bħala inibitur dgħajef ta' CYP2C9. L-għoti flimkien ta' doża waħda ta' warfarina (sottostrat ta' CYP2C9) wara 3 ġimgħat ta' doži ta' ceritinib f'pazjenti (750 mg kuljum fi stat sajjem) żied l-AUC_{inf} (90% CI) tal-warfarina-S b'54% (36%, 75%) imqabbel mal-warfarina waħidha. L-għoti flimkien ta' ceritinib ma' sottostrati mmetabolizzati primarjament b'CYP2C9 jew b'sottostrati ta' CYP2C9 magħrufa li għandhom indicijiet terapewtiċi doġoq (eż. phenytoin u warfarina) għandhom jiġu evitati. Jekk dan ma jistax isehh, wiehed għandu jikkunsidra tnaqqis tad-doża f'każ ta' prodotti mediċinali mogħtija flimkien li huma sottostrati ta' CYP2C9 b'indicijiet terapewtiċi doġoq. Wiehed jista' jikkunsidra li jżid il-frekwenza tal-monitoraġġ tal-proporzjon normalizzat internazzjonali (INR) jekk ma tistax tevita li jingħata flimkien mal-warfarina.

Sottostrati ta' CYP2A6 u CYP2E1

Skont *data in vitro*, ceritinib jinibixxi wkoll lis-CYP2A6 u CYP2E1 f'konċentrazzjonijiet rilevanti b'mod kliniku. Għaldaqstant, ceritinib jista' jkollu l-potenzjal li jgħolli l-konċentrazzjonijiet tal-plażma ta' prodotti mediċinali mogħtija fl-istess hin li huma mmetabolizzati b'mod predominanti minn dawn l-enzimi. Wiehed għandu joqgħod attent meta juża flimkien sottostrati ta' CYP2A6 u CYP2E1 u għandu jkun hemm monitoraġġ għaqli tal-ADRs.

Ma jistax jiġi eskluż kompletament riskju għal induzzjoni ta' enzimi oħrajn irregolati minn PXR minbarra CYP3A4. L-effettività tal-għoti flimkien ta' kontraċettivi orali tista' titnaqqas.

Aġenti li huma sottostrati ta' trasportaturi

Skont *data in vitro*, ceritinib ma jinibixxix it-trasportatur tal-effluss apikali MRP2, it-trasportaturi ta' adozzjoni epatika OATP1B1 jew OATP1B3, it-trasportaturi ta' adozzjoni tal-anjoni organiku renali OAT1 u OAT3, jew it-trasportaturi ta' adozzjoni tal-kazzjoni organika OCT1 jew OCT2 f'konċentrazzjonijiet rilevanti b'mod kliniku. Għaldaqstant, interazzjonijiet kliniċi bejn mediċina u oħra bħala riżultat ta' inibizzjoni tas-sottostrati permezz ta' ceritinib għal dawn it-trasportaturi diffiċli li jsehhu. Skont *data in vitro*, ceritinib huwa previst li jinibixxi P-gp u BCRP intestinali f'konċentrazzjonijiet klinikament rilevanti. Għalhekk, ceritinib jista' jkollu l-potenzjal li jgħolli l-konċentrazzjonijiet tal-plażma ta' prodotti mediċinali mogħtija fl-istess hin li jiġu ttrasportati permezz ta' dawn il-proteini. Wiehed għandu joqgħod attent meta juża flimkien sottostrati ta' BCRP (eż. rosuvastatin, topotecan, sulfasalazine) u sottostrati ta' P-gp (digoxin, dabigatran, colchicine, pravastatin) u għandu jkun hemm monitoraġġ għaqli tal-ADRs.

Interazzjonijiet farmakodinamiċi

Waqst studji kliniċi, it-titwil tal-QT kien osservat b'ceritinib. Għaldaqstant, ceritinib għandu jintuża b'kawtela f'pazjenti li għandhom jew jistgħu jiżviluppaw titwil tal-intervall tal-QT, inkluż dawk il-pazjenti li jiehdu prodotti mediċinali antiarritmiċi tal-klassi I (eż. quinidine, procainamide, disopyramide) jew tal-klassi III (eż. amiodarone, sotalol, dofetilide, ibutilide) jew prodotti mediċinali oħrajn li jistgħu jwasslu għal titwil tal-QT bħalma huma domperidone, droperidol, chloroquine, halofantrine, clarithromycin, haloperidol, methadone, cisapride u moxifloxacin. Il-monitoraġġ tal-intervall tal-QT jiġi indikat f'każ ta' kombinazzjonijiet ta' dawn il-prodotti mediċinali (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

Interazzjonijiet ma' ikel/xorb

Ceritinib għandu jittiehed mal-ikel. Il-bijodisponibbiltà ta' ceritinib tiżdied fil-preżenza ta' ikel.

Għal pazjenti li jiżviluppaw kondizzjoni medika fl-istess waqt u ma jistgħux jiehdu ceritinib mal-ikel, ceritinib jista' jittiehed fuq stonku vojta bħala kors alternattiv ta' trattament kontinwu, li fih m'għandux jittiehed ikel għal mill-inqas sagħtejn qabel u siegħa wara d-doża. Il-pazjenti m'għandhomx jalternaw bejn dożaġġ fi stat sajjem u mal-ikel. Id-doża għandha tigi aġġustata kif meħtieġ, jiġifieri għal pazjenti ttrattati b'450 mg jew 300 mg mal-ikel, id-doża għandha tiżdied għal 750 mg jew 450 mg meħuda fuq stonku vojta, rispettivament (ara sezzjoni 5.2) u għal pazjenti ttrattati b'150 mg mal-ikel it-trattament għandu jitwaqqaf. Għal aġġustamenti sussegwenti tad-doża u rakkomandazzjonijiet ta' mmaniġġjar għall-ADRs, jekk jogħġbok segwi t-tabella 1 (ara sezzjoni 4.2). Id-doża massima permessa f'kondizzjoni ta' sawm hija ta' 750 mg (ara sezzjoni 5.2).

Il-pazjenti għandhom jingħataw istruzzjonijiet sabiex jevitaw grapefruit jew meraq tal-grapefruit minhabba li dawn jistgħu jinibixxu s-CYP3A fir-rita tal-musrana u jistgħu jżidu l-bijodisponibbiltà ta' ceritinib.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Nisa li jistgħu johorġu tqal/Kontraċezzjoni

Nisa li jistgħu johorġu tqal għandhom jingħataw il-parir sabiex jużaw metodu ta' kontraċezzjoni mill-aktar effettiv waqt li qed jiehdu ceritinib u sa 3 xhur wara li jkun waqf fuq t-trattament (ara sezzjoni 4.5).

Tqala

M'hemm *data* jew hemm *data* limitata dwar l-użu ta' ceritinib f'nisa tqal.

Studji f'annimali mhux biżżejjed biex juru xi effetti tossiċi fuq is-sistema riproduttiva (ara sezzjoni 5.3).

Ceritinib m'għandux jingħata waqt it-tqala hlief meta jkun hemm bżonn speċifiku tat-trattament b'ceritinib minhabba l-kundizzjoni klinika tal-mara.

Treddigh

Mhux magħruf jekk ceritinib/il-metaboliti jiġux eliminati mill-ħalib tas-sider tal-bniedem. Ir-riskji mhumex limitati għat-trabi tat-twelid.

Għandha tittiehed deċiżjoni jekk il-mara twaqqafx it-treddigh jew twaqqafx it-trattament b'ceritinib, wara li jiġi kkunsidrat il-benefiċċju ta' treddigh għat-tarbija u l-benefiċċju tat-trattament għall-mara (ara sezzjoni 5.3).

Fertilità

Il-potenzjal għal ceritinib li jikkawża infertilità f'pazjenti rġiel u nisa mhijiex magħrufa (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Zykadia għandu effett żgħir fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Wieħed għandu joqgħod attent meta jsuq jew iħaddem magni waqt it-trattament minhabba li l-pazjenti jistgħu jesperjenzaw għeja jew disturbi fil-vista.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Ir-reazzjonijiet avversi għall-medicina (ADRs) deskritti hawn taht jirriflettu l-espożizzjoni ta' ceritinib 750 mg darba kuljum fi stat sajjem f'925 pazjent b'NSCLC b'ALK-pożittiv ittrattati f'gabra ta' seba' studji kliniċi inkluzi żewġ studji randomizzati, ikkontrollati b'mod attiv, ta' fazi 3 (studji A2301 u A2303).

Id-dewmien medju tal-espożizzjoni għal ceritinib 750 mg fi stat sajjem kien ta' 44.9 ġimghat (firxa: 0.1 sa 200.1 ġimghat).

ADRs b'incidenza ta' $\geq 10\%$ f'pazjenti ttrattati b'ceritinib 750 mg fi stat sajjem kienu dijarrea, dardir, rimettar, għeja, testijiet fil-laboratorju dwar anormalitajiet fil-fwied, uġiġh addominali, tnaqqis fl-aptit, tnaqqis fil-piż, konstipazzjoni, żieda fil-kreatinina tad-demm, raxx, anemija disturbi esofagali.

ADRs fi grad 3-4 b'incidenza ta' $\geq 5\%$ f'pazjenti ttrattati b'ceritinib 750 mg fi stat sajjem kienu testijiet fil-laboratorju dwar anormalitajiet fil-fwied, għeja, rimettar, iperglicemija, dardir u dijarrea.

Fl-istudju A2112 ta' ottimizzazzjoni tad-doża (ASCEND-8) kemm f'pazjenti ttrattati qabel kif ukoll f'dawk mhux ittrattati qabel b'NSCLC avanzat pożittiv għal ALK, il-profil ġenerali ta' sigurtà ta' ceritinib fid-doża rrakkomandata ta' 450 mg mal-ikel (N=108) kien konsistenti ma' ceritinib 750 mg fi stat sajjem (N=110), hlief għal tnaqqis fir-reazzjonijiet gastrointestinali avversi għall-medicina, filwaqt li nkisbet espożizzjoni komparabbli fi stat stabbli (ara sezzjoni 5.1 u s-sottosezzjoni "Reazzjonijiet gastrointestinali avversi" hawn taht).

Lista ttabulata tal-ADRs

Tabella 2 turi l-kategorija tal-frekwenza tal-ADRs irrappurtati għal ceritinib f'pazjenti ttrattati bid-doża ta' 750 mg fi stat sajjem (N=925) f'seba' studji kliniċi. Il-frekwenza ta' ADRs gastrointestinali magħżula (diarrea, dardir u rimettar) huma bbażati fuq pazjenti ttrattati b'doża ta' 450 mg darba kuljum mal-ikel (N=108).

L-ADRs qed jitnizzlu skond is-sistema ta' klassifika tal-organi MEDRA. F'kull sistema tal-klassifika tal-organu, l-ADRs qed jidhru skont il-frekwenza, bl-aktar reazzjonijiet frekwenti jidhru l-ewwel. Barra minn hekk, qed tingħata wkoll il-kategorija bil-frekwenza korrispondenti bili qed tintuża l-konvenzjoni li ġejja (CIOMS III) għal kull ADR: komuni ħafna ($\geq 1/10$); komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$); mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $1/100$); rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$); rari ħafna ($< 1/10,000$); u mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-*data* disponibbli). F'kull ġemgħa ta' frekwenza, l-ADRs huma ppreżentati mill-ogħla gravità għall-anqas.

Tabella 2 ADRs f'pazjenti ttrattati b'ceritinib

Sistema ta' klassifika tal-organi	Ceritinib N=925 %	Kategorija tal- frekwenza
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika		
Anemija	15.2	Komuni hafna
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni		
Tnaqqis fl-aptit	39.5	Komuni hafna
Iperglicemija	9.4	Komuni
Ipofosfatemija	5.3	Komuni
Disturbi fl-għajnejn		
Disturb fil-vista ^a	7.0	Komuni
Disturbi fil-qalb		
Perikardite ^b	5.8	Komuni
Bradikardija ^c	2.3	Komuni
Disturbi respiratorji, toraċi u medjastinali		
Pulmonite ^d	2.1	Komuni
Disturbi gastrointestinali		
Dijarrea ^e	59.3	Komuni hafna
Dardir ^e	42.6	Komuni hafna
Rimettar ^e	38.0	Komuni hafna
Ugħigh fl-addome ^f	46.1	Komuni hafna
Konstipazzjoni	24.0	Komuni hafna
Disturb esofagali ^g	14.1	Komuni hafna
Pankreatite	0.5	Mhux komuni
Disturbi fil-fwied u fil-marrara		
Testijiet fil-laboratorju dwar anormalitajiet fil-fwied ^h	2.2	Komuni
Epatotossicità ⁱ	1.1	Komuni
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda		
Raxx ^j	19.6	Komuni hafna
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja		
Insufficjenza renali ^k	1.8	Komuni
Indeboliment tal-kliewi ^l	1.0	Komuni
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata		
Għeja ^m	48.4	Komuni hafna

Investigazzjonijiet		
Testijiet fil-laboratorju dwar anormalitajiet fil-fwied ⁿ	60.5	Komuni hafna
Tnaqqis fil-piż	27.6	Komuni hafna
Żieda tal-kreatinina fid-demm	22.1	Komuni hafna
Titwil tal-QT fl-elettrokardjogramm	9.7	Komuni
Żieda tal-lipase	4.8	Komuni
Żieda ta' amylase	7.0	Komuni
Jinkludi każijiet irrappurtati fi hdan it-termini miġmugħa:		
^a	Disturb fil-vista (indeboliment fil-vista, vista mċajpra, fotopsija, <i>vitreous floaters</i> , tnaqqis fiċ-ċarezza tal-vista, disturb fl-akkomodazzjoni, presbijopija)	
^b	Perikardite (effużjoni perikardjali, perikardite)	
^c	Bradikardija (bradikardija, bradikardija tas-sinus)	
^d	Pulmonite (mard tal-pulmun interstizzjali, pulmonite)	
^e	Il-frekwenza ta' dawn l-ADRs gastrointestinali magħżula (dijarea, dardir u rimettar) hija bbażata fuq pazjenti ttrattati bid-doża rrakkomandata ta' ceritinib 450 mg mal-ikel (N=108) fl-istudju A2112 (ASCEND-8) (ara s-sottosezzjoni "Reazzjonijiet gastrointestinali avversi" hawn taht)	
^f	Ugħigh tal-addome (ugħigh tal-addome, ugħigh fil-parti ta' fuq tal-addome, skumdità fl-addome, skumdità epigastrika)	
^g	Disturb esofagali (dispepsja, marda tar-rifless gastroesofagali, disfagġja)	
^h	Test anormali tal-funzjoni tal-fwied (funzjoni epatika anormali, iperbilirubinemija)	
ⁱ	Epatotossicità (ferita fil-fwied minhabba l-medicina, epatite kolestatika, ferita epatoċellulari, epatotossicità)	
^j	Raxx (raxx, dermatite akneiformi, raxx makulopapulari)	
^k	Insuffiċjenza renali (hsara renali akuta, insuffiċjenza renali)	
^l	Indeboliment renali (azotemija, indeboliment renali)	
^m	Gheja (gheja, astenja)	
ⁿ	Testijiet fil-laboratorju dwar anormalitajiet fil-fwied (żieda fl-alanina aminotransferasi, żieda fl-aspartate aminotransferasi, żieda fil-gammaglutamiltransferasi, żieda fil-bilirubin fid-demm, żieda fit-transaminasi, żieda fl-enzima epatika, test anormali tal-funzjoni tal-fwied, żieda fit-test tal-funzjoni tal-fwied, żieda fl-alkaline phosphatase fid-demm)	

Pazjenti anzjani (≥65 sena)

Mis-seba' studji kliniċi li saru, 168 minn 925 pazjent (118.2%) ttrattati b'ceritinib kellhom 65 sena jew aktar. Il-profil ta' sigurtà tal-pazjenti li kellhom 65 sena jew aktar kien jixbah lil dak ta' pazjenti li kellhom anqas minn 65 sena (ara sezzjoni 4.2). Ma teżisti ebda *data* ta' sigurtà dwar pazjenti ta' 'l fuq minn 85 sena.

Epatotossicità

Kienu osservati elevazzjonijiet fl-istess hin ta' ALT jew AST ta' aktar minn 3× ULN u bilirubin totali ta' aktar minn 2× ULN mingħajr fosfatażi alkalina elevata f'inqas minn 1% tal-pazjenti fi studji kliniċi b'ceritinib. Kienu osservati żidiet għal grad 3 jew 4 fl-elevazzjonijiet tal-ALT f'25% tal-pazjenti li ngħataw ceritinib. L-avvenimenti ta' epatotossicità ġew immaniġġjati b'interruzzjonijiet jew tnaqqis tad-doża f'40.6% tal-pazjenti. 1% tal-pazjenti kienu jehtieġu twaqqif permanenti tat-trattament fi studji kliniċi b'ceritinib (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

Għandhom jitwettqu testijiet tal-fwied fil-laboratorju, inklużi ALT, AST u total tal-bilirubin qabel jinbeda t-trattament, kull ġimgħatejn matul l-ewwel tliet xhur ta' trattament u minn hemm 'il quddiem, b'testijiet aktar frekwenti għall-elevazzjonijiet fil-grad 2, 3 jew 4. Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorati għal anormalitajiet tat-testijiet tal-fwied fil-laboratorju u għandhom jiġu mmaniġġjati kif irrakkomandat fis-sezzjonijiet 4.2 u 4.4.

Reazzjonijiet gastrointestinali avversi

Id-dardir, id-dijarrea u r-rimettar kienu fost l-aktar avvenimenti gastrointestinali komuni li ġew irrapportati. Fl-istudju A2112 ta' ottimizzazzjoni tad-doża (ASCEND-8) kemm f'pazjenti li kienu ttrattati qabel kif ukoll f'dawk mhux ittrattati qabel b'NSCLC avanzat pożittiv għal ALK fid-doża rrakkomandata ta' ceritinib 450 mg meħuda mal-ikel (N=108), avvenimenti avversi ta' dijarea, dardir u rimettar kienu prinċipalment ta' grad 1 (52.8%) u grad 2 (22.2%). Kienu rrapportati l-avveniment fil-grad 3 ta' dijarea u rimettar kull wieħed f'żewġ pazjenti differenti (1.9%). L-avvenimenti gastrointestinali kienu mmanigġjati primarjament bi prodotti mediċinali konkomitanti, inklużi prodotti mediċinali antiemetiċi / antidiarreali. Disa' pazjenti (8.3%) kienu jeħtieġu interruzzjoni tal-mediċina tal-istudju minhabba dijarea, dardir jew rimettar. Pazjent wieħed (0.9%) kien jeħtieġ agġustament tad-doża. Fil-fergħat b'450 mg mal-ikel u 750 mg fi stat sajjem, l-ebda pazjent ma kellu dijarea, dardir, jew rimettar li kienu jeħtieġu twaqqif tal-mediċina tal-istudju. Fl-istess studju, l-inċidenza u s-severità tar-reazzjonijiet gastrointestinali avversi għall-mediċina tnaqqsu għal pazjenti ttrattati b'ceritinib 450 mg mal-ikel (dijarea 59.3%, dardir 42.6%, rimettar 38.0%; 1.9% irrappurtaw avveniment ta' grad 3) meta mqabbel ma' 750 mg fi stat sajjem (dijarea 80.0%, dardir 60.0%, rimettar 65.5%; 17.3% irrappurtaw avveniment ta' grad 3). Il-pazjenti għandhom jiġu mmanigġjati kif irrakkomandat fis-sezzjonijiet 4.2 u 4.4.

Titwil tal-intervall QT

Kien osservat titwil tal-QTc f'pazjenti ttrattati b'ceritinib. Matul s-seba' studji kliniċi li saru, 9.7% tal-pazjenti ttrattati b'ceritinib kellhom avvenimenti ta' titwil tal-QT (fi kwalunkwe grad), inklużi avvenimenti tal-grad 3 jew 4 f'2.1% tal-pazjenti. Dawn l-avvenimenti kienu jeħtieġu tnaqqis jew interruzzjoni tad-doża f'2.1% tal-pazjenti u wasslu għal twaqqif f'0.2% tal-pazjenti.

It-trattament b'ceritinib mhuwiex irrakkomandat f'pazjenti b'sindrome ta' QT kongenitali mtawwal jew li qegħdin jiehdu prodotti mediċinali magħrufa bħala li jtawlu l-intervall tal-QTc (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.5). Għandha tiġi eżerċitata attenzjoni partikolari meta ceritinib jingħata lil pazjenti b'riskju akbar li jesperjenzaw *torsade de pointes* matul it-trattament bi prodott mediċinali li jtawwal il-QTc.

Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorati għat-titwil tal-QT u mmanigġjati kif irrakkomandat fis-sezzjonijiet 4.2 u 4.4.

Bradikardija

Matul is-seba' studji kliniċi, kienu rrapportati avvenimenti ta' bradikardija u/jew bradikardija tas-sinus (rata tat-tahbit tal-qalb ta' inqas minn 60 bpm) (kollha tal-grad 1) f'2.3% tal-pazjenti. Dawn l-avvenimenti kienu jeħtieġu tnaqqis jew interruzzjoni tad-doża f'0.2% tal-pazjenti. L-ebda wieħed minn dawn l-avvenimenti ma wassal għal twaqqif tat-trattament b'ceritinib. L-użu ta' prodotti mediċinali konkomitanti assoċjati ma' bradikardija għandu jiġi evalwat bir-reqqa. Pazjenti li jiżviluppaw bradikardija sintomatika għandhom jiġu mmanigġjati kif irrakkomandat fis-sezzjonijiet 4.2 u 4.4.

Marda tal-pulmun interstizzjali/Pulmonite

Kienu osservati mard tal-pulmun interstizzjali (ILD)/pulmonite gravi u ta' theddida għall-ħajja jew fatali f'pazjenti ttrattati b'ceritinib. Matul is-seba' studji kliniċi, ġiet irrapportata ILD/pulmonite ta' kwalunkwe grad fi 2.1% tal-pazjenti ttrattati b'ceritinib, u ġew irrapportati avvenimenti tal-grad 3 jew 4 f'1.2% tal-pazjenti. Dawn l-avvenimenti kienu jeħtieġu tnaqqis jew interruzzjoni tad-doża f'1.1% tal-pazjenti u wasslu għal twaqqif f'0.9% tal-pazjenti. Il-pazjenti b'sintomi pulmonari indikattivi ta' ILD/pulmonite għandhom jiġu mmonitorati. Kawżi potenzjali oħrajn ta' ILD/pulmonite għandhom jiġu esklużi (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

Iperglicemija

Kienu rrapportati każijiet ta' iperglicemija (gradi kollha) f'9.4% tal-pazjenti ttrattati b'ceritinib matul is-seba' studji kliniċi; kienu rrapportati avvenimenti tal-grad 3 jew 4 f'5.0% tal-pazjenti. Dawn l-avvenimenti kienu jeħtieġu tnaqqis jew interruzzjoni tad-doża f'1.4% tal-pazjenti u wasslu għal twaqqif f'0.1% tal-pazjenti. Ir-riskju ta' iperglicemija kien oġġla f'pazjenti b'dijabete mellitus u/jew b'użu ta' steroidi fl-istess ħin. Il-pazjenti għandhom ikunu mmonitorati għall-glukosju tal-plażma wara perjodu ta' sawm qabel ma jinbada t-trattament b'ceritinib u eventwalment minn żmien għal żmien skont kif indikat klinikament. It-teħid ta' prodotti mediċinali anti-iperglicemiċi għandu jinbada jew jittejjeb skont kif indikat (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imnizzla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

M'hemmx esperjenza rrapportata dwar doża eċċessiva fil-bnedmin. Miżuri ġenerali ta' kura għandhom jinbaw fil-każijiet kollha ta' doża eċċessiva.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: aġenti antineoplastiċi, inibituri tal-kinasi tal-limfoma anaplastika (ALK), Kodiċi ATC: L01ED02.

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Ceritinib hu inibitur ALK potenti u mill-aktar selettiv mogħti oralment. Ceritinib jinibixxi l-awtofosforilazzjoni tal-ALK, fosforilazzjoni permezz tal-ALK ta' senjalazzjoni 'l isfel ta' proteini u proliferazzjoni taċ-ċelluli kanċerogeniċi dipendenti fuq l-ALK kemm f'*in vitro* u *in vivo*.

It-translokazzjoni tal-ALK tiddetermina l-espressjoni li tirriżulta tal-fużjoni tal-proteini u tas-senjalazzjoni anormali tal-ALK f'NSCLC. Fil-biċċa l-kbira tal-każijiet NSCLC, EML4 hu l-imsieheb fit-translokazzjoni għal ALK; dan jiġġenera l-fużjoni tal-proteina EML4-ALK li fiha d-dominju tal-proteina tal-kinasi ta' ALK magħġuna mal-parti terminali-N ta' EML4. Intwera li Ceritinib kien effettiv kontra l-attività EML4-ALK fil-linja ċellulari NSCLS (H2228), li jwassal għal inibizzjoni tal-proliferazzjoni taċ-ċellula *in vitro* u għal rigressjoni tat-tumuri fi ksenotrapjanti minhabba H2228 fil-ġrieden u l-firien.

Effikaċja klinika u sigurtà

NSCLC avanzat b'ALK-pożittiv li ma kienx ittrattat qabel – Studju A2301 randomizzat ta' fażi 3 (ASCEND-4)

L-effikaċja u s-sigurtà ta' ceritinib għat-trattament ta' pazjenti b'NSCLC avanzat b'ALK-pożittiv, li ma ngħatawx terapija kontra l-kanċer (li tinkludi inibitur ALK) bħala trattament sistemiku preċedenti bl-eċċezzjoni ta' terapija neo-adjuvanti jew adjuvanti, intwerew fl-Istudju A2301 li huwa studju globali, multicentriku, randomizzat, b'tikketta mikxufa, ta' fażi 3.

Total ta' 376 pazjent kienu randomizzati f'ambjent ta' proporzjon 1:1 (stratifikat skont l-istat ta' prestazzjoni WHO, kimoterapija adjuvanti/neoadjuvanti u l-preżenza/nuqqas ta' metastazi fil-moħħ waqt eżaminazzjoni) biex jirċievu jew ceritinib (750 mg kuljum, fi stat sajjem) jew kimoterapija (abbażi tal-għażla tal-investigatur - pemetrexed [500 mg/ m²] flimkien ma' cisplatin [75 mg/m²] jew carboplatin [AUC 5-6], mogħtija kull 21 jum). Il-pazjenti li temmew 4 ċikli ta' kimoterapija (induzzjoni) mingħajr mard progressiv sussegwentement ingħataw pemetrexed (500 mg/m²) bħala terapija ta' manteniment b'agent wieħed kull 21 jum. Mija u tmienja u disgħin (189) pazjent kienu randomizzati għal ceritinib u mija sebgha u tmenin (187) kienu randomizzati għall-kimoterapija.

L-età medjana kienet ta' 54 sena (medda: 22 sa 81 sena); 78.5% tal-pazjenti kienu iżgħar minn 65 sena. Total ta' 57.4% tal-pazjenti kienu nisa. 53.7% tal-popolazzjoni tal-istudju kienu Kawkasi, 42.0% Asjatiċi, 1.6% Suwed u 2.6% razez oħra. Il-maġġoranza tal-pazjenti kellhom adenokarcinoma (96.5%) u kienu jew qatt ma pejpu qabel jew kif kienu waqfu jpejpu (92.0%). L-istat ta' prestazzjoni tal-Grupp tal-Onkoloġija Kooperattiva tal-Lvant (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) kien 0/1/2 f'37.0%/56.4%/6.4% tal-pazjenti, u 32.2% kellhom metastazi fil-moħħ fil-linja bażi. 59.5% tal-pazjenti b'metastazi fil-moħħ fil-linja bażi ma ngħataw l-ebda radjuterapija minn qabel fil-moħħ. Pazjenti b'metastazijiet sintomatiċi fis-CNS (sistema nervuża ċentrali) li kienu newroloġikament instabbli jew kellhom bżonn dożi akbar ta' steroidi fil-ġimagħtejn qabel l-iskrinjar biex jimmanigġjaw is-sintomi CNS, kienu esklużi mill-istudju.

Il-pazjenti thallew ikomplu bit-trattament tal-istudju assenjat lil hinn minn progressjoni inizjali fil-każ ta' benefiċċju kliniku ssoktat skont l-opinjoni tal-investigatur. Il-pazjenti randomizzati għall-grupp tal-kimoterapija setghu jeqilbu biex jirċievu ceritinib malli kien hemm progressjoni tal-marda definita minn RECIST u kkonfermata minn Kumitat għal Analizi Indipendenti mhux Ippregudikata (BIRC). Mija u ħames (105) pazjenti minn 145 pazjent (72.4%) li waqqfu t-trattament fil-grupp tal-kimoterapija ngħataw inibitur ALK sussegwenti bħala l-ewwel terapija antineoplastika. Minn dawn il-pazjenti 81 ingħataw ceritinib.

It-tul medjan tas-segwitu kien ta' 19.7 xhur (mid-data ta' randomizzazzjoni sa dik ta' limitu) fl-analiżi primarja.

L-istudju ssodisfa l-oġettiv primarju tiegħu li juri u titjib statistikament sinifikanti fis-sopravivenza mingħajr progressjoni (PFS) minn BIRC (ara Tabella 3 u Figura 1). Il-benefiċċju għall-PFS ta' ceritinib kien konsistenti mill-valutazzjoni tal-investigatur u f'diversi sottogruppi inklużi l-età, is-sess, ir-razza, il-klassi ta' tipjip, l-istat ta' prestazzjoni ECOG u l-piż tal-marda.

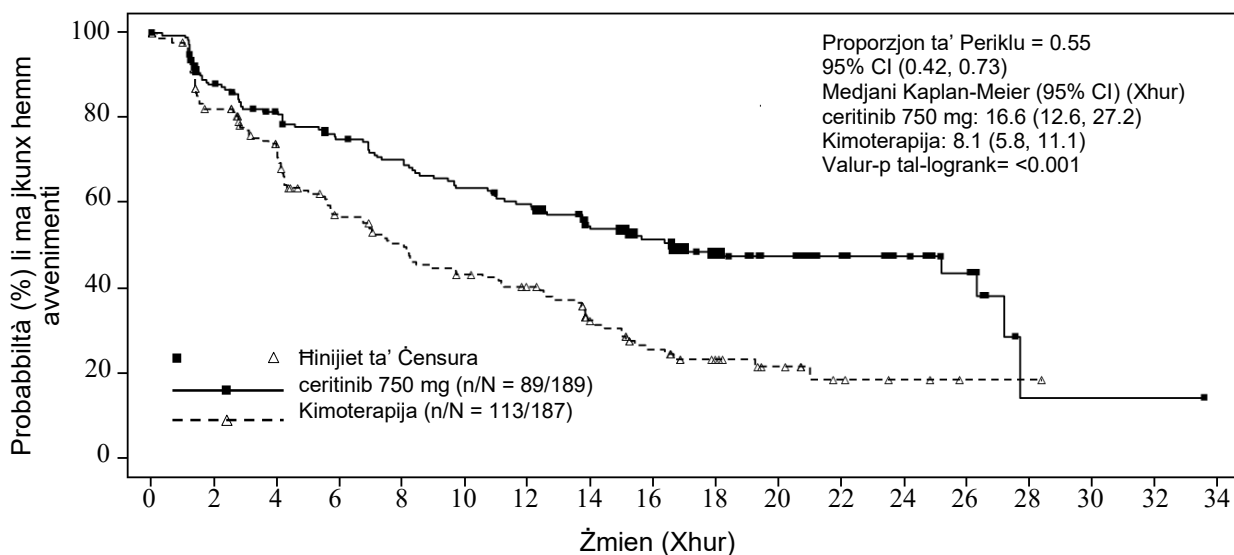
Fiż-żmien tal-analiżi primarja, id-data ta' sopravivenza globali (OS) ma kinitx matura b'107 imwiet li jirrappreżentaw madwar 42.3% tal-avvenimenti meħtieġa għall-analiżi OS finali.

Id- data tal-effikaċja mill-Istudju A2301 hija miġbura fil-qosor fit-Tabella 3, u l-kurvi Kaplan-Meier għall-PFS u l-OS huma muriġa fil-Figura 1 u l-Figura 2, rispettivament.

Tabella 3 ASCEND-4 (Studju A2301) – Riżultati tal-effikaċja f’pazjenti b’NSCLC avanzat b’ALK-pożittiv mhux ittrattati minn qabel (analizi primarja)

	Ceritinib (N=189)	Kimoterapija (N=187)
Sopravivenza mingħajr progressjoni (abbażi ta’ BIRC)		
Numru ta’ avvenimenti, n (%)	89 (47.1)	113 (60.4)
Medjan, xhur ^d (95% CI)	16.6 (12.6, 27.2)	8.1 (5.8, 11.1)
HR (95% CI) ^a	0.55 (0.42, 0.73)	
valur-p ^b	<0.001	
Sopravivenza globali ^c		
Numru ta’ avvenimenti, n (%)	48 (25.4)	59 (31.6)
Medjan, xhur ^d (95% CI)	NE (29.3, NE)	26.2 (22.8, NE)
Rata OS wara 24 xahar ^d , % (95% CI)	70.6 (62.2, 77.5)	58.2 (47.6, 67.5)
HR (95% CI) ^a	0.73 (0.50, 1.08)	
valur-p ^b	0.056	
Rispons għat-tumur (abbażi ta’ BIRC)		
Rata globali tar-rispons (95% CI)	72.5% (65.5, 78.7)	26.7% (20.5, 33.7)
Tul tar-rispons (abbażi ta’ BIRC)		
Numru ta’ pazjenti li rrispondew	137	50
Medjan, xhur ^d (95% CI)	23.9 (16.6, NE)	11.1 (7.8, 16.4)
Rata mingħajr avvenimenti wara 18-il xahar ^d , % (95% CI)	59.0 (49.3, 67.4)	30.4 (14.1, 48.6)
HR=proporzjon ta’ periklu; CI=intervall ta’ kunfidenza; BIRC=Kumitat għal Analizi Indipendenti mhux Ippreġudikata; NE=ma jistax jiġi stmat		
^a Abbażi tal-analizi stratifikata tal-perikli proporzjonali Cox.		
^b Abbażi tat-test tal-log-rank stratifikat.		
^c L-analizi OS ma kinitx aġġustata għall-effetti ta’ qlib.		
^d Stmat permezz tal-metodu Kaplan-Meier.		

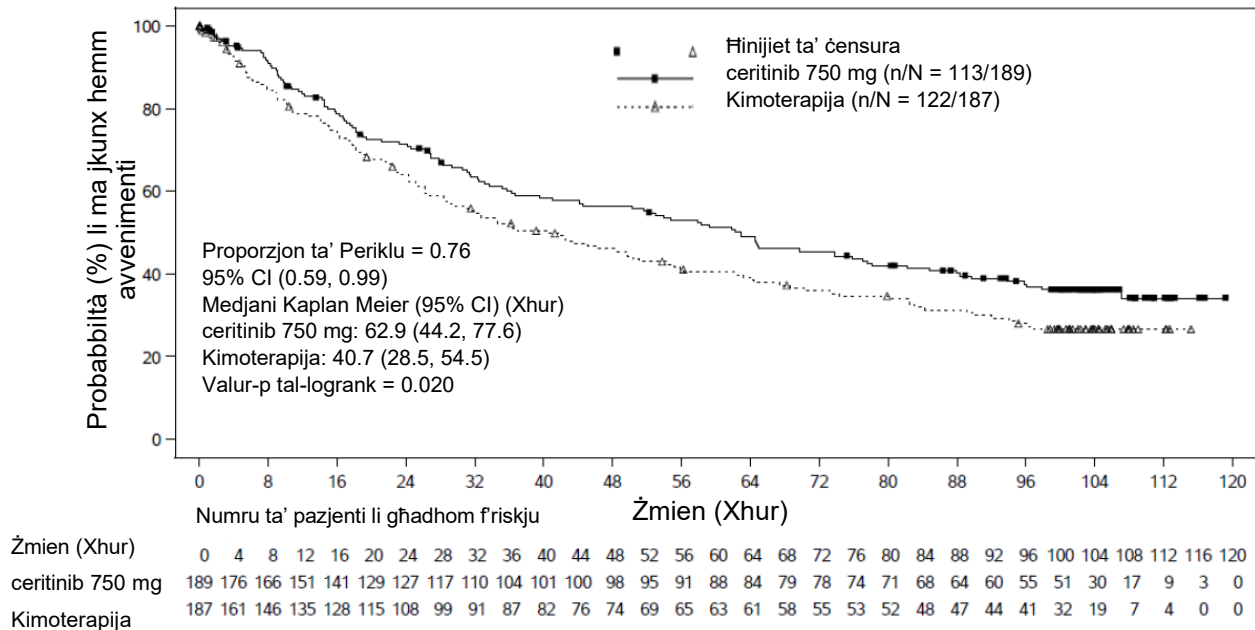
Figura 1 ASCEND-4 (Studju A2301) – Kurvi Kaplan-Meier ta’ sopravivenza mingħajr progressjoni kif ivvalutat minn BIRC (analizi primarja)



	Numru ta' pazjenti li għadhom f'riskju															
Žmien (Xhur)	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30
ceritinib 750 mg	189	155	139	125	116	105	98	76	59	43	32	23	16	11	1	1
Kimoterapija	187	136	114	82	71	60	53	35	24	16	11	5	3	1	1	0

Fl-analizi finali tal-OS, 113-il (59.8%) pazjent kienu mietu fil-fergħa ta' ceritinib u 122 (65.2%) fil-fergħa tal-kimoterapija. L-OS medjan kien ta' 62.9 xhur (95% CI: 44.2, 77.6) u 40.7 xhur (95% CI: 28.5, 54.5) għall-fergħa ta' ceritinib u l-fergħa tal-kimoterapija, rispettivament. Kien hemm tnaqqis statistikament sinifikanti ta' 24% fir-riskju ta' mewt fil-fergħa ta' ceritinib meta mqabbla mal-fergħa tal-kimoterapija (HR 0.76; 95% CI: 0.59, 0.99; $p=0.020$). Kien hemm rata għolja ta' crossover, b'61.5% tal-pazjenti fil-fergħa tal-kimoterapija jaqilbu biex jirċievu ceritinib. Barra minn hekk, pazjenti fiż-żewġ fergħat irċewew terapiji antineoplastiċi tal-linja li jmiss, inklużi inibituri ALK ohra, li influwenzaw ir-riżultat tal-OS.

Figura 2 ASCEND-4 (Studju A2301)- Plott Kaplan-Meier ta' sopravivenza globali skont il-grupp ta' trattament (analizi finali tal-OS)



Fl-Istudju A2301, 44 pazjent b'metastażi fil-moħħ li tista' titkejjel fil-linja bażi u mill-inqas valutazzjoni radjoloġika waħda tal-moħħ ta' wara l-linja bażi (22 pazjent fil-grupp ta' ceritinib u 22 pazjent fil-grupp tal-kimoterapija) kienu vvalutati għar-rispons intrakranjali minn newroradjologu BIRC skont RECIST 1.1 modifikati (jiġifieri sa 5 leżjonijiet fil-moħħ). Ir-rata ta' rispons intrakranjali globali (OIRR) kienet oġġla minn ceritinib (72.7%, 95% CI: 49.8, 89.3) meta mqabbla mal-grupp tal-kimoterapija (27.3%, 95% CI: 10.7, 50.2).

Il-PFS medjana mill-BIRC li tuża RECIST 1.1 kienet itwal fil-grupp ta' ceritinib meta mqabbla mal-grupp tal-kimoterapija fiż-żewġ sottogrupperi ta' pazjenti b'metastażijiet fil-moħħ u mingħajr metastażijiet fil-moħħ. Il-PFS medjana f'pazjenti b'metastażijiet fil-moħħ kienet ta' 10.7 xhur (95% CI: 8.1, 16.4) meta mqabbla ma' 6.7 xhur (95% CI: 4.1, 10.6) fil-grupperi ta' ceritinib u tal-kimoterapija, rispettivament, b'HR 0.70 (95% CI: 0.44, 1.12). Il-PFS medjana f'pazjenti mingħajr metastażijiet fil-moħħ kienet ta' 26.3 xhur (95% CI: 15.4, 27.7) meta mqabbla ma' 8.3 xhur (95% CI: 6.0, 13.7) fil-grupperi ta' ceritinib u tal-kimoterapija, rispettivament, b'HR 0.48 (95% CI: 0.33, 0.69).

NSCLC avanzat b'ALK-pożittiv ittrattat qabel – Studju A2303 randomizzat ta' fażi 3 (ASCEND-5)
 L-effikaċja u s-sigurtà ta' ceritinib għat-trattament ta' pazjenti b'NSCLC avanzat b'ALK-pożittiv, li ngħataw trattament preċedenti b'crizotinib, intwerew fi Studju A2303 globali, multicentriku, randomizzat, b'tikketta mikxufa, ta' fażi 3.

Total ta' 231 pazjent b'NSCLC avanzat b'ALK-pożittiv li ngħataw trattament minn qabel b'crizotinib u b'kimoterapija (kors wiehed jew tnejn li jinkludi doublet ibbażata fuq il-platinu) kienu inklużi fl-analiżi. Mija u ħmistax-il (115) pazjent kienu randomizzati għal ceritinib u mija u sittax (116) kienu randomizzati għal kimoterapija (pemetrexed jew docetaxel). Tlieta u sebghin (73) pazjent ingħataw docetaxel u 40 ingħataw pemetrexed. Fil-grupp ta' ceritinib, kienu ttrattati 115-il pazjent b'750 mg darba kuljum fi stat sajjem. L-età medjana kienet ta' 54.0 sena (medda bejn 28 u 84 sena); 77.1% tal-pazjenti kienu iżgħar minn 65 sena. Total ta' 55.8% tal-pazjenti kienu nisa. 64.5% tal-popolazzjoni al-istudju kienu Kawkasi, 29.4% Asjatiċi, 0.4% Suwed u 2.6% razez oħra. Il-maġġoranza tal-pazjenti kellhom adenokarcinoma (97.0%) u jew kienu qatt ma pejpu qabel jew kienu waqfu jpejpu (96.1%). L-istatus tal-prestazzjoni tal-ECOG kien 0/1/2 f'46.3%/47.6%/6.1% tal-pazjenti rispettivament, u 58.0% kellhom metastazi fil-moħħ fil-linja bażi. Il-pazjenti kollha kienu ttrattati b'crizotinib minn qabel. Il-pazjenti kollha ħlief pazjent wiehed ingħataw kimoterapija minn qabel (inkluż platinum doublet) għal mard avanzat; 11.3% tal-pazjenti fil-grupp ta' ceritinib u 12.1% tal-pazjenti fil-grupp tal-kimoterapija ġew ittrattati b'żewġ korsijiet tal-kimoterapija minn qabel għal marda avanzata.

Il-pazjenti kienu tħallew ikomplu bit-trattament tal-istudju assenjat lil hinn mill-progressjoni inizjali fil-każ ta' benefiċċju kliniku ssoktat skont l-opinjoni tal-investigatur. Il-pazjenti randomizzati għall-grupp tal-kimoterapija jistgħu jeqilbu ukoll biex jirċievu ceritinib malli jkun hemm progressjoni tal-marda definita minn RECIST li hija kkonfermata minn BIRC.

It-tul medjan tas-segwitu kien ta' 16.5 xhur (mir-randomizzazzjoni sad-data cut-off tad- *data*) meta sehħet l-analiżi primarja.

L-istudju laħaq l-għan ewlieni tiegħu li juri titjib statistikament sinifikanti fil-PFS minn BIRC bi tnaqqis stmat fir-riskju ta' 51% fil-grupp ta' ceritinib meta mqabbel mal-grupp tal-kimoterapija (ara Tabella 4 u Figura 3). Il-benefiċċju tal-PFS ta' ceritinib kien konsistenti fid-diversi sottogruppi inklużi l-età, is-sess, ir-razza, il-klassi ta' tipjip, l-istatus ta' prestazzjoni ECOG, u l-preżenza ta' metastażijiet fil-moħħ jew rispons minn qabel għal crizotinib. Il-benefiċċju għall-PFS kien appoġġjat ukoll permezz ta' valutazzjoni ta' investigatur lokali, u l-analiżi tar-rata ta' rispons globali (ORR) u tar-rata ta' kontroll tal-marda (DCR).

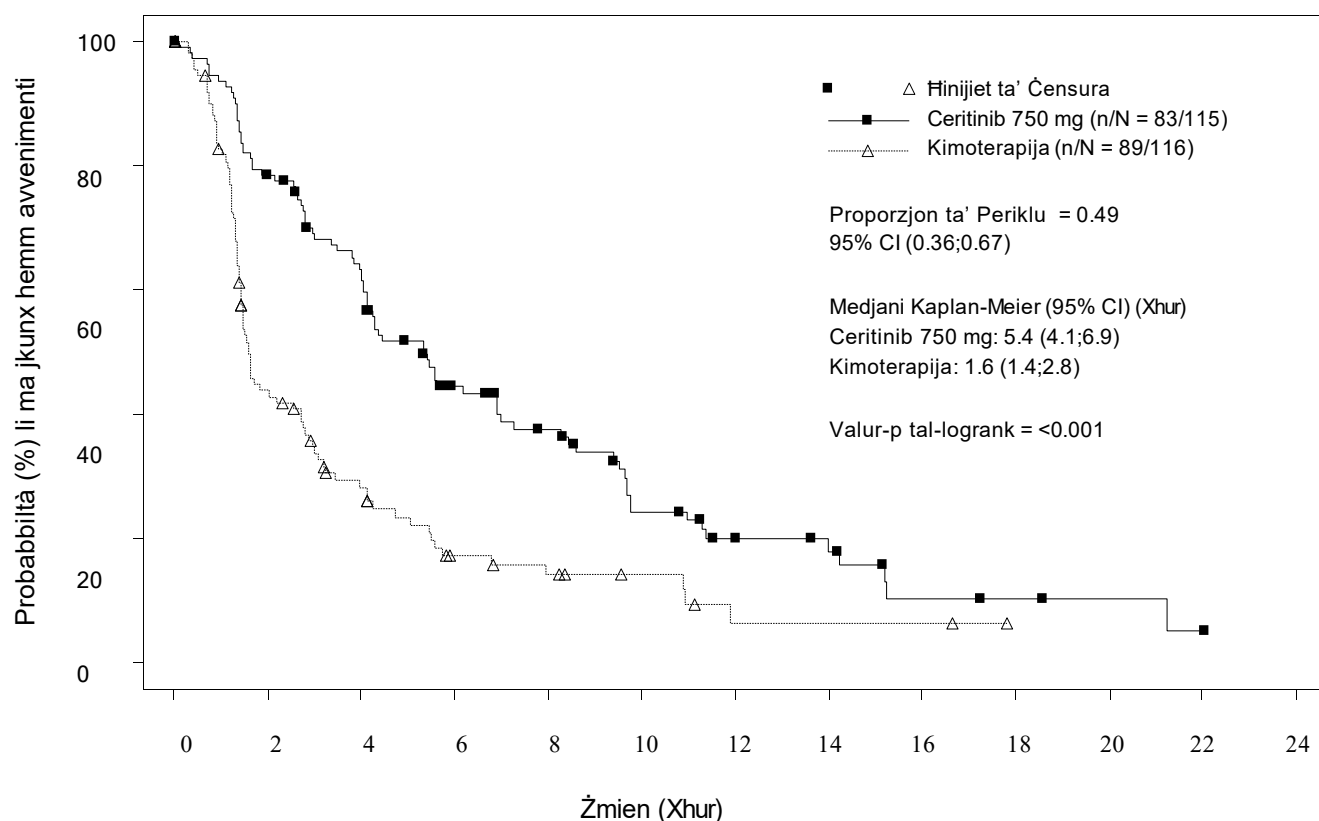
Meta saret l-analiżi primarja id- *data* OS kienet immatura bi 48 (41.7%) avveniment fil-grupp ta' ceritinib u 50 (43.1%) avveniment fil-grupp tal-kimoterapija, li jikkorrispondu għal madwar 50% tal-avvenimenti meħtieġa għall-analiżi OS finali. Barra minn hekk, 81 pazjent (69.8%) fil-grupp tal-kimoterapija ngħataw ceritinib sussegwenti bħala l-ewwel terapija antineoplastika wara li twaqqaf it-trattament tal-istudju.

Id- *data* tal-effikaċja mill-Istudju A2303 hija migbura fil-qosor fit-Tabella 4, u l-kurvi Kaplan-Meier għall-PFS u l-OS huma murija fil-Figuri 3 u 4, rispettivament.

Tabella 4 ASCEND-5 (Studju A2303) – Riżultati tal-effikaċja f'pazjenti b'NSCLC avanzat/ALK-pożittiv ittrattati qabel (analizi primarja)

	Ceritinib (N=115)	Kimoterapja (N=116)
Tul tas-segwitu Medjan (xhur) (min – mass)	16.5 (2.8 – 30.9)	
Sopravivenza mingħajr progressjoni (abbażi ta' BIRC)		
Numru ta' avvenimenti, n (%)	83 (72.2%)	89 (76.7%)
Medjan, xhur (95% CI)	5.4 (4.1, 6.9)	1.6 (1.4, 2.8)
HR (95% CI) ^a	0.49 (0.36, 0.67)	
valur-p ^b	<0.001	
Sopravivenza globali ^c		
Numru ta' avvenimenti, n (%)	48 (41.7%)	50 (43.1%)
Medjan, xhur (95% CI)	18.1 (13.4, 23.9)	20.1 (11.9, 25.1)
HR (95% CI) ^a	1.00 (0.67, 1.49)	
valur-p ^b	0.496	
Risponsi għat-tumuri (abbażi ta' BIRC)		
Rata ta' rispons oġġettiva (95% CI)	39.1% (30.2, 48.7)	6.9% (3.0, 13.1)
Tul tar-rispons		
Numru ta' pazjenti li rrispondew	45	8
Medjan, xhur ^d (95% CI)	6.9 (5.4, 8.9)	8.3 (3.5, NE)
Stima mingħajr avvenimenti wara 9 xhur ^d , % (95% CI)	31.5% (16.7%, 47.3%)	45.7% (6.9%, 79.5%)
HR=proporzjon ta' periklu; CI=intervall ta' kunfidenza; BIRC=Kumitat għal Analizi Indipendenti mhux Ippreġudikata; NE=ma jistax jiġi stmat;		
^a Abbażi tal-analizi stratifikata tal-perikli proporzjonali Cox.		
^b Abbażi tat-test tal-log-rank stratifikat.		
^c L-analizi OS ma kinitx aġġustata għall-effetti potenzjalment konfondenti ta' qlib.		
^d Stmat permezz tal-metodu Kaplan-Meier.		

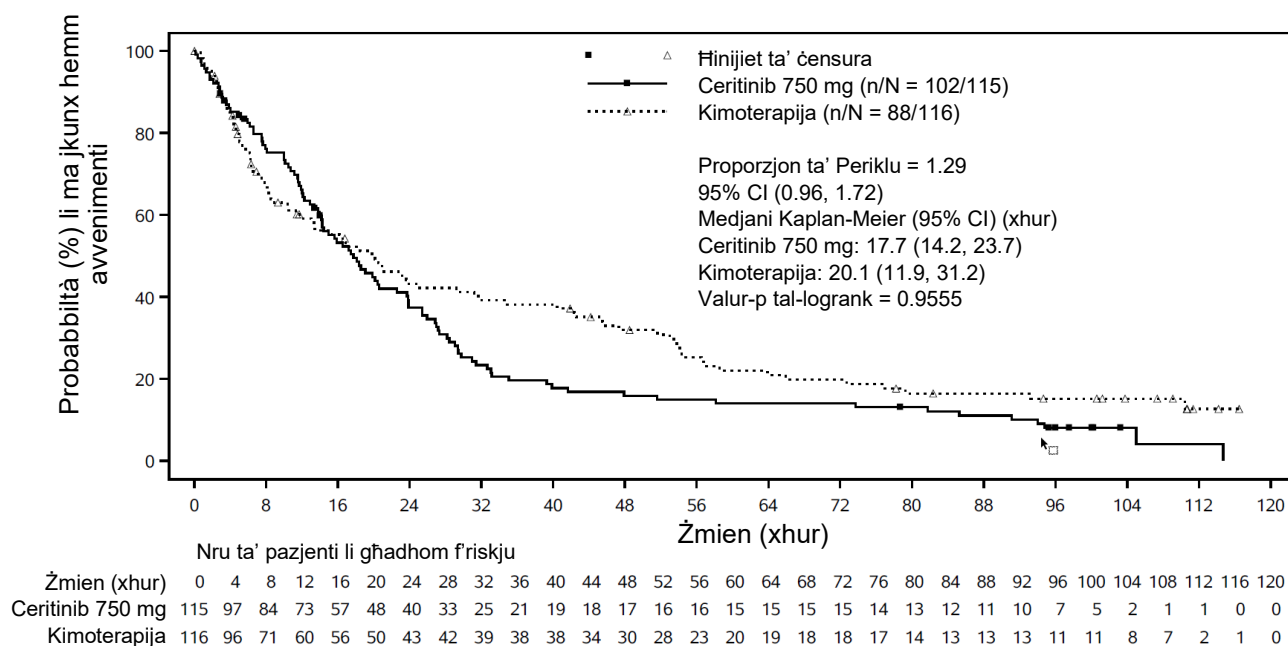
Figura 3 ASCEND-5 (Studju A2303) – Plott Kaplan-Meier ta' sopravivenza minghajr progressjoni kif ivvalutat minn BIRC (analizi primarja)



Żmien (Xhur)	Numru ta' pazjenti f'riskju												
	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
Kimoterapija	116	45	26	12	9	6	2	2	2	0	0	0	0

Meta saret l-analizi OS finali, b'tul mesjan ta' segwitu ta' 110 xahar, 102 (88.7%) pazjenti kienu mietu fil-grupp ta' ceritinib u 88 (75.9%) fil-grupp tal-kimoterapija. L-OS medjan kien ta' 17.7 xhur (95% CI: 14.2, 23.7) u ta' 20.1 xhur (95% CI: 11.9, 31.2) għall grupp ta' ceritinib u għall-grupp ta' kimoterapija, rispettivament. Ma kien hemm ebda differenza sinjifikanti statistikament fl-OS bejn iż-żewġ gruppi ta' trattament (HR 1.29, 95% CI: 0.96, 1.72; p=0.955). Kien hemm rata għolja ta' pazjenti li qalbu minn grupp għal ieħor, bi 88 (76%) pazjent fil-grupp ta' kimoterapija jgħaddu għall-grupp fejn jingħataw ceritinib. Barra minn hekk, pazjenti fiż-żewġ gruppi ngħataw t-terapija antineoplastiċi li kien imiss, fosthom b'inibituri oħrajn ta' ALK. B'mod generali, it-terapiji crossover u tal-linja li jmiss kienu fattur ta' konfużjoni magħguri li seta' ddilwixxi kwalunkwe differenza potenzjali fl-OS bejn il-fergħat tat-trattament.

Figura 4 ASCEND-5 (Studju A2303) – Plott Kaplan-Meier ta’ sopravivenza globali skont il-grupp ta’ trattament (analizi OS finali)



Fl-Istudju A2303, 133 pazjent b'metastażi fil-moħħ fil-linja bażi (66 pazjent fil-grupp ta' ceritinib u 67 pazjent fil-grupp tal-kimoterapija) kienu vvalutati għal rispons intrakranjali minn newroradjologu BIRC skont RECIST 1.1 modifikati (jiġifieri sa 5 leżjonijiet fil-moħħ). L-OIRR f'pazjenti b'mard li jista' jitkejjel fil-moħħ fil-linja bażi u tal-inqas valutazzjoni waħda ta' wara l-linja bażi kienet oġġla fil-grupp ta' ceritinib (35.3%, 95% CI: 14.2, 61.7) meta mqabbla mal-grupp tal-kimoterapija (5.0%, 95% CI: 0.1, 24.9). Il-PFS medjana minn BIRC permezz ta' RECIST 1.1 kienet itwal fil-grupp ta' ceritinib meta mqabbla mal-grupp tal-kimoterapija fiż-żewġ sottogrupperi ta' pazjenti b'metastażijiet fil-moħħ u mingħajr metastażijiet fil-moħħ. Il-PFS medjana f'pazjenti b'metastażijiet fil-moħħ kienet ta' 4.4 xhur (95% CI: 3.4, 6.2) meta mqabbla ma' 1.5 xhur (95% CI: 1.3, 1.8) fil-grupperi ta' ceritinib u tal-kimoterapija, rispettivament b'HR 0.54 (95% CI: 0.36, 0.80). Il-PFS medjana f'pazjenti mingħajr metastażijiet fil-moħħ kienet ta' 8.3 xhur (95% CI: 4.1, 14.0) meta mqabbla ma' 2.8 xhur (95% CI: 1.4, 4.1) fil-grupperi ta' ceritinib u tal-kimoterapija, rispettivament b'HR 0.41 (95% CI: 0.24, 0.69).

Studju ta' ottimizzazzjoni tad-doża A2112 (ASCEND-8)

L-effikaċja ta' ceritinib 450 mg mal-ikel ġiet evalwata fi studju A2112 multicentriku, bi prova miftuħa ta' ottimizzazzjoni tad-doża (ASCEND-8). Total ta' 147 pazjent li ma kinux ittrattati qabel b'NSCLC avanzat jew metastatiku pożittiv għal ALK kienu randomizzati biex jirċievu ceritinib 450 mg darba kuljum mal-ikel (N=73) jew ceritinib 750 mg darba kuljum f'kundizzjonijiet ta' sawm (N=74). Punt aħhari tal-effikaċja sekondarja ewlieni kien l-ORR skont RECIST 1.1 kif evalwat mill-BIRC.

Il-karatteristiċi tal-popolazzjoni tal-pazjenti li ma ngħatawx trattament qabel b'NSCLC lokalment avanzat jew metastatiku pożittiv għal ALK fiż-żewġ ferġat, 450 mg mal-ikel (N=73) u 750 mg fi stat sajjem (N=74), kienu: età medja ta' 54.3 u 51.3 sena, età inqas minn 65 sena (78.1% u 83.8%), nisa (56.2% u 47.3%), Kawkasi (49.3% u 54.1%), Asjatiċi (39.7% u 35.1%), individwi li qatt ma pejpu jew individwi li kienu jpejpu (90.4% u 95.9%), WHO PS 0 jew 1 (91.7% u 91.9%), istoloġija tal-adenokarcinoma (98.6% u 93.2%), u metastasi fil-moħħ (32.9% u 28.4%), rispettivament.

Ir-riżultati tal-effikaċja minn ASCEND-8 huma mqassra fit-Tabella 5 ta' hawn taht.

Tabella 5 ASCEND-8 (Studju A2112) - Ir-riżultati tal-effikaċja f'pazjenti b'NSCLC lokalment avvanzat jew metastatiku pożittiv għal ALK li qabel kienu ttrattati mill-BIRC

Parametru tal-Effikaċja	Ceritinib 450 mg mal-ikel (N=73)	Ceritinib 750 mg fi stat sajjem (N=74)
Rata ta' Rispons Globali (ORR: CR+PR), n (%) (95% CI) ^a	57 (78.1) (66.9, 86.9)	56 (75.5) (64.3, 84.9)
CI: Intervall ta' Kunfidenza		
Rispons Shih (CR), Rispons Parzjali (PR) ikkonfermat b'valutazzjonijiet ripetuti mwettqa mhux inqas minn 4 ġimgħat wara li l-ewwel ġew sodisfatti l-kriterji ta' rispons		
Rata ta' rispons globali ddeterminata abbażi ta' valutazzjoni BIRC skont RECIST 1.1		
^a Intervall ta' kunfidenza ta' 95% b'binomju eżatt		

Studji fost grupp wiehed X2101 u A2201

L-użu ta' ceritinib fit-trattament ta' pazjenti b'NSCLC pożittivi għall-ALK, li qabel kienu ttrattati b'inibitur ta' ALK, kien investigat f'żewġ studji globali, multicentriċi, *open-label*, fost grupp wiehed ta' fażi 1/2 (Studju X2101 u Studju A2201).

Fl-Istudju X2101 total ta' 246 pazjent b'NSCLC pożittivi għal ALK kienu ttrattati b'doża ta' ceritinib ta' 750 mg darba kuljum fi stat sajjem: 163 li kienu rċevew trattament minn qabel b'inibitur tal-ALK u 83 li kienu naivi għall-inibitur tal-ALK. Minn fost il-163 pazjent b'NSCLC pożittivi għall-ALK li kienu ngħataw trattament minn qabel b'inibitur ta' ALK, l-età medja kienet ta' 52 sena (firxa: 24-80 sena); 86.5% kellhom inqas minn 65 sena u 54% kienu nisa. Il-maġġoranza tal-pazjenti kienu Kawkasji (66.3%) jew Asjatiċi (28.8%). 93.3% kellhom adenokarcinoma u 96.9% qatt ma pejpu jew kienu jpejpu qabel. Il-pazjenti kollha ġew ittrattati b'mill-inqas skema waħda ta' dożaġġ qabel ġew irreġistrati fl-istudju u 84.0% b'żewġ skemi ta' dożaġġ jew aktar.

Studju A2201 involva 140 pazjent li kienu ġew ittrattati b'1 sa 3 linji ta' kemoterapija ċitotossika segwiti bi trattament bi crizotinib, u li dak iż-żmien kienu għaddew għal crizotinib. L-età medja kienet ta' 51 sena (firxa: 29-80 sena); 87.1% tal-pazjenti kellhom inqas minn 65 sena u 50.0% kienu nisa. Il-maġġoranza tal-pazjenti kienu Kawkasji (60.0%) jew Asjatiċi (37.9%). 92.1% tal-pazjenti kellhom adenokarcinoma.

Id- *data* ewlenija dwar l-effikaċja għaż-żewġ studji tinsab miġbura fit-Tabella 6. Id- *data* dwar is-sopravivenza globali (OS) finali hija ppreżentata għal Studju A2201. Għal Studju X2101, *data* dwar OS kienet għadha ma mmaturatx fiż-żmien tal-analiżi.

Tabella 6 NSCLC avvanzati u pożittivi għal ALK - harsa ġenerali lejn ir-riżultati tal-effikaċja mill-Istudji X2101 u A2201

	Studju X2101 ceritinib 750 mg N=163	Studju A2201 ceritinib 750 mg N=140
Tul tal-follow-up	10.2	14.1
Medja (xhur) (min – mass)	(0.1 – 24.1)	(0.1 – 35.5)
Ir-rata ta' rispons globali		
Investigatur (95% CI)	56.4% (48.5, 64.2)	40.7% (32.5, 49.3)
BIRC (95% CI)	46.0% (38.2, 54.0)	35.7% (27.8, 44.2)
It-tul tar-rispons*		
Investigatur (xhur, 95% CI)	8.3 (6.8, 9.7)	10.6 (7.4, 14.7)
BIRC (xhur, 95% CI)	8.8 (6.0, 13.1)	12.9 (9.3, 18.4)
Sopravivenza ħielsa minn progressjoni		
Investigatur (xhur, 95% CI)	6.9 (5.6, 8.7)	5.8 (5.4, 7.6)
BIRC (xhur, 95% CI)	7.0 (5.7, 8.7)	7.4 (5.6, 10.9)
Sopravivenza globali (xhur, 95% CI)	16.7 (14.8, NE)	15.6 (13.6, 24.2)
NE = mhux stimabbli		
Studju X2101: Rispons evalwat bl-użu ta' RECIST 1.0		
Studju A2201: Rispons evalwat bl-użu ta' RECIST 1.1		
*Jinkludi biss pazjenti b'CR, PR ikkonfermati		

Fi Studji X2101 u A2201, il-metastazijiet fil-moħħ deħru f' 60.1% u 71.4% tal-pazjenti, rispettivament. Ir-rata ta' rispons globali (ORR), it-tul tar-rispons (DOR) u s-sopravivenza ħielsa minn progressjoni (PFS) (permezz ta' valutazzjoni mill-BIRC) għall-pazjenti b' metastazijiet fil-moħħ fil-linja bażi kienu konformi ma' daww irrapportati għall-popolazzjoni globali ta' dawn l-istudji.

Istoloġija mhux adenokarċinoma

Teżisti informazzjoni limitata f' pazjenti b' NSCLC pożittivi għal ALK b' istoloġija mhux adenokarċinoma.

Pazjenti anzjani

Hija disponibbli *data* limitata dwar l-effikaċja f' pazjenti anzjani. Ma hemm ebda *data* disponibbli dwar pazjenti ta' 'l fuq minn 85 sena.

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini rrinunzjat għall-obbligu li jiġu ppreżentati r-riżultati tal-istudji b' ceritinib f' kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika b' karċinoma fil-pulmun (karċinoma b' ċellula żgħira u ċellula mhux żgħira) (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Assorbiment

Il-quċcata tal-livelli tal-plażma (C_{max}) ta' ceritinib jinkisbu bejn wieħed u ieħor 4 sa 6 sigħat wara l-għoti ta' doża orali waħda fil-pazjenti. L-assorbiment orali kien stmat li kien ta' $\geq 25\%$ skont il-perċentwali tal-metaboliti fl-ippurgar. Il-bijodisponibbiltà assoluta ta' ceritinib ma ġietx iddeterminata.

L-espożizzjoni sistemika ta' ceritinib żdiedet meta jingħata mal-ikel. Il-valuri AUC_{inf} ta' ceritinib kienu madwar 39% u 64% oghla (C_{max} ta' madwar 42% u 58% oghla) f'individwi b'saħħithom meta ngħatat doża waħda ta' ceritinib ta' 750 mg (pillola) ma' ikla b'livell baxx ta' xaham (li fiha madwar 330 kilokalorija u 9 grammi ta' xaham) u ikla b'livell għoli ta' xaham (li fiha madwar 1000 kilokalorija u 58 mg ta' xaham), rispettivament, meta mqabbel mal-istat sajjem.

Fi studju A2112 ta' ottimizzazzjoni tad-doża (ASCEND-8) fil-pazjenti li qabbel ceritinib 450 mg jew 600 mg mogħti kuljum mal-ikel (madwar 100 sa 500 kilokaloriji u 1.5 sa 15-il gramma ta' xaham) ma' 750 mg kuljum f'kundizzjonijiet ta' sawn (id-doża u l-kondizzjoni tal-ikel tal-għoti awtorizzat inizjalment), ma kien hemm l-ebda differenza klinikament sinifikanti fl-espożizzjoni sistemika fi stat fiss ta' ceritinib għall-fergħa ta' 450 mg mal-ikel ($N=36$) meta mqabbel ma' dik ta' 750 mg fi stat sajjem ($N=31$), b'żidiet żgħar biss fl- AUC fi stat fiss (90% CI) b'4% (-13%, 24%) u s- C_{max} (90% CI) bi 3% (-14%, 22%). B'kuntrast, l- AUC fi stat fiss (90% CI) u s- C_{max} (90% CI) għall-fergħa ta' 600 mg mal-ikel ($N=30$) żdiedu b'24% (3%, 49%) u b'25% (4%, 49%), rispettivament, meta mqabbla mal-fergħa ta' 750 mg fi stat sajjem. Id-doża massima rrakkomandata ta' ceritinib hija ta' 450 mg meħuda mill-ħalq darba kuljum mal-ikel (ara sezzjoni 4.2).

Wara l-għoti ta' darba ta' ceritinib lill-pazjenti mill-ħalq, l-espożizzjoni tal-plażma minn ceritinib, kif irrappreżentata b' C_{max} u AUC_{last} , żdiedet skont id-doża 'l fuq mill-medda tad-doża ta' bejn 50 u 750 mg f'kundizzjonijiet ta' sawn. Għall-kuntrarju tad-*data* b'rabta ma' doża waħda, il-konċentrazzjoni (C_{min}) ta' qabel id-doża wara l-għoti ta' doži ripetuti kuljum jidher li żdiedet b'manjiera akbar minn dik proporzjonali għad-doża.

Distribuzzjoni

L-irbit ta' ceritinib mal-proteini tal-plażma umana *in vitro* hi ta' madwar 97% f'manjiera indipendenti ta' konċentrazzjoni, minn 50 ng/ml għal 10,000 ng/ml. Ceritinib għandu wkoll distribuzzjoni preferenzjali hafifa għaċ-ċelluli homor tad-dem, relattiva għall-plażma, bi proporzjon medja *in vitro* dem-plażma ta' 1.35. Studji *in vitro* jissuġġerixxu li ceritinib hu sottostrat għal P-glukoproteina (P-gp), imma mhux ta' proteina reżistenti għall-kanċer tas-sider (BCRP) jew għal proteina 2 multireżistenti (MRP2). Il-permeabbiltà passiva li jidher li hemm *in vitro* ta' ceritinib kienet meqjusa bħala baxxa.

Fil-firien, ceritinib jissallab mar-rita shiħa tal-moħħ bil-proporzjon tal-espożizzjoni (AUC_{inf}) moħħ-dem ta' madwar 15%. M'hemmx *data* relata mal-proporzjon ta' espożizzjoni moħħ-dem fil-bnedmin.

Bijotrasformazzjoni

Studji *in vitro* wrew li CYP3A kien l-enzima ewlenija involuta fit-tneħħija metabolika ta' ceritinib.

Wara l-għoti mill-ħalq ta' doża radjoattiva ta' 750 mg ceritinib fi stat sajjem, certinib kien il-komponent ċirkulatorju ewleni fil-plażma umana. Total ta' 11-il metabolit instabu jiċċirkulaw fil-plażma f'livelli baxxi bil-medja tikkontribwixxi għar-radjuattività ta' AUC ta' $\leq 2.3\%$ għal kull metabolit. Il-moġħdijiet ewlenin tal-bijotrasformazzjoni identifikati f'suġġetti b'saħħithom inkludew mono-oxygenation, O-dealkylation, u N-formylation. Moġħdijiet sekondarji ta' bijotrasformazzjoni li jinvolvu prodotti primarji ta' bijotrasformazzjoni inkludew glucuronidation u dehydrogenation. Kienet osservata wkoll iż-żieda ta' grupp tjolu ma' ceritinib O-dealkylated.

Eliminazzjoni

Wara doži singoli orali ta' ceritinib f'kundizzjonijiet ta' sawn, il-medja ġeometrika tal-*half life* terminali apparenti tal-plażma ($T_{1/2}$) ta' ceritinib kienet ta' bejn 31 u 41 siegħa f'pazjenti mogħtija doża ta' aktar minn bejn 400 u 750 mg. L-għoti ta' doża orali kuljum ta' ceritinib iwassal sabiex jinkiseb stat wieqaf fi żmien madwar 15-il jum u jibqa' stabbli wara, bil-medja tal-proporzjon ġeometriku miġmugh ta' 6.2 wara 3 ġimgħat ta' doża kuljum. Il-medja tat-tneħħija ġeometrika apparenti (CL/F)

ta' ceritinib kienet aktar baxxa waqt l-istat wieqaf (33.2 litri/siegħa) wara doża orali ta' 750 mg kuljum wara l-ghoti ta' doża orali singola ta' 750 mg (88.5 litri/siegħa), li tissuggerixxi li ceritinib juri farmakokinetiċi mhux lineari matul il-medda taż-żmien.

Ir-rotta ta' eskrezzjoni ewlenija ta' ceritinib u tal-metaboliti tiegħu hi l-ippurgar. L-irkupru ta' ceritinib mhux mibdul fl-ippurgar ilahħaq medja ta' 68% tad-doża orali. 1.3% biss tad-doża orali mogħtija tgħaddi fl-awrina.

Popolazzjonijiet speċjali

Indeboliment tal-fwied

L-effett tal-indeboliment tal-fwied fuq il-farmakokinetika ta' doża wahda ta' ceritinib (750 mg f'kundizzjonijiet ta' sawm) ġie evalwat f'individwi b'indeboliment tal-fwied ħafif (Child-Pugh klassi B; N = 8), moderat (Child-Pugh klassi B; N = 7), jew sever (Child-Pugh klassi C; N = 7) u fi 8 individwi b'saħħithom b'funzjoni tal-fwied normali. L-AUC_{inf} medju ġeometriku (AUC_{inf} mhux marbut) ta' ceritinib żdied bi 18% (35%) u 2% (22%) f'individwi b'indeboliment tal-fwied ħafif u moderat, rispettivament, meta mqabbel ma' individwi b'funzjoni tal-fwied normali.

L-AUC_{inf} medju ġeometriku (AUC_{inf} mhux marbut) ta' ceritinib żdied b'66% (108%) f'individwi b'indeboliment tal-fwied sever meta mqabbel ma' individwi b'funzjoni tal-fwied normali (ara sezzjoni 4.2). Ma twettaq ebda studju farmakokinetiku ddedikat fi stat fiss fuq pazjenti b'indeboliment epatiku.

Indeboliment tal-kliwi

Ma twettaq ebda studju farmakokinetiku ddedikat fuq pazjenti b'indeboliment renali. Skont id- *data* disponibbli, l-eliminazzjoni ta' ceritinib mill-kliwi hi negligibbli (1.3% tad-doża singola mogħtija mill-ħalq).

Skont analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni ta' 345 pazjent b'indeboliment renali ħafif (CL_{Cr} 60 sa <90 ml/min), 82 pazjent b'indeboliment renali moderat (CL_{Cr} 30 sa <60 ml/min) u 546 pazjent b'funzjoni renali normali (≥90 ml/min), l-espożizzjonijiet għal ceritinib kienu jixxiebhu bejn il-pazjenti b'indeboliment ħafif u moderat u b'funzjoni renali normali, li jissuggerixxi li mhux meħtieġ aġġustament tad-doża f'pazjenti b'indeboliment renali ħafif sa moderat. Pazjenti b'indeboliment renali gravi (CL_{Cr} <30 ml/min) ma kenux inkluzi fl-istudji kliniċi ta' ceritinib (ara sezzjoni 4.2).

L-effetti tal-età, is-sess, u r-razza

Analiżijiet farmakokinetiċi tal-popolazzjoni wrew li l-età, is-sess u r-razza ma kellhom l-ebda influwenza sinjifikanti klinikament fuq l-espożizzjoni għal ceritinib.

Elettrofizjoloġija kardijaka

Il-potenzjal ta' titwil tal-intervall QT għal ceritinib kien evalwat f'seba' studji kliniċi b'ceritinib. Ingabret serje ta' ECGs wara l-ghoti ta' doża singola u waqt stat wieqaf sabiex issir evalwazzjoni tal-effett ta' ceritinib fuq l-intervall tal-QT f'925 pazjent ittrattati b'ceritinib 750 mg darba kuljum fi stat sajjem. Analizi b'mod kategoriku tal-valuri anormali tad- *data* minn ECG wriet QTc ġdid ta' >500 msek f'12-il pazjent (1.3%). Kien hemm 58 pazjent (6.3%) b'żieda fil-QTc mil-linja bażi ta' >60 msek. Analizi tat-tendenza ċentrali tad- *data* QTc fil-koncentrazzjoni medja fi stat wieqaf mill-Istudju A2301 uriet lil-limitu superjuri taż-żewġ naħat tad-90% CI għaž-żieda ta' QTc mil-linja bażi kienet ta' 15.3 msek b'750 mg ceritinib fi stat sajjem. Analizi farmakokinetika ssuggeriet li ceritinib jikkawża żieda fil-QTc dipendenti fuq il-koncentrazzjoni (ara sezzjoni 4.4).

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Studji farmakoloġiċi dwar is-sigurtà jindikaw li ceritinib ma jidhirx li se jinterferixxi ma' funzjonijiet vitali tas-sistemi nervużi respiratorji u ċentrali. *Data in vitro* turi li l-IC₅₀ għall-effett inibitorju ta' ceritinib fuq il-kanal tal-potassju hERG kien ta' 0.4 mikromolari. Studju telemetrik *in vivo* fost ix-xadini wera titwil modest tal-QT f'1 minn kull 4 annimali wara li ngħataw l-oġġla doża ta' ceritinib.

Studji tal-ECG fix-xadini wara 4 ġimgħat jew 13-il ġimgħa ta' dożi b'ceritinib ma wrewx titwil tal-QT jew ECGs anormali.

It-test mikronukleu fiċ-ċelluli TK6 kien pożittiv. Ma kien osservat l-ebda sinjal ta' mutageniċità jew klastogeniċità fi studji ġenotossiċi *in vitro* u *in vivo* oħrajn b'ceritinib. Għaldaqstant, mhuwiex mistenni riskju ġenotossiku fil-bnedmin.

Studji karċinogenetiċi ma sarux b'ceritinib.

Studji tossikologiċi riproduttivi (i.e. studji dwar l-iżvilupp embrijofetali) f'firien u fniek tqal ma indikaw l-ebda fetotossiċità jew teratoġeniċità wara l-ġhoti ta' ceritinib matul l-organogenezi; madanakollu, espożizzjoni għall-plażma maternali kien anqas minn dak osservat meta ngħatat id-doża rrakkomandata fil-bniedem. Studji formali u mhux kliniċi dwar l-effetti potenzjali ta' ceritinib fuq il-fertilità ma sarux.

It-tossiċità ewlenija relatata ma' ceritinib mogħti lill-firien u lix-xadini kienet infjammazzjoni tal-passaġġi biljari ekstraepatiċi akkumpanjati b'żieda fl-ammonti ta' newtrofili fid-demem periferali. L-infjammazzjoni taċ-ċelluli misti/newtropliċi tal-passaġġi ekstraepatiċi estendiet għall-frixa u/jew duodenum meta mogħtija dożi oġhla. Kienet osservata toossiċità gastrointestinali fiż-żewġ speċi kkaratterizzati b'telf ta' piż, tnaqqis fil-konsum tal-ikel, rimettar (xadini), dijarrea u, meta mogħtija dożi għolja, erożjoni minhabba feriti istopatologiċi, infjammazzjoni mukożali u makrofaġi bir-ragħwa fil-kripti duodenali u submokużi. Il-fwied kien ukoll affettwat fiż-żewġ speċi, f'espożizzjonijiet li japprossimazzaw l-espożizzjonijiet kliniċi fid-doża rrakkomandata fil-bniedem, u kienu jinkludu żidiet minimi fit-transaminasi tal-fwied f'xi annimali u vakwolazzjoni tal-passaġġ biljari epitellju intraepatiku. Kien hemm makrofaġi alveolari bir-ragħwa (fosfolipidożi kkonfermata) fil-pulmuni tal-firien, imma mhux f'tax-xadini, u n-nodi linfatiċi tal-firien u x-xadini kellhom makrofaġi miġmugħa. L-effetti fuq organi mmirati wrew irkupru minn parzjali sa sħiħ.

L-effetti fuq it-tirojda kienu osservati kemm fil-firien (żidiet ħfief fl-ormonju li jstimola t-tirojda u konċentrazzjonijiet ta' triiodothyronine/thyroxine T3/T4 mingħajr ebda korrelazzjoni mikroskopika) kif ukoll fix-xadini (tnaqqis ta' kollojda fl-irġiel fi studju ta' 4 ġimgħat, u xadina waħda b'doża għolja b'iperplasija diffuża fiċ-ċelloli follikulari u żieda fl-ormonju li jstimola t-tirojda fi studju ta' 13-il ġimgħa). Billi dawn l-effetti mhux kliniċi kienu ħfief, varjabbli u inkonsistenti, ir-relazzjoni bejn ceritinib u l-bidliet fil-glandoli tat-tirojda fl-annimali mhijiex ċara.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Qalba tal-pillola

Cellulose, microcrystalline
Hydroxypropylcellulose, low-substituted
Povidone
Croscarmellose sodium
Magnesium stearate
Silica, colloidal anhydrous

Rita

Hypromellose
Titanium dioxide (E171)
Macrogol
Talc
Indigo carmine aluminium lake (E132)

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Dan il-prodott mediċinali m'għandux bżonn ħażna speċjali.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

PVC/PCTFE (polyvinylchloride/poliklorotrifluorotilena) - Folji tal-aluminju li fihom 21 pillola miksija b'rita.

Pakkett li fih 84 pillola miksija b'rita (4 folji f'kull pakkett).

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-igijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

8. NUMRUI TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/15/999/004

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 06 ta' Mejju 2015
Data tal-aħħar tiġdid: 16 Frar 2022

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>

ANNESS II

- A. MANIFATTURI RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDICINALI**

A. MANIFATTURI RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifatturi responsabbli għall-hruġ tal-lott

150 mg kapsuli iebsa

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

Novartis Pharmaceuticals S.R.L.
Str. Livezeni nr. 7A
540472 Targu Mures
Ir-Rumanija

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nuremberg
Il-Ġermanja

150 mg pilloli miksija b'rita

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovškova ulica 57
1000 Ljubljana
Slovenja

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

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nuremberg
Il-Ġermanja

Fuq il-fuljett ta' tagħrif tal-prodott mediċinali għandu jkun hemm l-isem u l-indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott ikkonċernat.

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIZITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

• Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)

Ir-rekwiziti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

- **Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakoviġilanza dettaljati fl-RMP maqbul ippreżentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi ppreżentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

ANNESS III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' PAKKETT UNIKU LI FIH 40 JEW 90 KAPSULA IEBSA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Zykadia 150 mg kapsuli iebsa
ceritinib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kapsula iebsa fiha 150 mg ceritinib.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Kapsula iebsa

40 kapsula iebsa

90 kapsula iebsa

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

13. NUMRU TAL-LOTT

LOTT

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Zykadia 150 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

**IL-KARTUNA TA' BARRA TAL-PAKKETT (INKLUŻA L-KAXXA BLU) LI FIH
150 (3 PAKKETTI TA' 50) KAPSULA IEBSA**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Zykadia 150 mg kapsuli iebsa
ceritinib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kapsula iebsa fiha 150 mg ceritinib.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Kapsula iebsa

150 (3 pakketti ta' 50) kapsula iebsa.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA
JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

150 (3 pakketti ta' 50) kapsula iebsa (PVC/PCTFE/alu)
150 (3 pakketti ta' 50) kapsula iebsa (PVC/PE/PVDC/alu)

13. NUMRU TAL-LOTT

LOTT

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Zykadia 150 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

**KARTUNA INTERMEDJA TAL-PAKKETT (MINGHAJR IL-KAXXA BLU) LI FIH
50 KAPSULA IEBSA**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Zykadia 150 mg kapsuli iebsa
ceritinib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kapsula iebsa fiha 150 mg ceritinib.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Kapsula iebsa

50 kapsula iebsa. Ma jistax jinbiegħ waħdu.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA
JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

150 (3 pakketti ta' 50) kapsula iebsa (PVC/PCTFE/alu)
150 (3 pakketti ta' 50) kapsula iebsa (PVC/PE/PVDC/alu)

13. NUMRU TAL-LOTT

LOTT

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Zykadia 150 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI
FOLJI

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI

Zykadia 150 mg kapsuli iebsa
ceritinib

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Novartis Europharm Limited

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**KARTUNA****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Zykadia 150 mg pilloli miksija b'rita
ceritinib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola fiha 150 mg ceritinib.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Pillola miksija b'rita

84 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/15/999/004

84 pillola miksija b'rita

13. NUMRU TAL-LOTT

LOTT

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Zykadia 150 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI
FOLJI

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI

Zykadia 150 mg pilloli
ceritinib

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Novartis Europharm Limited

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

Zykadia 150 mg kapsuli iebsa ceritinib

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terga' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-medicina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anki jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhum Zykadia u għalxiex jintuza
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Zykadia
3. Kif għandek tiehu Zykadia
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen Zykadia
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhum Zykadia u għalxiex jintuza

X'inhum Zykadia

Zykadia huwa medicina kontra l-kanċer li fiha s-sustanza attiva ceritinib. Din il-medicina tintuza biex titratta adulti bi stadji avvanzati ta' forma ta' kanċer tal-pulmun imsejjaħ kanċer taċ-ċelloli mhux żgħar tal-pulmun (NSCLC). Zykadia jingħata biss lil pazjenti li l-marda tagħhom tkun ikkawżata minn difett f'genu msejjaħ ALK (kinasi tal-linfoma anaplastika).

Kif jaħdem Zykadia

F'pazjenti b'difetti fl-ALK, tigi prodotta proteina anormali li tistimola t-tkabbir taċ-ċelloli tal-kanċer. Zykadia jimblokka l-azzjoni ta' din il-proteina anormali u b'hekk inaqqas il-pass tat-tkabbir u tat-tixrid tal-NSCLC.

Jekk għandek xi mistoqsijiet dwar kif jaħdem Zykadia jew għala din il-medicina ngħatat lilek, staqsi lit-tabib tiegħek.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Zykadia

Tihux Zykadia

- jekk int allergiku għal ceritinib jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imnizzla fis-sezzjoni 6).

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek qabel tiehu Zykadia:

- jekk għandek problemi bil-fwied tiegħek.
- jekk għandek problemi bil-pulmun tiegħek jew problemi bin-nifs.
- jekk għandek problemi b'qalbek, inkluż tnaqqis fir-rata tal-qalb, jew jekk ir-riżultati ta' elettrokardjogramma (ECG) urew li għandek anormalità fl-attività elettrika ta' qalbek magħrufa bħala "titwil tal-intervall tal-QT".
- jekk għandek id-dijabete (livell għoli ta' zokkor fid-demm tiegħek).
- jekk għandek problemi bil-frixa tiegħek.
- jekk bħalissa qed tiehu l-isterojdi.

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek minnufih jekk ikollok kwalunkwe wieħed mis-sinjali jew sintomi li ġejjin matul it-trattament b'Zykadia:

- gheja, ħakk fil-ġilda, il-ġilda tiegħek jew l-abjad t'għajnejk jisfaru, dardir (thossok ma tiflahx) jew rimetter, tnaqqis fl-aptit, uġiġ in-naħa tal-lemin tal-addome tiegħek (żaqkek), awrina skura jew kannella, joħorglok id-demmi jew titbengel aktar malajr mis-soltu. Dawn jistgħu jkunu sinjali jew sintomi ta' problemi fil-fwied.
- soġġla ġdida jew li tiggrava bil-bili jew mingħajr, deni, uġiġ f'sidrek, problemi biex tiegħi n-nifs jew qtugħ ta' nifs. Dawn jistgħu jkunu sinjali ta' problemi fil-pulmun.
- uġiġ f'sidrek jew skumdità, tibdiliet fit-taħbit tal-qalb (mghaġġel jew bil-mod), thoss rasek ħafifa, jagħtik mejt, sturdament, xofftejk jikħalu, qtugħ ta' nifs, nefha f'riġlejk jew fil-ġilda. Dawn jistgħu jkunu sinjali jew sintomi ta' problemi fil-qalb.
- dijarrea gravi, dardir jew rimettar. Dawn huma sintomi ta' problemi fis-sistema digestiva.
- għatx esagerat jew tibda tgħaddi l-awrina b'mod aktar spiss. Dawn kollha jistgħu jkunu sintomi ta' livelli għolja ta' zokkor fid-demmi.

It-tabib tiegħek jaf ikollu bżonn jaġġusta t-trattament tiegħek jew iwaqqaf it-trattament b'Zykadia temporanjament jew b'mod permanenti.

Testijiet tad-demmi matul it-trattament b'Zykadia

It-tabib tiegħek għandu jagħmillek testijiet tad-demmi qabel ma tibda t-trattament, kull ġimagħtejn matul l-ewwel tliet xhur ta' trattament u kull xahar minn hemm 'il quddiem. L-għan ta' dawn it-testijiet hu li jiċċekkja l-funzjoni tal-fwied tiegħek. It-tabib tiegħek għandu jagħmillek ukoll testijiet tad-demmi sabiex jiċċekkja l-funzjoni tal-frixa tiegħek u l-livell taz-zokkor fid-demmi tiegħek qabel ma tibda t-trattament b'Zykadia u regolarment matul it-trattament.

Tfal u adolexxenti

L-użu ta' Zykadia fi tfal u adolexxenti sal-età ta' 18-il sena mhux irrakkomandat.

Mediċini oħra u Zykadia

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qied tiegħi, ħadt dan l-aħħar jew tista' tiegħi xi mediċina oħra, inkluż mediċini meħudin mingħajr riċetta bħalma huma vitamini jew supplimenti erbali, minħabba li jistgħu jinteraġixxu ma' Zykadia. Hu importanti b'mod partikulari li ssemmi kwalunkwe waħda mill-mediċini li ġejjin.

Mediċini li jistgħu jżidu r-riskju ta' effetti sekondarji b'Zykadia:

- mediċini użati biex jittrattaw l-AIDS/HIV (e.g. ritonavir, saquinavir).
- mediċini użati biex jittrattaw l-infezzjonijiet. Dawn jinkludu mediċini li jittrattaw infezzjonijiet fungali (antifungali bħal ketoconazole, itraconazole, voriconazole, posaconazole) u mediċini li jittrattaw ċerti tipi ta' infezzjoni batterika (antibjotiċi bħal telithromycin).

Dawn li ġejjin huma mediċini li jistgħu jnaqqsu l-effettività ta' Zykadia:

- St. John's Wort, mediċina erbali użata biex tittratta d-dipressjoni.
- mediċini użati biex iwaqqfu l-aċċessjonijiet (antiepilettiċi bħal phenytoin, carbamazepine, jew phenobarbital).
- mediċini użati biex jittrattaw it-tuberkulożi (eż. rifampicin, rifabutin).

Zykadia jista' jżid l-effetti sekondarji assoċjati mal-mediċini li ġejjin:

- mediċini użati biex jittrattaw taħbit irregolari tal-qalb jew problemi tal-qalb oħrajn (eż. amiodarone, disopyramide, procainamide, quinidine, sotalol, dofetilide, ibutilide u digoxin).
- mediċini użati biex jittrattaw problemi fl-istonku (eż. cisapride).
- mediċini użati biex jittrattaw problemi ta' saħħa mentali (eż. haloperidol, droperidol, pimozide).
- mediċini użati biex jittrattaw id-dipressjoni (eż. nefazodone).
- midazolam, mediċina użata biex tittratta aċċessjonijiet gravi jew bħala sedattiv qabel jew waqt operazzjoni jew proċeduri mediċi.
- warfarina u dabigatran, mediċini użati biex jipprevjenu l-eboli.
- diclofenac, mediċina użata biex tittratta uġiġ jew infjammazzjoni fil-ġogi.

- alfentanil u fentanyl, mediċini użati biex jittrattaw uġiġh gravi.
- ciclosporin sirolimus u tacrolimus, mediċini użati f' trapjanti ta' organi biex jipprevjenu riġett tal-organu ttrapjantant.
- dihydroergotamine u ergotamine, mediċini użati biex jittrattaw l-emigranja.
- domperidone, mediċina użata biex tittratta d-dardir u r-rimettar.
- moxifloxacin u clarithromycin, mediċini użati biex tittratta infezzjonijiet batteriċi.
- methadone, mediċina użata biex tittratta uġiġh u għat-trattament ta' dipendenza mill-opjojdi.
- chloroquine u halofantrine, mediċini użati biex jittrattaw il-malarja.
- topotecan, mediċina użata biex tittratta ċerti tipi ta' kanċer.
- colchicine, mediċina użata biex tittratta l-gotta.
- pravastatine u rosuvastatine, mediċini użati biex inaqqsu l-livelli tal-kolesterol.
- sulfasalazine, mediċina użata biex tittratta mard infjammatorju fil-musrana jew artrite reumatika.

Kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk m'intix ċert jekk il-mediċina tiegħek hijiex waħda mill-mediċini msemmija hawn fuq.

Dawn il-mediċini għandhom jintużaw b'attenzjoni jew hemm bżonn li jiġu evitati matul it-trattament b'Zykadia. Jekk qed tiehu waħda minn dawn, it-tabib tiegħek jista' jkollu bżonn li tingħatalek mediċina alternattiva.

Għandek ukoll tgħid lit-tabib tiegħek jekk diġà qed tiehu Zykadia u tingħata mediċina ġdida li qatt għadex ma kienet fl-istess hin ma' Zykadia.

Kontraċettivi mill-halq

Jekk qed tiehu Zykadia waqt li tuża kontraċettivi orali, il-kontraċettivi orali jistgħu jkunu inefettivi.

Zykadia ma' ikel u xorb

M'għandekx tiekol il-grapefruit jew tiehu meraq tal-grapefruit matul it-trattament. Dan jista' jwassal biex l-ammont ta' Zykadia fid-demm tiegħek jogħla u jilhaq livelli perikolużi.

Tqala u treddigh

Għandek tuża metodu ta' kontroll ta' tqala mill-aktar effettiv matul it-trattament b'Zykadia u għal 3 xhur wara li jitwaqqaf it-trattament. Kellem lit-tabib tiegħek dwar metodi ta' kontroll ta' tqala li jistgħu jkunu tajbin għalik.

Zykadia mhuwiex irrakkomandat li jintuża matul it-tqala sakemm il-potenzjal ta' benefiċċju ma jaqbiżx il-potenzjal ta' riskju għat-tarbija tiegħek. Jekk inti tqila, taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib tiegħek qabel tiehu din il-mediċina. It-tabib tiegħek għandu jiddiskuti miegħek x'jistgħu jkunu r-riskji jekk tiehu Zykadia waqt it-tqala.

Zykadia m'għandux jintuża waqt li qed tredda'. Inti u t-tabib tiegħek se tiddeċiedu flimkien jekk għandekx tredda' jew tiehu Zykadia. M'għandekx tagħmilhom it-tnejn li huma.

Sewqan u thaddim ta' magni

Għandek toqgħod ferm attent meta ssuq u thaddem magni meta qed tiehu Zykadia minhabba li tista' tesperjenza disturbi fil-vista jew gheja.

Zykadia fih sodium

Din il-mediċina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull kapsula, jiġifieri essenzjalment 'hielsa mis-sodium'.

3. Kif ghandek tiehu Zykadia

Dejjem ghandek tiehu din il-medicina skont il-parir eżatt tat-tabib. Iċċekkja mat-tabib tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Kemm ghandek tiehu

Id-doża rakkomandata hija ta' 450 mg (tliet kapsuli) meħuda darba kuljum mal-ikel, għalkemm it-tabib tiegħek jista' jimmodifika din ir-rakkomandazzjoni jekk meħtieġ. It-tabib tiegħek dejjem ser jgħidlek eżattament kemm -il kapsula ghandek tiehu. Tbidilx id-doża mingħajr ma tkellem lit-tabib tiegħek.

- Hu Zykadida darba kuljum bejn wieħed u ieħor fl-istess ħin ta' kull gurnata mal-ikel (pereżempju ikla hafifa jew ikla sħiħa). Jekk ma tistax tiekol ikel waqt li tkun qed tiehu Zykadia, kellem lit-tabib tiegħek.
- Ibla' l-kapsuli sħaħ mal-ilma. Tomgħodhomx u tfarrakhomx.
- Jekk tirremetti kull darba li tibra' l-kapsuli ta' Zykadia, tiehux aktar kapsuli sad-doża skedata li jmissek.

Kemm iddum tiehu Zykadia

- Ghandek tibqa' tiehu Zykadia sakemm jgħidlek it-tabib tiegħek.
- Dan hu trattament li jiehu fit-tul, possibbilment jaf idum ix-xhur. It-tabib tiegħek se jiċċekkja l-kundizzjoni tiegħek biex jara li t-trattament qed iħalli l-effett mixtieq.

Jekk ghandek xi mistoqsijiet dwar għal kemm żmien ghandek tibqa' tiehu Zykadia, kellem lit-tabib jew lill-ispjazzar tiegħek.

Jekk tiehu Zykadia aktar milli suppost

Jekk hadt wisq kapsuli bi żball, jew jekk xi haddieħor bi żball ħa l-medicina tiegħek, ikkuntattja lit-tabib jew lill-ispjazzar għal parir minnufih. Jista' jkun hemm bżonn trattament mediku.

Jekk tinsa tiehu Zykadia

X'għandek tagħmel jekk tinsa tiehu doża jiddependi fuq kemm ikun għad fadal ħin għad-doża li jkun imissek tiehu.

- Jekk id-doża li jkun imissek tiehu tkun fi żmien 12-il siegħa oħra jew aktar, ghandek tiehu l-kapsuli maqbuża malli tiftakar. Imbagħad hu l-kapsuli li jmiss fil-ħin tas-soltu.
- Jekk id-doża li jkun imissek tiehu tkun fi żmien inqas minn 12-il siegħa, aqbez il-kapsuli maqbuża. Imbagħad hu l-kapsuli li jmiss fil-ħin tas-soltu.

M'għandekx tiehu doża doppja biex tpatti għal xi doża li tkun insejt tiehu.

Jekk tieqaf tiehu Zykadia

Tiqafx tiehu din il-medicina qabel ma tkellem lit-tabib tiegħek.

Jekk ghandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsilit-tabib tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

IEQAF hu Zykadia u fittex l-ghajnuna minnufih jekk ikollok kwalunkwe effett milli ġejjin, li jistgħu jkunu sinjali ta' reazzjoni allergika:

- Diffikultà biex tiehu n-nifs jew tibra'
- Wiċċek, xofftejk, ilsienek jew grizmejk jintefhu
- Hakk gravi fil-ġilda, b'raxx aħmar jew tumbati mqabbża

Uhud mill-effetti sekondarji jafu jkunu gravi

Jekk tesperjenza xi wiehed mill-effetti sekondarji li ġejjin, kellew lit-tabib jew l-ispizjar tiegħek minnufih:

- Uġiġh f' sidrek jew skumdità, tibdiliet fit-tahbit tal-qalb (mghaġġel jew bil-mod), thoss rasek hafifa, jaghtik mejt, sturdament, xofftejk jikkhalu, qtugħ ta' nifs, nefha f' riglejk jew fil-ġilda (sinjali jew sintomi potenzjali ta' problemi bil-qalb).
- Sogħla ġdida jew li tiggrava bil-bili jew mingħajr, deni, uġiġh f' sidrek, problemi biex tieħu n-nifs jew qtugħ ta' nifs (sinjali potenzjali ta' problemi bil-pulmun).
- Gheja, ħakk fil-ġilda, il-ġilda tiegħek tisfar jew għajnejk jibjadu, dardir (thossok ma tiflaħx) jew rimetter, tnaqqis fl-aptit, uġiġh in-naha tal-lemin tal-addome tiegħek (żaqkek), awrina skura jew kannella, johorġlok id-demm jew titbengel aktar malajr mis-soltu (sinjali jew sintomi potenzjali ta' problemi bil-fwied)
- Dijarrea gravi, dardir jew rimettar
- Ghatx esaġerat, zieda fil-frekwenza tal-awrina (sintomi ta' livell għoli ta' zokkor fid-demm)
- Uġiġh sever fin-naha ta' fuq tal-istonku (sinjal ta' infjammazzjoni tal-frixa, magħrufa wkoll bħala pankreatite)

Effetti sekondarji possibbli oħrajn

Effetti sekondarji oħrajn jinsabu mnizzla hawn taħt. Jekk dawn l-effetti sekondarji jsiru serji, jekk jogħġbok kellew lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

Komuni hafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna waħda minn kull 10)

- Gheja (gheja u astenja)
- Riżultati anormali tat-testijiet tad-demm biex jiċċekkjaw il-funzjoni tal-fwied (livelli għolja ta' enzimi msejha alanina aminotransferasi u/jew aspartate aminotransferasi u/jew gamma glutamiltransferasi u/jew alkaline phosphatase fid-demm, livelli għolja ta' bilirubin)
- Uġiġh fl-addome
- Tnaqqis fl-aptit
- Tnaqqis fil-piż
- Konstipazzjoni
- Raxx
- Riżultati anormali tat-testijiet tad-demm li jiċċekkjaw il-funzjoni tal-kliwi (livell għoli ta' kreatinina)
- Ħruq ta' stonku (sinjal potenzjali ta' disturb fil-passaġġ diġestiv)
- Tnaqqis fl-ammont ta' ċelluli ħomor tad-demm, magħruf bħala anemija

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10)

- Problemi fil-vista
- Livell baxx ta' fosfat fid-demm (dan jista' jinstab waqt testijiet tad-demm)
- Livell għoli ta' enzimi fid-demm imsejha lipasi u/jew amylase (dan jista' jinstab waqt testijiet tad-demm)
- Tnaqqis qawwi fl-ammont ta' awrina li tgħaddi (sinjal potenzjali ta' problemi bil-kliwi)

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellew lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mnizzla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif tahzen Zykadia

- Żomm din il-mediċina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.
- Tużax din il-mediċina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna u l-folja wara "EXP/JIS". Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.
- Din il-mediċina m'għandhiex bżonn hażna speċjali.
- Tużax din il-mediċina jekk tinnota xi ħsara fil-pakkett jew jekk hemm sinjali ta' xi tbaġħbis.

Tarmix mediċini mal-ilma tad-dranaġġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi mediċini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Zykadia

- Is-sustanza attiva ta' Zykadia hi ceritinib. Kull kapsula iebsa fiha 150 mg ceritinib.
- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma:
 - Kontenuti tal-kapsula: silica, colloidal anhydrous; hydroxypropylcellulose, low-substituted sodium starch glycolate (type A) (ara "Zykadia fih sodium" f'sezzjoni 2); magnesium stearate; cellulose, microcrystalline.
 - Qafas tal-kapsula: gelatin, indigotine (E132) u titanium dioxide (E171).
 - Linka stampata: Shellac (bleached, de-waxed) glaze 45%, iron oxide black (E172), propylene glycol u ammonium hydroxide 28%.

Kif jidher Zykadia u l-kontenut tal-pakkett

Il-kapsuli iebsa Zykadia għandhom qafas opak abjad u b'tapp opak blu, b'tul ta' madwar 23.3 mm, b'"LDK 150MG" stampata fuq it-tapp u b'"NVR" fuq il-qafas. Fihom trab abjad għal kważi abjad.

Il-kapsuli jiġu f'folji u huma disponibbli f'pakketti li fihom 40, 90 jew 150 (3 pakketti ta' 50) kapsula. Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq fil-pajjiż tiegħek.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

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

Manifattur

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

Novartis Pharmaceuticals S.R.L.
Str. Livezeni nr. 7A
540472 Targu Mures
Ir-Rumanija

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nuremberg
Il-Ġermanja

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk joghgbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

België/Belgique/Belgien

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

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'**Sorsi ohra ta' informazzjoni**

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu>

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

Zykadia 150 mg pilloli miksija b'rita ceritinib

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terga' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-medicina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anki jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhum Zykadia u għalxiex jintuza
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Zykadia
3. Kif għandek tiehu Zykadia
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen Zykadia
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhum Zykadia u għalxiex jintuza

X'inhum Zykadia

Zykadia huwa medicina kontra l-kanċer li fiha s-sustanza attiva ceritinib. Din il-medicina tintuza biex titratta adulti bi stadji avvanzati ta' forma ta' kanċer tal-pulmun imsejjaħ kanċer taċ-ċelloli mhux żgħar tal-pulmun (NSCLC). Zykadia jingħata biss lil pazjenti li l-marda tagħhom tkun ikkawżata minn difett f'genu msejjaħ ALK (kinasi tal-linfoma anaplastika).

Kif jaħdem Zykadia

F'pazjenti b'difetti fl-ALK, tiġi prodotta proteina anormali li tistimola t-tkabbir taċ-ċelloli tal-kanċer. Zykadia jimblokka l-azzjoni ta' din il-proteina anormali u b'hekk inaqqas il-pass tat-tkabbir u tat-tixrid tal-NSCLC.

Jekk għandek xi mistoqsijiet dwar kif jaħdem Zykadia jew għala din il-medicina ngħatat lilek, staqsi lit-tabib tiegħek.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Zykadia

Tihux Zykadia

- jekk int allergiku għal ceritinib jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imnizzla fis-sezzjoni 6).

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek qabel tiehu Zykadia:

- jekk għandek problemi bil-fwied tiegħek.
- jekk għandek problemi bil-pulmun tiegħek jew problemi bin-nifs.
- jekk għandek problemi b'qalbek, inkluż tnaqqis fir-rata tal-qalb, jew jekk ir-riżultati ta' elettrokardjogramma (ECG) urew li għandek anormalità fl-attività elettrika ta' qalbek magħrufa bħala "titwil tal-intervall tal-QT".
- jekk għandek id-dijabete (livell għoli ta' zokkor fid-demm tiegħek).
- jekk għandek problemi bil-frixa tiegħek.
- jekk bħalissa qed tiehu l-isteroidi.

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek minnufih jekk ikollok kwalunkwe wieħed mis-sinjali jew sintomi li ġejjin matul it-trattament b'Zykadia:

- gheja, ħakk fil-ġilda, il-ġilda tiegħek jew l-abjad t'għajnejk jisfaru, dardir (thossok ma tiflahx) jew rimetter, tnaqqis fl-aptit, uġiġh in-naħa tal-lemin tal-addome tiegħek (żaqkek), awrina skura jew kannella, joħorglok id-demmi jew titbengel aktar malajr mis-soltu. Dawn jistgħu jkunu sinjali jew sintomi ta' problemi fil-fwied.
- soġġla ġdida jew li tiggrava bil-bili jew mingħajr, deni, uġiġh f'sidrek, problemi biex tiegħu n-nifs jew qtugħ ta' nifs. Dawn jistgħu jkunu sinjali ta' problemi fil-pulmun.
- uġiġh f'sidrek jew skumdità, tibdiliet fit-taħbit tal-qalb (mghaġġel jew bil-mod), thoss rasek ħafifa, jagħtik mejt, sturdament, xofftejk jikħalu, qtugħ ta' nifs, nefha f'riġlejk jew fil-ġilda. Dawn jistgħu jkunu sinjali jew sintomi ta' problemi fil-qalb.
- dijarrea gravi, dardir jew rimettar. Dawn huma sintomi ta' problemi fis-sistema digestiva.
- għatx esagerat jew tibda tgħaddi l-awrina b'mod aktar spiss. Dawn kollha jistgħu jkunu sintomi ta' livelli għolja ta' zokkor fid-demmi.

It-tabib tiegħek jaf ikollu bżonn jaġġusta t-trattament tiegħek jew iwaqqaf it-trattament b'Zykadia temporanjament jew b'mod permanenti.

Testijiet tad-demmi matul it-trattament b'Zykadia

It-tabib tiegħek għandu jagħmillek testijiet tad-demmi qabel ma tibda t-trattament, kull ġimagħtejn matul l-ewwel tliet xhur ta' trattament u kull xahar minn hemm 'il quddiem. L-għan ta' dawn it-testijiet hu li jiċċekkja l-funzjoni tal-fwied tiegħek. It-tabib tiegħek għandu jagħmillek ukoll testijiet tad-demmi sabiex jiċċekkja l-funzjoni tal-frixa tiegħek u l-livell taz-zokkor fid-demmi tiegħek qabel ma tibda t-trattament b'Zykadia u regolarment matul it-trattament.

Tfal u adolexxenti

L-użu ta' Zykadia fi tfal u adolexxenti sal-età ta' 18-il sena mhux irrakkomandat.

Mediċini oħra u Zykadia

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qied tiegħu, ħadt dan l-aħħar jew tista' tiegħu xi mediċina oħra, inkluż mediċini meħudin mingħajr riċetta bħalma huma vitamini jew supplimenti erbali, minhabba li jistgħu jinteraġixxu ma' Zykadia. Hu importanti b'mod partikulari li ssemmi kwalunkwe waħda mill-mediċini li ġejjin.

Mediċini li jistgħu jżidu r-riskju ta' effetti sekondarji b'Zykadia:

- mediċini użati biex jittrattaw l-AIDS/HIV (e.g. ritonavir, saquinavir).
- mediċini użati biex jittrattaw l-infezzjonijiet. Dawn jinkludu mediċini li jittrattaw infezzjonijiet fungali (antifungali bħal ketoconazole, itraconazole, voriconazole, posaconazole) u mediċini li jittrattaw ċerti tipi ta' infezzjoni batterika (antibjotiċi bħal telithromycin).

Dawn li ġejjin huma mediċini li jistgħu jnaqqsu l-effettività ta' Zykadia:

- St. John's Wort, mediċina erbali użata biex tittratta d-dipressjoni.
- mediċini użati biex iwaqqfu l-aċċessjonijiet (antiepilettiċi bħal phenytoin, carbamazepine, jew phenobarbital).
- mediċini użati biex jittrattaw it-tuberkulożi (eż. rifampicin, rifabutin).

Zykadia jista' jżid l-effetti sekondarji assoċjati mal-mediċini li ġejjin:

- mediċini użati biex jittrattaw taħbit irregolari tal-qalb jew problemi tal-qalb oħrajn (eż. amiodarone, disopyramide, procainamide, quinidine, sotalol, dofetilide, ibutilide u digoxin).
- mediċini użati biex jittrattaw problemi fl-istonku (eż. cisapride).
- mediċini użati biex jittrattaw problemi ta' saħħa mentali (eż. haloperidol, droperidol, pimozide).
- mediċini użati biex jittrattaw id-dipressjoni (eż. nefazodone).
- midazolam, mediċina użata biex tittratta aċċessjonijiet gravi jew bħala sedattiv qabel jew waqt operazzjoni jew proċeduri mediċi.
- warfarina u dabigatran, mediċini użati biex jipprevjenu l-eboli.
- diclofenac, mediċina użata biex tittratta uġiġh jew infjammazzjoni fil-ġogi.

- alfentanil u fentanyl, mediċini użati biex jittrattaw uġiġi gravi.
- ciclosporin sirolimus u tacrolimus, mediċini użati f' trapjanti ta' organi biex jipprevjenu riġett tal-organu ttrapjantant.
- dihydroergotamine u ergotamine, mediċini użati biex jittrattaw l-emigranja.
- domperidone, mediċina użata biex tittratta d-dardir u r-rimettar.
- moxifloxacin u clarithromycin, mediċini użati biex tittratta infezzjonijiet batteriċi.
- methadone, mediċina użata biex tittratta uġiġi u għat-trattament ta' dipendenza mill-opjojdi.
- chloroquine u halofantrine, mediċini użati biex jittrattaw il-malarja.
- topotecan, mediċina użata biex tittratta ċerti tipi ta' kanċer.
- colchicine, mediċina użata biex tittratta l-gotta.
- pravastatine u rosuvastatine, mediċini użati biex inaqqsu l-livelli tal-kolesterol.
- sulfasalazine, mediċina użata biex tittratta mard infjammatorju fil-musrana jew artrite reumatika.

Kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk m'intix ċert jekk il-mediċina tiegħek hijiex waħda mill-mediċini msemmija hawn fuq.

Dawn il-mediċini għandhom jintużaw b'attenzjoni jew hemm bżonn li jiġu evitati matul it-trattament b'Zykadia. Jekk qed tiehu waħda minn dawn, it-tabib tiegħek jista' jkollu bżonn li tingħatalek mediċina alternattiva.

Għandek ukoll tgħid lit-tabib tiegħek jekk diġà qed tiehu Zykadia u tingħata mediċina ġdida li qatt għadex ma kienet fl-istess hin ma' Zykadia.

Kontraċettivi mill-halq

Jekk qed tiehu Zykadia waqt li tuża kontraċettivi orali, il-kontraċettivi orali jistgħu jkunu inefettivi.

Zykadia ma' ikel u xorb

M'għandekx tiekol il-grapefruit jew tiehu meraq tal-grapefruit matul it-trattament. Dan jista' jwassal biex l-ammont ta' Zykadia fid-demm tiegħek jogħla u jilhaq livelli perikolużi.

Tqala u treddigh

Għandek tuża metodu ta' kontroll ta' tqala mill-aktar effettiv matul it-trattament b'Zykadia u għal 3 xhur wara li jitwaqqaf it-trattament. Kellem lit-tabib tiegħek dwar metodi ta' kontroll ta' tqala li jistgħu jkunu tajbin għalik.

Zykadia mhuwiex irrakkomandat li jintuża matul it-tqala sakemm il-potenzjal ta' benefiċċju ma jaqbiżx il-potenzjal ta' riskju għat-tarbija tiegħek. Jekk inti tqila, taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib tiegħek qabel tiehu din il-mediċina. It-tabib tiegħek għandu jiddiskuti miegħek x'jistgħu jkunu r-riskji jekk tiehu Zykadia waqt it-tqala.

Zykadia m'għandux jintuża waqt li qed tredda'. Inti u t-tabib tiegħek se tiddeċiedu flimkien jekk għandekx tredda' jew tiehu Zykadia. M'għandekx tagħmilhom it-tnejn li huma.

Sewqan u thaddim ta' magni

Għandek toqgħod ferm attent meta ssuq u thaddem magni meta qed tiehu Zykadia minhabba li tista' tesperjenza disturbi fil-vista jew għajnejha.

Zykadia fih sodium

Din il-mediċina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull kapsula, jiġifieri essenzjalment 'hielsa mis-sodium'.

3. Kif ghandek tiehu Zykadia

Dejjem ghandek tiehu din il-medicina skont il-parir eżatt tat-tabib. Iċċekkja mat-tabib tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Kemm ghandek tiehu

Id-doża rakkomandata hija ta' 450 mg (tliet pilloli) meħuda darba kuljum mal-ikel, għalkemm it-tabib tiegħek jista' jimmodifika din ir-rakkomandazzjoni jekk meħtieġ. It-tabib tiegħek dejjem ser jgħidlek eżattament kemm-il pillola għandek tiehu. Tbidilx id-doża mingħajr ma tkellem lit-tabib tiegħek.

- Hu Zykadia darba kuljum bejn wieħed u ieħor fl-istess ħin ta' kull gurnata mal-ikel (pereżempju ikla ħafifa jew ikla sħiħa). Jekk ma tistax tiekol ikel waqt li tkun qed tiehu Zykadia, kellem lit-tabib tiegħek.
- Ibla' l-pilloli shaħ mal-ilma. Tomgħodhomx u tfarrakhomx.
- Jekk tirremetti kull darba li tibra' l-pilloli ta' Zykadia, tiħux aktar pilloli sad-doża skedata li jmissek.

Kemm iddum tiehu Zykadia

- Għandek tibqa' tiehu Zykadia sakemm jgħidlek it-tabib tiegħek.
- Dan hu trattament li jiehu fit-tul, possibbilment jaf idum ix-xhur. It-tabib tiegħek se jiċċekkja l-kundizzjoni tiegħek biex jara li t-trattament qed iħalli l-effett mixtieq.

Jekk għandek xi mistoqsijiet dwar għal kemm żmien għandek tibqa' tiehu Zykadia, kellem lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek.

Jekk tiehu Zykadia aktar milli suppost

Jekk hadt wisq pilloli bi żball, jew jekk xi haddieħor bi żball ħa l-medicina tiegħek, ikkuntattja lit-tabib jew lill-isptar għal parir minnufih. Jista' jkun hemm bżonn trattament mediku.

Jekk tinsa tiehu Zykadia

X'għandek tagħmel jekk tinsa tiehu doża jiddependi fuq kemm ikun għad fadal ħin għad-doża li jkun imissek tiehu.

- Jekk id-doża li jkun imissek tiehu tkun fi żmien 12-il siegħa oħra jew aktar, għandek tiehu l-pillola maqbuża malli tiftakar. Imbagħad hu l-pilloli li jmiss fil-ħin tas-soltu.
- Jekk id-doża li jkun imissek tiehu tkun fi żmien inqas minn 12-il siegħa, aqbez il-pilloli maqbuża. Imbagħad hu l-pilloli li jmiss fil-ħin tas-soltu.

M'għandekx tiehu doża doppja biex tpatti għal xi doża li tkun insejt tiehu.

Jekk tieqaf tiehu Zykadia

Tiqafx tiehu din il-medicina qabel ma tkellem lit-tabib tiegħek.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

IEQAF hu Zykadia u fittex l-ghajnuna minnufih jekk ikollok kwalunkwe effett milli ġejjin, li jistgħu jkunu sinjali ta' reazzjoni allergika:

- Diffikultà biex tiehu n-nifs jew tibra'
- Wiċċek, xofftejk, ilsienek jew grizmejk jintefhu
- Hakk gravi fil-ġilda, b'raxx aħmar jew tumbati mqabbża

Uhud mill-effetti sekondarji jafu jkunu gravi

Jekk tesperjenza xi wiehed mill-effetti sekondarji li ġejjin, kellew lit-tabib jew l-ispizjar tiegħek minnufih:

- Uġiġh f' sidrek jew skumdità, tibdiliet fit-tahbit tal-qalb (mghaġġel jew bil-mod), thoss rasek hafifa, jaghtik mejt, sturdament, xofftejk jikkhalu, qtugħ ta' nifs, nefha f' riglejk jew fil-ġilda (sinjali jew sintomi potenzjali ta' problemi bil-qalb).
- Sogħla ġdida jew li tiggrava bil-bili jew mingħajr, deni, uġiġh f' sidrek, problemi biex tieħu n-nifs jew qtugħ ta' nifs (sinjali potenzjali ta' problemi bil-pulmun).
- Gheja, ħakk fil-ġilda, il-ġilda tiegħek tisfar jew għajnejk jibjadu, dardir (thossok ma tiflaħx) jew rimetter, tnaqqis fl-aptit, uġiġh in-naha tal-lemin tal-addome tiegħek (żaqkek), awrina skura jew kannella, johorġlok id-demm jew titbengel aktar malajr mis-soltu (sinjali jew sintomi potenzjali ta' problemi bil-fwied)
- Dijarrea gravi, dardir jew rimettar
- Ghatx esaġerat, zieda fil-frekwenza tal-awrina (sintomi ta' livell għoli ta' zokkor fid-demm)
- Uġiġh sever fin-naha ta' fuq tal-istonku (sinjal ta' infjammazzjoni tal-frixa, magħrufa wkoll bħala pankreatite)

Effetti sekondarji possibbli oħrajn

Effetti sekondarji oħrajn jinsabu mnizzla hawn taħt. Jekk dawn l-effetti sekondarji jsiru serji, jekk jogħġbok kellew lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

Komuni hafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna waħda minn kull 10)

- Gheja (gheja u astenja)
- Riżultati anormali tat-testijiet tad-demm biex jiċċekkjaw il-funzjoni tal-fwied (livelli għolja ta' enzimi msejha alanina aminotransferasi u/jew aspartate aminotransferasi u/jew gamma glutamiltransferasi u/jew alkaline phosphatase fid-demm, livelli għolja ta' bilirubin)
- Uġiġh fl-addome
- Tnaqqis fl-aptit
- Tnaqqis fil-piż
- Konstipazzjoni
- Raxx
- Riżultati anormali tat-testijiet tad-demm li jiċċekkjaw il-funzjoni tal-kliwi (livell għoli ta' kreatinina)
- Ħruq ta' stonku (sinjal potenzjali ta' disturb fil-passaġġ diġestiv)
- Tnaqqis fl-ammont ta' ċelluli ħomor tad-demm, magħruf bħala anemija

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10)

- Problemi fil-vista
- Livell baxx ta' fosfat fid-demm (dan jista' jinstab waqt testijiet tad-demm)
- Livell għoli ta' enzimi fid-demm imsejha lipasi u/jew amylase (dan jista' jinstab waqt testijiet tad-demm)
- Tnaqqis qawwi fl-ammont ta' awrina li tgħaddi (sinjal potenzjali ta' problemi bil-kliwi)

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellew lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mnizzla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif tahžen Zykadia

- Żomm din il-mediċina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.
- Tużax din il-mediċina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna u l-folja wara "EXP/JIS". Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.
- Din il-mediċina m'għandhiex bżonn hażna speċjali.
- Tużax din il-mediċina jekk tinnota xi ħsara fil-pakkett jew jekk hemm sinjali ta' xi tbaġħbis.

Tarmix mediċini mal-ilma tad-dranaġġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi mediċini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Zykadia

- Is-sustanza attiva ta' Zykadia hi ceritinib. Kull pillola miksija b'rita fiha 150 mg ceritinib.
- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma:
 - Qalba tal-pillola: cellulose, microcrystalline; hydroxypropylcellulose, low-substituted; povidone; croscarmellose sodium (ara "Zykadia fih sodium" f'sezzjoni 2); magnesium stearate; silica, colloidal anhydrous.
 - Rita: hypromellose; titanium dioxide (E171); macrogol; talc; indigo carmine aluminium lake (E132).

Kif jidher Zykadia u l-kontenut tal-pakkett

Il-pilloli miksija b'rita Zykadia (pilloli) huma ċelesti, tondi (b'dijametru ta' madwar: 9.1 mm), bikonvessi bix-xfar imċanfra, mingħajr qasma, bl-ittri "NVR" imbuzzati fuq naħa waħda u b'"ZY1" fuq in-naħa l-oħra.

Il-pilloli jigu f'folji u huma disponibbli f'pakketti li fihom 84 pillola (4 folji ta' 21 pillola).

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

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

Manifattur

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovškova ulica 57
1000 Ljubljana
Slovenja

Lek farmacevtska družba d.d., Poslovna enota PROIZVODNJA LENDAVA

Trimlini 2D
9220 Lendava
Slovenja

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nuremberg
Il-Ġermanja

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk joghgbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

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 52555

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'**Sorsi ohra ta' informazzjoni**

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu>