Este documento é a informação do medicamento aprovada para Zykadia, tendo sido destacadas as alterações desde o procedimento anterior que afetam a informação do medicamento (EMA/VR/0000247247 + EMA/VR/0000247426).

Para mais informações, consultar o sítio Web da Agência Europeia de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/zykadia>

**ANEXO I**

**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Zykadia 150 mg cápsulas

**2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Cada cápsula contém 150 mg de ceritinib.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

**3. FORMA FARMACÊUTICA**

Cápsula.

Cápsula com corpo branco opaco e cabeça azul opaca, tamanho 00 (comprimento aproximado: 23,3 mm), com gravação “LDK 150MG” na cabeça e “NVR” no corpo, contendo pó branco a quase branco.

**4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS**

**4.1 Indicações terapêuticas**

Zykadia em monoterapia é indicado para o tratamento de primeira linha de doentes adultos com cancro do pulmão de não pequenas células (CPNPC) avançado, positivo para a cinase do linfoma anaplásico (ALK).

Zykadia em monoterapia é indicado para o tratamento de doentes adultos com cancro do pulmão de não pequenas células (CPNPC) avançado, positivo para a cinase do linfoma anaplásico (ALK), previamente tratados com crizotinib.

**4.2 Posologia e modo de administração**

O tratamento com ceritinib deve ser iniciado e supervisionado por um médico com experiência na utilização de medicamentos antineoplásicos.

Teste para o ALK

É necessário um teste preciso e validado para o ALK na seleção de doentes com CPNPC ALK-positivo (ver secção 5.1).

Antes do início do tratamento com ceritinib é necessário confirmar a positividade-ALK do CPNPC. A avaliação de CPNPC ALK-positivo deve ser efetuada por laboratórios com competência demonstrada na tecnologia específica utilizada.

Posologia

A dose recomendada de ceritinib é 450 mg tomada por via oral uma vez por dia com alimentos, todos os dias à mesma hora.

A dose máxima recomendada tomada com alimentos é de 450 mg por via oral uma vez por dia. O tratamento deve manter-se enquanto se observar benefício clínico.

Se falhar uma dose, o doente deve tomá-la, a menos que a dose seguinte seja nas próximas 12 horas.

Se ocorrerem vómitos durante o tratamento, o doente não deve tomar uma dose adicional, mas deve continuar com a dose seguinte prevista.

Ceritinib deve ser descontinuado em doentes que não conseguem tolerar a dose diária de 150 mg tomada com alimentos.

*Ajuste posológico devido a reações adversas*

Pode ser necessária a interrupção temporária da dose e/ou redução da dose de ceritinib em função da segurança e tolerabilidade individuais. Se for necessária a redução de dose devida a uma reação adversa (RA) não listada na tabela 1, esta deve ser conseguida com reduções de 150 mg por dia. Deve ser considerada a identificação precoce e gestão de RA com as medidas habituais de cuidados de suporte.

Nos doentes tratados com 450 mg de ceritinib tomado com alimentos, 24,1% dos doentes tiveram um acontecimento adverso que necessitou de pelo menos uma redução de dose e 55,6% dos doentes tiveram um acontecimento adverso que necessitou de pelo menos uma interrupção de dose. O tempo mediano até à primeira redução de dose por qualquer razão foi de 9,7 semanas.

A Tabela 1 resume as recomendações para interrupção da dose, redução ou descontinuação de ceritinib na gestão de RA selecionadas

**Tabela 1 Ajuste posológico de ceritinib e recomendações para as RA**

|  |  |
| --- | --- |
| **Critérios** | **Dose de ceritinib** |
| Náuseas, vómitos ou diarreia graves ou intoleráveis, apesar de terapêutica antiemética ou antidiarreica adequada. | Suspender ceritinib até melhoria, depois reiniciar ceritinib com dose reduzida em 150 mg. |
| Aumento da alanina aminotransferase (ALT) ou aspartato aminotransferase (AST) >5 vezes o limite superior normal (LSN) concomitante com bilirrubina total ≤2 vezes LSN | Suspender ceritinib até à recuperação dos valores iniciais ALT/AST ou até ≤3 vezes LSN, depois reiniciar com a dose reduzida em 150 mg. |
| Aumento de ALT ou AST >3 vezes LSN com aumento concomitante da bilirrubina total >2 vezes LSN (na ausência de colestase ou hemólise) | Descontinuar permanentemente ceritinib. |
| Doença Pulmonar Intersticial (DPI)/Pneumonite de qualquer grau relacionadas com a terapêutica | Descontinuar permanentemente ceritinib. |
| QT corrigido para a frequência cardíaca (QTc) >500 msec em pelo menos 2 eletrocardiogramas (ECG) distintos | Suspender ceritinib até à recuperação dos valores iniciais ou até um QTc ≤480 msec, verificar e se necessário corrigir os eletrólitos depois reiniciar com a dose reduzida em 150 mg. |
| Alteração de QTc >500 msec ou >60 msec do valor inicial e *torsade de pointes* ou taquicardia ventricular polimórfica ou sinais/sintomas de arritmia grave | Descontinuar permanentemente ceritinib. |
| Bradicardiaa (sintomática, pode ser grave e clinicamente significativa, indicada intervenção médica) | Suspender ceritinib até à recuperação para bradicardia assintomática (grau ≤1) ou frequência cardíaca de 60 batimentos por minuto (bpm) ou superior.  Avaliar terapêuticas concomitantes com medicamentos que possam causar bradicardia, bem como medicamentos anti-hipertensores.  Se for identificada terapêutica concomitante responsável e for descontinuada, ou a sua dose ajustada, reiniciar ceritinib na dose anterior à recuperação para bradicardia assintomática ou para uma frequência cardíaca de 60 bpm ou superior.  Se não for identificada nenhuma terapêutica concomitante responsável, ou se esta não for descontinuada ou a dose alterada, reiniciar ceritinib com dose reduzida em 150 mg após recuperação para bradicardia assintomática ou para uma frequência cardíaca de 60 bpm ou superior. |
| Bradicardiaa (risco de vida, indicada intervenção urgente) | Descontinuar permanentemente ceritinib, se não for identificada qualquer terapêutica concomitante que contribua para este acontecimento.  Se for identificada terapêutica concomitante responsável e for descontinuada, ou a sua dose ajustada, reiniciar ceritinib com a dose reduzida em 150 mg após recuperação para bradicardia assintomática ou frequência cardíaca de 60 bpm ou superior, com monitorização frequenteb. |
| Hiperglicemia persistente superior a 250 mg/dl apesar de terapêutica anti-hiperglicémica adequada | Suspender ceritinib até a hiperglicemia estar controlada, depois reiniciar ceritinib com dose reduzida em 150 mg.  Se o controlo adequado da glucose não for atingido com a terapêutica adequada, descontinuar permanentemente ceritinib. |
| Aumento da lipase ou amilase grau ≥3 | Suspender ceritinib até a lipase ou amilase voltarem a grau ≤1, depois reiniciar com a dose reduzida em 150 mg. |
| a Frequência cardíaca inferior a 60 batimentos por minuto (bpm)  b Descontinuar permanentemente em caso de recorrência. | |

*Inibidores potentes da CYP3A*

O uso concomitante de inibidores potentes da CYP3A deve ser evitado (ver secção 4.5). Se o uso concomitante de um inibidor potente da CYP3A for inevitável, a dose de ceritinib deve ser reduzida, em aproximadamente um terço (dose não verificada clinicamente), arredondado para o múltiplo mais próximo da dose de 150 mg. Os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados para a segurança.

Se for necessário tratamento concomitante a longo prazo com um inibidor potente da CYP3A e o doente tolerar bem a dose reduzida, a dose pode ser novamente aumentada com monitorização cuidadosa para a segurança, para evitar uma potencial subdosagem.

Após interrupção de um inibidor potente da CYP3A, reiniciar com a dose utilizada antes de iniciar o inibidor potente da CYP3A.

*Substratos da CYP3A*

Quando ceritinib é co-administrado com outros medicamentos, deve ser consultado o Resumo das Características do Medicamento (RCM) do outro medicamento para as recomendações sobre co-administração com inibidores da CYP3A4.

A co-administração de ceritinib com substratos principalmente metabolizados pela CYP3A, ou com substratos da CYP3A conhecidos como tendo índice terapêutico estreito (p. ex: alfuzosina, amiodarona, cisaprida, ciclosporina, di-hidroergotamina, ergotamina, fentanilo, pimozida, quetiapina, quinidina, lovastatina, sinvastatina, sildenafil, midazolam, triazolam, tacrolímus, alfentanilo e sirolímus) deve ser evitada, e se possível devem ser utilizados medicamentos alternativos que sejam menos sensíveis à inibição da CYP3A4. Se inevitável, deve considerar-se a redução da dose dos medicamentos co-administrados que sejam substratos da CYP3A com índice terapêutico estreito.

*Populações especiais*

*Compromisso renal*

Não foi efetuado um estudo de farmacocinética dedicado em doentes com compromisso renal. Contudo, com base nos dados disponíveis, a eliminação de ceritinib através do rim é negligenciável. Assim, não é necessário ajuste de dose em doentes com compromisso renal ligeiro a moderado. Deve ter-se precaução em doentes com compromisso renal grave, dado que não existe experiência com ceritinib nesta população de doentes (ver secção 5.2).

*Compromisso hepático*

Com base nos dados disponíveis, ceritinib é eliminado principalmente por via hepática. Deve ter-se precaução especial no tratamento de doentes com compromisso hepático grave e a dose deve ser reduzida em aproximadamente um terço, arredondada ao múltiplo da dose de 150 mg mais próximo (ver secções 4.4 e 5.2). Não é necessário ajuste de dose em doentes como compromisso hepático ligeiro ou moderado.

*Idosos (≥65 anos)*

Os dados limitados sobre segurança e eficácia de ceritinib em doentes com 65 anos de idade e superior, não sugerem que seja necessário ajuste de dose em doentes idosos (ver secção 5.2). Não existem dados disponíveis em doentes com mais de 85 anos de idade.

*População pediátrica*

A segurança e eficácia de ceritinib em crianças e adolescentes até 18 anos de idade não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

Ceritinib é para uso oral. As cápsulas devem ser administradas por via oral uma vez por dia com alimentos, todos os dias à mesma hora. É importante que ceritinib seja tomado com alimentos de forma a atingir a exposição adequada. Os alimentos podem variar entre uma refeição ligeira a completa (ver secção 5.2.). As cápsulas devem ser engolidas inteiras com água e não devem mastigadas ou esmagadas.

Para os doentes que desenvolvam uma condição médica concomitante e não possam tomar ceritinib com alimentos ver secção 4.5.

**4.3 Contraindicações**

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

**4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

Hepatotoxicidade

Ocorreram casos de hepatotoxicidade em 1,1% dos doentes a receber ceritinib em estudos clínicos. Observaram-se aumentos da ALT para grau 3 ou 4 em 25% dos doentes. A maioria dos casos foi resolvida com interrupção da dose e/ou redução da dose. Poucos casos necessitaram de descontinuação do tratamento.

Os doentes devem ser monitorizados através de análises laboratoriais ao fígado (incluindo ALT, AST e bilirrubina total) antes de iniciar o tratamento, de 2 em 2 semanas durante os primeiros três meses de tratamento e depois uma vez por mês. Em doentes que desenvolvem aumento de transaminases, deve ser efetuada monitorização mais frequente das transaminases hepáticas e da bilirrubina total conforme clinicamente indicado (ver secções 4.2 e 4.8). Deve ter-se precaução especial no tratamento de doentes com compromisso hepático grave, e a dose deve ser ajustada (ver secção 4.2). A experiência limitada nestes doentes demonstrou um agravamento da condição subjacente (encefalopatia hepática) em 2 dos 10 doentes expostos a doses únicas de 750 mg de ceritinib tomadas em jejum (ver secções 4.2, 4.8 e 5.2). Outros fatores que não o tratamento em estudo podem ter tido impacto nos acontecimentos de encefalopatia hepática observados, no entanto, a relação entre o tratamento em estudo e os acontecimentos não pode ser completamente excluída. Não é necessário ajuste de dose em doentes como compromisso hepático ligeiro ou moderado (ver secção 4.2).

Doença pulmonar intersticial/Pneumonite

Observou-se DPI/pneumonite grave, fatal ou com risco de vida em doentes tratados com ceritinib em estudos clínicos. A maioria destes casos graves/potencialmente fatais melhorou ou resolveu-se com a interrupção do tratamento.

Os doentes devem ser monitorizados para sintomas pulmonares indicativos de DPI/pneumonite. Devem ser excluídas outras causas potenciais de DPI/pneumonite e ceritinib deve ser discontinuado permanentemente em doentes diagnosticados com DPI/pneumonite de qualquer grau relacionadas com o tratamento (ver secções 4.2 e 4.8).

Prolongamento do intervalo QT

Observou-se prolongamento do intervalo QTc em estudos clínicos com doentes tratados com ceritinib, (ver secções 4.8 e 5.2), o que pode levar a um risco aumentado de taquiarritmias ventriculares (ex: *torsade de pointes*) ou morte súbita.

A utilização de ceritinib em doentes com síndrome de prolongamento do intervalo QT congénito deve ser evitada. Os benefícios e os riscos potenciais de ceritinib devem ser considerados antes de iniciar a terapêutica em doentes que tenham bradicardia pré existente (frequência cardíaca inferior a 60 batimentos por minuto [bpm], em doentes com antecedentes ou predisposição para prolongamento do intervalo QTc, em doentes que estejam a tomar antiarrítmicos ou outros medicamentos que são conhecidos por prolongar o intervalo QT e em doentes com doença cardíaca relevante pré existente e/ou distúrbios eletrolíticos. Recomenda-se monitorização periódica com ECG e monitorização de eletrólitos (p. ex: potássio) nestes doentes. No caso de vómitos, diarreia, desidratação ou compromisso da função renal devem corrigir-se os eletrólitos conforme clinicamente indicado. Ceritinib deve ser descontinuado permanentemente em doentes que desenvolveram alteração face ao valor inicial do intervalo QTc >500 msec ou >60 msec e *torsade de pointes* ou taquicardia ventricular polimórfica ou sinais/sintomas de arritmia grave. Deve suspender-se ceritinib em doentes que desenvolvam intervalo QTc >500 msec em pelo menos dois ECG distintos até recuperação para os valores iniciais ou um QTc ≤480 msec, depois reiniciar com dose reduzida em 150 mg (ver secções 4.2, 4.8 e 5.2).

Bradicardia

Foram observados casos assintomáticos de bradicardia (frequência cardíaca inferior a 60 bpm) em 21 doentes dos 925 (2,3%) tratados com ceritinib em estudos clínicos.

A utilização de ceritinib em associação com outros agentes, conhecidos por provocarem bradicardia (ex: bloqueadores beta, bloqueadores dos canais do cálcio não‑dihidropiridina, clonidina e digoxina) deve ser evitada sempre que possível. A frequência cardíaca e a pressão arterial devem ser monitorizadas regularmente. Nos casos de bradicardia sintomática sem risco de vida, deve suspender-se ceritinib até recuperação para bradicardia assintomática ou até atingir uma frequência cardíaca de 60 bpm ou superior, a utilização concomitante de medicamentos deve ser avaliada e a dose de ceritinib ajustada se necessário. No caso de bradicardia com risco de vida, e se não for identificado nenhum medicamento concomitante responsável, ceritinib deve ser descontinuado permantemente; contudo, se estiver associado a um medicamento conhecido por provocar bradicardia ou hipotensão, ceritinib deve ser interrompido até à recuperação para bradicardia assintomática ou uma frequência cardíaca de 60 bpm ou superior. Se a medicação concomitante puder ser ajustada ou descontinuada, ceritinib deve ser reiniciado com uma dose reduzida em 150 mg até recuperação para bradicardia assintomática ou uma frequência cardíaca de 60 bpm ou superior, com monitorização frequente (ver secções 4.2 e 4.8).

Reações adversas gastrointestinais

Num estudo de otimização de dose, ocorreram diarreia, náuseas ou vómitos em 76,9% dos 108 doentes tratados com ceritinib na dose recomendada de 450 mg tomada com alimentos, sendo principalmente acontecimentos de grau 1 (52,8%) e grau 2 (22,2%). Dois doentes (1,9%) tiveram um evento de grau 3 cada (diarreia e vómitos, respetivamente). Nove doentes (8,3%) necessitaram de interromper o medicamento em estudo devido a diarreia, náuseas ou vómitos. Um doente (0,9%) necessitou de um ajuste de dose devido a vómitos. No mesmo estudo, a incidência e gravidade das reações adversas gastrointestinais foram maiores para doentes tratados com ceritinib na dose de 750 mg em jejum (diarreia 80,0%, náuseas 60,0%, vómitos 65,5%; 17,3% notificaram um acontecimento de grau 3) comparado com 450 mg tomado com alimentos (diarreia 59,3%, náuseas 42,6%, vómitos 38,0%; 1,9% notificaram um acontecimento de grau 3).

Neste estudo de otimização de dose, no grupo de 450 mg com alimentos e no grupo de 750 mg em jejum, nenhum doente necessitou de descontinuar ceritinib devido a diarreia, náuseas ou vómitos (ver secção 4.8).

Os doentes devem ser monitorizados e tratados de acordo com a terapêutica habitual, incluindo anti‑diarreicos, anti‑eméticos ou reposição do volume do líquido, conforme clinicamente indicado. A terapêutica pode ser interrompida e a dose reduzida se necessário (ver secções 4.2 e 4.8). Se o doente vomitar durante o tratamento não deve tomar uma dose adicional mas deve continuar com a dose programada seguinte.

Hiperglicemia

Em estudos clínicos, foram notificados casos de hiperglicemia (todos os graus) em menos de 10% dos doentes tratados com ceritinib; foi notificada hiperglicemia de grau 3‑4 em 5,4% dos doentes. O risco de hiperglicemia foi superior em doentes com diabetes *mellitus* e/ou utilização concomitante de esteroides.

Deve monitorizar-se a glucose plasmática em jejum dos doentes antes de iniciar o tratamento com ceritinib e depois periodicamente conforme clinicamente indicado. Devem ser introduzidos ou ajustados medicamentos anti‑hiperglicémicos conforme indicado (ver secções 4.2 e 4.8).

Aumentos da lipase e/ou amilase

Ocorreram aumentos da lipase e/ou amilase em doentes tratados com ceritinib em ensaios clínicos. Deve-se monitorizar os doentes para verificar se existe aumento da lipase e amilase antes do início do tratamento com ceritinib e periodicamente conforme clinicamente indicado (ver secções 4.2 e 4.8). Foram notificados casos de pancreatite em doentes tratados com ceritinib (ver secção 4.8).

Teor em Sódio

Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por cápsula ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

**4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

Agentes que podem aumentar a concentração plasmática de ceritinib

*Inibidores potentes da CYP3A*

Em indivíduos saudáveis, a co‑administração de uma dose única de 450 mg de ceritinib em jejum com cetoconazol (200 mg duas vezes por dia durante 14 dias), um inibidor potente da CYP3A/P‑gp, resultou num aumento de 2,9‑vezes e 1,2‑vezes da AUCinf e Cmax de ceritib, respetivamente, comparativamente com ceritinib administrado isoladamente. O estado de equilíbrio da AUC de ceritinib em doses reduzidas após coadministração com cetoconazol 200 mg duas vezes por dia durante 14 dias, estimou-se, através de simulação, ser semelhante ao estado de equilíbrio da AUC de ceritinib isoladamente. Deve ser evitada a utilização concomitante de inibidores potentes da CYP3A durante o tratamento com ceritinib. Se não for possível evitar a utilização concomitante de inibidores potentes da CYP3A (incluindo, mas não limitado a, ritonavir, saquinavir, telitromicina, cetoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol e nefazodona), a dose de ceritinib deve ser reduzida em aproximadamente um terço, arredondado para o múltiplo mais próximo da dose de 150 mg. Após interrupção de um inibidor potente da CYP3A, ceritinib deve ser reiniciado com a dose utilizada antes de iniciar o inibidor potente da CYP3A.

*Inibidores gp-P*

Com base nos dados *in vitro*, ceritinib é um substrato do transportador de efluxo glicoproteína P (gp‑P). Se ceritinib for administrado com medicamentos que inibem a gp‑P, é provável que aumente a concentração de ceritinib. Deve ter-se precaução com a utilização concomitante de inibidores da gp‑P e monitorizar cuidadosamente as RA.

Agentes que podem reduzir as concentrações plasmáticas de ceritinib

*Indutores potentes da CYP3A e da gp-P*

Em indivíduos saudáveis, a co‑administração de uma dose única de 750 mg de ceritinib em jejum com rifampicina (600 mg por dia durante 14 dias), um indutor potente da CYP3A/gp‑P, resultou em reduções de 70% e 44% na AUCinf e Cmax de ceritinib, respetivamente, comparativamente com ceritinib administrado isoladamente. A co‑administração de ceritinib com indutores potentes da CYP3A/gp‑P reduz as concentrações plasmáticas de ceritinib. A utilização concomitante de indutores potentes da CYP3A deve ser evitada; incluindo, mas não limitado a, carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, rifabutina, rifampicina e Erva de S. João (*Hypericum perforatum*). Deve ter-se precaução com a utilização concomitante de indutores da gp‑P.

*Agentes que afetam o pH gástrico*

Ceritinib revela solubilidade dependente do pH e torna-se pouco solúvel à medida que o pH aumenta *in vitro*. Agentes redutores do ácido (por exemplo inibidores da bomba de protões, antagonistas do recetor H2, antiácidos) podem alterar a solubilidade de ceritinib e reduzir a sua biodisponibilidade. A co-administração de uma dose única de 750 mg de ceritinib em jejum com um inibidor da bomba de protões (esomeprazol), 40 mg por dia durante 6 dias em indivíduos saudáveis, em jejum, reduziu a AUC de ceritinib em 76% e a Cmax em 79%. O estudo de interação medicamentosa foi desenhado para observar o impacto do inibidor da bomba de protões no pior cenário, mas na prática clínica o impacto do inibidor da bomba de protões na exposição ao ceritinib aparenta ser menos pronunciado. Não foi realizado um estudo específico para avaliar o efeito dos agentes redutores do ácido gástrico na biodisponibilidade do ceritinib no estado estacionário. Deve tomar-se precaução com a utilização concomitante de inibidores da bomba de protões, uma vez que a exposição de ceritinib pode ser reduzida. Não existem dados sobre a utilização concomitante com bloqueadores H2 ou antiácidos. Contudo, o risco de uma redução clinicamente relevante na biodisponibilidade de ceritinib é possivelmente inferior com a utilização concomitante de bloqueadores H2 se estes forem administrados 10 horas antes ou 2 horas após a dose de ceritinib e com antiácidos se forem administrados 2 horas antes ou 2 horas após a dose de ceritinib.

Agentes cuja concentração plasmática pode ser alterada por ceritinib

*Substratos da CYP3A e da CYP2C9*

Com base nos dados *in vitro*, ceritinib inibe de forma competitiva o metabolismo de midazolam, um substrato da CYP3A, e diclofenac, um substrato da CYP2C9. Observou-se também inibição da CYP3A dependente do tempo.

Ceritinib foi classificado *in vivo* como um inibidor potente da CYP3A4 e tem potencial para interagir com medicamentos que são metabolizados pela CYP3A, o que pode conduzir a concentrações séricas aumentadas do outro medicamento. A co-administração em doentes de uma dose única de midazolam (um substrato sensível da CYP3A), após 3 semanas de tratamento com ceritinib (750 mg por dia em jejum), aumentou a AUCinf (IC 90%) do midazolam em 5,4 vezes (4,6; 6,3), em comparação com o midazolam administrado isoladamente. A co‑administração de ceritinib com substratos principalmente metabolizados pela CYP3A, ou substratos da CYP3A conhecidos como tendo índices terapêuticos estreitos (p. ex: alfuzosina, amiodarona, cisaprida, ciclosporina, di-hidroergotamina, ergotamina, fentanilo, pimozida, quetiapina, quinidina, lovastatina, sinvastatina, sildenafil, midazolam, triazolam, tacrolímus, alfentanilo e sirolímus), deve ser evitada e se possível devem ser utilizados medicamentos alternativos que sejam menos sensíveis à inibição da CYP3A4. Se inevitável, deve considerar-se a redução da dose dos medicamentos co-administrados que sejam substratos da CYP3A com índice terapêutico estreito.

Ceritinib foi classificado *in vivo* como um inibidor fraco da CYP2C9. A co-administração em doentes de uma dose única de varfarina (um substrato da CYP2C9), após 3 semanas de tratamento com ceritinib (750 mg por dia em jejum), aumentou a AUCinf (IC 90%) da S-varfarina em 54% (36%; 75%), em comparação com a varfarina isoladamente. A co-administração de ceritinib com substratos principalmente metabolizados pela CYP2C9, ou substratos da CYP2C9 conhecidos como tendo indíces terapêuticos estreitos (p. ex: fenitoína e varfarina), deve ser evitada. Se inevitável, deve considerar-se a redução da dose dos medicamentos co-administrados que sejam substratos da CYP2C9 com índice terapêutico estreito. Pode considerar-se o aumento da frequência de monitorização da Razão Normalizada Internacional (INR *– International Normalized Ratio*) se a co-administração com varfarina for inevitável.

*Substratos da CYP2A6 e da CYP2E1*

Com base nos dados *in vitro*, ceritinib também inibe CYP2A6 e CYP2E1 em concentrações clinicamente relevantes. Assim, ceritinib pode ter o potencial de aumentar as concentrações plasmáticas de medicamentos administrados concomitantemente que são predominantemente metabolizados por estas. Deve ter-se precaução com a utilização concomitante de substratos da CYP2A6 e CYP2E1 e monitorizar cuidadosamente as RA.

Não pode ser completamente excluído o risco de indução de outras enzimas reguladas pelo PXR para além da CYP3A4. A eficácia da administração concomitante de contracetivos orais pode ser reduzida.

Agentes que são substratos de transportadores

Com base nos dados *in vitro*, ceritinib não inibe o transportador de efluxo apical MRP2, transportadores da captação hepática OATP1B1 ou OATP1B3, transportadores da captação renal orgânicos aniónicos OAT1 e OAT3, ou transportadores da captação de catiões orgânicos OCT1 ou OCT2 em concentrações clinicamente relevantes. Assim, é pouco provável que existam interações clínicas farmacológicas resultantes da inibição de substratos mediadas por ceritinib. Com base em dados *in vitro*, prevê-se que ceritinib iniba a gp-P intestinal e BCRP em concentrações clinicamente relevantes. Assim, ceritinib pode ter o potencial de aumentar as concentrações plasmáticas de medicamentos coadministrados, transportados por estas proteínas. Deve ter-se precaução com o uso concomitante de substratos da BCRP (por exemplo, rosuvastatina, topotecano, sulfassalazina) e substratos da gp-P (digoxina, dabigatrano, colchicina, pravastatina) e monitorizar cuidadosamente as reações adversas.

Interações farmacodinâmicas

Em estudos clínicos, observou-se prolongamento do intervalo QT com ceritinib. Assim, ceritinib deve ser utilizado com precaução em doentes que têm ou podem desenvolver prolongamento do intervalo QT, incluindo os doentes que tomam medicamentos antiarrítmicos tais como antiarrítmicos de classe I (p. ex. quinidina, procainamida, disopiramida) ou antiarrítmicos de classe III (p.ex. amiodarona, sotalol, dofetilida, ibutilida) ou outros medicamentos que possam provocar prolongamento do intervalo QT tais como domperidona, droperidol, cloroquina, halofantrina, claritromicina, haloperidol, metadona, cisaprida e moxifloxacina. Recomenda-se a monitorização do intervalo QT em caso de associações destes medicamentos (ver secções 4.2 e 4.4).

Interações com alimentos/bebidas

Ceritinib deve ser tomado com alimentos. A biodisponibilidade de ceritinib está aumentada na presença de alimentos (ver secção 5.2).

Para os doentes que desenvolvam uma condição médica concomitante e não possam tomar ceritinib com alimentos, ceritinib pode ser tomado com o estômago vazio, como regime de tratamento continuado alternativo, no qual não devem ser ingeridos alimentos pelo menos duas horas antes e uma hora após a dose. Os doentes não devem alternar entre doses tomadas em jejum e com alimentos. A dose deve ser adequadamente ajustada, isto é para os doentes tratados com 450 mg ou 300 mg com alimentos, a dose deve ser aumentada respetivamente para 750 mg ou 450 mg tomada com o estômgado vazio (ver secção 5.2). e para os doentes tratados com 150 mg com alimentos o tratamento deve ser descontinuado. Para ajuste posológico subsequente e recomendações para gestão de RA siga a tabela 1 (ver secção 4.2). A dose máxima permitida em condições de jejum é de 750 mg (ver secção 5.2).

Os doentes devem ser aconselhados a evitar ingerir toranja ou sumo de toranja dado que podem inibir CYP3A na parede intestinal e podem aumentar a biodisponibilidade de ceritinib.

**4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

Mulheres com potential para engravidar/Contraceção

As mulheres com potencial para engravidar devem ser aconselhadas a utilizar um método contracetivo altamente eficaz enquanto estão a tomar ceritinib e até 3 meses após a descontinuação do tratamento (ver secção 4.5).

Gravidez

A quantidade de dados sobre a utilização de ceritinib em mulheres grávidas, é limitada ou inexistente.

Os estudos em animais são insuficientes no que respeita à toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3).

Ceritinib não deve ser utilizado durante a gravidez a menos que o estado clínico da mulher exija tratamento com ceritinib.

Amamentação

Desconhece-se se ceritinib/metabolitos são excretados no leite humano. Não pode ser excluído risco para o recém-nascido/lactente.

Tem que ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou a descontinuação/abstenção da terapêutica com ceritinib tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para a mulher (ver secção 5.3).

Fertilidade

Desconhece-se o potencial de ceritinib como causa de infertilidade masculina ou feminina (ver secção 5.3).

**4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Zykadia tem influência reduzida sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Deve ter-se precaução a conduzir ou utilizar máquinas durante o tratamento dado que os doentes podem sentir fadiga ou distúrbios de visão.

**4.8 Efeitos indesejáveis**

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas medicamentosas (RAM) descritas abaixo refletem a exposição a 750 mg de ceritinib por dia em jejum de 925 doentes com CPNPC ALK-positivo avançado num conjunto de sete estudos clínicos incluindo dois estudos aleatorizados, controlados com ativo, de fase 3 (estudos A2301 e A2303).

A mediana da duração de exposição a ceritinib na dose de 750 mg em jejum foi 44,9 semanas (intervalo: 0,1 a 200,1 semanas).

As reações adversas com uma incidência de ≥10% em doentes tratados com 750 mg de ceritinib em jejum foram diarreia, náuseas, vómitos, fadiga, alterações nos exames laboratoriais ao fígado, dor abdominal, diminuição do apetite, diminuição do peso, obstipação, aumento da creatinina sérica, erupção cutânea, anemia e distúrbio esofágico.

As reações adversas de Grau 3‑4 com uma incidência de ≥5% em doentes tratados com 750 mg de ceritinib em jejum foram alterações nos exames laboratoriais do fígado, fadiga, vómitos, hiperglicemia, náuseas e diarreia.

No estudo de otimização de dose A2112 (ASCEND-8) em doentes com CPNPC ALK-positivo avançado, tanto nos doentes previamente tratados como nos doentes não previamente tratados, o perfil geral de segurança de ceritinib na dose recomendada de 450 mg com alimentos (N=108) foi consistente com ceritinib na dose de 750 mg em jejum (N=110), exceto para uma redução das reações adversas gastrointestinais, apesar de atingida uma exposição comparável no estado de equilíbrio (ver secção 5.1 e subsecção ‘Reações adversas gastrointestinais’ abaixo).

Tabela com lista de reações adversas

A Tabela 2 mostra a categoria de frequência das reações adversas notificadas com ceritinib em doentes tratados com a dose de 750 mg em jejum (N=925) em sete estudos clínicos. A frequência das RA gastrointestinais selecionadas (diarreia, náuseas e vómitos) é baseada nos doentes tratados com a dose de 450 mg uma vez por dia com alimentos (N=108).

As reações adversas encontram-se enumeradas de acordo com as classes de sistemas de órgãos segundo a base de dados MedDRA. Dentro de cada classe de sistema de órgãos, as reações adversas estão classificadas pela frequência, com as mais frequentes em primeiro lugar. Adicionalmente, inclui-se também a categoria de frequência correspondente utilizando a convenção (CIOMS III) para cada reação adversa: Muito frequentes (≥1/10); Frequentes (1/100, <1/10); Pouco frequentes (1/1.000, <1/100); Raros (1/10.000, <1/1.000); Muito raros (<1/10.000); e desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). Dentro de cada grupo de frequência, as RAM são apresentadas por ordem decrescente de gravidade.

**Tabela 2 RA em doentes tratados com ceritinib**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Classe de sistema de órgãos** | **Ceritinib**  **N=925**  **%** | **Categoria de frequência** |
| **Doenças do sangue e do sistema linfático** | | |
| Anemia | 15,2 | Muito frequentes |
| **Doenças do metabolismo e da nutrição** | | |
| Diminuição do apetite | 39,5 | Muito frequentes |
| Hiperglicemia | 9,4 | Frequentes |
| Hipofosfatemia | 5,3 | Frequentes |
| **Afeções oculares** | | |
| Distúrbio da visãoa | 7,0 | Frequentes |
| **Cardiopatias** | | |
| Pericarditeb | 5,8 | Frequentes |
| Bradicardiac | 2,3 | Frequentes |
| **Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino** | | |
| Pneumonited | 2,1 | Frequentes |
| **Doenças gastrointestinais** | | |
| Diarreiae | 59,3 | Muito frequentes |
| Náusease | 42,6 | Muito frequentes |
| Vómitose | 38,0 | Muito frequentes |
| Dor abdominalf | 46,1 | Muito frequentes |
| Obstipação | 24,0 | Muito frequentes |
| Distúrbios esofágicosg | 14,1 | Muito frequentes |
| Pancreatite | 0,5 | Pouco frequentes |
| **Afeções hepatobiliares** | | |
| Alteração dos testes de função hepáticah | 2,2 | Frequentes |
| Hepatotoxicidadei | 1,1 | Frequentes |
| **Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos** | | |
| Erupção cutâneaj | 19,6 | Muito frequentes |
| **Doenças renais e urinárias** | | |
| Insuficiência renalk | 1,8 | Frequentes |
| Compromisso renall | 1,0 | Frequentes |
| **Perturbações gerais e alterações no local de administração** | | |
| Fadigam | 48,4 | Muito frequentes |
| **Exames complementares de diagnóstico** | | |
| Alteração das provas de função hepátican | 60,5 | Muito frequentes |
| Diminuição de peso | 27,6 | Muito frequentes |
| Aumento da creatinina sérica | 22,1 | Muito frequentes |
| Prolongamento QT no eletrocardiograma | 9,7 | Frequentes |
| Aumento da lipase | 4,8 | Frequentes |
| Aumento da amilase | 7,0 | Frequentes |
| Inclui casos reportados dentro da designação agrupada:  a Distúrbio da visão (insuficiência visual, visão turva, fotopsia, manchas flutuantes, acuidade visual reduzida, acomodação anormal, presbiopia)  b Pericardite (derrame pericárdico, pericardite)  c Bradicardia (bradicardia, bradicardia sinusal)  d Pneumonite (doença pulmonar intersticial, pneumonite)  e A frequência destas RAM gastrointestinais selecionadas (diarreia, náuseas e vómitos) é baseada nos doentes tratados com a dose recomendada de ceritinib de 450 mg com alimentos (N=108) no estudo A2112 (ASCEND-8) (ver subsecção ‘Reações adversas gastrointestinais’ abaixo)  f Dor abdominal (dor abdominal, dor abdominal superior, desconforto abdominal, desconforto epigástrico)  g Distúrbio esofágico (dispepsia, doença do refluxo gastroesofágico, disfagia)  h Testes da função hepática (alteração da função hepática, hiperbilirrubinemia)  i Hepatotoxicidade (lesão hepática induzida por drogas, hepatite colestática, lesão hepatocelular, hepatotoxicidade)  j Erupção cutânea (erupção cutânea, dermatite acneiforme, erupção cutânea maculopapular)  k Insuficiência renal (lesão renal aguda, insuficiência renal)  l Compromisso renal (azotemia, compromisso renal)  m Fadiga (fadiga, astenia)  n Alterações nos exames laboratoriais do fígado (aumento da alanina aminotransferase, aumento da aspartato aminotransferase, aumento da gama‑glutamiltransferase, aumento da bilirrubina sanguínea, aumento das transaminases, aumento da enzima hepática, análises da função hepática alteradas, testes de função hepática aumentados, fosfatase alcalina sanguínea aumentada) | | |

Idosos (≥65 anos de idade)

Em sete estudos clínicos, 168 dos 925 doentes (18,2%) tratados com ceritinib tinham 65 anos de idade ou mais. O perfil de segurança em doentes com 65 anos ou mais foi semelhante ao dos doentes com menos de 65 anos de idade (ver secção 4.2). Não existem dados de segurança em doentes com mais de 85 anos de idade.

Hepatotoxicidade

Observaram-se aumentos simultâneos da ALT ou AST superiores a 3× LSN e da bilirrubina total superior a 2× LSN sem aumento da fosfatase alcalina em menos de 1% dos doentes em estudos clínicos com ceritinib. Observaram-se aumentos de ALT de grau 3 ou 4 em 25% dos doentes a receber ceritinib. Os acontecimentos de hepatotoxicidade foram geridos com interrupções ou reduções de dose em 40,6% dos doentes. 1% dos doentes necessitou de descontinuação permanente do tratamento em estudos clínicos com ceritinib (ver secções 4.2 e 4.4).

Devem ser realizadas análises laboratoriais ao fígado incluindo ALT, AST e bilirrubina total antes do início do tratamento, de 2 em 2 semanas durante os primeiros três meses de tratamento e mensalmente a partir daí, com análises mais frequentes em caso de aumentos de grau 2, 3 ou 4. Os doentes devem ser monitorizados para identificação de alterações nas análises ao fígado e geridos de acordo com as recomendações nas secções 4.2 e 4.4.

Reações adversas gastrointestinais

Náuseas, diarreia e vómitos estiveram entre os acontecimentos gastrointestinais mais frequentemente notificados. No estudo de otimização de dose A2112 (ASCEND-8) em doentes com CPNPC ALK-positivo avançado, tanto nos doentes previamente tratados como nos doentes não previamente tratados, na dose recomendada de ceritinib de 450 mg tomada com alimentos (N=108), os acontecimentos adversos diarreia, náuseas e vómitos foram principalmente de grau 1 (52,8%) e grau 2 (22,2%). Foram notificados acontecimentos de diarreia e vómitos de grau 3 em dois doentes diferentes (1,9%). Os acontecimentos gastrointestinais foram geridos com medicação concomitante incluindo medicamentos antieméticos/antidiarreicos. Nove doentes (8,3%) necessitaram de interromper o medicamento em estudo devido a diarreia, náuseas ou vómitos. Um doente (0,9%) necessitou de um ajuste de dose. No grupo de 450 mg com alimentos e no grupo de 750 mg em jejum, nenhum doente necessitou de descontinuar o medicamento em estudo devido a diarreia, náuseas ou vómitos. No mesmo estudo, a incidência e gravidade das reações adversas gastrointestinais foram menores para os doentes tratados com 450 mg de ceritinib tomado com alimentos (diarreia 59,3%, náuseas 42,6%, vómitos 38,0%; 1,9% notificaram um acontecimento de grau 3) em comparação com a dose de 750 mg em jejum (diarreia 80,0%, náuseas 60,0%, vómitos 65,5%; 17,3% notificaram um acontecimento de grau 3). Os doentes devem ser geridos de acordo com as recomendações das secções 4.2 e 4.4.

Prolongamento do intervalo QT

Observou-se prolongamento do QTc em doentes tratados com ceritinib. Nos sete estudos clínicos, 9,7% dos doentes tratados com ceritinib tiveram acontecimentos de prolongamento do QT (qualquer grau), incluindo acontecimentos de grau 3 ou 4 em 2,1% dos doentes. Estes acontecimentos necessitaram de interrupção ou redução de dose em 2,1% dos doentes e levaram à descontinuação em 0,2% dos doentes.

O tratamento com ceritinib não é recomendado em doentes com síndroma de QT longo congénita e nem em doentes a tomar medicamentos conhecidos por prolongarem o intervalo QTc (ver secções 4.4 e 4.5). Deve ter-se um cuidado especial quando se administra ceritinib a doentes com um risco aumentado de sofrer *torsade de pointes* durante o tratamento com um medicamento que prolongue o QTc.

Os doentes devem ser monitorizados para prolongamento QT e geridos de acordo com as recomendações nas secções 4.2 e 4.4.

Bradicardia

Nos sete estudos clínicos foram notificados acontecimentos (todos de grau 1)de bradicardia e/ou bradicardia sinusal (frequência cardíaca inferior a 60 bpm) em 2,3% dos doentes. Estes acontecimentos necessitaram interrupção ou redução de dose em 0,2% dos doentes. Nenhum destes acontecimentos levou à descontinuação do tratamento com ceritinib. A utilização concomitante de medicamentos associados a bradicardia deve ser cuidadosamente avaliada. Doentes que desenvolvam bradicardia sintomática devem ser geridos de acordo com as recomendações das secções 4.2 e 4.4.

Doença pulmonar intersticial/Pneumonite

Observou-se doença pulmonar intersticial (DPI)/pneumonite grave, com risco de vida ou fatal em doentes tratados com ceritinib. Nos sete estudos clínicos, foi notificada DPI/pneumonite de qualquer grau em 2,1% dos doentes tratados com ceritinib, e foram notificados acontecimentos de grau 3 ou 4 em 1,2% dos doentes. Estes acontecimentos necessitaram de interrupção ou redução de dose em 1,1% dos doentes e levaram à descontinuação em 0,9% dos doentes.Doentes com sintomas pulmonares indicativos de DPI/pneumonite devem ser monitorizados. Devem ser excluídas outras causas potenciais de DPI/pneumonite (ver secções 4.2 e 4.4).

Hiperglicemia

Foi notificada hiperglicemia (todos os graus) em 9,4% dos doentes tratados com ceritinib nos sete estudos clínicos; foram notificados acontecimentos de grau 3 ou 4 em 5,4% dos doentes. Estes acontecimentos necessitaram de interrupção ou redução de dose em 1,4% dos doentes e levaram à descontinuação em 0,1% dos doentes. O risco de hiperglicemia foi superior em doentes com diabetes *mellitus* e/ou uso concomitante de esteroides. É necessária monitorização da glucose sérica em jejum antes do início do tratamento com ceritinib e periodicamente a partir daí conforme clinicamente indicado. Deve ser iniciada ou otimizada a administração de medicamentos anti-hiperglicémicos conforme indicado (ver secções 4.2 e 4.4).

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](https://www.ema.europa.eu/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx).

**4.9 Sobredosagem**

Não existe experiência notificada de sobredosagem no ser humano. Devem ser adotadas medidas de suporte gerais em todos os casos de sobredosagem.

**5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

**5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

Grupo farmacoterapêutico: agentes antineoplásticos, inibidores da cinase do linfoma anaplásico (ALK), código ATC:L01ED02.

Mecanismo de ação

Ceritinib é um inibidor oral, altamente potente e seletivo do ALK. Ceritinib inibe a autofosforilação do ALK, a fosforilação mediada pelo ALK das proteínas de sinalização a jusante e a proliferação das células cancerígenas dependentes de ALK *in vitro* e *in vivo*.

A translocação ALK determina a expressão da proteína de fusão resultante e consequente sinalização aberrante de ALK no CPNPC. Na maioria dos casos de CPNPC, EML4 é o parceiro de translocação para ALK; gerando uma proteína de fusão EML4‑ALK contendo o domínio com atividade proteína cinase ALK fundida com a porção terminal-N de EML4. Ceritinib demonstrou ser eficaz contra a atividade EML4‑ALK numa linha celular de CPNPC (H2228), resultando na inibição da proliferação de células *in vitro* e regressão dos tumores em xenoenxertos derivados de H2228 em ratos e ratinhos.

Eficácia e segurança clínicas

*Estudo A2301 (ASCEND-4) de fase 3, aleatorizado em CPNPC avançado, ALK positivo sem tratamento prévio*

A eficácia e segurança de ceritinib em doentes com CPNPC avançado, ALK positivo que não receberam tratamento anticancerígeno sistémico prévio (incluindo inibidor ALK) com exceção de terapêutica neoadjuvante ou adjuvante, foram demonstradas num estudo, global, multicêntrico, aleatorizado, aberto de fase 3, Estudo A2301.

Um total de 376 doentes foram aleatorizados num rácio de 1:1 (agrupados pelo estado de desempenho WHO, quimioterapia prévia adjuvante/neoadjuvante e presença/ausência de metástases cerebrais no rastreio) para receber ceritinib (750 mg por dia, em jejum) ou quimioterapia (com base na escolha do investigador - pemetrexedo [500 mg/m2] mais cisplatina [75 mg/m2] ou carboplatina [AUC 5-6], administrados a cada 21 dias). Os doentes que completaram 4 ciclos de quimioterapia (indução) sem progressão da doença receberam posteriormente pemetrexedo (500 mg/m2) como terapêutica de manutenção em monoterapia a cada 21 dias. Cento e oitenta e nove (189) doentes foram aleatorizados para ceritinib e cento e oitenta e sete (187) foram aleatorizados para quimioterapia.

A mediana de idade foi 54 anos (intervalo: 22 a 81 anos); 78,5% dos doentes tinham menos de 65 anos. Um total de 57,4% dos doentes eram mulheres. 53,7% da população do estudo era Caucasiana, 42,0% Asiática, 1,6%, Negra e 2,6% de outras raças. A maioria dos doentes tinha adenocarcinoma (96,5%) e, ou nunca tinha fumado ou eram ex-fumadores (92,0%). O estado de desempenho *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) era 0/1/2 em 37,0%/56,4%/6,4% dos doentes e 32,2% tinha metástases cerebrais no início. 59,5% dos doentes com metástases cerebrais no início não tinha recebido radioterapia prévia ao cérebro. Doentes com metástases sintomáticas no SNC (sistema nervoso central) que eram neurologicamente instáveis ou tinham necessitado de doses mais elevadas de esteroides nas 2 semanas anteriores à avaliação dos sintomas do SNC, foram excluídos do estudo.

Os doentes foram autorizados a continuar o tratamento do estudo atribuído após progressão em caso de benefício clínico continuado de acordo com a opinião do investigador. Os doentes aleatorizados para o grupo de quimioterapia poderiam mudar para receber ceritinib após progressão da doença definida segundo RECIST confirmada pelo comité de revisão independente (BIRC). Cento e cinco (105) doentes dos 145 doentes (72,4%) que descontinuaram o tratamento no grupo de quimioterapia receberam posteriomente um inibidor ALK como terapêutica antineoplásica de primeira linha. Destes doentes, 81 receberam ceritinib.

A duração mediana de acompanhamento foi 19,7 meses (desde a aleatorização até à data limite dos dados) na análise primária.

O estudo atingiu o seu objetivo primário demonstrando uma melhoria estatisticamente significativa na sobrevivência livre de progressão (SLP) pelo BIRC (ver Tabela 3 e Figura 1). A melhoria na SLP de ceritinib foi consistente pela avaliação do investigador nos vários subgrupos incluindo idade, género, raça, classificação quanto ao fumo, estado de desempenho ECOG e carga da doença.

No momento da análise primária, os dados de sobrevivência global (SG) foram imaturos com 107 óbitos representando aproximadamente 42,3% dos acontecimentos necessários para a análise final de SG.

Os dados de eficácia do Estudo A2301 encontram-se resumidos na Tabela 3, e as curvas de Kaplan-Meier para a SLP e SG encontram-se na Figura 1 e 2, respetivamente.

**Tabela 3 ASCEND-4 (Estudo A2301) – Resultados de eficácia em doentes com CPNPC avançado, ALK positivo sem tratamento prévio (análise primária)**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | Ceritinib  (N=189) | Quimioterapia  (N=187) |
| Sobrevivência livre de progressão (com base no BIRC) |  |  |
| Número de acontecimentos, n (%) | 89 (47,1) | 113 (60,4) |
| Mediana, mesesd (IC 95%) | 16,6 (12,6; 27,2) | 8,1 (5,8; 11,1) |
| HR (IC 95%)a | 0,55 (0,42; 0,73) | |
| Valor-pb | <0,001 | |
| Sobrevivência glogalc |  |  |
| Número de acontecimentos, n (%) | 48 (25,4) | 59 (31,6) |
| Mediana, mesesd (IC 95%) | NE (29,3; NE) | 26,2 (22,8; NE) |
| Taxa de SG aos 24 mesesd, % (IC 95%) | 70,6 (62,2; 77,5) | 58,2 (47,6; 67,5) |
| HR (IC 95%)a | 0,73 (0,50;1,08) | |
| Valor-pb | 0,056 | |
| Resposta tumoral (com base no BIRC) |  |  |
| Taxa de resposta global (IC 95%) | 72,5% (65,5; 78,7) | 26,7% (20,5; 33,7) |
| Duração da resposta (com base no BIRC) |  |  |
| Número de respondedores | 137 | 50 |
| Mediana, mesesd (IC 95%) | 23,9 (16,6; NE) | 11,1 (7,8; 16,4) |
| Taxa livre de acontecimentos aos 18 mesesd, % (IC 95%) | 59,0 (49,3; 67,4) | 30,4 (14,1; 48,6) |
| HR=*hazard ratio*; IC=intervalo de confiança; BIRC=*Blinded Independent Review Committee*; NE=não estimável  a Com base na análise de riscos proporcionais de Cox estratificado.  b Com base no teste *log-rank* estratificado.  c A análise de SG não foi ajustada com os efeitos do potencial de confundimento do cruzamento.  d Estimado utilizando o método Kaplan-Meier. | | |

**Figura 1 ASCEND-4 (Estudo A2301) – Curvas Kaplan-Meier de sobrevivência livre de progressão avaliada pelo BIRC (análise primária)**

Probabilidade (%) de ausência de acontecimento



20

100

80

60

40

0

*Hazard Ratio* = 0,55

IC 95% (0,42; 0,73)

Medianas Kaplan-Meier (IC 95%) (Meses)

ceritinib 750 mg: 16,6 (12,6; 27,2)

Quimioterapia: 8,1 (5,8; 11,1)

Valor p Logrank = <0,001

Tempos censurados

ceritinib 750 mg (n/N = 89/189)

Quimioterapia (n/N = 113/187)

10

6

4

2

0

22

20

18

16

14

12

32

30

28

26

24

8

34

Tempo (Meses)

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | No. de doentes ainda em risco | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Tempo (Meses) | 0 | 2 | 4 | 6 | 8 | 10 | 12 | 14 | 16 | 18 | 20 | 22 | 24 | 26 | 28 | 30 | 32 | 34 |
| ceritinib 750 mg | 189 | 155 | 139 | 125 | 116 | 105 | 98 | 76 | 59 | 43 | 32 | 23 | 16 | 11 | 1 | 1 | 1 | 0 |
| Quimioterapia | 187 | 136 | 114 | 82 | 71 | 60 | 53 | 35 | 24 | 16 | 11 | 5 | 3 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 |

Na análise final da SG, 113 (59,8%) doentes tinham morrido no grupo de certinib e 122 (65,2%) no grupo de quimioterapia. A mediana da SG foi de 62,9 meses (IC 95%: 44,2; 77,6) e 40,7 meses (IC 95%: 28,5; 54,5) para o grupo de ceritinib e o grupo de quimioterapia, respetivamente. Houve uma redução estatisticamente significativa de 24% no risco de morte no grupo de ceritinib em comparação com o grupo de quimioterapia (HR 0,76; 95% IC: 0,59; 0,99; p=0,020). Houve uma elevada taxa de cruzamento, com 61,5% dos doentes no grupo de quimioterapia a mudarem para receber ceritinib. Além disso, os doentes em ambos os grupos receberam terapias antineoplásicas de próxima linha, incluindo outros inibidores da ALK, que influenciaram o resultado da SG.

**Figura 2 ASCEND-4 (Estudo A2301)- Diagrama Kaplan-Meier de sobrevivência global por grupo de tratamento (análise final da SG)**



Probabilidade (%) de ausência de acontecimento

*Hazard Ratio* = 0,76

IC 95% (0,59; 0,99)

Medianas Kaplan-Meier (IC 95%) (Meses)

ceritinib 750 mg: 62,9 (44,2; 77,6)

Quimioterapia: 40,7 (28,5; 54,5)

Valor p Logrank = 0,020

Tempo (Meses)

No. de doentes ainda em risco

Tempo (meses)

ceritinib 750 mg

Quimioterapia

Tempos censurados

ceritinib 750 mg (n/N = 113/189)

Quimioterapia (n/N = 122/187)

No Estudo A2301, 44 doentes com metástases cerebrais mensuráveis no início do estudo e pelo menos numa avaliação radiológica ao cérebro após o início (22 doentes no grupo de ceritinib e 22 doentes no grupo de quimioterapia) foram avaliados para resposta intracraniana por neuro radiologista do BIRC pelo RECIST 1.1 modificado (i.e. até 5 lesões no cérebro). A taxa de resposta global intracraniana (TRGI) foi maior com ceritinib (72,7%; IC 95%: 49,8; 89,3) comparativamente com o grupo de quimioterapia (27,3%, IC 95%: 10,7; 50,2).

A SLP mediana pelo BIRC usando RECIST 1.1 foi mais longa no grupo de ceritinib comparativamente com o grupo de quimioterapia em ambos os subgrupos de doentes com metástases cerebrais e sem metástases cerebrais. A SLP em doentes com metástases cerebrais foi 10,7 meses (IC 95%: 8,1; 16,4) *versus* 6,7 meses (IC 95%: 4,1; 10,6) nos grupos de ceritinib e quimioterapia respetivamente, com HR 0,70 (IC 95%: 0,44; 1,12). A SLP mediana em doentes sem metástases cerebrais foi 26,3 meses (IC 95%: 15,4; 27,7) *versus* 8,3 meses (IC 95%: 6,0; 13,7) nos grupos de ceritinib e quimioterapia, respetivamente com HR 0,48 (IC 95%: 0,33; 0,69).

*Estudo A2303 (ASCEND-5) de fase 3, aleatorizado em CPNPC avançado, ALK positivo com tratamento prévio*

A eficácia e segurança de ceritinib no tratamento de doentes CPNPC avançado, ALK positivo que receberam tratamento prévio com crizotinib, foi demonstrado num estudo, global, multicêntrico, aleatorizado, aberto de fase 3, Estudo A2303.

Um total de 231 doentes com CPNPC avançado ALK positivo que receberam tratamento prévio com crizotinib e quimioterapia (um ou dois regimes incluindo um duplo à base de platina) foram incluídos na análise. Cento e quinze (115) doentes foram aleatorizados para ceritinib e cento e dezasseis (116) foram aleatorizados para quimioterapia (para pemetrexedo ou docetaxel). Setenta e três (73) doentes receberam docetaxel e 40 receberam pemetrexedo. No grupo de ceritinib, foram tratados 115 doentes com 750 mg uma vez por dia em jejum. A mediana de idade foi de 54,0 anos (intervalo: 28 a 84 anos); 77,1% dos doentes tinham menos de 65 anos. Um total de 55,8% dos doentes eram mulheres. 64,5% da população do estudo era Caucasiana, 29,4%, Asiática, 0,4% Negra e 2,6% de outras raças. A maioria dos doentes tinha adenocarcinoma (97,0%) e ou nunca tinham fumado ou eram ex-fumadores (96,1%). O estado de desempenho ECOG era 0/1/2 em 46,3%/47,6%/6,1% dos doentes respetivamente e 58,0% tinha metástases cerebrais no início. Todos os doentes tinham sido tratados anteriormente com crizotinib. Todos, com exceção de um doente, receberam quimioterapia prévia (incluindo um duplo de platina) para doença avançada; 11,3% dos doentes no grupo de ceritinib e 12,1% dos doentes no grupo de quimioterapia foram tratados anteriormente com dois regimes de quimioterapia para doença avançada.

Os doentes foram autorizados a continuar o tratamento do estudo atribuído após progressão em caso de benefício clínico continuado de acordo com a opinião do investigador. Os doentes aleatorizados para o grupo de quimioterapia poderiam mudar para receber ceritinib após progressão da doença definida segundo RECIST confirmada pelo BIRC.

A duração mediana de acompanhamento foi 16,5 meses (desde a aleatorização até à data limite dos dados) na análise primária.

O estudo atingiu o seu objetivo primário demonstrando uma melhoria estatisticamente significativa e na SLP pelo BIRC com uma redução do risco estimada em 51% no grupo de ceritinib comparativamente com o grupo de quimioterapia (ver Tabela 4 e Figura 3). A melhoria na SLP para ceritinib foi consistente nos vários subgrupos incluindo idade, género, raça, classificação quanto ao fumo, estado de desempenho ECOG e presença de metástases cerebrais ou resposta prévia a crizotinib. A SLP foi ainda sustentada pela avaliação do investigador local e pela análise da taxa de resposta global (TRG) e taxa de controlo da doença (TCD).

Na análise primária os dados de SG foram imaturos com 48 (41,7%) acontecimentos no grupo de ceritinib e 50 (43,1%) acontecimentos no grupo de quimioterapia, correspondendo a aproximadamente 50% dos acontecimentos necessários para a análise da SG final. Além disso, 81 doentes (69,8%) no grupo de quimioterapia receberam seguidamente ceritinib como primeira terapêutica antineoplásica após a descontinuação do tratamento do estudo.

Os dados de eficácia do Estudo A2303 encontram-se resumidos na Tabela 4, e as curvas Kaplan-Meier para a SLP e SG encontram-se na Figura 3 e 4, respetivamente.

**Tabela 4 ASCEND-5 (Estudo A2303) –** **Resultados de eficácia em doentes com CPNPC avançado/mestastático, ALK positivo, previamente tratados (análise primária)**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | Ceritinib (N=115) | Quimioterapia (N=116) |
| Duração do seguimento  Mediana (meses) (min – max) | 16,5  (2,8 – 30,9) | |
| Sobrevivência livre de progressão (com base no BIRC) |  |  |
| Número de acontecimentos, n (%) | 83 (72.2%) | 89 (76,7%) |
| Mediana, meses (IC 95%) | 5,4 (4,1; 6,9) | 1,6 (1,4; 2,8) |
| HR (IC 95%)a | 0,49 (0,36; 0,67) | |
| Valor-pb | <0,001 | |
| Sobrevivência globalc |  |  |
| Número de acontecimentos, n (%) | 48 (41,7%) | 50 (43,1%) |
| Mediana, meses (IC 95%) | 18,1 (13,4; 23,9) | 20,1 (11,9; 25,1) |
| HR (IC 95%)a | 1,00 (0,67;1,49) | |
| Valor-pb | 0,496 | |
| Respostas tumorais (com base no BIRC) |  |  |
| Taxa de resposta objetiva (IC 95%) | 39,1% (30,2; 48,7) | 6,9% (3,0; 13,1) |
| Duração da resposta |  |  |
| Número de respondedores | 45 | 8 |
| Mediana, mesesd (IC 95%) | 6,9 (5,4; 8,9) | 8,3 (3,5; NE) |
| Probabilidade de ausência de acontecimentos estimada a 9 mesesd (IC 95%) | 31,5% (16,7%; 47,3%) | 45,7% (6,9%; 79,5%) |
| HR=*hazard ratio*; IC=intevalo de confiança; *BIRC=Blinded Independent Review Committee*; NE=não estimável  a Com base na análise de riscos proporcionais de Cox estratificado.  b Com base no teste *log-rank* estratificado.  c A análise de SG não foi ajustada com os efeitos com potencial de confundimento do cruzamento.  d Estimado utilizando o método Kaplan-Meier. | | |

**Figura 3 ASCEND-5 (Estudo A2303) –** D**iagrama Kaplan-Meier de sobrevivência livre de progressão avaliada pelo BIRC (análise primária)**

100

Probabilidade (%) de ausência de acontecimento

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | Tempos censurados  ceritinib 750 mg (n/N = 83/115)  Quimioterapia (n/N = 89/116)  *Hazard Ratio* = 0,49  IC 95% (0,36;0,67)  Medianas Kaplan-Meier (IC 95%) (Meses)  ceritinib 750 mg: 5,4 (4,1;6,9)  Quimioterapia: 1,6 (1,4;2,8)  Valor p Log rank = <0,001 | | | | | | | | | | | | | |
|  |
|  |
|  |
|  |
|  |
|  |
|  | |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |

80

60

40

20

0

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 0 | 2 | 4 | 6 | 8 | 10 | 12 | 14 | 16 | 18 | 20 | 22 | 24 |

Tempo (Meses)

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | No. de doentes ainda em risco | | | | | | | | | | | | |
| Tempo (Meses) | 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 |
| Quimioterapia | 116 | 45 | 26 | 12 | 9 | 6 | 2 | 2 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 |

Na análise final de SG, com uma duração mediana de seguimento de 110 meses, 102 (88,7%) de doentes tinham morrido no grupo de ceritinib e 88 (75,9%) no grupo de quimioterapia. A mediana da SG foi de 17,7 meses (IC 95%: 14,2; 23,7) e 20,1 meses (IC 95%: 11,9; 31,2) no grupo de ceritinib e no grupo de quimioterapia, respetivamente. Não houve diferença estatisticamente significativa na SG entre os dois grupos de tratamento (HR 1,29; 95% IC: 0,96; 1,72; p=0,955). Houve uma elevada taxa de cruzamento precoce, com 88 (76%) dos doentes no grupo de quimioterapia a mudarem para ceritinib. Além disso, os doentes em ambos os grupos receberam terapêuticas antineoplásicas de próxima linha, incluindo outros inibidores da ALK. Globalmente as terapêuticas cruzadas e de próxima linha foram um fator de confusão importante que pode ter diluído qualquer potencial diferença na SG entre os grupos de tratamento.

**Figura 4 ASCEND-5 (Estudo A2303) –** **Diagrama Kaplan-Meier de sobrevivência global por grupo de tratamento (análise final da SG)**



Tempo (meses)

No. de doentes ainda em risco

Probabilidade (%) de ausência de acontecimento

Tempos censurados

Ceritinib 750 mg (n/N = 102/115)

Quimioterapia (n/N = 88/116)

Hazard Ratio = 1,29

95% CI (0,96, 1,72)

Medianas Kaplan-Meier (IC 95%) (meses)

Ceritinib 750 mg: 17,7 (14,2; 23,7)

Quimioterapia: 20,1 (11,9; 31,2)

Valor p Log rank = 0,955

Tempo (meses)

Ceritinib 750 mg

Quimioterapia

No Estudo A2303, 133 doentes no início com metástases cerebrais (66 doentes no grupo de ceritinib e 67 doentes no grupo de quimioterapia) foram avaliados para resposta intracraniana pelo neuro radiologista BIRC pelo RECIST 1.1 modificado (i.e. até 5 lesões no cérebro). A TRGI em doentes inicialmente com doença mensurável no cérebro e pelo menos e uma avaliação após a visita inicial foi maior no grupo de ceritinib (35,3%, IC 95%: 14,2; 61,7) comparativamente com o grupo de quimioterapia (5,0%, IC 95%: 0,1; 24,9). A SLP mediana pelo BIRC usando RECIST 1.1 foi mais longa no grupo de ceritinib comparativamente com o grupo de quimioterapia em ambos os subgrupos de doentes com metástases cerebrais e sem metástases cerebrais. A SLP mediana em doentes com metástases cerebrais foi de 4,4 meses (IC 95%: 3,4; 6,2) *versus* 1,5 meses (IC 95%: 1,3; 1,8) nos grupos de ceritinib e quimioterapia, respetivamente com HR 0,54 (IC 95%: 0,36; 0,80). A SLP mediana em doentes sem metástases cerebrais foi de 8,3 meses (IC 95%: 4,1; 14,0) *versus* 2,8 meses (IC 95%: 1,4; 4,1) nos grupos de ceritinib e quimioterapia, respetivamente com HR 0,41 (IC 95%: 0,24; 0,69).

*Estudo de otimização de dose A2112 (ASCEND-8)*

A eficácia de ceritinib na dose de 450 mg tomada com alimentos foi avaliada num estudo multicêntrico, aberto, de otimização de dose A2112 (ASCEND-8). Um total de 147 doentes com CPNPC ALK-positivo localmente avançado ou metastático, não tratados previamente, foram aleatorizados para receber ceritinib na dose de 450 mg uma vez por dia com alimentos (N=73) ou ceritinib na dose de 750 mg uma vez por dia em jejum (N=74). A TRG segundo RECIST 1.1 conforme avaliada pelo BIRC foi um parâmetro secundário de avaliação de eficácia importante.

As características da população dos doentes com CPNPC ALK-positivo localmente avançado ou metastático, não tratados previamente, nos dois grupos, 450 mg com alimentos (N=73) e 750 mg em jejum (N=74), foram: idade média 54,3 e 51,3 anos, idade menor que 65 (78,1% e 83,8%), mulher (56,2% e 47,3%), Caucasianos (49,3% e 54,1%), Asiáticos (39,7% e 35,1%), não fumador ou ex-fumador (90,4% e 95,9%), estado de desempenho WHO de 0 ou 1 (91,7% e 91,9%), adenocarcinoma (98,6% e 93,2%) e metástases cerebrais (32,9% e 28,4%) respetivamente.

Os resultados de eficácia do estudo ASCEND-8 estão resumidos abaixo na Tabela 5.

**Tabela 5 ASCEND-8 (Estudo A2112) – Resultados de eficácia em doentes com CPNPC ALK-positivo localmente avançado ou metastático não tratado previamente pelo BIRC**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Parâmetro de eficácia | Ceritinib 450 mg com alimentos (N=73) | Ceritinib 750 mg em jejum (N=74) |
| Taxa de Resposta Global (TRG: RC+RP), n (%) (95% IC)a | 57 (78,1)  (66,9; 86,9) | 56 (75,7)  (64,3; 84,9) |
| IC: Intervalo de confiança  Resposta Completa (RC), Resposta Parcial (RP) confirmada por avaliações repetidas realizadas pelo menos 4 semanas após terem sido alcançados os critérios de resposta pela primeira vez  Taxa de Resposta Global determinada com base em avaliação pelo BIRC seguindo RECIST 1.1  aBinómio exato intervalo de confiança 95% | | |

*Estudos de grupo único X2101 e A 1101*

A utilização de ceritinib no tratamento de doentes com CPNPC ALK-positivo previamente tratados com um inibidor ALK foi investigada em dois estudos globais, multicêntricos, abertos, de grupo único de fase 1/2 (Estudo X2101 e Estudo A2201).

No estudo X2101 um total de 246 doentes com CPNPC ALK-positivo foram tratados com ceritinib na dose de 750 mg uma vez por dia em jejum: 163 que tinham recebido anteriormente tratamento com um inibidor ALK e 83 que receberam inibidor ALK pela primeira vez. Dos 163 doentes com CPNPC ALK-positivo que tinham recebido tratamento prévio com um inibidor ALK, a idade mediana foi de 52 anos (intervalo: 24‑80 anos); 86,5% tinham menos de 65 anos e 54% eram do sexo feminino. A maioria dos doentes eram Caucasianos (66,3%) ou Asiáticos (28,8%). 93,3% tinha adenocarcinoma e 96,9% ou nunca tinham sido fumadores ou eram ex-fumadores. Todos os doentes tinham sido tratados com pelo menos um regime previamente à sua inclusão no estudo e 84,0% com dois ou mais regimes.

O Estudo A2201 incluiu 140 doentes tratados anteriormente com 1‑3 linhas de quimioterapia citotóxica seguida de tratamento com crizotinib, e que tinham progredido sob crizotinib. A idade mediana foi de 51 anos (intervalo: 29‑80 anos); 87,1% dos doentes tinham menos de 65 anos e 50,0% eram do sexo feminino. A maioria dos doentes eram Caucasianos (60,0%) ou Asiáticos (37,9%). 92,1% dos doentes tinha adenocarcinoma.

Os principais dados de eficácia dos dois estudos encontram-se resumidos na Tabela 6. São apresentados os dados finais de sobrevivência global (SG) para o estudo A2201. Os dados de SG para o Estudo X2101 não estavam ainda finalizados aquando da análise.

**Tabela 6 CPNPC avançado ALK-positivo ‑ resumo da eficácia dos Estudos X2101 e A2201**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | Estudo X2101 ceritinib 750 mg | Estudo A2201 ceritinib 750 mg |
|  | N=163 | N=140 |
| Duração do seguimento  Mediana (meses) (min – max) | 10,2 (0,1 – 24,1) | 14,1 (0,1 – 35,5) |
| Taxa de resposta global |  |  |
| Investigador (95% IC) | 56,4% (48,5; 64,2) | 40,7% (32,5; 49,3) |
| BIRC (IC 95%) | 46,0% (38,2; 54,0) | 35,7% (27,8; 44,2) |
| Duração da resposta\* |  |  |
| Investigador (meses, IC 95%) | 8,3 (6,8; 9,7) | 10,6 (7,4; 14,7) |
| BIRC (meses, IC 95%) | 8,8 (6,0; 13,1) | 12,9 (9,3; 18,4) |
| Sobrevivência livre de progressão |  |  |
| Investigador (meses, IC 95%) | 6,9 (5,6; 8,7) | 5,8 (5,4; 7,6) |
| BIRC (meses, IC 95%) | 7,0 (5,7; 8,7) | 7,4 (5,6; 10,9) |
| Sobrevivência global (meses, IC 95%) | 16,7 (14,8; NE) | 15,6 (13,6; 24,2 |
| NE = não estimável  Estudo X2101: Respostas avaliadas utilizando RECIST 1.0  Estudo A2201: Respostas avaliadas utilizando RECIST 1.1  \* Inclui apenas doentes com RC, RP confirmadas | | |

Nos Estudos X2101 e A2201, observaram-se metástases cerebrais em 60,1% e 71,4% dos doentes, respetivamente. A TRG, DR, e SLP (da avaliação do *BIRC*) para doentes com metástases cerebrais no início estavam em linha com as notificadas para a população global destes estudos.

Histologia não‑adenocarcinoma

A informação disponível em doentes com CPNPC ALK-positivo com histologia não‑adenocarcinoma é limitada.

Idosos

Os dados de eficácia em doentes idosos são limitados. Não existem dados de eficácia em doentes com mais de 85 anos de idade.

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com ceritinib em todos os subgrupos da população pediátrica no carcinoma do pulmão (carcinoma de células pequenas e de células não-pequenas) (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

**5.2 Propriedades farmacocinéticas**

Absorção

Os picos dos níveis plasmáticos (Cmax) de ceritinib são atingidos aproximadamente 4 a 6 horas após uma única administração oral aos doentes. A absorção oral foi estimada em ≥25% com base nas percentagens de metabolitos nas fezes. A biodisponibilidade absoluta de ceritinib não foi determinada.

A exposição sistémica do ceritinib está aumentada quando administrado com alimentos. Em indivíduos saudáveis, os valores AUCinf de ceritinib foram aproximadamente 58% e 73% mais elevados (Cmax aproximadamente 43% e 41% mais elevados) quando uma dose única de 500 mg de ceritinib foi administrada com uma refeição com pouca gordura (contendo aproximadamente 330 kcalorias e 9 de gordura) e uma refeição com muita gordura (contendo aproximadamente 1000 kcalorias e 58 g de gordura), respetivamente, quando comparados com o estado de jejum.

No estudo de otimização de dose A2112 (ASCEND-8) em doentes que comparou ceritinib na dose de 450 mg ou 600 mg por dia com alimentos (aproximadamente 100 a 500 kcalorias e 1,5 a 15 gramas de gorduras) em relação à dose de 750 mg por dia em condições de jejum (dose e condição de administração com alimentos inicialmente autorizadas), não se verificou diferença com significado clínico no estado de equilíbrio da exposição sistémica do ceritinib para o grupo com a dose de 450 mg com alimentos (N=36) comparado com o grupo com a dose de 750 mg em jejum (N=31), apenas pequenos aumentos no estado de equilíbrio para a AUC (IC 90%) em 4% (‑13%, 24%) e para Cmax (IC 90%) em 3% (‑14%, 22%). Pelo contrário, no grupo com a dose de 600 mg com alimentos (N=30) AUC (IC 90%) e Cmax (IC 90%) no estado de equilíbrio aumentaram em 24% (3%, 49%) e 25% (4%, 49%), respetivamente, comparado com o grupo com a dose de 750 mg em jejum. A dose máxima de ceritinib recomendada é 450 mg tomada oralmente uma vez por dia com alimentos (ver secção 4.2).

Após administração única oral de ceritinib a doentes, a exposição plasmática a ceritinib, representada pela Cmax e AUClast, aumentou na proporção da dose ao longo do intervalo de dose entre 50 e 750 mg em condições de jejum. Contrariamente aos dados de administração única, a concentração anterior à dose (Cmin) após administração diária repetida parece ter aumentado numa proporção superior à proporcional à dose.

Distribuição

A ligação de ceritinib às proteínas plasmáticas humanas *in vitro* é de aproximadamente 97% independente da concentração, de 50 ng/ml a 10.000 ng/ml. O Ceritinib tem também uma distribuição ligeiramente preferencial para os glóbulos vermelhos, relativamente ao plasma, com uma proporção sangue/plasma média *in vitro* de 1,35. Estudos *in vitro* sugerem que ceritinib é um substrato da glicoproteína‑P (P‑gp), mas não da proteína resistente do cancro da mama (BCRP) ou da proteína 2 multiresistente (MRP2). A permeabilidade passiva aparentede ceritinib *in vitro* foi determinada como sendo baixa.

Em ratos, ceritinib atravessa a barreira hemato-encefálica intacta com uma proporção da exposição cérebro‑sangue (AUCinf) de cerca de 15%. Não existem dados relativos à proporção da exposição cérebro‑sangue no ser humano.

Biotransformação

Estudos *in vitro* demonstraram que CYP3A foi a principal enzima envolvida na eliminação metabólica de ceritinib.

Após administração única oral de doses de ceritinib radioativo a 750 mg em jejum, ceritinib foi o principal componente em circulação no plasma humano. Um total de 11 metabolitos foi encontrado em circulação no plasma a níveis baixos com uma contribuição média para a radioatividade AUC de ≤2,3% para cada metabolito. As principais vias de biotransformação identificadas em indivíduos saudáveis incluiram mono‑oxigenação, O‑dealquilação, e N‑formilação. As vias de biotransformação secundárias envolvendo os produtos de biotransformação primários incluíram glucuronidação e desidrogenação. Observou-se também o acréscimo de um grupo tiol ao ceritinib O‑dealquilado.

Eliminação

Após administração de doses orais únicas de ceritinib em condições de jejum, a média geométrica da semivida terminal plasmática aparente (T½) de ceritinib variou entre 31 a 41 horas em doentes no intervalo de dose acima de 400 a 750 mg. A administração oral diária de ceritinib resulta na obtenção de um estado de equilíbrio em aproximadamente 15 dias mantendo-se depois estável, com uma proporção de acumulação com uma média geométrica de 6,2 após 3 semanas de administração diária. A media geométrica da eliminação aparente (CL/F) de ceritinib foi mais baixa no estado de equilíbrio (33,2 litros/hora) após doses diárias orais de 750 mg do que após uma dose única oral de 750 mg (88,5 litros/hora), sugerindo que ceritinib revela uma farmacocinética não linear ao longo do tempo.

A principal via de excreção de ceritinib e dos seus metabolitos são as fezes. A recuperação de ceritinib inalterado nas fezes representa uma média de 68% de uma dose oral. Apenas 1,3% da dose oral administrada é recuperada na urina.

Populações especiais

*Compromisso hepático*

O efeito do compromisso hepático na farmacocinética de dose única de ceritinib (750 mg em condições de jejum) foi avaliado em indivíduos com compromisso hepático ligeiro (Child-Pugh classe A; N = 8), moderado (Child-Pugh classe B; N = 7), ou grave (Child-Pugh classe C; N = 7) e em 8 indivíduos saudáveis com função hepática normal. A média geométrica da AUCinf (AUCinf da fração não ligada) de ceritinib está aumentada em 18% (35%) e 2% (22%) em indivíduos com compromisso hepático ligeiro e moderado, respetivamente, comparado com indivíduos com função hepática normal.

A média geométrica da AUCinf (AUCinf da fração não ligada) de ceritinib está aumentada em 66% (108%) em indivíduos com compromisso hepático grave comparado com indivíduos com função hepática normal (ver secção 4.2). Não foi efetuado um estudo de farmacocinética dedicado no estado de equilíbrio em doentes com compromisso hepático.

*Insuficiência renal*

Não foi efetuado um estudo de farmacocinética dedicado em doentes com insuficiência renal. Com base nos dados disponíveis, a eliminação renal de ceritinib é desprezível (1,3% de uma dose única oral administrada).

Com base na análise farmacocinética de uma população de 345 doentes com insuficiência renal ligeira (CLcr 60 a <90 ml/min), 82 doentes com insuficiência renal moderada (CLcr 30 a <60 ml/min) e 546 doentes com função renal normal (≥90 ml/min), a exposição a ceritinib foi semelhante em doentes com insuficiência renal ligeira e moderada e com função renal normal, sugerindo não ser necessário ajuste de dose em doentes com insuficiência renal ligeira a moderada. Doentes com insuficiência renal grave (CLcr <30 ml/min) não foram incluídos nos estudos clínicos de ceritinib (ver secção 4.2).

*Efeitos da idade, género, e raça*

As análises farmacocinéticas das populações revelaram qua a idade, género e raça não tiveram influência clinicamente significativa na exposição a ceritinib.

*Eletrofisiologia cardíaca*

O potencial para prolongamento do intervalo QT de ceritinib foi avaliado em sete estudos clínicos com ceritinib. Foram efetuados ECG em série após uma dose única e no estado de equilíbrio para avaliar o efeito de ceritinib no intervalo QT em 925 doentes tratados com ceritinib na dose de 750 mg uma vez por dia em jejum. Uma análise categórica de valores atípicos dos dados de ECG demonstrou novo QTc >500 msec em 12 doentes (1,3%). Foram notificados 58 doentes (6,3%) com um aumento de QTc face ao valor inicial >60 msec. Uma análise de tendência central dos dados de QTc com concentração média em estado de equilíbrio do Estudo A2301 demonstrou que o limite superior do intervalo de confiança bicaudal de 90% para o aumento do QTc face ao inicial foi 15,3 msec com ceritinib 750 mg em jejum. Uma análise farmacocinética sugeriu que ceritinib causa aumentos do QTc dependentes da concentração (ver secção 4.4).

**5.3 Dados de segurança pré-clínica**

Os estudos de farmacocologia de segurança indicam que é improvável que ceritinib interfira com as funções vitais do sistema respiratório e do sistema nervoso central. Os dados *in vitro* revelam que a CI50 para o efeito inibitório de ceritinib no canal de potássio hERG foi de 0,4 micromolar. Um estudo de telemetria *in vivo* em macacos revelou um prolongamento QT moderado em 1 dos 4 animais após receberem a dose mais alta de ceritinib. Os estudos com ECG em macacos após 4‑ ou 13‑semanas de administração de ceritinib não revelaram prolongamento QT ou anormalidades no ECG.

O teste de micronúcleo em células TK6 foi positivo. Não se observaram sinais de mutagenecidade ou clastogenecidade noutros estudos de genotoxicidade *in vitro* e *in vivo* com ceritinib. Assim, não é expectável risco genotóxico no ser humano.

Não foram efetuados estudos de carcinogenicidade com ceritinib.

Os estudos de toxicologia reprodutiva (i.e. estudos de desenvolvimento embrio‑fetal) em ratos fêmeas gestantes e coelhos não indicaram fetotoxicidade ou teratogenecidade após administração de ceritinib durante a organogénese; contudo, a exposição plasmática materna foi menor do que a observada na dose humana recomendada. Não foram realizados estudos não clínicos formais sobre os potenciais efeitos de ceritinib sobre a fertilidade.

A toxicidade principal relacionada com a administração de ceritinib em ratos e macacos foi inflamação das vias biliares extra-hepáticas acompanhada de aumento da contagem de neutrófilos no sangue periférico. A inflamação mista neutrofilica/celular das vias extra‑hepáticas extendeu-se ao pancreas e/ou duodeno em doses mais altas. Observou-se toxicidade gastrointestinal em ambas as espécies, caracterizada por perda de peso corporal, diminuição do consumo de alimentos, vómitos (macaco), diarreia e, em doses altas, por lesões histopatológicas incluindo erosão, inflamação das mucosas e espuma de macrófagos nas criptas do duodeno e submucosa. O fígado foi também afetado em ambas as espécies, com exposições semelhantes às exposições clínicas com a dose humana recomendada e incluiu aumentos mínimos das transminases do fígado em alguns aminais e vacuolização do epitélio das vias biliares intra hepáticas. Foi observada espuma de macrófagos alveolares (fosfolipidose confirmada) nos pulmões de ratos, mas não em macacos, e os nódulos linfáticos dos ratos e macacos tinham agregados de macrófagos. Os efeitos sobre os órgãos alvo mostraram recuperação parcial a total.

Foram observados efeitos sobre a tiroide em ratos (aumentos ligeiros da hormona estimulante da tiroide e das concentrações de triiodotironina/tiroxina T3/T4 sem correlação microscópica) e em macacos (redução de coloide em machos no estudo de quatro semanas, e um macaco na dose mais alta com hiperplasia difusa das células foliculares e aumento da hormona estimulante da tiroide no estudo de 13 semanas). Como estes efeitos não clínicos foram ligeiros, variáveis e inconsistentes, a relação entre ceritinib e as alterações da glândula tiroide em animais não é clara.

**6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

**6.1 Lista dos excipientes**

Conteúdo da cápsula

Celulose microcristalina

Hidroxipropilcelulose de baixa substituição

Carboximetilamido sódico (tipoA)

Estearato de magnésio

Sílica coloidal anidra

Invólucro da cápsula

Gelatina

Indigotina (E132)

Dióxido de titânio (E171)

Tinta de impressão

Goma laca (branqueada, descerada) 45%

Óxido de ferro negro (E172)

Propileno glicol

Hidróxido de amónio 28%

**6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável.

**6.3 Prazo de validade**

3 anos.

**6.4 Precauções especiais de conservação**

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

**6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

Blisters de PVC/PCTFE (cloreto de polivinilo/policlorotrifluoroetileno) – Alumínio, contendo 10 cápsulas.

Embalagens contendo 40, 90 ou 150 (3 embalagens de 50) cápsulas.

Blisters de PVC/PE/PVDC (cloreto de polivinilo/polietileno/cloreto de polivinilideno) – Alumínio, contendo 10 cápsulas.

Embalagens contendo 90 ou 150 (3 embalagens de 50) cápsulas

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

**6.6 Precauções especiais de eliminação**

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

**7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Irlanda

**8. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/15/999/001‑003

EU/1/15/999/005‑006

**9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Data da primeira autorização: 06 de maio de 2015

Data da última renovação: 16 de fevereiro de 2022

**10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Zykadia 150 mg comprimidos revestidos por película

**2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Cada comprimido revestido por película contém 150 mg de ceritinib.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

**3. FORMA FARMACÊUTICA**

Comprimido revestido por película (comprimido)

Comprimido revestido por película, azul claro, biconvexo, com bordos biselados, sem ranhura, com a gravação “NVR” numa face e “ZY1” na outra face. Diâmetro aproximado: 9,1 mm.

**4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS**

**4.1 Indicações terapêuticas**

Zykadia em monoterapia é indicado para o tratamento de primeira linha de doentes adultos com cancro do pulmão de não pequenas células (CPNPC) avançado, positivo para a cinase do linfoma anaplásico (ALK).

Zykadia em monoterapia é indicado para o tratamento de doentes adultos com cancro do pulmão de não pequenas células (CPNPC) avançado, positivo para a cinase do linfoma anaplásico (ALK), previamente tratados com crizotinib.

**4.2 Posologia e modo de administração**

O tratamento com ceritinib deve ser iniciado e supervisionado por um médico com experiência na utilização de medicamentos antineoplásicos.

Teste para o ALK

É necessário um teste preciso e validado para o ALK na seleção de doentes com CPNPC ALK-positivo (ver secção 5.1).

Antes do início do tratamento com ceritinib é necessário confirmar a positividade-ALK do CPNPC. A avaliação de CPNPC ALK-positivo deve ser efetuada por laboratórios com competência demonstrada na tecnologia específica utilizada.

Posologia

A dose recomendada de ceritinib é 450 mg tomada por via oral uma vez por dia com alimentos, todos os dias à mesma hora.

A dose máxima recomendada tomada com alimentos é de 450 mg por via oral uma vez por dia. O tratamento deve manter-se enquanto se observar benefício clínico.

Se falhar uma dose, o doente deve tomá-la, a menos que a dose seguinte seja nas próximas 12 horas.

Se ocorrerem vómitos durante o tratamento, o doente não deve tomar uma dose adicional, mas deve continuar com a dose seguinte prevista.

Ceritinib deve ser descontinuado em doentes que não conseguem tolerar a dose diária de 150 mg tomada com alimentos.

*Ajuste posológico devido a reações adversas*

Pode ser necessária a interrupção temporária da dose e/ou redução da dose de ceritinib em função da segurança e tolerabilidade individuais. Se for necessária a redução de dose devida a uma reação adversa (RA) não listada na tabela 1, esta deve ser conseguida com reduções de 150 mg por dia. Deve ser considerada a identificação precoce e gestão de RA com as medidas habituais de cuidados de suporte.

Nos doentes tratados com 450 mg de ceritinib tomado com alimentos, 24,1% dos doentes tiveram um acontecimento adverso que necessitou de pelo menos uma redução de dose e 55,6% dos doentes tiveram um acontecimento adverso que necessitou de pelo menos uma interrupção de dose. O tempo mediano até à primeira redução de dose por qualquer razão foi de 9,7 semanas.

A Tabela 1 resume as recomendações para interrupção da dose, redução ou descontinuação de ceritinib na gestão de RA selecionadas

**Tabela 1 Ajuste posológico de ceritinib e recomendações para as RA**

|  |  |
| --- | --- |
| **Critérios** | **Dose de ceritinib** |
| Náuseas, vómitos ou diarreia graves ou intoleráveis, apesar de terapêutica antiemética ou antidiarreica adequada. | Suspender ceritinib até melhoria, depois reiniciar ceritinib com dose reduzida em 150 mg. |
| Aumento da alanina aminotransferase (ALT) ou aspartato aminotransferase (AST) >5 vezes o limite superior normal (LSN) concomitante com bilirrubina total ≤2 vezes LSN | Suspender ceritinib até à recuperação dos valores iniciais ALT/AST ou até ≤3 vezes LSN, depois reiniciar com a dose reduzida em 150 mg. |
| Aumento de ALT ou AST >3 vezes LSN com aumento concomitante da bilirrubina total >2 vezes LSN (na ausência de colestase ou hemólise) | Descontinuar permanentemente ceritinib. |
| Doença Pulmonar Intersticial (DPI)/Pneumonite de qualquer grau relacionadas com a terapêutica | Descontinuar permanentemente ceritinib. |
| QT corrigido para a frequência cardíaca (QTc) >500 msec em pelo menos 2 eletrocardiogramas (ECG) distintos | Suspender ceritinib até à recuperação dos valores iniciais ou até um QTc ≤480 msec, verificar e se necessário corrigir os eletrólitos depois reiniciar com a dose reduzida em 150 mg. |
| Alteração de QTc >500 msec ou >60 msec do valor inicial e *torsade de pointes* ou taquicardia ventricular polimórfica ou sinais/sintomas de arritmia grave | Descontinuar permanentemente ceritinib. |
| Bradicardiaa (sintomática, pode ser grave e clinicamente significativa, indicada intervenção médica) | Suspender ceritinib até à recuperação para bradicardia assintomática (grau ≤1) ou frequência cardíaca de 60 batimentos por minuto (bpm) ou superior.  Avaliar terapêuticas concomitantes com medicamentos que possam causar bradicardia, bem como medicamentos anti-hipertensores.  Se for identificada terapêutica concomitante responsável e for descontinuada, ou a sua dose ajustada, reiniciar ceritinib na dose anterior à recuperação para bradicardia assintomática ou para uma frequência cardíaca de 60 bpm ou superior.  Se não for identificada nenhuma terapêutica concomitante responsável, ou se esta não for descontinuada ou a dose alterada, reiniciar ceritinib com dose reduzida em 150 mg após recuperação para bradicardia assintomática ou para uma frequência cardíaca de 60 bpm ou superior. |
| Bradicardiaa (risco de vida, indicada intervenção urgente) | Descontinuar permanentemente ceritinib, se não for identificada qualquer terapêutica concomitante que contribua para este acontecimento.  Se for identificada terapêutica concomitante responsável e for descontinuada, ou a sua dose ajustada, reiniciar ceritinib com a dose reduzida em 150 mg após recuperação para bradicardia assintomática ou frequência cardíaca de 60 bpm ou superior, com monitorização frequenteb. |
| Hiperglicemia persistente superior a 250 mg/dl apesar de terapêutica anti-hiperglicémica adequada | Suspender ceritinib até a hiperglicemia estar controlada, depois reiniciar ceritinib com dose reduzida em 150 mg.  Se o controlo adequado da glucose não for atingido com a terapêutica adequada, descontinuar permanentemente ceritinib. |
| Aumento da lipase ou amilase grau ≥3 | Suspender ceritinib até a lipase ou amilase voltarem a grau ≤1, depois reiniciar com a dose reduzida em 150 mg. |
| a Frequência cardíaca inferior a 60 batimentos por minuto (bpm)  b Descontinuar permanentemente em caso de recorrência. | |

*Inibidores potentes da CYP3A*

O uso concomitante de inibidores potentes da CYP3A deve ser evitado (ver secção 4.5). Se o uso concomitante de um inibidor potente da CYP3A for inevitável, a dose de ceritinib deve ser reduzida em aproximadamente um terço (dose não verificada clinicamente), arredondado para o múltiplo mais próximo da dose de 150 mg. Os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados para a segurança.

Se for necessário tratamento concomitante a longo prazo com um inibidor potente da CYP3A e o doente tolerar bem a dose reduzida, a dose pode ser novamente aumentada com monitorização cuidadosa para a segurança, para evitar uma potencial subdosagem.

Após interrupção de um inibidor potente da CYP3A, reiniciar com a dose utilizada antes de iniciar o inibidor potente da CYP3A.

*Substratos da CYP3A*

Quando ceritinib é co-administrado com outros medicamentos, deve ser consultado o Resumo das Características do Medicamento (RCM) do outro medicamento para as recomendações sobre co-administração com inibidores da CYP3A4.

A co-administração de ceritinib com substratos principalmente metabolizados pela CYP3A, ou com substratos da CYP3A conhecidos como tendo índice terapêutico estreito (p. ex: alfuzosina, amiodarona, cisaprida, ciclosporina, di-hidroergotamina, ergotamina, fentanilo, pimozida, quetiapina, quinidina, lovastatina, sinvastatina, sildenafil, midazolam, triazolam, tacrolímus, alfentanilo e sirolímus) deve ser evitada, e se possível devem ser utilizados medicamentos alternativos que sejam menos sensíveis à inibição da CYP3A4. Se inevitável, deve considerar-se a redução da dose dos medicamentos co-administrados que sejam substratos da CYP3A com índice terapêutico estreito.

*Populações especiais*

*Compromisso renal*

Não foi efetuado um estudo de farmacocinética dedicado em doentes com compromisso renal. Contudo, com base nos dados disponíveis, a eliminação de ceritinib através do rim é negligenciável. Assim, não é necessário ajuste de dose em doentes com compromisso renal ligeiro a moderado. Deve ter-se precaução em doentes com compromisso renal grave, dado que não existe experiência com ceritinib nesta população de doentes (ver secção 5.2).

*Compromisso hepático*

Com base nos dados disponíveis, ceritinib é eliminado principalmente por via hepática. Deve ter-se precaução especial no tratamento de doentes com compromisso hepático grave e a dose deve ser reduzida em aproximadamente um terço, arredondada ao múltiplo da dose de 150 mg mais próximo (ver secções 4.4 e 5.2). Não é necessário ajuste de dose em doentes como compromisso hepático ligeiro ou moderado.

*Idosos (≥65 anos)*

Os dados limitados sobre segurança e eficácia de ceritinib em doentes com 65 anos de idade e superior, não sugerem que seja necessário ajuste de dose em doentes idosos (ver secção 5.2). Não existem dados disponíveis em doentes com mais de 85 anos de idade.

*População pediátrica*

A segurança e eficácia de ceritinib em crianças e adolescentes até 18 anos de idade não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

Ceritinib é para uso oral. Os comprimidos devem ser administrados por via oral uma vez por dia com alimentos, todos os dias à mesma hora. É importante que ceritinib seja tomado com alimentos de forma a atingir a exposição adequada. Os alimentos podem variar entre uma refeição ligeira a completa (ver secção 5.2.). Os comprimidos devem ser engolidos inteiros com água e não devem ser mastigados ou esmagados.

Para os doentes que desenvolvam uma condição médica concomitante e não possam tomar ceritinib com alimentos ver secção 4.5.

**4.3 Contraindicações**

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

**4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

Hepatotoxicidade

Ocorreram casos de hepatotoxicidade em 1,1% dos doentes a receber ceritinib em estudos clínicos. Observaram-se aumentos da ALT para grau 3 ou 4 em 25% dos doentes. A maioria dos casos foi resolvida com interrupção da dose e/ou redução da dose. Poucos casos necessitaram de descontinuação do tratamento.

Os doentes devem ser monitorizados através de análises laboratoriais ao fígado (incluindo ALT, AST e bilirrubina total) antes de iniciar o tratamento, de 2 em 2 semanas durante os primeiros três meses de tratamento e depois uma vez por mês. Em doentes que desenvolvem aumento de transaminases, deve ser efetuada monitorização mais frequente das transaminases hepáticas e da bilirrubina total conforme clinicamente indicado (ver secções 4.2 e 4.8). Deve ter-se precaução especial no tratamento de doentes com compromisso hepático grave, e a dose deve ser ajustada (ver secção 4.2). A experiência limitada nestes doentes demonstrou um agravamento da condição subjacente (encefalopatia hepática) em 2 dos 10 doentes expostos a doses únicas de 750 mg de ceritinib tomadas em jejum (ver secções 4.2, 4.8 e 5.2). Outros fatores que não o tratamento em estudo podem ter tido impacto nos acontecimentos de encefalopatia hepática observados, no entanto, a relação entre o tratamento em estudo e os acontecimentos não pode ser completamente excluída. Não é necessário ajuste de dose em doentes como compromisso hepático ligeiro ou moderado (ver secção 4.2).

Doença pulmonar intersticial/Pneumonite

Observou-se DPI/pneumonite grave, fatal ou com risco de vida em doentes tratados com ceritinib em estudos clínicos. A maioria destes casos graves/potencialmente fatais melhorou ou resolveu-se com a interrupção do tratamento.

Os doentes devem ser monitorizados para sintomas pulmonares indicativos de DPI/pneumonite. Devem ser excluídas outras causas potenciais de DPI/pneumonite e ceritinib deve ser discontinuado permanentemente em doentes diagnosticados com DPI/pneumonite de qualquer grau relacionadas com o tratamento (ver secções 4.2 e 4.8).

Prolongamento do intervalo QT

Observou-se prolongamento do intervalo QTc em estudos clínicos com doentes tratados com ceritinib, (ver secções 4.8 e 5.2), o que pode levar a um risco aumentado de taquiarritmias ventriculares (ex: *torsade de pointes*) ou morte súbita.

A utilização de ceritinib em doentes com síndrome de prolongamento do intervalo QT congénito deve ser evitada. Os benefícios e os riscos potenciais de ceritinib devem ser considerados antes de iniciar a terapêutica em doentes que tenham bradicardia pré existente (frequência cardíaca inferior a 60 batimentos por minuto [bpm], em doentes com antecedentes ou predisposição para prolongamento do intervalo QTc, em doentes que estejam a tomar antiarrítmicos ou outros medicamentos que são conhecidos por prolongar o intervalo QT e em doentes com doença cardíaca relevante pré existente e/ou distúrbios eletrolíticos. Recomenda-se monitorização periódica com ECG e monitorização de eletrólitos (p. ex: potássio) nestes doentes. No caso de vómitos, diarreia, desidratação ou compromisso da função renal devem corrigir-se os eletrólitos conforme clinicamente indicado. Ceritinib deve ser descontinuado permanentemente em doentes que desenvolveram alteração face ao valor inicial do intervalo QTc >500 msec ou >60 msec e *torsade de pointes* ou taquicardia ventricular polimórfica ou sinais/sintomas de arritmia grave. Deve suspender-se ceritinib em doentes que desenvolvam intervalo QTc >500 msec em pelo menos dois ECG distintos até recuperação para os valores iniciais ou um QTc ≤480 msec, depois reiniciar com dose reduzida em 150 mg (ver secções 4.2, 4.8 e 5.2).

Bradicardia

Foram observados casos assintomáticos de bradicardia (frequência cardíaca inferior a 60 bpm) em 21 doentes dos 925 (2,3%) tratados com ceritinib em estudos clínicos.

A utilização de ceritinib em associação com outros agentes, conhecidos por provocarem bradicardia (ex: bloqueadores beta, bloqueadores dos canais do cálcio não‑dihidropiridina, clonidina e digoxina) deve ser evitada sempre que possível. A frequência cardíaca e a pressão arterial devem ser monitorizadas regularmente. Nos casos de bradicardia sintomática sem risco de vida, deve suspender-se ceritinib até recuperação para bradicardia assintomática ou até atingir uma frequência cardíaca de 60 bpm ou superior, a utilização concomitante de medicamentos deve ser avaliada e a dose de ceritinib ajustada se necessário. No caso de bradicardia com risco de vida, e se não for identificado nenhum medicamento concomitante responsável, ceritinib deve ser descontinuado permantemente; contudo, se estiver associado a um medicamento conhecido por provocar bradicardia ou hipotensão, ceritinib deve ser interrompido até à recuperação para bradicardia assintomática ou uma frequência cardíaca de 60 bpm ou superior. Se a medicação concomitante puder ser ajustada ou descontinuada, ceritinib deve ser reiniciado com uma dose reduzida em 150 mg até recuperação para bradicardia assintomática ou uma frequência cardíaca de 60 bpm ou superior, com monitorização frequente (ver secções 4.2 e 4.8).

Reações adversas gastrointestinais

Num estudo de otimização de dose, ocorreram diarreia, náuseas ou vómitos em 76,9% dos 108 doentes tratados com ceritinib na dose recomendada de 450 mg tomada com alimentos, sendo principalmente acontecimentos de grau 1 (52,8%) e grau 2 (22,2%). Dois doentes (1,9%) tiveram um evento de grau 3 cada (diarreia e vómitos, respetivamente). Nove doentes (8,3%) necessitaram de interromper o medicamento em estudo devido a diarreia, náuseas ou vómitos. Um doente (0,9%) necessitou de um ajuste de dose devido a vómitos. No mesmo estudo, a incidência e gravidade das reações adversas gastrointestinais foram maiores para doentes tratados com ceritinib na dose de 750 mg em jejum (diarreia 80,0%, náuseas 60,0%, vómitos 65,5%; 17,3% notificaram um acontecimento de grau 3) comparado com 450 mg tomado com alimentos (diarreia 59,3%, náuseas 42,6%, vómitos 38,0%; 1,9% notificaram um acontecimento de grau 3).

Neste estudo de optimização de dose, no grupo de 450 mg com alimentos e no grupo de 750 mg em jejum, nenhum doente necessitou de descontinuar ceritinib devido a diarreia, náuseas ou vómitos (ver secção 4.8).

Os doentes devem ser monitorizados e tratados de acordo com a terapêutica habitual, incluindo anti‑diarreicos, anti‑eméticos ou reposição do volume do líquido, conforme clinicamente indicado. A terapêutica pode ser interrompida e a dose reduzida se necessário (ver secções 4.2 e 4.8). Se o doente vomitar durante o tratamento não deve tomar uma dose adicional mas deve continuar com a dose programada seguinte.

Hiperglicemia

Em estudos clínicos, foram notificados casos de hiperglicemia (todos os graus) em menos de 10% dos doentes tratados com ceritinib; foi notificada hiperglicemia de grau 3‑4 em 5,4% dos doentes. O risco de hiperglicemia foi superior em doentes com diabetes *mellitus* e/ou utilização concomitante de esteroides.

Deve monitorizar-se a glucose plasmática em jejum dos doentes antes de iniciar o tratamento com ceritinib e depois periodicamente conforme clinicamente indicado. Devem ser introduzidos ou ajustados medicamentos anti‑hiperglicémicos conforme indicado (ver secções 4.2 e 4.8).

Aumentos da lipase e/ou amilase

Ocorreram aumentos da lipase e/ou amilase em doentes tratados com ceritinib em ensaios clínicos. Deve-se monitorizar os doentes para verificar se existe aumento da lipase e amilase antes do início do tratamento com ceritinib e periodicamente conforme clinicamente indicado (ver secções 4.2 e 4.8). Foram notificados casos de pancreatite em doentes tratados com ceritinib (ver secção 4.8).

Teor em Sódio

Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por comprimido revestido por película, ou seja é praticamente “isento de sódio”.

**4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

Agentes que podem aumentar a concentração plasmática de ceritinib

*Inibidores potentes da CYP3A*

Em indivíduos saudáveis, a co‑administração de uma dose única de 450 mg de ceritinib em jejum com cetoconazol (200 mg duas vezes por dia durante 14 dias), um inibidor potente da CYP3A/P‑gp, resultou num aumento de 2,9‑vezes e 1,2‑vezes da AUCinf e Cmax de ceritib, respetivamente, comparativamente com ceritinib administrado isoladamente. O estado de equilíbrio da AUC de ceritinib em doses reduzidas após coadministração com cetoconazol 200 mg duas vezes por dia durante 14 dias, estimou-se, através de simulação, ser semelhante ao estado de equilíbrio da AUC de ceritinib isoladamente. Deve ser evitada a utilização concomitante de inibidores potentes da CYP3A durante o tratamento com ceritinib. Se não for possível evitar a utilização concomitante de inibidores potentes da CYP3A (incluindo, mas não limitado a, ritonavir, saquinavir, telitromicina, cetoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol e nefazodona), a dose de ceritinib deve ser reduzida em aproximadamente um terço, arredondado para o múltiplo mais próximo da dose de 150 mg. Após interrupção de um inibidor potente da CYP3A, ceritinib deve ser reiniciado com a dose utilizada antes de iniciar o inibidor potente da CYP3A.

*Inibidores gp-P*

Com base nos dados *in vitro*, ceritinib é um substrato do transportador de efluxo glicoproteína P (gp‑P). Se ceritinib for administrado com medicamentos que inibem a gp‑P, é provável que aumente a concentração de ceritinib. Deve ter-se precaução com a utilização concomitante de inibidores da gp‑P e monitorizar cuidadosamente as RA.

Agentes que podem reduzir as concentrações plasmáticas de ceritinib

*Indutores potentes da CYP3A e da gp-P*

Em indivíduos saudáveis, a co‑administração de uma dose única de 750 mg de ceritinib em jejum com rifampicina (600 mg por dia durante 14 dias), um indutor potente da CYP3A/gp‑P, resultou em reduções de 70% e 44% na AUCinf e Cmax de ceritinib, respetivamente, comparativamente com ceritinib administrado isoladamente. A co‑administração de ceritinib com indutores potentes da CYP3A/gp‑P reduz as concentrações plasmáticas de ceritinib. A utilização concomitante de indutores potentes da CYP3A deve ser evitada; incluindo, mas não limitado a, carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, rifabutina, rifampicina e Erva de S. João (*Hypericum perforatum*). Deve ter-se precaução com a utilização concomitante de indutores da gp‑P.

*Agentes que afetam o pH gástrico*

Ceritinib revela solubilidade dependente do pH e torna-se pouco solúvel à medida que o pH aumenta *in vitro*. Agentes redutores do ácido (por exemplo inibidores da bomba de protões, antagonistas do recetor H2, antiácidos) podem alterar a solubilidade de ceritinib e reduzir a sua biodisponibilidade. A co-administração de uma dose única de 750 mg de ceritinib em jejum com um inibidor da bomba de protões (esomeprazol), 40 mg por dia durante 6 dias em indivíduos saudáveis, em jejum, reduziu a AUC de ceritinib em 76% e a Cmax em 79%. O estudo de interação medicamentosa foi desenhado para observar o impacto do inibidor da bomba de protões no pior cenário, mas na prática clínica o impacto do inibidor da bomba de protões na exposição ao ceritinib aparenta ser menos pronunciado. Não foi realizado um estudo específico para avaliar o efeito dos agentes redutores do ácido gástrico na biodisponibilidade do ceritinib no estado estacionário. Deve tomar-se precaução com a utilização concomitante de inibidores da bomba de protões, uma vez que a exposição de ceritinib pode ser reduzida. Não existem dados sobre a utilização concomitante com bloqueadores H2 ou antiácidos. Contudo, o risco de uma redução clinicamente relevante na biodisponibilidade de ceritinib é possivelmente inferior com a utilização concomitante de bloqueadores H2 se estes forem administrados 10 horas antes ou 2 horas após a dose de ceritinib e com antiácidos se forem administrados 2 horas antes ou 2 horas após a dose de ceritinib.

Agentes cuja concentração plasmática pode ser alterada por ceritinib

*Substratos da CYP3A e da CYP2C9*

Com base nos dados *in vitro*, ceritinib inibe de forma competitiva o metabolismo de midazolam, um substrato da CYP3A, e diclofenac, um substrato da CYP2C9. Observou-se também inibição da CYP3A dependente do tempo.

Ceritinib foi classificado *in vivo* como um inibidor potente da CYP3A4 e tem potencial para interagir com medicamentos que são metabolizados pela CYP3A, o que pode conduzir a concentrações séricas aumentadas do outro medicamento. A co-administração em doentes de uma dose única de midazolam (um substrato sensível da CYP3A), após 3 semanas de tratamento com ceritinib (750 mg por dia em jejum), aumentou a AUCinf (IC 90%) do midazolam em 5,4 vezes (4,6; 6,3), em comparação com o midazolam administrado isoladamente. A co‑administração de ceritinib com substratos principalmente metabolizados pela CYP3A, ou substratos da CYP3A conhecidos como tendo índices terapêuticos estreitos (p. ex: alfuzosina, amiodarona, cisaprida, ciclosporina, di-hidroergotamina, ergotamina, fentanilo, pimozida, quetiapina, quinidina, lovastatina, sinvastatina, sildenafil, midazolam, triazolam, tacrolímus, alfentanilo e sirolímus) deve ser evitada, e se possível devem ser utilizados medicamentos alternativos que sejam menos sensíveis à inibição da CYP3A4. Se inevitável, deve considerar-se a redução da dose dos medicamentos co-administrados que sejam substratos da CYP3A com índice terapêutico estreito.

Ceritinib foi classificado *in vivo* como um inibidor fraco da CYP2C9. A co-administração em doentes de uma dose única de varfarina (um substrato da CYP2C9), após 3 semanas de tratamento com ceritinib (750 mg por dia em jejum), aumentou a AUCinf (IC 90%) da S-varfarina em 54% (36%; 75%), em comparação com a varfarina isoladamente. A co-administração de ceritinib com substratos principalmente metabolizados pela CYP2C9, ou substratos da CYP2C9 conhecidos como tendo indíces terapêuticos estreitos (p. ex:fenitoína e varfarina), deve ser evitada. Se inevitável, deve considerar-se a redução da dose dos medicamentos co-administrados que sejam substratos da CYP2C9 com índice terapêutico estreito. Pode considerar-se o aumento da frequência de monitorização da Razão Normalizada Internacional (INR *– International Normalized Ratio*) se a co-administração com varfarina for inevitável.

*Substratos da CYP2A6 e da CYP2E1*

Com base nos dados *in vitro*, ceritinib também inibe CYP2A6 e CYP2E1 em concentrações clinicamente relevantes. Assim, ceritinib pode ter o potencial de aumentar as concentrações plasmáticas de medicamentos administrados concomitantemente que são predominantemente metabolizados por estas. Deve ter-se precaução com a utilização concomitante de substratos da CYP2A6 e CYP2E1 e monitorizar cuidadosamente as RA.

Não pode ser completamente excluído o risco de indução de outras enzimas reguladas pelo PXR para além da CYP3A4. A eficácia da administração concomitante de contracetivos orais pode ser reduzida.

Agentes que são substratos de transportadores

Com base nos dados *in vitro*, ceritinib não inibe o transportador de efluxo apical MRP2, transportadores da captação hepática OATP1B1 ou OATP1B3, transportadores da captação renal orgânicos aniónicos OAT1 e OAT3, ou transportadores da captação de catiões orgânicos OCT1 ou OCT2 em concentrações clinicamente relevantes. Assim, é pouco provável que existam interações clínicas farmacológicas resultantes da inibição de substratos mediadas por ceritinib. Com base em dados *in vitro*, prevê-se que ceritinib iniba a gp-P intestinal e BCRP em concentrações clinicamente relevantes. Assim, ceritinib pode ter o potencial de aumentar as concentrações plasmáticas de medicamentos coadministrados, transportados por estas proteínas. Deve ter-se precaução com o uso concomitante de substratos da BCRP (por exemplo, rosuvastatina, topotecano, sulfassalazina) e substratos da gp-P (digoxina, dabigatrano, colchicina, pravastatina) e monitorizar cuidadosamente as reações adversas.

Interações farmacodinâmicas

Em estudos clínicos, observou-se prolongamento do intervalo QT com ceritinib. Assim, ceritinib deve ser utilizado com precaução em doentes que têm ou podem desenvolver prolongamento do intervalo QT, incluindo os doentes que tomam medicamentos antiarrítmicos tais como antiarrítmicos de classe I (p. ex. quinidina, procainamida, disopiramida) ou antiarrítmicos de classe III (p.ex. amiodarona, sotalol, dofetilida, ibutilida) ou outros medicamentos que possam provocar prolongamento do intervalo QT tais como domperidona, droperidol, cloroquina, halofantrina, claritromicina, haloperidol, metadona, cisaprida e moxifloxacina. Recomenda-se a monitorização do intervalo QT em caso de associações destes medicamentos (ver secções 4.2 e 4.4).

Interações com alimentos/bebidas

Ceritinib deve ser tomado com alimentos. A biodisponibilidade de ceritinib está aumentada na presença de alimentos (ver secção 5.2).

Para os doentes que desenvolvam uma condição médica concomitante e não possam tomar ceritinib com alimentos, ceritinib pode ser tomado com o estômago vazio, como regime de tratamento continuado alternativo, no qual não devem ser ingeridos alimentos pelo menos duas horas antes e uma hora após a dose. Os doentes não devem alternar entre doses tomadas em jejum e com alimentos. A dose deve ser adequadamente ajustada, isto é para os doentes tratados com 450 mg ou 300 mg com alimentos, a dose deve ser aumentada respetivamente para 750 mg ou 450 mg tomada com o estômgado vazio (ver secção 5.2). e para os doentes tratados com 150 mg com alimentos o tratamento deve ser descontinuado. Para ajuste posológico subsequente e recomendações para gestão de RA siga a tabela 1 (ver secção 4.2). A dose máxima permitida em condições de jejum é de 750 mg (ver secção 5.2).

Os doentes devem ser aconselhados a evitar ingerir toranja ou sumo de toranja dado que podem inibir CYP3A na parede intestinal e podem aumentar a biodisponibilidade de ceritinib.

**4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

Mulheres com potential para engravidar/Contraceção

As mulheres com potencial para engravidar devem ser aconselhadas a utilizar um método contracetivo altamente eficaz enquanto estão a tomar ceritinib e até 3 meses após a descontinuação do tratamento (ver secção 4.5).

Gravidez

A quantidade de dados sobre a utilização de ceritinib em mulheres grávidas, é limitada ou inexistente.

Os estudos em animais são insuficientes no que respeita à toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3).

Ceritinib não deve ser utilizado durante a gravidez a menos que o estado clínico da mulher exija tratamento com ceritinib.

Amamentação

Desconhece-se se ceritinib/metabolitos são excretados no leite humano. Não pode ser excluído risco para o recém-nascido/lactente.

Tem que ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou a descontinuação/abstenção da terapêutica com ceritinib tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para a mulher (ver secção 5.3).

Fertilidade

Desconhece-se o potencial de ceritinib como causa de infertilidade masculina ou feminina (ver secção 5.3).

**4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Zykadia tem influência reduzida sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Deve ter-se precaução a conduzir ou utilizar máquinas durante o tratamento dado que os doentes podem sentir fadiga ou distúrbios de visão.

**4.8 Efeitos indesejáveis**

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas medicamentosas (RAM) descritas abaixo refletem a exposição a 750 mg de ceritinib por dia em jejum de 925 doentes com CPNPC ALK-positivo avançado num conjunto de sete estudos clínicos incluindo dois estudos aleatorizados, controlados com ativo, de fase 3 (estudos A2301 e A2303).

A mediana da duração de exposição a ceritinib na dose de 750 mg em jejum foi 44,9 semanas (intervalo: 0,1 a 200,1 semanas).

As reações adversas com uma incidência de ≥10% em doentes tratados com 750 mg de ceritinib em jejum foram diarreia, náuseas, vómitos, fadiga, alterações nos exames laboratoriais ao fígado, dor abdominal, diminuição do apetite, diminuição do peso, obstipação, aumento da creatinina sérica, erupção cutânea, anemia e distúrbio esofágico.

As reações adversas de Grau 3‑4 com uma incidência de ≥5% em doentes tratados com 750 mg de ceritinib em jejum foram alterações nos exames laboratoriais do fígado, fadiga, vómitos, hiperglicemia, náuseas e diarreia.

No estudo de otimização de dose A2112 (ASCEND-8) em doentes com CPNPC ALK-positivo avançado, tanto nos doentes previamente tratados como nos doentes não previamente tratados, o perfil geral de segurança de ceritinib na dose recomendada de 450 mg com alimentos (N=108) foi consistente com ceritinib na dose de 750 mg em jejum (N=110), exceto para uma redução das reações adversas gastrointestinais, apesar de atingida uma exposição comparável no estado de equilíbrio (ver secção 5.1 e subsecção ‘Reações adversas gastrointestinais’ abaixo).

Tabela com lista de reações adversas

A Tabela 2 mostra a categoria de frequência das reações adversas notificadas com ceritinib em doentes tratados com a dose de 750 mg em jejum (N=925) em sete estudos clínicos. A frequência das RA gastrointestinais selecionadas (diarreia, náuseas e vómitos) é baseada nos doentes tratados com a dose de 450 mg uma vez por dia com alimentos (N=108).

As reações adversas encontram-se enumeradas de acordo com as classes de sistemas de órgãos segundo a base de dados MedDRA. Dentro de cada classe de sistema de órgãos, as reações adversas estão classificadas pela frequência, com as mais frequentes em primeiro lugar. Adicionalmente, inclui-se também a categoria de frequência correspondente utilizando a convenção (CIOMS III) para cada reação adversa: Muito frequentes (≥1/10); Frequentes (1/100, <1/10); Pouco frequentes (1/1.000, <1/100); Raros (1/10.000, <1/1.000); Muito raros (<1/10.000); e desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). Dentro de cada grupo de frequência, as RAM são apresentadas por ordem decrescente de gravidade.

**Tabela 2 RA em doentes tratados com ceritinib**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Classe de sistema de órgãos** | **Ceritinib**  **N=925**  **%** | **Categoria de frequência** |
| **Doenças do sangue e do sistema linfático** | | |
| Anemia | 15,2 | Muito frequentes |
| **Doenças do metabolismo e da nutrição** | | |
| Diminuição do apetite | 39,5 | Muito frequentes |
| Hiperglicemia | 9,4 | Frequentes |
| Hipofosfatemia | 5,3 | Frequentes |
| **Afeções oculares** | | |
| Distúrbio da visãoa | 7,0 | Frequentes |
| **Cardiopatias** | | |
| Pericarditeb | 5,8 | Frequentes |
| Bradicardiac | 2,3 | Frequentes |
| **Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino** | | |
| Pneumonited | 2,1 | Frequentes |
| **Doenças gastrointestinais** | | |
| Diarreiae | 59,3 | Muito frequentes |
| Náusease | 42,6 | Muito frequentes |
| Vómitose | 38,0 | Muito frequentes |
| Dor abdominalf | 46,1 | Muito frequentes |
| Obstipação | 24,0 | Muito frequentes |
| Distúrbios esofágicosg | 14,1 | Muito frequentes |
| Pancreatite | 0,5 | Pouco frequentes |
| **Afeções hepatobiliares** | | |
| Alteração dos testes de função hepáticah | 2,2 | Frequentes |
| Hepatotoxicidadei | 1,1 | Frequentes |
| **Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos** | | |
| Erupção cutâneaj | 19,6 | Muito frequentes |
| **Doenças renais e urinárias** | | |
| Insuficiência renalk | 1,8 | Frequentes |
| Compromisso renall | 1,0 | Frequentes |
| **Perturbações gerais e alterações no local de administração** | | |
| Fadigam | 48,4 | Muito frequentes |
| **Exames complementares de diagnóstico** | | |
| Alteração das provas de função hepátican | 60,5 | Muito frequentes |
| Diminuição de peso | 27,6 | Muito frequentes |
| Aumento da creatinina sérica | 22,1 | Muito frequentes |
| Prolongamento QT no eletrocardiograma | 9,7 | Frequentes |
| Aumento da lipase | 4,8 | Frequentes |
| Aumento da amilase | 7,0 | Frequentes |
| Inclui casos reportados dentro da designação agrupada:  a Distúrbio da visão (insuficiência visual, visão turva, fotopsia, manchas flutuantes, acuidade visual reduzida, acomodação anormal, presbiopia)  b Pericardite (derrame pericárdico, pericardite)  c Bradicardia (bradicardia, bradicardia sinusal)  d Pneumonite (doença pulmonar intersticial, pneumonite)  e A frequência destas RAM gastrointestinais selecionadas (diarreia, náuseas e vómitos) é baseada nos doentes tratados com a dose recomendada de ceritinib de 450 mg com alimentos (N=108) no estudo A2112 (ASCEND-8) (ver subsecção ‘Reações adversas gastrointestinais’ abaixo)  f Dor abdominal (dor abdominal, dor abdominal superior, desconforto abdominal, desconforto epigástrico)  g Distúrbio esofágico (dispepsia, doença do refluxo gastroesofágico, disfagia)  h Testes da função hepática (alteração da função hepática, hiperbilirrubinemia)  i Hepatotoxicidade (lesão hepática induzida por drogas, hepatite colestática, lesão hepatocelular, hepatotoxicidade)  j Erupção cutânea (erupção cutânea, dermatite acneiforme, erupção cutânea maculopapular)  k Insuficiência renal (lesão renal aguda, insuficiência renal)  l Compromisso renal (azotemia, compromisso renal)  m Fadiga (fadiga, astenia)  n Alterações nos exames laboratoriais do fígado (aumento da alanina aminotransferase, aumento da aspartato aminotransferase, aumento da gama‑glutamiltransferase, aumento da bilirrubina sanguínea, aumento das transaminases, aumento da enzima hepática, análises da função hepática alteradas, testes de função hepática aumentados, fosfatase alcalina sanguínea aumentada) | | |

Idosos (≥65 anos de idade)

Em sete estudos clínicos, 168 dos 925 doentes (18,2%) tratados com ceritinib tinham 65 anos de idade ou mais. O perfil de segurança em doentes com 65 anos ou mais foi semelhante ao dos doentes com menos de 65 anos de idade (ver secção 4.2). Não existem dados de segurança em doentes com mais de 85 anos de idade.

Hepatotoxicidade

Observaram-se aumentos simultâneos da ALT ou AST superiores a 3× LSN e da bilirrubina total superior a 2× LSN sem aumento da fosfatase alcalina em menos de 1% dos doentes em estudos clínicos com ceritinib. Observaram-se aumentos de ALT de grau 3 ou 4 em 25% dos doentes a receber ceritinib. Os acontecimentos de hepatotoxicidade foram geridos com interrupções ou reduções de dose em 40,6% dos doentes. 1% dos doentes necessitou de descontinuação permanente do tratamento em estudos clínicos com ceritinib (ver secções 4.2 e 4.4).

Devem ser realizadas análises laboratoriais ao fígado incluindo ALT, AST e bilirrubina total antes do início do tratamento, de 2 em 2 semanas durante os primeiros três meses de tratamento e mensalmente a partir daí, com análises mais frequentes em caso de aumentos de grau 2, 3 ou 4. Os doentes devem ser monitorizados para identificação de alterações nas análises ao fígado e geridos de acordo com as recomendações nas secções 4.2 e 4.4.

Reações adversas gastrointestinais

Náuseas, diarreia e vómitos estiveram entre os acontecimentos gastrointestinais mais frequentemente notificados. No estudo de otimização de dose A2112 (ASCEND-8) em doentes com CPNPC ALK-positivo avançado, tanto nos doentes previamente tratados como nos doentes não previamente tratados, na dose recomendada de ceritinib de 450 mg tomada com alimentos (N=108), os acontecimentos adversos diarreia, náuseas e vómitos foram principalmente de grau 1 (52,8%) e grau 2 (22,2%). Foram notificados acontecimentos de diarreia e vómitos de grau 3 em dois doentes diferentes (1,9%). Os acontecimentos gastrointestinais foram geridos com medicação concomitante incluindo medicamentos antieméticos/antidiarreicos. Nove doentes (8,3%) necessitaram de interromper o medicamento em estudo devido a diarreia, náuseas ou vómitos. Um doente (0,9%) necessitou de um ajuste de dose. No grupo de 450 mg com alimentos e no grupo de 750 mg em jejum, nenhum doente necessitou de descontinuar o medicamento em estudo devido a diarreia, náuseas ou vómitos. No mesmo estudo, a incidência e gravidade das reações adversas gastrointestinais foram menores para os doentes tratados com 450 mg de ceritinib tomado com alimentos (diarreia 59,3%, náuseas 42,6%, vómitos 38,0%; 1,9% notificaram um acontecimento de grau 3) em comparação com a dose de 750 mg em jejum (diarreia 80,0%, náuseas 60,0%, vómitos 65,5%; 17,3% notificaram um acontecimento de grau 3). Os doentes devem ser geridos de acordo com as recomendações das secções 4.2 e 4.4.

Prolongamento do intervalo QT

Observou-se prolongamento do QTc em doentes tratados com ceritinib. Nos sete estudos clínicos, 9,7% dos doentes tratados com ceritinib tiveram acontecimentos de prolongamento do QT (qualquer grau), incluindo acontecimentos de grau 3 ou 4 em 2,1% dos doentes. Estes acontecimentos necessitaram de interrupção ou redução de dose em 2,1% dos doentes e levaram à descontinuação em 0,2% dos doentes.

O tratamento com ceritinib não é recomendado em doentes com síndroma de QT longo congénita e nem em doentes a tomar medicamentos conhecidos por prolongarem o intervalo QTc (ver secções 4.4 e 4.5). Deve ter-se um cuidado especial quando se administra ceritinib a doentes com um risco aumentado de sofrer *torsade de pointes* durante o tratamento com um medicamento que prolongue o QTc.

Os doentes devem ser monitorizados para prolongamento QT e geridos de acordo com as recomendações nas secções 4.2 e 4.4.

Bradicardia

Nos sete estudos clínicos foram notificados acontecimentos (todos de grau 1)de bradicardia e/ou bradicardia sinusal (frequência cardíaca inferior a 60 bpm) em 2,3% dos doentes. Estes acontecimentos necessitaram interrupção ou redução de dose em 0,2% dos doentes. Nenhum destes acontecimentos levou à descontinuação do tratamento com ceritinib. A utilização concomitante de medicamentos associados a bradicardia deve ser cuidadosamente avaliada. Doentes que desenvolvam bradicardia sintomática devem ser geridos de acordo com as recomendações das secções 4.2 e 4.4.

Doença pulmonar intersticial/Pneumonite

Observou-se doença pulmonar intersticial (DPI)/pneumonite grave, com risco de vida ou fatal em doentes tratados com ceritinib. Nos sete estudos clínicos, foi notificada DPI/pneumonite de qualquer grau em 2,1% dos doentes tratados com ceritinib, e foram notificados acontecimentos de grau 3 ou 4 em 1,2% dos doentes. Estes acontecimentos necessitaram de interrupção ou redução de dose em 1,1% dos doentes e levaram à descontinuação em 0,9% dos doentes.Doentes com sintomas pulmonares indicativos de DPI/pneumonite devem ser monitorizados. Devem ser excluídas outras causas potenciais de DPI/pneumonite (ver secções 4.2 e 4.4).

Hiperglicemia

Foi notificada hiperglicemia (todos os graus) em 9,4% dos doentes tratados com ceritinib nos sete estudos clínicos; foram notificados acontecimentos de grau 3 ou 4 em 5,4% dos doentes. Estes acontecimentos necessitaram de interrupção ou redução de dose em 1,4% dos doentes e levaram à descontinuação em 0,1% dos doentes. O risco de hiperglicemia foi superior em doentes com diabetes *mellitus* e/ou uso concomitante de esteroides. É necessária monitorização da glucose sérica em jejum antes do início do tratamento com ceritinib e periodicamente a partir daí conforme clinicamente indicado. Deve ser iniciada ou otimizada a administração de medicamentos anti-hiperglicémicos conforme indicado (ver secções 4.2 e 4.4).

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](https://www.ema.europa.eu/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx).

**4.9 Sobredosagem**

Não existe experiência notificada de sobredosagem no ser humano. Devem ser adotadas medidas de suporte gerais em todos os casos de sobredosagem.

**5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

**5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

Grupo farmacoterapêutico: agentes antineoplásticos inibidores da cinase do linfoma anaplásico (ALK), código ATC: L01ED02.

Mecanismo de ação

Ceritinib é um inibidor oral, altamente potente e seletivo do ALK. Ceritinib inibe a autofosforilação do ALK, a fosforilação mediada pelo ALK das proteínas de sinalização a jusante e a proliferação das células cancerígenas dependentes de ALK *in vitro* e *in vivo*.

A translocação ALK determina a expressão da proteína de fusão resultante e consequente sinalização aberrante de ALK no CPNPC. Na maioria dos casos de CPNPC, EML4 é o parceiro de translocação para ALK; gerando uma proteína de fusão EML4‑ALK contendo o domínio com atividade proteína cinase ALK fundida com a porção terminal-N de EML4. Ceritinib demonstrou ser eficaz contra a atividade EML4‑ALK numa linha celular de CPNPC (H2228), resultando na inibição da proliferação de células *in vitro* e regressão dos tumores em xenoenxertos derivados de H2228 em ratos e ratinhos.

Eficácia e segurança clínicas

*Estudo A2301 (ASCEND-4) de fase 3, aleatorizado em CPNPC avançado, ALK positivo sem tratamento prévio*

A eficácia e segurança de ceritinib em doentes com CPNPC avançado, ALK positivo que não receberam tratamento anticancerígeno sistémico prévio (incluindo inibidor ALK) com exceção de terapêutica neoadjuvante ou adjuvante, foram demonstradas num estudo, global, multicêntrico, aleatorizado, aberto de fase 3, Estudo A2301.

Um total de 376 doentes foram aleatorizados num rácio de 1:1 (agrupados pelo estado de desempenho WHO, quimioterapia prévia adjuvante/neoadjuvante e presença/ausência de metástases cerebrais no rastreio) para receber ceritinib (750 mg por dia, em jejum) ou quimioterapia (com base na escolha do investigador - pemetrexedo [500 mg/m2] mais cisplatina [75 mg/m2] ou carboplatina [AUC 5-6], administrados a cada 21 dias). Os doentes que completaram 4 ciclos de quimioterapia (indução) sem progressão da doença receberam posteriormente pemetrexedo (500 mg/m2) como terapêutica de manutenção em monoterapia a cada 21 dias. Cento e oitenta e nove (189) doentes foram aleatorizados para ceritinib e cento e oitenta e sete (187) foram aleatorizados para quimioterapia.

A mediana de idade foi 54 anos (intervalo: 22 a 81 anos); 78,5% dos doentes tinham menos de 65 anos. Um total de 57,4% dos doentes eram mulheres. 53,7% da população do estudo era Caucasiana, 42,0% Asiática, 1,6%, Negra e 2,6% de outras raças. A maioria dos doentes tinha adenocarcinoma (96,5%) e, ou nunca tinha fumado ou eram ex-fumadores (92,0%). O estado de desempenho *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) era 0/1/2 em 37,0%/56,4%/6,4% dos doentes e 32,2% tinha metástases cerebrais no início. 59,5% dos doentes com metástases cerebrais no início não tinha recebido radioterapia prévia ao cérebro. Doentes com metástases sintomáticas no SNC (sistema nervoso central) que eram neurologicamente instáveis ou tinham necessitado de doses mais elevadas de esteroides nas 2 semanas anteriores à avaliação dos sintomas do SNC, foram excluídos do estudo.

Os doentes foram autorizados a continuar o tratamento do estudo atribuído após progressão em caso de benefício clínico continuado de acordo com a opinião do investigador. Os doentes aleatorizados para o grupo de quimioterapia poderiam mudar para receber ceritinib após progressão da doença definida segundo RECIST confirmada pelo comité de revisão independente (BIRC). Cento e cinco (105) doentes dos 145 doentes (72,4%) que descontinuaram o tratamento no grupo de quimioterapia receberam posteriomente um inibidor ALK como terapêutica antineoplásica de primeira linha. Destes doentes, 81 receberam ceritinib.

A duração mediana de acompanhamento foi 19,7 meses (desde a aleatorização até à data limite dos dados) na análise primária.

O estudo atingiu o seu objetivo primário demonstrando uma melhoria estatisticamente significativa na sobrevivência livre de progressão (SLP) pelo BIRC (ver Tabela 3 e Figura 1). A melhoria na SLP de ceritinib foi consistente pela avaliação do investigador nos vários subgrupos incluindo idade, género, raça, classificação quanto ao fumo, estado de desempenho ECOG e carga da doença.

No momento da análise primária, os dados de sobrevivência global (SG) foram imaturos com 107 óbitos representando aproximadamente 42,3% dos acontecimentos necessários para a análise final de SG.

Os dados de eficácia do Estudo A2301 encontram-se resumidos na Tabela 3, e as curvas de Kaplan-Meier para a SLP e SG encontram-se na Figura 1 e 2, respetivamente.

**Tabela 3 ASCEND-4 (Estudo A2301) – Resultados de eficácia em doentes com CPNPC avançado, ALK positivo sem tratamento prévio (análise primária)**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | Ceritinib  (N=189) | Quimioterapia  (N=187) |
| Sobrevivência livre de progressão (com base no BIRC) |  |  |
| Número de acontecimentos, n (%) | 89 (47,1) | 113 (60,4) |
| Mediana, mesesd (IC 95%) | 16,6 (12,6; 27,2) | 8,1 (5,8; 11,1) |
| HR (IC 95%)a | 0,55 (0,42; 0,73) | |
| Valor-pb | <0,001 | |
| Sobrevivência glogalc |  |  |
| Número de acontecimentos, n (%) | 48 (25,4) | 59 (31,6) |
| Mediana, mesesd (IC 95%) | NE (29,3; NE) | 26,2 (22,8; NE) |
| Taxa de SG aos 24 mesesd, % (IC 95%) | 70,6 (62,2; 77,5) | 58,2 (47,6; 67,5) |
| HR (IC 95%)a | 0,73 (0,50;1,08) | |
| Valor-pb | 0,056 | |
| Resposta tumoral (com base no BIRC) |  |  |
| Taxa de resposta global (IC 95%) | 72,5% (65,5; 78,7) | 26,7% (20,5; 33,7) |
| Duração da resposta (com base no BIRC) |  |  |
| Número de respondedores | 137 | 50 |
| Mediana, mesesd (IC 95%) | 23,9 (16,6; NE) | 11,1 (7,8; 16,4) |
| Taxa livre de acontecimentos aos 18 mesesd, % (IC 95%) | 59,0 (49,3; 67,4) | 30,4 (14,1; 48,6) |
| HR=*hazard ratio*; IC=intervalo de confiança; BIRC=*Blinded Independent Review Committee*; NE=não estimável  a Com base na análise de riscos proporcionais de Cox estratificado.  b Com base no teste *log-rank* estratificado.  c A análise de SG não foi ajustada com os efeitos do potencial de confundimento do cruzamento.  d Estimado utilizando o método Kaplan-Meier. | | |

**Figura 1 ASCEND-4 (Estudo A2301) – Curvas Kaplan-Meier de sobrevivência livre de progressão avaliada pelo BIRC (análise primária)**

Probabilidade (%) de ausência de acontecimento



20

100

80

60

40

0

*Hazard Ratio* = 0,55

IC 95% (0,42; 0,73)

Medianas Kaplan-Meier (IC 95%) (Meses)

ceritinib 750 mg: 16,6 (12,6; 27,2)

Quimioterapia: 8,1 (5,8; 11,1)

Valor p Logrank = <0,001

Tempos censurados

ceritinib 750 mg (n/N = 89/189)

Quimioterapia (n/N = 113/187)

10

6

4

2

0

22

20

18

16

14

12

32

30

28

26

24

8

34

Tempo (Meses)

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | No. de doentes ainda em risco | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Tempo (Meses) | 0 | 2 | 4 | 6 | 8 | 10 | 12 | 14 | 16 | 18 | 20 | 22 | 24 | 26 | 28 | 30 | 32 | 34 |
| ceritinib 750 mg | 189 | 155 | 139 | 125 | 116 | 105 | 98 | 76 | 59 | 43 | 32 | 23 | 16 | 11 | 1 | 1 | 1 | 0 |
| Quimioterapia | 187 | 136 | 114 | 82 | 71 | 60 | 53 | 35 | 24 | 16 | 11 | 5 | 3 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 |

Na análise final da SG, 113 (59,8%) doentes tinham morrido no grupo de certinib e 122 (65,2%) no grupo de quimioterapia. A mediana da SG foi de 62,9 meses (IC 95%: 44,2; 77,6) e 40,7 meses (IC 95%: 28,5; 54,5) para o grupo de ceritinib e o grupo de quimioterapia, respetivamente. Houve uma redução estatisticamente significativa de 24% no risco de morte no grupo de ceritinib em comparação com o grupo de quimioterapia (HR 0,76; 95% IC: 0,59; 0,99; p=0,020). Houve uma elevada taxa de cruzamento, com 61,5% dos doentes no grupo de quimioterapia a mudarem para receber ceritinib. Além disso, os doentes em ambos os grupos receberam terapias antineoplásicas de próxima linha, incluindo outros inibidores da ALK, que influenciaram o resultado da SG.

**Figura 2 ASCEND-4 (Estudo A2301)- Diagrama Kaplan-Meier de sobrevivência global por grupo de tratamento (análise final da SG)**



Probabilidade (%) de ausência de acontecimento

*Hazard Ratio* = 0,76

IC 95% (0,59; 0,99)

Medianas Kaplan-Meier (IC 95%) (Meses)

ceritinib 750 mg: 62,9 (44,2; 77,6)

Quimioterapia: 40,7 (28,5; 54,5)

Valor p Logrank = 0,020

Tempo (Meses)

No. de doentes ainda em risco

Tempo (Meses)

ceritinib 750 mg

Quimioterapia

Tempos censurados

ceritinib 750 mg (n/N = 113/189)

Quimioterapia (n/N = 122/187)

No Estudo A2301, 44 doentes com metástases cerebrais mensuráveis no início do estudo e pelo menos numa avaliação radiológica ao cérebro após o início (22 doentes no grupo de ceritinib e 22 doentes no grupo de quimioterapia) foram avaliados para resposta intracraniana por neuro radiologista do BIRC pelo RECIST 1.1 modificado (i.e. até 5 lesões no cérebro). A taxa de resposta global intracraniana (TRGI) foi maior com ceritinib (72,7%; IC 95%: 49,8; 89,3) comparativamente com o grupo de quimioterapia (27,3%, IC 95%: 10,7; 50,2).

A SLP mediana pelo BIRC usando RECIST 1.1 foi mais longa no grupo de ceritinib comparativamente com o grupo de quimioterapia em ambos os subgrupos de doentes com metástases cerebrais e sem metástases cerebrais. A SLP em doentes com metástases cerebrais foi 10,7 meses (IC 95%: 8,1; 16,4) *versus* 6,7 meses (IC 95%: 4,1; 10,6) nos grupos de ceritinib e quimioterapia respetivamente, com HR 0,70 (IC 95%: 0,44; 1,12). A SLP mediana em doentes sem metástases cerebrais foi 26,3 meses (IC 95%: 15,4; 27,7) *versus* 8,3 meses (IC 95%: 6,0; 13,7) nos grupos de ceritinib e quimioterapia, respetivamente com HR 0,48 (IC 95%: 0,33; 0,69).

*Estudo A2303 (ASCEND-5) de fase 3, aleatorizado em CPNPC avançado, ALK positivo com tratamento prévio*

A eficácia e segurança de ceritinib no tratamento de doentes CPNPC avançado, ALK positivo que receberam tratamento prévio com crizotinib, foi demonstrado num estudo, global, multicêntrico, aleatorizado, aberto de fase 3, Estudo A2303.

Um total de 231 doentes com CPNPC avançado ALK positivo que receberam tratamento prévio com crizotinib e quimioterapia (um ou dois regimes incluindo um duplo à base de platina) foram incluídos na análise. Cento e quinze (115) doentes foram aleatorizados para ceritinib e cento e dezasseis (116) foram aleatorizados para quimioterapia (para pemetrexedo ou docetaxel). Setenta e três (73) doentes receberam docetaxel e 40 receberam pemetrexedo. No grupo de ceritinib, foram tratados 115 doentes com 750 mg uma vez por dia em jejum. A mediana de idade foi de 54,0 anos (intervalo: 28 a 84 anos); 77,1% dos doentes tinham menos de 65 anos. Um total de 55,8% dos doentes eram mulheres. 64,5% da população do estudo era Caucasiana, 29,4%, Asiática, 0,4% Negra e 2,6% de outras raças. A maioria dos doentes tinha adenocarcinoma (97,0%) e ou nunca tinham fumado ou eram ex-fumadores (96,1%). O estado de desempenho ECOG era 0/1/2 em 46,3%/47,6%/6,1% dos doentes respetivamente e 58,0% tinha metástases cerebrais no início. Todos os doentes tinham sido tratados anteriormente com crizotinib. Todos, com exceção de um doente, receberam quimioterapia prévia (incluindo um duplo de platina) para doença avançada; 11,3% dos doentes no grupo de ceritinib e 12,1% dos doentes no grupo de quimioterapia foram tratados anteriormente com dois regimes de quimioterapia para doença avançada.

Os doentes foram autorizados a continuar o tratamento do estudo atribuído após progressão em caso de benefício clínico continuado de acordo com a opinião do investigador. Os doentes aleatorizados para o grupo de quimioterapia poderiam mudar para receber ceritinib após progressão da doença definida segundo RECIST confirmada pelo BIRC.

A duração mediana de acompanhamento foi 16,5 meses (desde a aleatorização até à data limite dos dados) na análise primária.

O estudo atingiu o seu objetivo primário demonstrando uma melhoria estatisticamente significativa e na SLP pelo BIRC com uma redução do risco estimada em 51% no grupo de ceritinib comparativamente com o grupo de quimioterapia (ver Tabela 4 e Figura 3). A melhoria na SLP para ceritinib foi consistente nos vários subgrupos incluindo idade, género, raça, classificação quanto ao fumo, estado de desempenho ECOG e presença de metástases cerebrais ou resposta prévia a crizotinib. A SLP foi ainda sustentada pela avaliação do investigador local e pela análise da taxa de resposta global (TRG) e taxa de controlo da doença (TCD).

Na análise primária os dados de SG foram imaturos com 48 (41,7%) acontecimentos no grupo de ceritinib e 50 (43,1%) acontecimentos no grupo de quimioterapia, correspondendo a aproximadamente 50% dos acontecimentos necessários para a análise da SG final. Além disso, 81 doentes (69,8%) no grupo de quimioterapia receberam seguidamente ceritinib como primeira terapêutica antineoplásica após a descontinuação do tratamento do estudo.

Os dados de eficácia do Estudo A2303 encontram-se resumidos na Tabela 4, e as curvas Kaplan-Meier para a SLP e SG encontram-se na Figura 3 e 4, respetivamente.

**Tabela 4 ASCEND-5 (Estudo A2303) –** **Resultados de eficácia em doentes com CPNPC avançado/mestastático, ALK positivo, previamente tratados (analise primária)**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | Ceritinib (N=115) | Quimioterapia (N=116) |
| Duração do seguimento  Mediana (meses) (min – max) | 16,5  (2,8 – 30,9) | |
| Sobrevivência livre de progressão (com base no BIRC) |  |  |
| Número de acontecimentos, n (%) | 83 (72.2%) | 89 (76,7%) |
| Mediana, meses (IC 95%) | 5,4 (4,1; 6,9) | 1,6 (1,4; 2,8) |
| HR (IC 95%)a | 0,49 (0,36; 0,67) | |
| Valor-pb | <0,001 | |
| Sobrevivência globalc |  |  |
| Número de acontecimentos, n (%) | 48 (41,7%) | 50 (43,1%) |
| Mediana, meses (IC 95%) | 18,1 (13,4; 23,9) | 20,1 (11,9; 25,1) |
| HR (IC 95%)a | 1,00 (0,67;1,49) | |
| Valor-pb | 0,496 | |
| Respostas tumorais (com base no BIRC) |  |  |
| Taxa de resposta objetiva (IC 95%) | 39,1% (30,2; 48,7) | 6,9% (3,0; 13,1) |
| Duração da resposta |  |  |
| Número de respondedores | 45 | 8 |
| Mediana, mesesd (IC 95%) | 6,9 (5,4; 8,9) | 8,3 (3,5; NE) |
| Probabilidade de ausência de acontecimentos estimada a 9 mesesd (IC 95%) | 31,5% (16,7%; 47,3%) | 45,7% (6,9%; 79,5%) |
| HR=*hazard ratio*; IC=intevalo de confiança; *BIRC=Blinded Independent Review Committee*; NE=não estimável  a Com base na análise de riscos proporcionais de Cox estratificado.  b Com base no teste *log-rank* estratificado.  c A análise de SG não foi ajustada com os efeitos com potencial de confundimento do cruzamento.  d Estimado utilizando o método Kaplan-Meier. | | |

**Figura 3 ASCEND-5 (Estudo A2303) –** D**iagrama Kaplan-Meier de sobrevivência livre de progressão avaliada pelo BIRC (análise primária)**

100

Probabilidade (%) de ausência de acontecimento

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | Tempos censurados  ceritinib 750 mg (n/N = 83/115)  Quimioterapia (n/N = 89/116)  *Hazard Ratio* = 0,49  IC 95% (0,36;0,67)  Medianas Kaplan-Meier (IC 95%) (Meses)  ceritinib 750 mg: 5,4 (4,1;6,9)  Quimioterapia: 1,6 (1,4;2,8)  Valor p Log rank = <0,001 | | | | | | | | | | | | | |
|  |
|  |
|  |
|  |
|  |
|  |
|  | |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |

80

60

40

20

0

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 0 | 2 | 4 | 6 | 8 | 10 | 12 | 14 | 16 | 18 | 20 | 22 | 24 |

Tempo (Meses)

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | No. de doentes ainda em risco | | | | | | | | | | | | |
| Tempo (Meses) | 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 |
| Quimioterapia | 116 | 45 | 26 | 12 | 9 | 6 | 2 | 2 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 |

Na análise final de SG, com uma duração mediana de seguimento de 110 meses, 102 (88,7%) de doentes tinham morrido no grupo de ceritinib e 88 (75,9%) no grupo de quimioterapia. A mediana da SG foi de 17,7 meses (IC 95%: 14,2; 23,7) e 20,1 meses (IC 95%: 11,9; 31,2) no grupo de ceritinib e no grupo de quimioterapia, respetivamente. Não houve diferença estatisticamente significativa na SG entre os dois grupos de tratamento (HR 1,29; 95% IC: 0,96; 1,72; p=0,955). Houve uma elevada taxa de cruzamento precoce, com 88 (76%) dos doentes no grupo de quimioterapia a mudarem para ceritinib. Além disso, os doentes em ambos os grupos receberam terapêuticas antineoplásicas de próxima linha, incluindo outros inibidores da ALK. Globalmente as terapêuticas cruzadas e de próxima linha foram um fator de confusão importante que pode ter diluído qualquer potencial diferença na SG entre os grupos de tratamento.

**Figura 4 ASCEND-5 (Estudo A2303) –** **Diagrama Kaplan-Meier de sobrevivência global por grupo de tratamento (análise final da SG)**



Tempo (meses)

No. de doentes ainda em risco

Probabilidade (%) de ausência de acontecimento

Tempos censurados

Ceritinib 750 mg (n/N = 102/115)

Quimioterapia (n/N = 88/116)

Hazard Ratio = 1,29

95% CI (0,96, 1,72)

Medianas Kaplan-Meier (IC 95%) (meses)

Ceritinib 750 mg: 17,7 (14,2; 23,7)

Quimioterapia: 20,1 (11,9; 31,2)

Valor p Log rank = 0,955

Tempo (meses)

Ceritinib 750 mg

Quimioterapia

No Estudo A2303, 133 doentes no início com metástases cerebrais (66 doentes no grupo de ceritinib e 67 doentes no grupo de quimioterapia) foram avaliados para resposta intracraniana pelo neuro radiologista BIRC pelo RECIST 1.1 modificado (i.e. até 5 lesões no cérebro). A TRGI em doentes inicialmente com doença mensurável no cérebro e pelo menos e uma avaliação após a visita inicial foi maior no grupo de ceritinib (35,3%, IC 95%: 14,2; 61,7) comparativamente com o grupo de quimioterapia (5,0%, IC 95%: 0,1; 24,9). A SLP mediana pelo BIRC usando RECIST 1.1 foi mais longa no grupo de ceritinib comparativamente com o grupo de quimioterapia em ambos os subgrupos de doentes com metástases cerebrais e sem metástases cerebrais. A SLP mediana em doentes com metástases cerebrais foi de 4,4 meses (IC 95%: 3,4; 6,2) *versus* 1,5 meses (IC 95%: 1,3; 1,8) nos grupos de ceritinib e quimioterapia, respetivamente com HR 0,54 (IC 95%: 0,36; 0,80). A SLP mediana em doentes sem metástases cerebrais foi de 8,3 meses (IC 95%: 4,1; 14,0) *versus* 2,8 meses (IC 95%: 1,4; 4,1) nos grupos de ceritinib e quimioterapia, respetivamente com HR 0,41 (IC 95%: 0,24; 0,69).

*Estudo de otimização de dose A2112 (ASCEND-8)*

A eficácia de ceritinib na dose de 450 mg tomada com alimentos foi avaliada num estudo multicêntrico, aberto, de otimização de dose A2112 (ASCEND-8). Um total de 147 doentes com CPNPC ALK-positivo localmente avançado ou metastático, não tratados previamente, foram aleatorizados para receber ceritinib na dose de 450 mg uma vez por dia com alimentos (N=73) ou ceritinib na dose de 750 mg uma vez por dia em jejum (N=74). A TRG segundo RECIST 1.1 conforme avaliada pelo BIRC foi um parâmetro secundário de avaliação de eficácia importante.

As características da população dos doentes com CPNPC ALK-positivo localmente avançado ou metastático, não tratados previamente nos dois grupos, 450 mg com alimentos (N=73) e 750 mg em jejum (N=74), foram: idade média 54,3 e 51,3 anos, idade menor que 65 (78,1% e 83,8%), mulher (56,2% e 47,3%), Caucasianos (49,3% e 54,1%), Asiáticos (39,7% e 35,1%), não fumador ou ex-fumador (90,4% e 95,9%), estado de desempenho WHO de 0 ou 1 (91,7% e 91,9%), adenocarcinoma (98,6% e 93,2%) e metástases cerebrais (32,9% e 28,4%) respetivamente.

Os resultados de eficácia do estudo ASCEND-8 estão resumidos abaixo na Tabela 5.

**Tabela 5 ASCEND-8 (Estudo A2112) – Resultados de eficácia em doentes com CPNPC ALK-positivo localmente avançado ou metastático não tratado previamente pelo BIRC**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Parâmetro de eficácia | Ceritinib 450 mg com alimentos (N=73) | Ceritinib 750 mg em jejum (N=74) |
| Taxa de Resposta Global (TRG: RC+RP), n (%) (95% IC)a | 57 (78,1)  (66,9; 86,9) | 56 (75,7)  (64,3; 84,9) |
| IC: Intervalo de confiança  Resposta Completa (RC), Resposta Parcial (RP) confirmada por avaliações repetidas realizadas pelo menos 4 semanas após terem sido alcançados os critérios de resposta pela primeira vez  Taxa de Resposta Global determinada com base em avaliação pelo BIRC seguindo RECIST 1.1  aBinómio exato intervalo de confiança 95% | | |

*Estudos de grupo único X2101 e A 1101*

A utilização de ceritinib no tratamento de doentes com CPNPC ALK-positivo previamente tratados com um inibidor ALK foi investigada em dois estudos globais, multicêntricos, abertos, de grupo único de fase 1/2 (Estudo X2101 e Estudo A2201).

No estudo X2101 um total de 246 doentes com CPNPC ALK-positivo foram tratados com ceritinib na dose de 750 mg uma vez por dia em jejum: 163 que tinham recebido anteriormente tratamento com um inibidor ALK e 83 que receberam inibidor ALK pela primeira vez. Dos 163 doentes com CPNPC ALK-positivo que tinham recebido tratamento prévio com um inibidor ALK, a idade mediana foi de 52 anos (intervalo: 24‑80 anos); 86,5% tinham menos de 65 anos e 54% eram do sexo feminino. A maioria dos doentes eram Caucasianos (66,3%) ou Asiáticos (28,8%). 93,3% tinha adenocarcinoma e 96,9% ou nunca tinham sido fumadores ou eram ex-fumadores. Todos os doentes tinham sido tratados com pelo menos um regime previamente à sua inclusão no estudo e 84,0% com dois ou mais regimes.

O Estudo A2201 incluiu 140 doentes tratados anteriormente com 1‑3 linhas de quimioterapia citotóxica seguida de tratamento com crizotinib, e que tinham progredido sob crizotinib. A idade mediana foi de 51 anos (intervalo: 29‑80 anos); 87,1% dos doentes tinham menos de 65 anos e 50,0% eram do sexo feminino. A maioria dos doentes eram Caucasianos (60,0%) ou Asiáticos (37,9%). 92,1% dos doentes tinha adenocarcinoma.

Os principais dados de eficácia dos dois estudos encontram-se resumidos na Tabela 6. São apresentados os dados finais de sobrevivência global (SG) para o estudo A2201. Os dados de SG para o Estudo X2101 não estavam ainda finalizados aquando da análise.

**Tabela 6 CPNPC avançado ALK-positivo ‑ resumo da eficácia dos Estudos X2101 e A2201**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | Estudo X2101 ceritinib 750 mg | Estudo A2201 ceritinib 750 mg |
|  | N=163 | N=140 |
| Duração do seguimento  Mediana (meses) (min – max) | 10,2 (0,1 – 24,1) | 14,1 (0,1 – 35,5) |
| Taxa de resposta global |  |  |
| Investigador (95% IC) | 56,4% (48,5; 64,2) | 40,7% (32,5; 49,3) |
| BIRC (IC 95%) | 46,0% (38,2; 54,0) | 35,7% (27,8; 44,2) |
| Duração da resposta\* |  |  |
| Investigador (meses, IC 95%) | 8,3 (6,8; 9,7) | 10,6 (7,4; 14,7) |
| BIRC (meses, IC 95%) | 8,8 (6,0; 13,1) | 12,9 (9,3; 18,4) |
| Sobrevivência livre de progressão |  |  |
| Investigador (meses, IC 95%) | 6,9 (5,6; 8,7) | 5,8 (5,4; 7,6) |
| BIRC (meses, IC 95%) | 7,0 (5,7; 8,7) | 7,4 (5,6; 10,9) |
| Sobrevivência global (meses, IC 95%) | 16,7 (14,8; NE) | 15,6 (13,6; 24,2 |
| NE = não estimável  Estudo X2101: Respostas avaliadas utilizando RECIST 1.0  Estudo A2201: Respostas avaliadas utilizando RECIST 1.1  \* Inclui apenas doentes com RC, RP confirmadas | | |

Nos Estudos X2101 e A2201, observaram-se metástases cerebrais em 60,1% e 71,4% dos doentes, respetivamente. A TRG, DR, e SLP (da avaliação do *BIRC*) para doentes com metástases cerebrais no início estavam em linha com as notificadas para a população global destes estudos.

Histologia não‑adenocarcinoma

A informação disponível em doentes com CPNPC ALK-positivo com histologia não‑adenocarcinoma é limitada.

Idosos

Os dados de eficácia em doentes idosos são limitados. Não existem dados de eficácia em doentes com mais de 85 anos de idade.

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com ceritinib em todos os subgrupos da população pediátrica no carcinoma do pulmão (carcinoma de células pequenas e de células não-pequenas) (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

**5.2 Propriedades farmacocinéticas**

Absorção

Os picos dos níveis plasmáticos (Cmax) de ceritinib são atingidos aproximadamente 4 a 6 horas após uma única administração oral aos doentes. A absorção oral foi estimada em ≥25% com base nas percentagens de metabolitos nas fezes. A biodisponibilidade absoluta de ceritinib não foi determinada.

A exposição sistémica do ceritinib está aumentada quando administrado com alimentos. Em indivíduos saudáveis, os valores AUCinf de ceritinib foram aproximadamente 39% e 64% mais elevados (Cmax aproximadamente 42% e 58% mais elevados) quando uma dose única de 750 mg de ceritinib (comprimido) foi administrada com uma refeição com pouca gordura (contendo aproximadamente 330 kcalorias e 9 de gordura) e uma refeição com muita gordura (contendo aproximadamente 1000 kcalorias e 58 g de gordura), respetivamente, quando comparados com o estado de jejum.

No estudo de otimização de dose A2112 (ASCEND-8) em doentes que comparou ceritinib na dose de 450 mg ou 600 mg por dia com alimentos (aproximadamente 100 a 500 kcalorias e 1,5 a 15 gramas de gorduras) em relação à dose de 750 mg por dia em condições de jejum (dose e condição de administração com alimentos inicialmente autorizadas), não se verificou diferença com significado clínico no estado de equilíbrio da exposição sistémica do ceritinib para o grupo com a dose de 450 mg com alimentos (N=36) comparado com o grupo com a dose de 750 mg em jejum (N=31), apenas pequenos aumentos no estado de equilíbrio para a AUC (IC 90%) em 4% (‑13%, 24%) e para Cmax (IC 90%) em 3% (‑14%, 22%). Pelo contrário, no grupo com a dose de 600 mg com alimentos (N=30) AUC (IC 90%) e Cmax (IC 90%) no estado de equilíbrio aumentaram em 24% (3%, 49%) e 25% (4%, 49%), respetivamente, comparado com o grupo com a dose de 750 mg em jejum. A dose máxima de ceritinib recomendada é 450 mg tomada oralmente uma vez por dia com alimentos (ver secção 4.2).

Após administração única oral de ceritinib a doentes, a exposição plasmática a ceritinib, representada pela Cmax e AUClast, aumentou na proporção da dose ao longo do intervalo de dose entre 50 e 750 mg em condições de jejum. Contrariamente aos dados de administração única, a concentração anterior à dose (Cmin) após administração diária repetida parece ter aumentado numa proporção superior à proporcional à dose.

Distribuição

A ligação de ceritinib às proteínas plasmáticas humanas *in vitro* é de aproximadamente 97% independente da concentração, de 50 ng/ml a 10.000 ng/ml. O Ceritinib tem também uma distribuição ligeiramente preferencial para os glóbulos vermelhos, relativamente ao plasma, com uma proporção sangue/plasma média *in vitro* de 1,35. Estudos *in vitro* sugerem que ceritinib é um substrato da glicoproteína‑P (P‑gp), mas não da proteína resistente do cancro da mama (BCRP) ou da proteína 2 multiresistente (MRP2). A permeabilidade passiva aparentede ceritinib *in vitro* foi determinada como sendo baixa.

Em ratos, ceritinib atravessa a barreira hemato-encefálica intacta com uma proporção da exposição cérebro‑sangue (AUCinf) de cerca de 15%. Não existem dados relativos à proporção da exposição cérebro‑sangue no ser humano.

Biotransformação

Estudos *in vitro* demonstraram que CYP3A foi a principal enzima envolvida na eliminação metabólica de ceritinib.

Após administração única oral de doses de ceritinib radioativo a 750 mg em jejum, ceritinib foi o principal componente em circulação no plasma humano. Um total de 11 metabolitos foi encontrado em circulação no plasma a níveis baixos com uma contribuição média para a radioatividade AUC de ≤2,3% para cada metabolito. As principais vias de biotransformação identificadas em indivíduos saudáveis incluiram mono‑oxigenação, O‑dealquilação, e N‑formilação. As vias de biotransformação secundárias envolvendo os produtos de biotransformação primários incluíram glucuronidação e desidrogenação. Observou-se também o acréscimo de um grupo tiol ao ceritinib O‑dealquilado.

Eliminação

Após administração de doses orais únicas de ceritinib em condições de jejum, a média geométrica da semivida terminal plasmática aparente (T½) de ceritinib variou entre 31 a 41 horas em doentes no intervalo de dose acima de 400 a 750 mg. A administração oral diária de ceritinib resulta na obtenção de um estado de equilíbrio em aproximadamente 15 dias mantendo-se depois estável, com uma proporção de acumulação com uma média geométrica de 6,2 após 3 semanas de administração diária. A media geométrica da eliminação aparente (CL/F) de ceritinib foi mais baixa no estado de equilíbrio (33,2 litros/hora) após doses diárias orais de 750 mg do que após uma dose única oral de 750 mg (88,5 litros/hora), sugerindo que ceritinib revela uma farmacocinética não linear ao longo do tempo.

A principal via de excreção de ceritinib e dos seus metabolitos são as fezes. A recuperação de ceritinib inalterado nas fezes representa uma média de 68% de uma dose oral. Apenas 1,3% da dose oral administrada é recuperada na urina.

Populações especiais

*Compromisso hepático*

O efeito do compromisso hepático na farmacocinética de dose única de ceritinib (750 mg em condições de jejum) foi avaliado em indivíduos com compromisso hepático ligeiro (Child-Pugh classe A; N = 8), moderado (Child-Pugh classe B; N = 7), ou grave (Child-Pugh classe C; N = 7) e em 8 indivíduos saudáveis com função hepática normal. A média geométrica da AUCinf (AUCinf da fração não ligada) de ceritinib está aumentada em 18% (35%) e 2% (22%) em indivíduos com compromisso hepático ligeiro e moderado, respetivamente, comparado com indivíduos com função hepática normal.

A média geométrica da AUCinf (AUCinf da fração não ligada) de ceritinib está aumentada em 66% (108%) em indivíduos com compromisso hepático grave comparado com indivíduos com função hepática normal (ver secção 4.2). Não foi efetuado um estudo de farmacocinética dedicado no estado de equilíbrio em doentes com compromisso hepático.

*Insuficiência renal*

Não foi efetuado um estudo de farmacocinética dedicado em doentes com insuficiência renal. Com base nos dados disponíveis, a eliminação renal de ceritinib é desprezível (1,3% de uma dose única oral administrada).

Com base na análise farmacocinética de uma população de 345 doentes com insuficiência renal ligeira (CLcr 60 a <90 ml/min), 82 doentes com insuficiência renal moderada (CLcr 30 a <60 ml/min) e 546 doentes com função renal normal (≥90 ml/min), a exposição a ceritinib foi semelhante em doentes com insuficiência renal ligeira e moderada e com função renal normal, sugerindo não ser necessário ajuste de dose em doentes com insuficiência renal ligeira a moderada. Doentes com insuficiência renal grave (CLcr <30 ml/min) não foram incluídos nos estudos clínicos de ceritinib (ver secção 4.2).

*Efeitos da idade, género, e raça*

As análises farmacocinéticas das populações revelaram qua a idade, género e raça não tiveram influência clinicamente significativa na exposição a ceritinib.

*Eletrofisiologia cardíaca*

O potencial para prolongamento do intervalo QT de ceritinib foi avaliado em sete estudos clínicos com ceritinib. Foram efetuados ECG em série após uma dose única e no estado de equilíbrio para avaliar o efeito de ceritinib no intervalo QT em 925 doentes tratados com ceritinib na dose de 750 mg uma vez por dia em jejum. Uma análise categórica dos valores atípicos dos dados de ECG demonstrou novo QTc >500 msec em 12 doentes (1,3%). Foram notificados 58 doentes (6,3%) com um aumento de QTc face ao valor inicial >60 msec. Uma análise de tendência central dos dados de QTc com concentração média em estado de equilíbrio do Estudo A2301 demonstrou que o limite superior do intervalo de confiança bicaudal de 90% para o aumento do QTc face ao inicial foi 15,3 msec com ceritinib 750 mg em jejum. Uma análise farmacocinética sugeriu que ceritinib causa aumentos do QTc dependentes da concentração (ver secção 4.4).

**5.3 Dados de segurança pré-clínica**

Os estudos de farmacocologia de segurança indicam que é improvável que ceritinib interfira com as funções vitais do sistema respiratório e do sistema nervoso central. Os dados *in vitro* revelam que a CI50 para o efeito inibitório de ceritinib no canal de potássio hERG foi de 0,4 micromolar. Um estudo de telemetria *in vivo* em macacos revelou um prolongamento QT moderado em 1 dos 4 animais após receberem a dose mais alta de ceritinib. Os estudos com ECG em macacos após 4‑ ou 13‑semanas de administração de ceritinib não revelaram prolongamento QT ou anormalidades no ECG.

O teste de micronúcleo em células TK6 foi positivo. Não se observaram sinais de mutagenecidade ou clastogenecidade noutros estudos de genotoxicidade *in vitro* e *in vivo* com ceritinib. Assim, não é expectável risco genotóxico no ser humano.

Não foram efetuados estudos de carcinogenicidade com ceritinib.

Os estudos de toxicologia reprodutiva (i.e. estudos de desenvolvimento embrio‑fetal) em ratos fêmeas gestantes e coelhos não indicaram fetotoxicidade ou teratogenecidade após administração de ceritinib durante a organogénese; contudo, a exposição plasmática materna foi menor do que a observada na dose humana recomendada. Não foram realizados estudos não clínicos formais sobre os potenciais efeitos de ceritinib sobre a fertilidade.

A toxicidade principal relacionada com a administração de ceritinib em ratos e macacos foi inflamação das vias biliares extra-hepáticas acompanhada de aumento da contagem de neutrófilos no sangue periférico. A inflamação mista neutrofilica/celular das vias extra‑hepáticas extendeu-se ao pancreas e/ou duodeno em doses mais altas. Observou-se toxicidade gastrointestinal em ambas as espécies, caracterizada por perda de peso corporal, diminuição do consumo de alimentos, vómitos (macaco), diarreia e, em doses altas, por lesões histopatológicas incluindo erosão, inflamação das mucosas e espuma de macrófagos nas criptas do duodeno e submucosa. O fígado foi também afetado em ambas as espécies, com exposições semelhantes às exposições clínicas com a dose humana recomendada e incluiu aumentos mínimos das transminases do fígado em alguns aminais e vacuolização do epitélio das vias biliares intra hepáticas. Foi observada espuma de macrófagos alveolares (fosfolipidose confirmada) nos pulmões de ratos, mas não em macacos, e os nódulos linfáticos dos ratos e macacos tinham agregados de macrófagos. Os efeitos sobre os órgãos alvo mostraram recuperação parcial a total.

Foram observados efeitos sobre a tiroide em ratos (aumentos ligeiros da hormona estimulante da tiroide e das concentrações de triiodotironina/tiroxina T3/T4 sem correlação microscópica) e em macacos (redução de coloide em machos no estudo de quatro semanas, e um macaco na dose mais alta com hiperplasia difusa das células foliculares e aumento da hormona estimulante da tiroide no estudo de 13 semanas). Como estes efeitos não clínicos foram ligeiros, variáveis e inconsistentes, a relação entre ceritinib e as alterações da glândula tiroide em animais não é clara.

**6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

**6.1 Lista dos excipientes**

Núcleo do comprimido

Celulose microcristalina

Hidroxipropilcelulose de baixa substituição

Povidona

Croscarmelose sódica

Estearato de magnésio

Sílica coloidal anidra

Revestimento

Hipromelose

Dióxido de titânio (E171)

Macrogol

Talco

Laca de alumínio de indigotina (E132)

**6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável.

**6.3 Prazo de validade**

3 anos.

**6.4 Precauções especiais de conservação**

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

**6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

Blisters de PVC/PCTFE (cloreto de polivinilo/policlorotrifluoroetileno) –Alumínio, contendo 21 comprimidos revestidos por película.

Embalagem contendo 84 comprimidos revestidos por película (4 blisters por embalagem).

**6.6 Precauções especiais de eliminação**

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

**7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Irlanda

**8. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/15/999/004

**9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Data da primeira autorização: 06 de maio de 2015

Data da última renovação: 16 de fevereiro de 2022

**10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

**ANEXO II**

**A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**

1. **CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

**D. Condições ou restrições relativas à utilização segura e eficaz do medicamento**

**A FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela libertação do lote

150 mg cápsulas

Novartis Farmacéutica, S.A.

Gran Via de les Corts Catalanes, 764

08013 Barcelona

Espanha

Sandoz S.R.L.

Str. Livezeni nr. 7A

540472, Targu Mures

Roménia

Novartis Pharma GmbH

Roonstraße 25

D-90429 Nuremberga

Alemanha

Novartis Pharma GmbH

Sophie-Germain-Strasse 10

90443 Nuremberga

Alemanha

150 mg comprimidos revestidos por película

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC

Verovškova ulica 57

1000 Ljubljana

Eslovénia

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

Trimlini 2D

9220 Lendava

Eslovénia

Novartis Pharma GmbH

Roonstraße 25

D-90429 Nuremberga

Alemanha

Novartis Pharma GmbH

Sophie-Germain-Strasse 10

90443 Nuremberga

Alemanha

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

**B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

**C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

* **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

**D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

* **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

* A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
* Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

**ANEXO III**

**ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO**

**A. ROTULAGEM**

**INDICAÇÕES A INCLUIR no acondicionamento secundário**

**CARTONAGEM DE EMBALAGEM UNITÁRIA CONTENDO 40 OU 90 CÁPSULAS**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Zykadia 150 mg cápsulas

ceritinib

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada cápsula contém 150 mg de ceritinib.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Cápsula

40 cápsulas.

90 cápsulas

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Irlanda

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

|  |  |
| --- | --- |
| EU/1/15/999/002 | 40 cápsulas (PVC/PCTFE/alu) |
| EU/1/15/999/003 | 90 cápsulas (PVC/PCTFE/alu) |
| EU/1/15/999/005 | 90 cápsulas (PVC/PE/PVDC/alu) |

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA ao Público**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. Informação em Braille**

Zykadia 150 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC

SN

NN

**INDICAÇÕES A INCLUIR no acondicionamento secundário**

**CARTONAGEM DE EMBALAGEM (INCLUINDO *BLUE BOX*) CONTENDO 150 (3 EMBALAGENS DE 50) CÁPSULAS**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Zykadia 150 mg cápsulas

ceritinib

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada cápsula contém 150 mg de ceritinib.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Cápsula

150 (3 embalagens de 50) cápsulas.

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Irlanda

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

|  |  |
| --- | --- |
| EU/1/15/999/001 | 150 (3 embalagens de 50) cápsulas (PVC/PCTFE/alu) |
| EU/1/15/999/006 | 150 (3 embalagens de 50) cápsulas (PVC/PE/PVDC/alu) |

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA ao Público**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. Informação em Braille**

Zykadia 150 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC

SN

NN

**INDICAÇÕES A INCLUIR no acondicionamento secundário**

**CARTONAGEM DA EMBALAGEM INTERMÉDIA DA EMBALAGEM (SEM *BLUE* *BOX*) CONTENDO 50 CÁPSULAS**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Zykadia 150 mg cápsulas

ceritinib

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada cápsula contém 150 mg de ceritinib.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Cápsula

50 cápsulas. Não pode ser vendido separadamente.

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Irlanda

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

|  |  |
| --- | --- |
| EU/1/15/999/001 | 150 (3 embalagens de 50) cápsulas (PVC/PCTFE/alu) |
| EU/1/15/999/006 | 150 (3 embalagens de 50) cápsulas (PVC/PE/PVDC/alu) |

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA ao Público**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. Informação em Braille**

Zykadia 150 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA**

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS CONTENTORAS**

**BLISTERS**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Zykadia 150 mg cápsulas

ceritinib

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Novartis Europharm Limited

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. Outras**

**INDICAÇÕES A INCLUIR no acondicionamento secundário**

**CARTONAGEM**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Zykadia 150 mg comprimidos revestidos por película

ceritinib

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada comprimido contém 150 mg de ceritinib.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Comprimido revestido por película

84 comprimidos revestidos por película

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Irlanda

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

|  |  |
| --- | --- |
| EU/1/15/999/004 | 84 comprimidos revestidos por película |

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA ao Público**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. Informação em Braille**

Zykadia 150 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC

SN

NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS CONTENTORAS**

**BLISTERS**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Zykadia 150 mg comprimidos

ceritinib

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Novartis Europharm Limited

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. Outras**

**B. FOLHETO INFORMATIVO**

**Folheto informativo: Informação para o doente**

**Zykadia 150 mg cápsulas**

ceritinib

**Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.**

1. Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
2. Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.

‑ Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.

1. Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico.Ver secção 4.

**O que contém este folheto:**

1. O que é Zykadia e para que é utilizado

2. O que precisa de saber antes de tomar Zykadia

3. Como tomar Zykadia

4. Efeitos indesejáveis possíveis

5. Como conservar Zykadia

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

**1. O que é Zykadia e para que é utilizado**

**O que é Zykadia**

Zykadia é um medicamento para o cancro que contém a substância ativa ceritinib. É usado no tratamento de adultos com estádios avançados de uma forma de cancro de pulmão chamado cancro de pulmão de não pequenas células (CPNPC). Zykadia só é administrado a doentes cuja doença seja devida a um defeito no gene ALK (cinase do linfoma anaplásico).

**Como funciona Zykadia**

Em doentes com defeitos no gene ALK, é produzida uma proteína anormal que estimula o crescimento das células cancerígenas. Zykadia bloqueia a ação desta proteína anormal e assim atrasa o crescimento e propagação do CPNPC.

Caso tenha alguma questão sobre o mecanismo de ação de Zykadia ou sobre a razão pela qual este medicamento lhe foi prescrito, pergunte ao seu médico ou farmacêutico.

**2. O que precisa de saber antes de tomar Zykadia**

**Não tome Zykadia**

* se tem alergia ao ceritinib ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

**Advertências e precauções**

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Zykadia:

* se tem problemas de fígado.
* se tem problemas pulmonares ou respiratórios.
* se tem problemas de coração, incluindo diminuição da frequência cardíaca (ritmo do coração) ou se os resultados de um eletrocardiograma (ECG) tiverem mostrado que tem uma anomalia da atividade elétrica do coração conhecida por “prolongamento do intervalo QT”.
* se tem diabetes (nível elevado de açúcar no sangue).
* se tem problemas no pâncreas.
* se está atualmente a tomar esteroides.

Fale imediatamente com o seu médico ou farmacêutico se tiver algum dos seguintes sinais ou sintomas durante o tratamento com Zykadia:

* cansaço, comichão na pele, amarelecimento da pele ou olhos, náuseas (enjôos) ou vómitos, diminuição do apetite, dor no lado direito do abdómen (barriga), urina escura ou castanha, hemorragias ou nódoas negras com mais facilidade do que o normal. Podem ser sinais ou sintomas de problemas no fígado.
* aparecimento ou agravamento de tosse com ou sem mucosidade, febre, dor no peito, dificuldade em respirar ou falta de ar. Podem ser sintomas de problemas nos pulmões.
* dor no peito ou desconforto, alterações do batimento cardíaco (rápido ou lento), sensação de cabeça oca, desmaio, tonturas, lábios arroxeados, falta de ar, inchaço dos membros inferiores ou pele. Podem ser sinais ou sintomas de problemas de coração.
* diarreia grave, náuseas ou vómitos. São sintomas de problemas digestivos.
* sede excessiva ou aumento da frequência urinária. Podem ser sintomas de nível alto de açúcar no sangue.

O seu médico pode ter necessidade de ajustar o tratamento ou interromper Zykadia temporaria ou definitivamente.

**Análises ao sangue durante o tratamento com Zykadia**

O seu médico deve efetuar análises ao sangue antes de iniciar o tratamento, de 2 em 2 semanas durante os primeiros três meses de tratamento e mensalmente a partir daí. O objetivo destas análises é de verificar a função do fígado. O seu médico deve também efetuar análises ao sangue para verificar o funcionamento do seu pâncreas e o nível de açúcar no sangue antes de iniciar o tratamento com Zykadia e regularmente durante o tratamento.

**Crianças e adolescentes**

A utilização de Zykadia em crianças e adolescentes até 18 anos de idade não é recomendada.

**Outros medicamentos e Zykadia**

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos, incluindo medicamentos adquiridos sem receita médica tais como vitaminas ou suplementos à base de plantas, porque podem interagir com Zykadia. É particularmente importante que informe o seu médico se estiver a utilizar algum dos seguintes medicamentos.

Medicamentos que podem aumentar o risco de efeitos indesejáveis com Zykadia:

* medicamentos utilizados para tratar SIDA/HIV (p. ex: ritonavir, saquinavir).
* medicamentos utilizados para tratar infeções. Incluindo medicamentos para tratar infeções fúngicas (antifúngicos como cetoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol) e medicamentos para tratar certos tipos de infeções bacterianas (antibióticos tais como telitromicina).

Os medicamentos seguintes podem reduzir a eficácia de Zykadia:

* Erva de São João (hipericão), uma planta medicinal utilizada no tratamento da depressão.
* medicamentos utilizados para controlar espasmos ou convulsões (anti‑epiléticos tais como fenitoína, carbamazepina, ou fenobarbital).
* medicamentos utilizados para tratar a tuberculose (p. ex: rifampicina, rifabutina).

Zykadia pode aumentar os efeitos indesejáveis associados aos seguintes medicamentos:

* medicamentos utilizados para tratar irregularidades no batimento cardiaco ou outros problemas do coração (p. ex: amiodarona, disopiramida, procainamida, quinidina, sotalol, dofetilida, ibutilida e digoxina).
* medicamentos utilizados para tratar problemas de estômago (p. ex: cisaprida).
* medicamentos utilizados para tratar problemas de saúde mental (p. ex: haloperidol, droperidol, pimozida).
* medicamentos utilizados para tratar a depressão (p. ex: nefazodona).
* midazolam, um medicamento utilizado para tratar convulsões agudas ou como sedativo antes ou durante uma cirurgia ou um procedimento cirúrgico.
* varfarina e dabigatrano, medicamentos utilizados para prevenir coágulos sanguíneos.
* diclofenac, um medicamento utilizado para tratar a dor das articulações e inflamação.
* alfentanil e fentanil, medicamentos utilizados para tratar a dor grave.
* ciclosporina, sirolímus e tacrolímus, medicamentos utilizados no transplante de órgão para prevenir a rejeição do órgão.
* di-hidroergotamina e ergotamina, medicamentos utilizados para tratar a enxaqueca.
* domperidona, um medicamento utilizado para tratar as náuseas e vómitos.
* moxifloxacina e claritromicina, medicamentos utilizados para tratar infeções bacterianas.
* metadona, um medicamento utilizado para tratar a dor e para o tratamento da dependência de opióides.
* cloroquina e halofantrina, medicamentos utilizados para tratar a malária.
* topotecano, um medicamento utilizado para tratar certos tipos de cancro.
* colchicina, um medicamento utilizado para tratar a gota.
* pravastatina e rosuvastatina, medicamentos utilizados para reduzir os níveis de colesterol.
* sulfassalazina, um medicamento utilizado para tratar doença inflamatória intestinal ou artrite reumatoide.

Fale com o seu médico ou farmacêutico se não tiver a certeza se o seu medicamento é um dos enumerados acima.

Estes medicamentos devem ser utilizados com precaução ou devem ser evitados durante o tratamento com Zykadia. Se estiver a tomar algum destes medicamentos o seu médico poderá ter de lhe receitar um medicamento alternativo.

Deve também informar o seu médico se já estiver a tomar Zykadia e se lhe receitaram um novo medicamento que ainda não tenha tomado ao mesmo tempo que Zykadia.

**Contracetivos orais**

Se tomar Zykadia enquanto está a tomar contracetivos orais, os contracetivos orais podem deixar de ser eficazes.

**Zykadia com alimentos e bebidas**

Não deve comer toranja ou sumo de toranja durante o tratamento. Estes podem aumentar o nível de Zykadia no sangue até um nível nocivo.

**Gravidez e amamentação**

Deve utilizar um método contracetivo altamente eficaz durante o tratamento com Zykadia e durante 3 meses após a interrupção do tratamento. Fale com o seu médico sobre os métodos de contraceção que podem ser adequados para si.

Zykadia não é recomendado durante a gravidez a menos que o benefício potencial seja superior ao risco potencial para o bebé. Se está grávida, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de tomar este medicamento. O seu médico avaliará consigo os potenciais riscos de tomar Zykadia durante a gravidez.

Zykadia não deve ser utilizado durante a amamentação. Você e o seu médico irão decidir se deverá amamentar ou tomar Zykadia. Não deve fazer ambos.

**Condução de veículos e utilização de máquinas**

Tenha especial cuidado ao conduzir e utilizar máquinas enquanto tomar Zykadia porque pode sentir alterações da visão ou cansaço.

**Zykadia contém sódio**

Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por cápsula, ou seja é praticamente “isento de sódio”.

**3. Como tomar Zykadia**

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico se tiver dúvidas.

**Que quantidade tomar**

A dose recomendada é de 450 mg (três cápsulas) tomadas uma vez por dia com alimentos, embora o seu médico possa alterar esta recomendação se necessário. O seu médico dir-lhe-á exatamente quantas cápsulas precisa de tomar. Não altere a dose sem falar com o seu médico.

* Tome Zykadia uma vez por dia à mesma hora todos os dias com alimentos (por exemplo com um lanche ou uma refeição completa). Se não puder ingerir alimentos com a toma de Zykadia, fale com o seu médico.
* Engula as cápsulas inteiras com água. Não as mastigue nem as esmague.
* Se vomitar depois de ter ingerido as cápsulas de Zykadia, não tome mais cápsulas até à dose programada seguinte.

**Durante quanto tempo deve tomar Zykadia**

* Continue a tomar Zykadia enquanto o seu médico assim o indicar.
* Este é um tratamento de longa duração, possivelmente durará meses. O seu médico irá monitorizar o seu estado para verificar se o tratamento está a ter o efeito desejado.

Se tiver questões sobre durante quanto tempo deve tomar Zykadia, fale com o seu médico ou farmacêutico.

**Se tomar mais Zykadia do que deveria**

Se acidentalmente tomar demasiadas cápsulas, ou se alguém acidentalmente tomar o seu medicamento, contacte imediatamente um médico ou hospital para aconselhamento. Pode ser necessário tratamento médico.

**Caso se tenha esquecido de tomar Zykadia**

O que fazer se se esquecer de tomar uma dose depende do tempo que falta até à dose seguinte.

* Se a dose seguinte for daí a12 horas ou mais, tome as cápsulas que se esqueceu de tomar assim que se lembrar. Depois tome as cápsulas seguintes à hora habitual.
* Se a dose seguinte for antes de 12 horas, não tome as cápsula que se esqueceu de tomar. Depois tome as cápsulas seguintes à hora habitual.

Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

**Se parar de tomar Zykadia**

Não páre de tomar este medicamento antes de falar com o seu médico.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico.

**4. Efeitos indesejáveis possíveis**

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

**PARE de tomar Zykadia e fale imediatamente com o seu médico se sentir algo como descrito**, que pode ser sinal de reação alérgica:

* Dificuldade em respirar ou engolir
* Inchaço da face, lábios, língua ou garganta
* Comichão intensa da pele, com erupção cutânea avermelhada ou manchas salientes

**Alguns efeitos indesejáveis podem ser graves**

Se sentir algum dos seguintes efeitos indesejáveis, fale imediatamente com o seu médico ou farmacêutico:

* Dor no peito ou desconforto, alterações do batimento cardíaco (rápido ou lento), sensação de cabeça oca, desmaio, tonturas, lábios arroxeados, falta de ar, inchaço dos membros inferiores ou pele (sinais ou sintomas potenciais de problemas no coração)
* Aparecimento ou agravamento de tosse com ou sem mucosidade, febre, dor no peito, dificuldade em respirar ou falta de ar (sinais potenciais de problemas nos pulmões)
* Cansaço, comichão na pele, amarelecimento da pele ou olhos, náuseas (enjôos) ou vómitos, diminuição do apetite, dor no lado direito do abdómen (barriga), urina escura ou castanha, hemorragias ou nódoas negras com mais facilidade do que o normal (sinais potenciais de problemas no fígado)
* Diarreia grave, náuseas ou vómitos
* Sede excessiva ou aumento da frequência urinária (sintomas de nível alto de açúcar no sangue)
* Dor grave na parte superior do estômago (sinal de inflamação do pâncreas, também conhecida como pancreatite)

**Outros efeitos indesejáveis possíveis**

Outros efeitos indesejáveis encontram-se enumerados abaixo. Se estes efeitos indesejáveis se tornarem graves fale com o seu médico ou farmacêutico.

**Muito frequentes** (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas):

* Cansaço (fadiga e astenia)
* Resultados anormais nas análises ao sangue de monitorização da função do fígado (níveis elevados das enzimas denominados alanina aminotransferase e/ou aspartato aminotransferase e/ou gama glutamiltransferase e/ou fosfatase alcalina sanguínea, níveis elevados de bilirrubina)
* Dor abdominal
* Diminuição do apetite
* Diminuição do peso
* Obstipação
* Erupção cutânea
* Resultados anormais nas análises ao sangue para monitorização da função dos rins (níveis elevados de creatinina)
* Azia (sinal potencial de um distúrbio do trato digestivo)
* Diminuição do número de glóbulos vermelhos, conhecido como anemia

**Frequentes** (podem afetar até 1 em 10 pessoas):

* Problemas de visão
* Nível baixo de fosfato no sangue (detetado nas análises ao sangue)
* Nível elevado no sangue de enzimas denominadas lipase e/ou amilase (detetado nas análises ao sangue)
* Redução significativa do fluxo de urina (sinal potencial de um problema nos rins)

**Comunicação de efeitos indesejáveis**

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](https://www.ema.europa.eu/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

**5. Como conservar Zykadia**

* Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.
* Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no blister após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.
* O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.
* Não utilize este medicamento se verificar que a embalagem está danificada ou apresenta sinais de adulteração.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

**6. Conteúdo da embalagem e outras informações**

**Qual a composição de Zykadia**

* A substância ativa de Zykadia é ceritinib. Cada cápsula contém 150 mg de ceritinib.
* Os outros componentes são:
* Conteúdo da cápsula: silica coloidal anidra, hidroxipropilcelulose de baixa substituição, glicolato de amido sódico (tipo A) (ver “Zykadia contém sódio” na secção 2), estearato de magnésio e celulose microcristalina.
* Invólucro da cápsula: gelatina, indigotina (E132) e dióxido de titânio (E171).
* Tinta de impressão: goma laca 45% (branca, sem cera), óxido de ferro negro (E172), propileno glicol e hidróxido de amónio 28%.

**Qual o aspeto de Zykadia e conteúdo da embalagem**

Zykadia cápsulas têm corpo branco opaco e cabeça azul opaca, têm aproximadamente 23,3 mm de comprimento, com gravação “LDK 150MG” na cabeça e “NVR” no corpo. Contém pó branco a quase branco.

As cápsulas são fornecidas em blisters e estão disponíveis em embalagens contendo 40, 90 ou 150 (3 embalagens de 50) cápsulas. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações no seu país.

**Titular da Autorização de Introdução no Mercado**

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Irlanda

**Fabricante**

Novartis Farmacéutica, S.A.

Gran Via de les Corts Catalanes, 764

08013 Barcelona

Espanha

Sandoz S.R.L.

Str. Livezeni nr. 7A

540472, Targu Mures

Roménia

Novartis Pharma GmbH

Roonstraße 25

D‑90429 Nuremberga

Alemanha

Novartis Pharma GmbH

Sophie-Germain-Strasse 10

90443 Nuremberga

Alemanha

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

|  |  |
| --- | --- |
| **België/Belgique/Belgien**  Novartis Pharma N.V.  Tél/Tel: +32 2 246 16 11 | **Lietuva**  SIA Novartis Baltics Lietuvos filialas  Tel: +370 5 269 16 50 |
| **България**  Novartis Bulgaria EOOD  Тел: +359 2 489 98 28 | **Luxembourg/Luxemburg**  Novartis Pharma N.V.  Tél/Tel: +32 2 246 16 11 |
| **Česká republika**  Novartis s.r.o.  Tel: +420 225 775 111 | **Magyarország**  Novartis Hungária Kft.  Tel.: +36 1 457 65 00 |
| **Danmark**  Novartis Healthcare A/S  Tlf: +45 39 16 84 00 | **Malta**  Novartis Pharma Services Inc.  Tel: +356 2122 2872 |
| **Deutschland**  Novartis Pharma GmbH  Tel: +49 911 273 0 | **Nederland**  Novartis Pharma B.V.  Tel: +31 88 04 52 555 |
| **Eesti**  SIA Novartis Baltics Eesti filiaal  Tel: +372 66 30 810 | **Norge**  Novartis Norge AS  Tlf: +47 23 05 20 00 |
| **Ελλάδα**  Novartis (Hellas) A.E.B.E.  Τηλ: +30 210 281 17 12 | **Österreich**  Novartis Pharma GmbH  Tel: +43 1 86 6570 |
| **España**  Novartis Farmacéutica, S.A.  Tel: +34 93 306 42 00 | **Polska**  Novartis Poland Sp. z o.o.  Tel.: +48 22 375 4888 |
| **France**  Novartis Pharma S.A.S.  Tél: +33 1 55 47 66 00 | **Portugal**  Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.  Tel: +351 21 000 8600 |
| **Hrvatska**  Novartis Hrvatska d.o.o.  Tel. +385 1 6274 220 | **România**  Novartis Pharma Services Romania SRL  Tel: +40 21 31299 01 |
| **Ireland**  Novartis Ireland Limited  Tel: +353 1 260 12 55 | **Slovenija**  Novartis Pharma Services Inc.  Tel: +386 1 300 75 50 |
| **Ísland**  Vistor hf.  Sími: +354 535 7000 | **Slovenská republika**  Novartis Slovakia s.r.o.  Tel: +421 2 5542 5439 |
| **Italia**  Novartis Farma S.p.A.  Tel: +39 02 96 54 1 | **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 |  |

**Este folheto foi revisto pela última vez em**

**Outras fontes de informação**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

**Folheto informativo: Informação para o doente**

**Zykadia 150 mg comprimidos revestidos por película**

ceritinib

**Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.**

1. Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
2. Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.

‑ Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.

1. Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico.Ver secção 4.

**O que contém este folheto:**

1. O que é Zykadia e para que é utilizado

2. O que precisa de saber antes de tomar Zykadia

3. Como tomar Zykadia

4. Efeitos indesejáveis possíveis

5. Como conservar Zykadia

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

**1. O que é Zykadia e para que é utilizado**

**O que é Zykadia**

Zykadia é um medicamento para o cancro que contém a substância ativa ceritinib. É usado no tratamento de adultos com estádios avançados de uma forma de cancro de pulmão chamado cancro de pulmão de não pequenas células (CPNPC). Zykadia só é administrado a doentes cuja doença seja devida a um defeito no gene ALK (cinase do linfoma anaplásico).

**Como funciona Zykadia**

Em doentes com defeitos no gene ALK, é produzida uma proteína anormal que estimula o crescimento das células cancerígenas. Zykadia bloqueia a ação desta proteína anormal e assim atrasa o crescimento e propagação do CPNPC.

Caso tenha alguma questão sobre o mecanismo de ação de Zykadia ou sobre a razão pela qual este medicamento lhe foi prescrito, pergunte ao seu médico ou farmacêutico.

**2. O que precisa de saber antes de tomar Zykadia**

**Não tome Zykadia**

* se tem alergia ao ceritinib ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

**Advertências e precauções**

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Zykadia:

* se tem problemas de fígado.
* se tem problemas pulmonares ou respiratórios.
* se tem problemas de coração, incluindo diminuição da frequência cardíaca (ritmo do coração) ou se os resultados de um eletrocardiograma (ECG) tiverem mostrado que tem uma anomalia da atividade elétrica do coração conhecida por “prolongamento do intervalo QT”.
* se tem diabetes (nível elevado de açúcar no sangue).
* se tem problemas no pâncreas.
* se está atualmente a tomar esteroides.

Fale imediatamente com o seu médico ou farmacêutico se tiver algum dos seguintes sinais ou sintomas durante o tratamento com Zykadia:

* cansaço, comichão na pele, amarelecimento da pele ou olhos, náuseas (enjôos) ou vómitos, diminuição do apetite, dor no lado direito do abdómen (barriga), urina escura ou castanha, hemorragias ou nódoas negras com mais facilidade do que o normal. Podem ser sinais ou sintomas de problemas no fígado.
* aparecimento ou agravamento de tosse com ou sem mucosidade, febre, dor no peito, dificuldade em respirar ou falta de ar. Podem ser sintomas de problemas nos pulmões.
* dor no peito ou desconforto, alterações do batimento cardíaco (rápido ou lento), sensação de cabeça oca, desmaio, tonturas, lábios arroxeados, falta de ar, inchaço dos membros inferiores ou pele. Podem ser sinais ou sintomas de problemas de coração.
* diarreia grave, náuseas ou vómitos. São sintomas de problemas digestivos.
* sede excessiva ou aumento da frequência urinária. Podem ser sintomas de nível alto de açúcar no sangue.

O seu médico pode ter necessidade de ajustar o tratamento ou interromper Zykadia temporaria ou definitivamente.

**Análises ao sangue durante o tratamento com Zykadia**

O seu médico deve efetuar análises ao sangue antes de iniciar o tratamento, de 2 em 2 semanas durante os primeiros três meses de tratamento e mensalmente a partir daí. O objetivo destas análises é de verificar a função do fígado. O seu médico deve também efetuar análises ao sangue para verificar o funcionamento do seu pâncreas e o nível de açúcar no sangue antes de iniciar o tratamento com Zykadia e regularmente durante o tratamento.

**Crianças e adolescentes**

A utilização de Zykadia em crianças e adolescentes até 18 anos de idade não é recomendada.

**Outros medicamentos e Zykadia**

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos, incluindo medicamentos adquiridos sem receita médica tais como vitaminas ou suplementos à base de plantas, porque podem interagir com Zykadia. É particularmente importante que informe o seu médico se estiver a utilizar algum dos seguintes medicamentos.

Medicamentos que podem aumentar o risco de efeitos indesejáveis com Zykadia:

* medicamentos utilizados para tratar SIDA/HIV (p. ex: ritonavir, saquinavir).
* medicamentos utilizados para tratar infeções. Incluindo medicamentos para tratar infeções fúngicas (antifúngicos como cetoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol) e medicamentos para tratar certos tipos de infeções bacterianas (antibióticos tais como telitromicina).

Os medicamentos seguintes podem reduzir a eficácia de Zykadia:

* Erva de São João (hipericão), uma planta medicinal utilizada no tratamento da depressão.
* medicamentos utilizados para controlar espasmos ou convulsões (anti‑epiléticos tais como fenitoína, carbamazepina, ou fenobarbital).
* medicamentos utilizados para tratar a tuberculose (p. ex: rifampicina, rifabutina).

Zykadia pode aumentar os efeitos indesejáveis associados aos seguintes medicamentos:

* medicamentos utilizados para tratar irregularidades no batimento cardiaco ou outros problemas do coração (p. ex: amiodarona, disopiramida, procainamida, quinidina, sotalol, dofetilida, ibutilida e digoxina).
* medicamentos utilizados para tratar problemas de estômago (p. ex: cisaprida).
* medicamentos utilizados para tratar problemas de saúde mental (p. ex: haloperidol, droperidol, pimozida).
* medicamentos utilizados para tratar a depressão (p. ex: nefazodona).
* midazolam, um medicamento utilizado para tratar convulsões agudas ou como sedativo antes ou durante uma cirurgia ou um procedimento cirúrgico.
* varfarina e dabigatrano, medicamentos utilizados para prevenir coágulos sanguíneos.
* diclofenac, um medicamento utilizado para tratar a dor das articulações e inflamação.
* alfentanil e fentanil, medicamentos utilizados para tratar a dor grave.
* ciclosporina, sirolímus e tacrolímus, medicamentos utilizados no transplante de órgão para prevenir a rejeição do órgão.
* di-hidroergotamina e ergotamina, medicamentos utilizados para tratar a enxaqueca.
* domperidona, um medicamento utilizado para tratar as náuseas e vómitos.
* moxifloxacina e claritromicina, medicamentos utilizados para tratar infeções bacterianas.
* metadona, um medicamento utilizado para tratar a dor e para o tratamento da dependência de opióides.
* cloroquina e halofantrina, medicamentos utilizados para tratar a malária.
* topotecano, um medicamento utilizado para tratar certos tipos de cancro.
* colchicina, um medicamento utilizado para tratar a gota.
* pravastatina e rosuvastatina, medicamentos utilizados para reduzir os níveis de colesterol.
* sulfassalazina, um medicamento utilizado para tratar doença inflamatória intestinal ou artrite reumatoide.

Fale com o seu médico ou farmacêutico se não tiver a certeza se o seu medicamento é um dos enumerados acima.

Estes medicamentos devem ser utilizados com precaução ou devem ser evitados durante o tratamento com Zykadia. Se estiver a tomar algum destes medicamentos o seu médico poderá ter de lhe receitar um medicamento alternativo.

Deve também informar o seu médico se já estiver a tomar Zykadia e se lhe receitaram um novo medicamento que ainda não tenha tomado ao mesmo tempo que Zykadia.

**Contracetivos orais**

Se tomar Zykadia enquanto está a tomar contracetivos orais, os contracetivos orais podem deixar de ser eficazes.

**Zykadia com alimentos e bebidas**

Não deve comer toranja ou sumo de toranja durante o tratamento. Estes podem aumentar o nível de Zykadia no sangue até um nível nocivo.

**Gravidez e amamentação**

Deve utilizar um método contracetivo altamente eficaz durante o tratamento com Zykadia e durante 3 meses após a interrupção do tratamento. Fale com o seu médico sobre os métodos de contraceção que podem ser adequados para si.

Zykadia não é recomendado durante a gravidez a menos que o benefício potencial seja superior ao risco potencial para o bebé. Se está grávida, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de tomar este medicamento. O seu médico avaliará consigo os potenciais riscos de tomar Zykadia durante a gravidez.

Zykadia não deve ser utilizado durante a amamentação. Você e o seu médico irão decidir se deverá amamentar ou tomar Zykadia. Não deve fazer ambos.

**Condução de veículos e utilização de máquinas**

Tenha especial cuidado ao conduzir e utilizar máquinas enquanto tomar Zykadia porque pode sentir alterações da visão ou cansaço.

**Zykadia contém sódio**

Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por comprimido ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

**3. Como tomar Zykadia**

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico se tiver dúvidas.

**Que quantidade tomar**

A dose recomendada é de 450 mg (três comprimidos) tomada uma vez por dia com alimentos, embora o seu médico possa alterar esta recomendação se necessário. O seu médico dir-lhe-á exatamente quantos comprimidos precisa de tomar. Não altere a dose sem falar com o seu médico.

* Tome Zykadia uma vez por dia à mesma hora todos os dias com alimentos (por exemplo com um lanche ou uma refeição completa). Se não puder ingerir alimentos com a toma de Zykadia, fale com o seu médico.
* Engula os comprimidos inteiros com água. Não os mastigue nem os esmague.
* Se vomitar depois de ter ingerido os comprimidos de Zykadia, não tome mais comprimidos até à dose programada seguinte.

**Durante quanto tempo deve tomar Zykadia**

* Continue a tomar Zykadia enquanto o seu médico assim o indicar.
* Este é um tratamento de longa duração, possivelmente durará meses. O seu médico irá monitorizar o seu estado para verificar se o tratamento está a ter o efeito desejado.

Se tiver questões sobre durante quanto tempo deve tomar Zykadia, fale com o seu médico ou farmacêutico.

**Se tomar mais Zykadia do que deveria**

Se acidentalmente tomar demasiados comprimidos, ou se alguém acidentalmente tomar o seu medicamento, contacte imediatamente um médico ou hospital para aconselhamento. Pode ser necessário tratamento médico.

**Caso se tenha esquecido de tomar Zykadia**

O que fazer se se esquecer de tomar uma dose depende do tempo que falta até à dose seguinte.

* Se a dose seguinte for daí a 12 horas ou mais, tome os comprimidos que se esqueceu de tomar assim que se lembrar. Depois tome os comprimidos seguintes à hora habitual.
* Se a dose seguinte for antes de 12 horas, não tome os comprimidos que se esqueceu de tomar. Depois tome os comprimidos seguintes à hora habitual.

Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

**Se parar de tomar Zykadia**

Não páre de tomar este medicamento antes de falar com o seu médico.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico.

**4. Efeitos indesejáveis possíveis**

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

**PARE de tomar Zykadia e fale imediatamente com o seu médico se sentir algo como descrito**, que pode ser sinal de reação alérgica:

* Dificuldade em respirar ou engolir
* Inchaço da face, lábios, língua ou garganta
* Comichão intensa da pele, com erupção cutânea avermelhada ou manchas salientes

**Alguns efeitos indesejáveis podem ser graves**

Se sentir algum dos seguintes efeitos indesejáveis, fale imediatamente com o seu médico ou farmacêutico:

* Dor no peito ou desconforto, alterações do batimento cardíaco (rápido ou lento), sensação de cabeça oca, desmaio, tonturas, lábios arroxeados, falta de ar, inchaço dos membros inferiores ou pele (sinais ou sintomas potenciais de problemas no coração)
* Aparecimento ou agravamento de tosse com ou sem mucosidade, febre, dor no peito, dificuldade em respirar ou falta de ar (sinais potenciais de problemas nos pulmões)
* Cansaço, comichão na pele, amarelecimento da pele ou olhos, náuseas (enjôos) ou vómitos, diminuição do apetite, dor no lado direito do abdómen (barriga), urina escura ou castanha, hemorragias ou nódoas negras com mais facilidade do que o normal (sinais potenciais de problemas no fígado)
* Diarreia grave, náuseas ou vómitos
* Sede excessiva ou aumento da frequência urinária (sintomas de nível alto de açúcar no sangue)
* Dor grave na parte superior do estômago (sinal de inflamação do pâncreas, também conhecida como pancreatite)

**Outros efeitos indesejáveis possíveis**

Outros efeitos indesejáveis encontram-se enumerados abaixo. Se estes efeitos indesejáveis se tornarem graves fale com o seu médico ou farmacêutico.

**Muito frequentes** (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas):

* Cansaço (fadiga e astenia)
* Resultados anormais nas análises ao sangue de monitorização da função do fígado (níveis elevados das enzimas denominados alanina aminotransferase e/ou aspartato aminotransferase e/ou gama glutamiltransferase e/ou fosfatase alcalina sanguínea, níveis elevados de bilirrubina)
* Dor abdominal
* Diminuição do apetite
* Diminuição do peso
* Obstipação
* Erupção cutânea
* Resultados anormais nas análises ao sangue para monitorização da função dos rins (níveis elevados de creatinina)
* Azia (sinal potencial de um distúrbio do trato digestivo)
* Diminuição do número de glóbulos vermelhos, conhecido como anemia

**Frequentes** (podem afetar até 1 em 10 pessoas):

* Problemas de visão
* Nível baixo de fosfato no sangue (detetado nas análises ao sangue)
* Nível elevado no sangue de enzimas denominadas lipase e/ou amilase (detetado nas análises ao sangue)
* Redução significativa do fluxo de urina (sinal potencial de um problema nos rins)

**Comunicação de efeitos indesejáveis**

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](https://www.ema.europa.eu/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

**5. Como conservar Zykadia**

* Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.
* Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no blister após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.
* O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.
* Não utilize este medicamento se verificar que a embalagem está danificada ou apresenta sinais de adulteração.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

**6. Conteúdo da embalagem e outras informações**

**Qual a composição de Zykadia**

* A substância ativa de Zykadia é ceritinib. Cada comprimido revestido por película contém 150 mg de ceritinib.
* Os outros componentes são:
* Núcleo do comprimido: celulose microcristalina, hidroxipropilcelulose de baixa substituição, povidona, croscarmelose sódica (ver “Zykadia contém sódio” na secção 2), estearato de magnésio, sílica coloidal anidra.
* Revestimento: hipromelose, dióxido de titânio (E171), macrogol, talco, laca de alumínio de indigotina (E132).

**Qual o aspeto de Zykadia e conteúdo da embalagem**

Zykadia comprimidos revestidos por película (comprimidos) são azuis claros (diâmetro aproximado: 9,1 mm), biconvexos com bordos biselados, sem ranhura, com a gravação “NVR” numa face e “ZY1” na outra face.

Os comprimidos são fornecidos em blisters e estão disponíveis numa embalagem contendo 84 comprimidos (4 blisters de 21 comprimidos).

**Titular da Autorização de Introdução no Mercado**

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Irlanda

**Fabricante**

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC

Verovškova ulica 57

1000 Ljubljana

Eslovénia

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

Trimlini 2D

9220 Lendava

Eslovénia

Novartis Pharma GmbH

Roonstraße 25

D‑90429 Nuremberga

Alemanha

Novartis Pharma GmbH

Sophie-Germain-Strasse 10

90443 Nuremberga

Alemanha

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

|  |  |
| --- | --- |
| **België/Belgique/Belgien**  Novartis Pharma N.V.  Tél/Tel: +32 2 246 16 11 | **Lietuva**  SIA Novartis Baltics Lietuvos filialas  Tel: +370 5 269 16 50 |
| **България**  Novartis Bulgaria EOOD  Тел: +359 2 489 98 28 | **Luxembourg/Luxemburg**  Novartis Pharma N.V.  Tél/Tel: +32 2 246 16 11 |
| **Česká republika**  Novartis s.r.o.  Tel: +420 225 775 111 | **Magyarország**  Novartis Hungária Kft.  Tel.: +36 1 457 65 00 |
| **Danmark**  Novartis Healthcare A/S  Tlf: +45 39 16 84 00 | **Malta**  Novartis Pharma Services Inc.  Tel: +356 2122 2872 |
| **Deutschland**  Novartis Pharma GmbH  Tel: +49 911 273 0 | **Nederland**  Novartis Pharma B.V.  Tel: +31 88 04 52 555 |
| **Eesti**  SIA Novartis Baltics Eesti filiaal  Tel: +372 66 30 810 | **Norge**  Novartis Norge AS  Tlf: +47 23 05 20 00 |
| **Ελλάδα**  Novartis (Hellas) A.E.B.E.  Τηλ: +30 210 281 17 12 | **Österreich**  Novartis Pharma GmbH  Tel: +43 1 86 6570 |
| **España**  Novartis Farmacéutica, S.A.  Tel: +34 93 306 42 00 | **Polska**  Novartis Poland Sp. z o.o.  Tel.: +48 22 375 4888 |
| **France**  Novartis Pharma S.A.S.  Tél: +33 1 55 47 66 00 | **Portugal**  Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.  Tel: +351 21 000 8600 |
| **Hrvatska**  Novartis Hrvatska d.o.o.  Tel. +385 1 6274 220 | **România**  Novartis Pharma Services Romania SRL  Tel: +40 21 31299 01 |
| **Ireland**  Novartis Ireland Limited  Tel: +353 1 260 12 55 | **Slovenija**  Novartis Pharma Services Inc.  Tel: +386 1 300 75 50 |
| **Ísland**  Vistor hf.  Sími: +354 535 7000 | **Slovenská republika**  Novartis Slovakia s.r.o.  Tel: +421 2 5542 5439 |
| **Italia**  Novartis Farma S.p.A.  Tel: +39 02 96 54 1 | **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 |  |

**Este folheto foi revisto pela última vez em**

**Outras fontes de informação**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.