

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Zykadia 150 mg capsule

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare capsulă conține ceritinib 150 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsulă.

Capsulă cu corp opac de culoare albă și capac opac albastru cu dimensiunea 00 (lungime aproximativă 23,3 mm), inscripționată cu „LDK 150MG” pe capac și cu „NVR” pe corp, conținând o pulbere de culoare albă până la aproape albă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Zykadia în monoterapie este indicat ca tratament de primă intenție la pacienții adulți cu cancer pulmonar cu celule non-mici, în stadiu avansat (NSCLC), pozitiv pentru kinaza limfomului anaplastic (ALK).

Zykadia în monoterapie este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu cancer pulmonar cu celule non-mici, în stadiu avansat (NSCLC), pozitiv pentru kinaza limfomului anaplastic (ALK), tratați anterior cu crizotinib.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu ceritinib trebuie inițiat și supervizat de un medic cu experiență în administrarea medicamentelor pentru tratarea cancerului.

Testarea ALK

Este necesară o testare ALK precisă și validată pentru identificarea pacienților cu NSCLC, ALK pozitiv (vezi pct. 5.1).

Stadiul NSCLC, ALK pozitiv, trebuie stabilit anterior inițierii tratamentului cu ceritinib. Evaluarea NSCLC, ALK pozitiv, trebuie efectuată în laboratoare cu nivel ridicat, demonstrat, de competență în tehnologia utilizată.

Doze

Doza recomandată de ceritinib este 450 mg administrată oral, zilnic, împreună cu alimente, în același moment al zilei.

Doza maximă recomandată, administrată cu alimente, este de 450 mg administrată oral, zilnic. Tratamentul trebuie să continue atâta timp cât se observă existența unui beneficiu clinic.

Dacă se omite o doză, iar intervalul de timp până la următoare doză este mai mic de 12 ore, pacientul trebuie să ia doza omisă.

Dacă apar vărsături pe durata tratamentului, pacientul nu trebuie să administreze o doză suplimentară, ci trebuie să continue cu doza următoare programată.

Administrarea ceritinib trebuie întreruptă la pacienții care nu pot tolera doza de 150 mg zilnic, administrată împreună cu alimente.

Ajustarea dozei din cauza reacțiilor adverse

Poate fi necesară întreruperea temporară a administrării dozei și/sau reducerea dozei de ceritinib în funcție de siguranță și tolerabilitatea individuală. Dacă este necesară reducerea dozei din cauza oricărei reacții adverse (ADR) nemenționată în Tabelul 1, atunci aceasta trebuie făcută treptat, cu câte 150 mg zilnic. Trebuie avute în vedere identificarea în stadiu incipient și tratarea reacțiilor adverse cu măsuri standard de susținere.

La pacienții tratați cu ceritinib 450 mg împreună cu alimente, 24,1% dintre pacienții au prezentat un eveniment advers care a necesitat minimum o scădere a dozei și 55,6% dintre pacienții au prezentat un eveniment advers care a necesitat minimum o întrerupere a administrării dozei. Durată mediană până la prima reducere a dozei de 9,7 săptămâni.

Tabelul 1 sintetizează recomandările privind întreruperea temporară a administrării, reducerea sau întreruperea definitivă a administrării ceritinib în abordarea terapeutică a reacțiilor adverse selectate.

Tabelul 1 Ajustarea dozei de ceritinib și recomandări privind abordarea terapeutică a reacțiilor adverse

Criterii	Schema terapeutică pentru ceritinib
Greață severă sau intolerabilă, vărsături sau diaree în ciuda administrării terapiei optime antiemetice sau antidiareice	Se întrerupe administrarea ceritinib până la remediarea situației, apoi se reia utilizarea ceritinib cu o doză redusă cu 150 mg.
Valori crescute ale alanin aminotransferazei (ALT) sau aspartat aminotransferazei (AST) >5 ori limita superioară a valorilor normale (LSVN) cu valori concomitente ale bilirubinei totale ≤2 ori LSVN	Se întrerupe administrarea ceritinib până la revenirea la valoarea inițială a ALT/AST sau la o valoare ≤3 ori LSVN, apoi se reia tratamentul cu o doză redusă cu 150 mg.
Valori crescute ale ALT sau AST >3 ori LSVN, cu valori crescute concomitent ale bilirubinemiei totale >2 ori LSVN (în absența colestazei sau hemolizei)	Se oprește definitiv administrarea ceritinib.
Boală pulmonară interstițială (BPI)/pneumonită de orice grad, asociată tratamentului	Se oprește definitiv administrarea ceritinib.
QT corectat pentru un ritm cardiac (QTc) >500 msec la minimum 2 electrocardiograme separate (ECG)	Se întrerupe administrarea ceritinib până la revenirea la valoarea inițială sau la o valoare QTc ≤480 msec, se verifică și, dacă este necesar, se corectează valorile electroliților, apoi se reia tratamentul cu o doză redusă cu 150 mg.
QTc >500 msec sau >60 msec modificare față de valoarea inițială și torsada vârfurilor sau tahicardie ventriculară polimorfă sau semne/simptome de aritmie gravă	Se oprește definitiv administrarea ceritinib.

Bradycardie ^a (simptomatică, poate fi severă și semnificativă din punct de vedere medical, este indicată intervenție medicală)	Se întrerupe administrarea ceritinib până la revenirea la bradycardie asimptomatică (grad ≤ 1) sau la o frecvență cardiacă de 60 bătăi pe minut (bpm) sau peste această valoare. Se evaluează medicamentele administrate concomitent, cunoscute a cauza bradycardie, precum și medicamentele antihipertensive. Dacă se identifică și se oprește definitiv administrarea concomitentă a unui medicament care contribuie la apariția simptomelor sau dacă doza acestuia este ajustată, se reia administrarea ceritinib la doza anterioară, la revenirea la bradycardie asimptomatică sau la frecvență cardiacă de 60 bpm sau peste această valoare. Dacă nu se identifică niciun medicament administrat concomitent cu contribuție la apariția simptomelor, sau dacă nu se oprește definitiv utilizarea unui medicament administrat concomitent, care contribuie la apariția simptomelor, sau dacă nu se modifică doza acestuia, se reia administrarea ceritinib cu o doză redusă cu 150 mg, la revenirea la bradycardie asimptomatică sau la frecvență cardiacă de 60 bpm sau peste această valoare.
Bradycardie ^a (consecințe letale, este indicată intervenție medicală)	Se oprește definitiv administrarea ceritinib dacă nu se identifică niciun medicament administrat concomitent, care contribuie la apariția simptomelor. Dacă se identifică și se oprește definitiv administrarea concomitentă a unui medicament care contribuie la apariția simptomelor sau dacă doza acestuia este ajustată, se reia administrarea ceritinib, cu o doză redusă cu 150 mg, la revenirea la bradycardie asimptomatică sau la frecvență cardiacă de 60 bpm sau peste această valoare, cu monitorizare frecventă^b.
Hiperglicemie persistentă mai mare de 250 mg/dl, în ciuda terapiei antiglicemice optime	Se întrerupe administrarea ceritinib până când hiperglicemia este controlată adecvat, apoi se reia administrarea ceritinib, cu o doză redusă cu 150 mg. Dacă nu se poate obține un control glicemic adecvat în cazul administrării de tratament medicamentos optim, se oprește definitiv administrarea ceritinib.
Creștere a valorilor lipazemiei sau amilazemiei de gradul ≥ 3	Se întrerupe administrarea ceritinib până când valorile lipazemiei sau amilazemiei revin la un grad ≤ 1, apoi se reia administrarea ceritinib, cu o doză redusă cu 150 mg.
^a	Frecvență cardiacă mai mică de 60 bătăi pe minut (bpm)
^b	Se oprește definitiv în cazul recidivei simptomelor.

Inhibitori puternici ai CYP3A

Trebuie evitată administrarea concomitentă de inhibitori potenți CYP3A (vezi pct. 4.5). Dacă utilizarea concomitentă a unui inhibitor potent CYP3A nu poate fi evitată, doza de ceritinib trebuie redusă cu aproximativ o treime (doză neverificată clinic), rotunjită la cel mai apropiat multiplu al concentrației dozei de 150 mg. Siguranța pacienților trebuie monitorizată cu atenție.

Dacă este necesar tratamentul pe termen lung cu un inhibitor potent al CYP3A și dacă pacientul tolerează și doza redusă, doza poate fi crescută din nou, cu monitorizarea adecvată a siguranței, pentru a se evita o posibilă subdozare.

După întreruperea administrării unui inhibitor potent al CYP3A, trebuie reluată administrarea dozei care a fost administrată anterior inițierii administrării inhibitorului potent CYP3A.

Substraturi CYP3A

Când ceritinib este administrat concomitent cu alte medicamente, trebuie consultat Rezumatul caracteristicilor celui alt produs (RCP) pentru recomandări privind administrarea concomitentă cu inhibitori CYP3A4.

Trebuie evitată administrarea concomitentă a ceritinib cu substraturi metabolizate, în principal, de CYP3A sau CYP3A4, cunoscute a avea un indice terapeutic mic (de exemplu, alfuzosin, amiodaronă, cisaprid, ciclosporină, dihidroergotamină, ergotamină, fentanil, pimozidă, quetiapină, quinidină, lovastatin, simvastatin, sildenafil, midazolam, triazolam, tacrolimus, alfentanil și sirolimus). Dacă este posibil, trebuie utilizate alte medicamente care sunt mai puțin sensibile la inhibarea CYP3A4. Dacă administrarea nu poate fi evitată, trebuie avută în vedere reducerea dozei medicamentelor administrate concomitent care sunt substraturi CYP3A cu indice terapeutic mic.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

Nu a fost efectuat un studiu farmacocinetic dedicat la pacienții cu insuficiență renală. Cu toate acestea, pe baza datelor disponibile, eliminarea ceritinib pe cale renală este neglijabilă. Prin urmare, nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată. Trebuie procedat cu precauție la pacienții cu insuficiență renală severă deoarece nu există experiență privind administrarea ceritinib la această populație (vezi pct. 5.2).

Insuficiență hepatică

Pe baza datelor disponibile, ceritinib este eliminat, în principal, pe cale hepatică. Trebuie procedat cu precauție deosebită la tratarea pacienților cu insuficiență hepatică severă și doza trebuie scăzută cu aproximativ o treime, rotunjită la cel mai apropiat multiplu al concentrației 150 mg (vezi pct. 4.4 și 5.2). Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată.

Vârstnici (≥65 ani)

Datele limitate privind siguranța și eficacitatea ceritinib la pacienții cu vârsta de 65 ani și peste această vârstă nu sugerează faptul că este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici (vezi pct. 5.2). Nu sunt disponibile date la pacienții cu vârste de peste 85 ani.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea ceritinib la copii și adolescenți cu vârsta până la 18 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Ceritinib este pentru administrare orală. Capsulele trebuie administrate pe cale orală, o dată pe zi, cu alimente, în același moment al zilei. Este important ca ceritinib să fie administrat cu alimente pentru a se atinge expunerea adecvată. Alimentele pot consta într-o masă ușoară până la completă (vezi pct. 5.2). Capsulele trebuie înghițite întregi, cu apă, și nu trebuie mestecate sau sfărâmate.

Pentru pacienții care dezvoltă o afecțiune concomitentă și nu pot lua ceritinib cu alimente, vezi pct. 4.5.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Hepatotoxicitate

Au apărut cazuri de hepatotoxicitate la 1,1% dintre pacienții cărora li s-a administrat ceritinib în cadrul studiilor clinice. La 25% dintre pacienți au fost observate creșteri ale valorilor ALT până la gradul 3 sau 4. Cele mai multe cazuri au putut fi rezolvate prin întreruperea administrării dozei și/sau reducerea dozei. În puține cazuri, a fost necesară oprirea definitivă a tratamentului.

Pacienților trebuie să li se monitorizeze valorile testelor hepatice de laborator (inclusiv ALT, AST și bilirubina totală) anterior începerii tratamentului, la fiecare 2 săptămâni, în decursul primelor trei luni de tratament și, ulterior, lunar. La pacienții care prezintă creșteri ale nivelurilor transaminazelor, trebuie efectuată o monitorizare mai frecventă a valorilor transaminazelor hepatice și bilirubinei totale, după cum este clinic indicat (vezi pct. 4.2 și 4.8). Trebuie procedat cu precauție la tratarea pacienților cu insuficiență hepatică severă și trebuie ajustată doza (vezi pct. 4.2). Experiența limitată la acești pacienți a evidențiat o agravare a bolii existente (encefalopatie hepatică) la 2 din 10 pacienți expuși la doze unice de ceritinib de 750 mg în condiții de repaus alimentar (vezi pct. 4.2, 4.8 și 5.2). Alți factori, în afara tratamentului din studiu, au putut avea un impact asupra evenimentelor observate de encefalopatie hepatică, totuși, relația dintre tratamentul studiat și eveniment nu poate fi exclusă complet. Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată (vezi pct. 4.2).

Boală pulmonară interstițială/Pneumonită

În studiile clinice, s-a observat BPI/pneumonită severe, amenințătoare de viață sau letale, la pacienții tratați cu ceritinib. Cele mai multe dintre aceste cazuri severe/cu potențial letal s-au ameliorat sau s-au rezolvat la întreruperea tratamentului.

Pacienții trebuie monitorizați pentru simptome pulmonare care să indice BPI/pneumonita. Trebuie excluse toate cauzele potențiale ale BPI/pneumonitei și ceritinib trebuie oprit definitiv la pacienții diagnosticați cu BPI/pneumonită de orice grad asociată tratamentului (vezi pct. 4.2 și 4.8).

Prelungirea intervalului QT

În studiile clinice, a fost observată prelungirea intervalului QTc, la pacienții tratați cu ceritinib (vezi pct. 4.8 și 5.2), ceea ce poate duce la un risc crescut de apariție a tahiaritmilor ventriculare (de exemplu, torsada vârfurilor) sau moarte subită.

Trebuie evitată utilizarea ceritinib la pacienți cu sindrom QT lung congenital. Trebuie avute în vedere beneficiile și posibilele riscuri ale ceritinib înainte de începerea tratamentului la pacienții cu bradicardie preexistentă (frecvență cardiacă de sub 60 bătăi pe minut [bpm]), la pacienții cu antecedente sau predispoziție de prelungire a intervalului QTc, la pacienții care iau medicamente antiaritmice sau alte medicamente cunoscute a prelungi intervalul QT și la pacienții cu boală cardiacă preexistentă relevantă și/sau tulburări electrolitice. Se recomandă monitorizarea periodică cu ajutorul EKG-urilor și monitorizarea periodică a valorilor electroliților (de exemplu, potasiu) la acești pacienți. În cazul apariției vărsăturilor, diareei, deshidratării sau afectării funcției renale, se corectează echilibrul electrolitic, așa cum este indicat clinic. Administrarea ceritinib trebuie oprită definitiv la pacienții care dezvoltă o modificare a QTc >500 msec sau >60 msec față de valoarea inițială și torsada vârfurilor sau tahicardie ventriculară polimorfică sau semne/simptome de aritmie gravă. Administrarea ceritinib trebuie întreruptă la pacienții care dezvoltă QTc >500 msec la minimum două EKG-uri separate, până la revenirea la valoarea inițială sau o valoare a QTc ≤480 msec, apoi trebuie reluată administrarea cu doza redusă cu 150 mg (vezi pct. 4.2, 4.8 și 5.2).

Bradicardie

Au fost observate cazuri asimptomatice de bradicardie (frecvență cardiacă de sub 60 bpm) la 21 din 925 (2,3%) pacienți tratați cu ceritinib în studii clinice.

Trebuie evitată pe cât posibil utilizarea ceritinib concomitent cu alte medicamente cunoscute a cauza bradicardie (de exemplu, beta-blocante, blocante ale canalelor de calciu non-dihidropiridine, clonidină și digoxină). Trebuie monitorizate regulat frecvența cardiacă și tensiunea arterială. În cazurile de bradicardie simptomatică neletală, administrarea ceritinib trebuie întreruptă până la revenirea la bradicardie asimptomatică sau până la o valoare a frecvenței cardiace de 60 bpm sau peste această valoare, trebuie evaluată administrarea concomitentă de medicamente și doza de ceritinib trebuie ajustată, dacă este necesar. În cazul bradicardiei cu potențial letal, administrarea ceritinib trebuie oprită definitiv dacă nu se identifică niciun medicament administrat concomitent care să contribuie la apariția simptomelor; cu toate acestea, dacă ceritinib este administrat concomitent cu un medicament cunoscut a cauza bradicardie sau hipotensiune arterială, administrarea ceritinib trebuie întreruptă până la revenirea la bradicardia asimptomatică sau până la o valoare a frecvenței cardiace de 60 bpm sau peste această valoare. Dacă doza medicamentului administrat concomitent poate fi ajustată sau tratamentul cu acesta poate fi oprit definitiv, administrarea ceritinib trebuie reluată cu o doză redusă cu 150 mg, la revenirea la bradicardia asimptomatică sau la o valoare a frecvenței cardiace de 60 bpm sau peste, cu monitorizare frecventă (vezi pct. 4.2 și 4.8).

Reacții adverse gastro-intestinale

Diareea, greața sau vărsăturile au apărut la 76,9% dintre 108 pacienții tratați cu ceritinib la doza recomandată de 450 mg, administrată cu alimente, într-un studiu privind optimizarea dozei și au fost, în principal, evenimente de gradul 1 (52,8%) și gradul 2 (22,2%). Doi pacienți (1,9%) au prezentat fiecare un eveniment de grad 3 (diaree, respectiv vărsături). Nouă pacienți (8,3%) au necesitat întreruperea medicamentului studiat din cauza diareei, greții sau vărsăturilor. Un pacient (0,9%) a necesitat ajustarea dozei din cauza vărsăturilor. În același studiu, incidența și severitatea reacțiilor adverse gastro-intestinale au fost mai mari la pacienții tratați cu ceritinib 750 mg în condiții de repaus alimentar (diaree 80,0%, greață 60,0%, vărsături 65,5%; 17,3% au raportat un eveniment de grad 3) comparativ cu 450 mg împreună cu alimente (diaree 59,3%, greață 42,6%, vărsături 38,0%; 1,9% au raportat un eveniment de grad 3).

În studiul de optimizare a dozei, în brațele de tratament în care s-au administrat doza de 450 mg împreună cu alimente și doza de 750 mg în condiții de repaus alimentar, niciun pacient nu a necesitat întreruperea administrării ceritinib din cauza diareei, greții sau vărsăturilor (vezi pct. 4.8).

Pacienții trebuie monitorizați și tratați conform tratamentelor standard, inclusiv cu antidiareice, antiemetice sau înlocuire de fluide, după cum este indicat clinic. Doza trebuie să fie întreruptă și redusă după cum este necesar (vezi pct. 4.2 și 4.8). Dacă apar vărsături în decursul tratamentului, pacientul nu trebuie să ia o doză suplimentară, ci trebuie să continue cu doza următoare.

Hiperglicemie

Au fost raportate cazuri de hiperglicemie (toate gradele) la mai puțin de 10% dintre pacienții tratați cu ceritinib în studiile clinice; s-a raportat hiperglicemie de gradul 3-4 la 5,4% dintre pacienți. Riscul apariției hiperglicemiei a fost mai mare la pacienți cu diabet zaharat și/sau administrare concomitentă de steroizi.

Pacienților trebuie să li se monitorizeze glicemia à jeun înainte de începerea tratamentului cu ceritinib și, ulterior, periodic, după cum este indicat din punct de vedere clinic. Trebuie inițiat sau optimizat tratamentul cu hipoglicemice, după cum este indicat (vezi pct. 4.2 și 4.8).

Creșterea valorilor lipazemiei sau amilazemiei

Creșteri ale valorilor lipazemiei și/sau amilazemiei au apărut la pacienții tratați cu ceritinib în studii clinice. Pacienții trebuie monitorizați pentru a se depista creșteri ale valorilor lipazemiei și amilazemiei înainte de începerea tratamentului cu ceritinib și, ulterior, periodic, conform indicațiilor clinice (vezi pct. 4.2 și 4.8). Au fost raportate cazuri de pancreatită la pacienții tratați cu ceritinib (vezi pct. 4.8).

Conținut de sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per capsulă, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Medicamente care pot crește concentrațiile plasmatice ale ceritinib

Inhibitori puternici ai CYP3A

La subiecții sănătoși, administrarea concomitentă a unei doze unice de ceritinib 450 mg, în condiții de repaus alimentar, împreună cu ketoconazol (200 mg, de două ori pe zi, timp de 14 zile), un puternic inhibitor CYP3A/P-gp, a dus la o creștere de 2,9, respectiv 1,2 ori, a ASC_{inf} , respectiv C_{max} ale ceritinib, comparativ cu administrarea ceritinib în monoterapie. ASC la starea de echilibru a ceritinib la doze reduse după administrarea concomitentă cu ketoconazol 200 mg de două ori pe zi, timp de 14 zile, a fost anticipată prin intermediul simulărilor a fi similară cu ASC la starea de echilibru a ceritinib în monoterapie. Trebuie evitată administrarea concomitentă a inhibitorilor puternici ai CYP3A pe durata tratamentului cu ceritinib. Dacă nu este posibil să se evite administrarea concomitentă cu inhibitori potenți CYP3A (inclusiv următoarele medicamente, fără a ne limita la acestea, ritonavir, saquinavir, telitromicină, ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol și nefazodon), trebuie redusă doza de ceritinib cu aproximativ o treime, rotunjită la cel mai apropiat multiplu al concentrației dozei de 150 mg. După întreruperea administrării unui inhibitor potent CYP3A, trebuie reluată administrarea dozei de ceritinib care a fost administrată anterior inițierii administrării inhibitorului potent CYP3A4.

Inhibitori P-gp

Pe baza datelor *in vitro*, ceritinib este un substrat al glicoproteinei P cu rol de transportor multi-medicament (P-gp). Când ceritinib este administrat cu medicamente care inhibă P-gp, este probabilă o creștere a concentrației ceritinibului. Trebuie procedat cu precauție la administrarea concomitentă a inhibitorilor P-gp și trebuie monitorizate cu atenție reacțiile adverse.

Medicamente care pot scădea concentrațiile plasmatice ale ceritinib

Inductori puternici ai CYP3A și P-gp

La subiecții sănătoși, administrarea concomitentă a unei doze unice de ceritinib 750 mg, în condiții de repaus alimentar, cu rifampicină (600 mg zilnic, timp de 14 zile), un inductor potent al CYP3A/P-gp, a dus la scăderi de 70%, respectiv 44% ale ASC_{inf} , respectiv ale C_{max} ale ceritinib, comparativ cu ceritinib administrat în monoterapie. Administrarea concomitentă a ceritinib cu inductori potenți ai CYP3A/P-gp scade concentrațiile plasmatice ale ceritinib. Trebuie evitată administrarea concomitentă de inductori potenți ai CYP3A; aceștia includ următoarele medicamente, fără a se limita la acestea, carbamazepină, fenobarbital, fenitoină, rifabutină, rifampicină și sunătoare (*Hypericum perforatum*). Trebuie procedat cu precauție la administrarea concomitentă cu inductori ai P-gp.

Medicamente care afectează pH-ul gastric

In vitro, ceritinib demonstrează solubilitate dependentă de pH și devine slab solubil pe măsură ce pH crește. Medicamentele care scad secreția de acid gastric (de exemplu inhibitori ai pompei de protoni, antagoniști ai receptorilor H₂, antiacide) pot modifica solubilitatea ceritinib și pot scădea biodisponibilitatea acestuia. La subiecți sănătoși, administrarea concomitentă a unei doze unice de ceritinib 750 mg, în condiții de repaus alimentar, cu un inhibitor de pompă de protoni (esomeprazol)

40 mg zilnic, timp de 6 zile, a scăzut ASC a ceritinib cu 76% și C_{max} cu 79%. Studiul privind interacțiunea între medicamente a fost conceput pentru a se observa impactul inhibitorului pompei de protoni în cel mai pesimist scenariu, dar, în context clinic, impactul inhibitorului pompei de protoni asupra expunerii la ceritinib pare să fie mai puțin pronunțat. Nu a fost efectuat un studiu dedicat pentru evaluarea efectului medicamentelor care reduc secreția de acid gastric asupra biodisponibilității ceritinib la starea de echilibru. Se recomandă prudență la administrarea concomitentă a inhibitorilor de pompă de protoni, deoarece expunerea ceritinib poate fi scăzută. Nu există date privind administrarea concomitentă cu blocante H_2 sau antacide. Totuși, riscul unei scăderi relevante din punct de vedere clinic a biodisponibilității ceritinib poate fi mai mic la administrarea concomitentă a blocantelor H_2 dacă acestea sunt administrate cu 10 ore înainte sau cu 2 ore după administrarea dozei de ceritinib și la administrarea antacidelor dacă acestea sunt administrate cu 2 ore înainte sau cu 2 ore după administrarea dozei de ceritinib.

Medicamente a căror concentrație plasmatică poate fi modificată de ceritinib

Substraturi CYP3A și CYP2C9

Pe baza datelor *in vitro*, ceritinib inhibă în mod competitiv metabolizarea unui substrat CYP3A, midazolam, și a unui substrat CYP2C9, diclofenac. A fost observată, de asemenea, inhibarea CYP3A, dependentă de timp.

Ceritinib a fost clasificat *in vivo* ca inhibitor potent al CYP3A4 și are potențialul de a interacționa cu medicamente care sunt metabolizate de CYP3A, ceea ce poate duce la concentrații plasmatice crescute ale celui alt medicament. Administrarea concomitentă a unei singure doze de midazolam (un substrat sensibil al CYP3A), după administrarea ceritinib timp de 3 săptămâni (750 mg zilnic, în condiții de repaus alimentar) a crescut ASC_{inf} (Î 90%) a midazolamului de 5,4 ori (4,6, 6,3), comparativ cu midazolam administrat în monoterapie. Trebuie evitată administrarea concomitentă a ceritinib împreună cu substraturi metabolizate, în principal, de CYP3A sau substraturi CYP3A cunoscute a avea indice terapeutic îngust (de exemplu, alfuzosin, amiodaronă, cisaprid, ciclosporină, dihidroergotamină, ergotamin, fentanil, pimozid, quetiapină, chinidină, lovastatină, simvastatină, sildenafil, midazolam, triazolam, tacrolimus, alfentanil și sirolimus). Dacă este posibil, trebuie utilizate alte medicamente care sunt mai puțin sensibile la inhibarea CYP3A4. Dacă administrarea nu poate fi evitată, trebuie avută în vedere reducerea dozei medicamentelor administrate concomitent care sunt substraturi CYP3A cu indice terapeutic îngust.

Ceritinib a fost clasificat *in vivo* ca inhibitor slab al CYP2C9. Administrarea concomitentă a unei singure doze de midazolam (un substrat sensibil al CYP2C9), după administrarea ceritinib timp de 3 săptămâni (750 mg zilnic, în condiții de repaus alimentar) a crescut ASC_{inf} (Î 90%) a S-warfarinei cu 54% (36%, 75%), comparativ cu warfarina administrată în monoterapie. Trebuie evitată administrarea concomitentă a ceritinib împreună cu substraturi metabolizate, în principal, de CYP2C9 sau substraturi CYP2C9 cunoscute cu indice terapeutic îngust (de exemplu, fenitoină și warfarină). Dacă administrarea nu poate fi evitată, trebuie avută în vedere reducerea dozei medicamentelor administrate concomitent care sunt substraturi CYP2C9 cu indice terapeutic îngust. Poate fi avută în vedere creșterea frecvenței monitorizării raportului normalizat internațional (INR) dacă administrarea concomitentă a warfarinei nu poate fi evitată.

Substraturi CYP2A6 și CYP2E1

Pe baza datelor *in vitro*, ceritinib inhibă, de asemenea, CYP2A6 și CYP2E1, la concentrații plasmatice relevante din punct de vedere clinic. Prin urmare, ceritinib poate avea potențialul de a crește concentrațiile plasmatice ale medicamentelor administrate concomitent care sunt metabolizate, cu precădere, de aceste enzime. Trebuie procedat cu precauție la administrarea concomitentă a substraturilor CYP2A6 și CYP2E1 și trebuie monitorizate cu atenție reacțiile adverse.

Nu poate fi exclus un risc de inducție a altor enzime mediate PXR, pe lângă CYP3A4. Eficacitatea administrării concomitente a contraceptivelor orale poate fi scăzută.

Medicamente care sunt substraturi ale transportorilor

Pe baza datelor *in vitro*, ceritinib nu inhibă transportorul multi-medicament apical MRP2, transportorii de recaptare hepatică OATP1B1 sau OATP1B3, transportorii de recaptare a anionilor organici renali, OAT1 și OAT3, sau transportorii de recaptare a cationilor organici, OCT1 sau OCT2, la concentrații relevante din punct de vedere clinic. Prin urmare, este improbabil că vor avea loc interacțiuni clinice între medicamente, ca rezultat al inhibării mediate de ceritinib a substraturilor pentru acești transportori. Pe baza datelor *in vitro*, se anticipează că ceritinib inhibă P-gp și BCRP intestinale, la concentrații relevante din punct de vedere clinic. Prin urmare, ceritinib poate avea un potențial de a crește concentrațiile plasmatiche ale medicamentelor administrate concomitent, care sunt transportate de aceste proteine. Trebuie procedat cu precauție la administrarea concomitentă a substraturilor BCRP (de exemplu, rosuvastatină, topotecan, sulfasalazină) și substratelor P-gp (digoxină, dabigatran, colchicină, pravastatină) și reacțiile adverse trebuie monitorizate cu atenție.

Interacțiuni farmacodinamice

În studiile clinice, s-a observat prelungirea intervalului QT la administrarea ceritinib. Prin urmare, ceritinib trebuie utilizat cu precauție la pacienții care au sau pot dezvolta prelungirea intervalului QT, inclusiv pacienții care iau medicamente antiaritmice, cum sunt antiaritmice de clasă I (de exemplu, chinidină, procainamidă, disopiramidă) sau de clasă III (de exemplu, amiodaronă, sotalol, dofetilid, ibutilid) sau alte medicamente care pot duce la prelungirea intervalului QT, cum sunt domperidon, droperidol, clorochină, halofantrin, claritromicină, haloperidol, metadonă, cisapridă și moxifloxacină. Monitorizarea intervalului QT este recomandată în cazul administrării concomitente a acestor medicamente (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Interacțiuni cu alimente/băuturi

Ceritinib trebuie administrat împreună cu alimente. Biodisponibilitatea ceritinib crește în prezența alimentelor.

Pentru pacienții care dezvoltă o afecțiune concomitentă și nu pot lua ceritinib împreună cu alimente, ceritinib poate fi administrat în condiții de repaus alimentar ca schemă de tratament continuu alternativ, în care nu trebuie consumate alimente timp de minimum două ore înainte administrării dozei și timp de o oră după administrarea dozei. Pacienții nu trebuie să oscileze între administrarea în condiții de repaus alimentar și administrarea împreună cu alimente. Doza trebuie ajustată în mod adecvat, și anume pentru pacienții tratați cu 450 mg sau 300 mg împreună cu alimente, doza trebuie crescută la 750 mg, respectiv 450 mg în condiții de repaus alimentar (vezi pct. 5.2) și, pentru pacienții tratați cu 150 mg împreună cu alimente, tratamentul trebuie întrerupt. Pentru recomandări privind ajustarea ulterioară a dozelor și tratament pentru RA, vezi tabelul 1 (vezi pct. 4.2). Doza maximă permisă administrată în condiții de repaus alimentar este de 750 mg (vezi pct. 5.2).

Pacienții trebuie instruiți să evite consumul de grapefruit și suc de grapefruit deoarece acestea pot inhiba CYP3A la nivelul peretelui intestinal și poate crește disponibilitatea ceritinib.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei aflate la vârsta fertilă/Contracepție

Femeilor aflate la vârsta fertilă trebuie să li se recomande să utilizeze o metodă de contracepție extrem de eficace în timpul utilizării ceritinib și timp de până la 3 luni de la întreruperea tratamentului (vezi pct. 4.5).

Sarcina

Datele provenite din utilizarea ceritinib la femeile gravide sunt inexistente sau limitate.

Studiile la animale sunt insuficiente pentru evidențierea efectelor toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

Ceritinib nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care starea clinică a femeii impune tratament cu ceritinib.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă ceritinib/metaboliții acestuia se excretă în laptele uman. Nu poate fi exclus un risc la adresa nou-născutului.

Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe/de a se abține de la tratamentul cu ceritinib având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie (vezi pct. 5.3).

Fertilitatea

Potențialul ceritinib de a cauza infertilitate la pacienți bărbați și femei este necunoscut (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Zykadia are influență mică asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Trebuie procedat cu precauție când se conduc vehicule sau se utilizează utilaje în timpul tratamentului deoarece pacienții pot prezenta fatigabilitate sau tulburări de vedere.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Reacțiile adverse (RA) prezentate mai jos reflectă expunerea la ceritinib 750 mg zilnic, în condiții de repaus alimentar, a 925 pacienți cu NSCLC în stadiu avansat, ALK pozitiv într-o serie de șapte studii clinice, inclusiv două studii randomizate, controlate activ, de fază 3 (studiile A2301 și A2303).

Durata mediană a expunerii la ceritinib 750 mg în condiții de repaus alimentar a fost de 44,9 săptămâni (interval: 0,1 la 200,1 săptămâni).

Reacțiile adverse cu o incidență de $\geq 10\%$ dintre pacienții tratați cu ceritinib 750 mg în condiții de repaus alimentar au fost diaree, greață, vărsături, fatigabilitate, valori anormale ale testelor hepatice de laborator, durere abdominală, apetit alimentar scăzut, scădere ponderală, constipație, valori crescute ale creatininei sanguine, erupții cutanate tranzitorii, anemie și tulburări esofagiene.

Reacțiile adverse de grad 3-4, cu o incidență de $\geq 5\%$ dintre pacienții tratați cu ceritinib 750 mg în condiții de repaus alimentar au fost valori anormale ale testelor hepatice de laborator, fatigabilitate, vărsături, hiperglicemie, greață și diaree.

Într-un studiu de optimizare a dozei, A2112 (ASCEND-8) la pacienții atât tratați anterior, cât și netratați, cu NSCLC în stadiu avansat, pozitiv pentru ALK, profilul general de siguranță al ceritinib la doza recomandată de 450 mg, administrată cu alimente (N=108), a corespuns profilului ceritinib 750 mg în condiții de repaus alimentar (N=110), cu excepția atenuării reacțiilor adverse gastro-intestinale, cu obținerea unei expuneri comparabile la starea de echilibru (vezi pct. 5.1 și subsecțiunea „Reacții adverse gastro-intestinale” de mai jos).

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Tabelul 2 prezintă categoriile de frecvență ale reacțiilor adverse raportate pentru ceritinib la pacienții tratați cu o doză de 750 mg în condiții de repaus alimentar (N=925) în șapte studii clinice. Frecvența anumitor RA gastro-intestinale (diaree, greață și vărsături) se bazează pe pacienții tratați cu o doză de 450 mg zilnic, împreună cu alimente (N=108).

Reacțiile adverse sunt enumerate conform bazei de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe. În cadrul fiecărui aparat, sistem și organ, reacțiile adverse sunt enumerate după frecvență, cu cele mai frecvente reacții prezentate mai întâi. În plus, pentru fiecare reacție adversă este indicată categorie corespunzătoare de frecvență, utilizând următoarea convenție (CIOMS III): foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei categorii de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a severității.

Tabelul 2 Reacții adverse la pacienții tratați cu ceritinib

Aparate, sisteme și organe	Ceritinib N=925 %	Categoria de frecvență
Tulburări hematologice și limfatice		
Anemie	15,2	Foarte frecvent
Tulburări metabolice și de nutriție		
Apetit alimentar scăzut	39,2	Foarte frecvent
Hiperglicemie	9,4	Frecvent
Hipofosfatemie	5,3	Frecvent
Tulburări oculare		
Tulburare de vedere ^a	7,0	Frecvent
Tulburări cardiace		
Pericardită ^b	5,8	Frecvent
Bradicardie ^c	2,3	Frecvent
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale		
Pneumonită ^d	2,1	Frecvent
Tulburări gastro-intestinale		
Diaree ^e	59,3	Foarte frecvent
Greață ^e	42,6	Foarte frecvent
Vărsături ^e	38,0	Foarte frecvent
Durere abdominală ^f	46,1	Foarte frecvent
Constipație	24,0	Foarte frecvent
Tulburare esofagiană ^g	14,1	Foarte frecvent
Pancreatită	0,5	Mai puțin frecvent
Tulburări hepatobiliare		
Valori anormale ale testelor funcției hepatice ^h	2,2	Frecvent
Hepatotoxicitate ⁱ	1,1	Frecvent
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		
Erupții cutanate tranzitorii ^j	19,6	Foarte frecvent
Tulburări renale și ale căilor urinare		
Insuficiență renală ^k	1,8	Frecvent
Disfuncție renală ^l	1,0	Frecvent
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare		
Fatigabilitate ^m	48,4	Foarte frecvent

Investigații diagnostice		
Valori anormale ale testelor de laborator ale funcției hepatice ⁿ	60,5	Foarte frecvent
Scădere ponderală	27,6	Foarte frecvent
Valoare crescută a creatininei sanguine	22,1	Foarte frecvent
Interval QT prelungit pe electrocardiogramă	9,7	Frecvent
Valori crescute ale lipazemiei	4,8	Frecvent
Valori crescute ale amilazemiei	7,0	Frecvent
Include cazurile raportate în cadrul grupelor de termeni:		
a	Tulburare de vedere (afectare a vederii, vedere încețoșată, fotopsie, flocoane în corpul vitros, reducere a acuității vizuale, tulburare de acomodare, presbiopie)	
b	Pericardită (efuziune pericardică, pericardită)	
c	Bradycardie (bradicardie, bradicardie sinusală)	
d	Pneumonită (boală pulmonară interstițială, pneumonită)	
e	Frecvența acestor RA gastro-intestinale selectate (diaree, greață și vărsături) se bazează pe datele obținute de la pacienți tratați cu doza recomandată de ceritinib 450 mg, împreună cu alimente (N=108) în studiul A2112 (ASCEND-8) (vezi subsecțiunea „Reacții adverse gastro-intestinale” de mai jos)	
f	Durere abdominală (durere abdominală, durere în partea superioară a abdomenului, disconfort abdominal, disconfort epigastric)	
g	Tulburare esofagiană (dispepsie, reflux gastroesofagian, disfagie)	
h	Valori anormale ale testelor funcției hepatice (valori anormale ale funcției hepatice, hiperbilirubinemie)	
i	Hepatotoxicitate (afectare hepatică indusă de medicamente, hepatită colestatică, afectare hepatocelulară, hepatotoxicitate)	
j	Erupții cutanate tranzitorii (erupții cutanate tranzitorii, dermatită acneiformă, erupții cutanate tranzitorii maculopapulare)	
k	Insuficiență renală (afectare renală acută, insuficiență renală)	
l	Disfuncție renală (azotemie, disfuncție renală)	
m	Fatigabilitate (fatigabilitate, astenie)	
n	Valori anormale ale testelor funcției hepatice (valori crescute ale alanin aminotransferazei, valori crescute ale aspartat aminotransferazei, valori crescute ale gamma-glutamilttransferazei, valori crescute ale bilirubinemiei, valori crescute ale transaminazelor, valori crescute ale enzimelor hepatice, valori anormale ale valorilor testelor funcției hepatice, valori crescute ale testelor funcției hepatice, valori crescute ale fosfatazei alcaline)	

Vârstnici (>65 ani)

În cele șapte studii clinice, 168 dintre 925 pacienți (18,2%) tratați cu ceritinib au fost în vârstă de 65 ani sau peste această vârstă. Profilul de siguranță la pacienții cu vârsta de 65 ani sau peste această vârstă a fost similar cu cel al pacienților cu vârsta sub 65 ani (vezi pct. 4.2). Nu există date de siguranță la pacienții cu vârsta peste 85 ani.

Hepatotoxicitate

Creșterile concomitente ale valorilor ALT sau AST de peste 3× LSVN și ale bilirubinemiei totale de peste 2× LSVN, fără valori crescute ale fosfatazei alcaline, au fost observate la mai puțin de 1% dintre pacienții din studiile clinice cu ceritinib. Au fost observate creșteri până la gradul 3 sau 4 ale ALT la 25% dintre pacienții cărora li s-a administrat ceritinib. Episoadele de hepatotoxicitate au fost abordate terapeutic prin întreruperi ale administrării sau reduceri ale dozei la 40,6% dintre pacienți. 1% din pacienți au necesitat oprirea definitivă a tratamentului în studiile clinice cu ceritinib (vezi pct. 4.2. și 4.4).

Valorile testelor hepatice de laborator, inclusiv ALT, AST și bilirubinemia totală, trebuie efectuate înainte de începerea tratamentului, la interval de 2 săptămâni în timpul primelor trei luni de tratament și, ulterior, cu o frecvență mai mare a testelor pentru creșterile de gradul 2, 3 sau 4. Pacienții trebuie monitorizați pentru a se depista valori anormale ale testelor de laborator și pentru a fi tratați conform recomandărilor de la pct. 4.2 și 4.4.

Reacții adverse gastro-intestinale

Greața, diareea și vărsăturile au fost între evenimentele gastro-intestinale cel mai frecvent raportate. Într-un studiu privind optimizarea dozei A2112 (ASCEND-8), efectuat atât la pacienți tratați, cât și la pacienți netratați anterior, cu NSCLC în stadiu avansat, pozitiv pentru ALK, la doza recomandată de of ceritinib 450 mg, împreună cu alimente (N=108), reacțiile adverse, și anume diaree, greață și vărsături, au fost, în principal, evenimente de gradul 1 (52,8%) și gradul 2 (22,2%). Evenimente de gradul 3, și anume diaree și vărsături, au fost raportate la doi pacienți diferiți (1,9%). Episoadele gastro-intestinale au fost abordate terapeutic prin administrarea concomitentă a altor medicamente, inclusiv antiemetice/antidiareice. Nouă pacienți (8,3%) au necesitat întreruperea medicamentului studiat din cauza diareei, greții sau vărsăturilor. Un pacient (0,9%) a necesitat ajustarea dozei. În brațele de tratament în care s-au administrat doza de 450 mg împreună cu alimente și doza de 750 mg în condiții de repaus alimentar, niciun pacient nu a necesitat scăderea dozei sau întreruperea administrării medicamentului studiat. În același studiu, incidența și severitatea reacțiilor adverse gastro-intestinale au fost reduse pentru pacienții tratați cu doza de ceritinib 450 mg, administrată împreună cu alimente (diaree 59,3%, greață 42,6%, vărsături 38,0%; 1,9% au raportat un eveniment de grad 3) comparativ cu cei tratați cu doza de 750 mg în condiții de repaus alimentar (diaree 80,0%, greață 60,0%, vărsături 65,5%; 17,3% au raportat un eveniment de grad 3). Pacienții trebuie tratați conform recomandărilor de la pct. 4.2 și 4.4.

Prelungirea intervalului QT

Prelungirea intervalului QTc a fost observată la pacienții tratați cu ceritinib. În cele șapte studii clinice 9,7% dintre pacienții tratați cu ceritinib au prezentat episoade de prelungire a intervalului QT (orice grad), inclusiv episoade de gradul 3 sau 4 la 2,1% dintre pacienți. Aceste episoade au necesitat reducerea dozei sau întreruperea administrării la 2,1% dintre pacienți și au dus la oprirea definitivă a administrării la 0,2% dintre pacienți.

Tratamentul cu ceritinib nu este recomandat la pacienții cu sindrom congenital de prelungire a intervalului QT sau la cei care iau medicamente cunoscute a prelungi intervalul QTc (vezi pct. 4.4 și 4.5). Trebuie avută grijă în mod special când se administrează ceritinib la pacienții cu un risc crescut de apariție a torsadei vârfurilor în timpul tratamentului cu un medicament care prelungește intervalul QTc.

Pacienții trebuie monitorizați pentru a se identifica prelungirea intervalului QT și trebuie tratați conform recomandărilor de la pct. 4.2 și 4.4.

Bradycardie

În cele șapte studii clinice, episoadele de bradicardie și/sau bradicardie sinusală (frecvență cardiacă sub 60 bpm) (toate de gradul 1) au fost raportate la 2,3% dintre pacienți. Aceste episoade au necesitat reducerea dozei sau întreruperea temporară a administrării la 0,2% dintre pacienți. Niciunul dintre aceste episoade nu a dus la încetarea definitivă a tratamentului cu ceritinib. Administrarea concomitentă a medicamentelor asociate cu bradicardie trebuie evaluată cu atenție. Pacienții care dezvoltă bradicardie simptomatică trebuie tratați conform recomandărilor de la pct. 4.2 și 4.4.

Boală pulmonară interstițială/pneumonită

S-a observat boală pulmonară interstițială (BPI)/pneumonită severă, care poate pune viața în pericol sau letală la pacienții tratați cu ceritinib. În cele șapte studii clinice, s-a raportat BPI/pneumonită, de orice grad, la 2,1% dintre pacienții tratați cu ceritinib, și episoade de gradul 3 sau 4 au fost raportate la 1,2% dintre pacienți. Aceste episoade au necesitat reducerea dozei sau întreruperea temporară a administrării la 1,1% dintre pacienți și au dus la încetarea definitivă a tratamentului cu ceritinib la 0,9% dintre pacienți. Trebuie monitorizați pacienții cu simptome pulmonare care sugerează BPI/pneumonită. Alte cauze posibile ale apariției BPI/pneumonitei trebuie excluse (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Hiperglicemie

A fost raportată hiperglicemia (toate gradele) la 9,4% dintre pacienții tratați cu ceritinib în cele șapte studii clinice; episoade de gradul 3 sau 4 au fost raportate la 5,4% dintre pacienți. Aceste episoade au necesitat reducerea dozei sau întreruperea temporară a administrării la 1,4% dintre pacienți și au dus la încetarea definitivă a tratamentului la 0,1% dintre pacienți. Riscul apariției hiperglicemiei a fost mai mare la pacienții cu diabet zaharat și/sau care utilizează concomitent steroizi. Monitorizarea glicemiei în condiții de repaus alimentar este necesară anterior începerii administrării tratamentului cu ceritinib și, ulterior, periodic, după cum este indicat din punct de vedere clinic. Administrarea hipoglicemiantelor trebuie inițiată sau optimizată conform indicațiilor (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Nu există experiență raportată privind supradozajul la om. În toate cazurile de supradozaj, trebuie inițiate măsuri generale de susținere.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente antineoplazice, inhibitori ai kinazei limfomului anaplastic (ALK), codul ATC: L01ED02.

Mecanism de acțiune

Ceritinib este un inhibitor extrem de selectiv și potent al ALK, cu administrare orală. Ceritinib inhibă autofosforilarea ALK, fosforilarea mediată de ALK a proteinelor de semnalizare downstream și proliferarea celulelor canceroase dependente de ALK, atât *in vitro*, cât și *in vivo*.

Translocarea ALK determină exprimarea proteinei rezultante de fuziune și semnalizarea aberantă ulterioară ALK în NSCLC. În majoritatea cazurilor de NSCLC, EML4 este partenerul de translocare al ALK; acesta generează o proteină de fuziune EML4-ALK care conține domeniul kinazei proteice al ALK fuzionat cu partea N-terminal a EML4. S-a demonstrat că ceritinib este eficace împotriva activității EML4-ALK într-o linie de celule NSCLC (H2228), ducând la inhibarea proliferării celulare *in vitro* și la regresia tumorilor xenogrefă derivate H2228 la șoarece și șobolan.

Eficacitate și siguranță clinică

NSCLC, în stadiu avansat, pozitiv pentru ALK, netratat anterior - Studiul A2301 (ASCEND-4), randomizat, de fază 3

Eficacitatea și siguranța ceritinib pentru tratamentul NSCLC, în stadiu avansat, pozitiv pentru ALK, la pacienții cărora nu li s-a administrat tratament antineoplazic sistemic anterior (inclusiv inhibitor de ALK), cu excepția terapiei neo-adjuvante sau adjuvante, au fost demonstrate într-un studiu global, multicentric, randomizat, deschis, de fază 3, Studiul A2301.

Un total de 376 pacienți au fost randomizați în raport de 1:1 (stratificați după status-ul performanței conform OMS, chimioterapie adjuvantă/neoadjuvantă anterioară și prezența/absența metastazelor cerebrale la screening) pentru a li se administra fie ceritinib (750 mg zilnic, în condiții de repaus alimentar), fie chimioterapie (în funcție de alegerea investigatorului - pemetrexed [500 mg/m²] și cisplatin [75 mg/m²], fie carboplatină [AUC 5-6], administrate la interval de 21 zile). Pacienților care au finalizat 4 cicluri de chimioterapie (inducție), fără progresie a bolii, li s-a administrat ulterior pemetrexed (500 mg/m²) ca terapie de întreținere cu substanță activă unică, la interval de 21 zile. O sută optzeci și nouă (189) pacienți au fost randomizați pentru a li se administra ceritinib și o sută optzeci și șapte (187) pacienți au fost randomizați pentru a li se administra chimioterapie.

Vârsta mediană a fost 54 ani (interval: 22 până la 81 ani); 78,5% dintre pacienți au avut vârsta sub 65 ani. Un total de 57,4% dintre pacienți au fost femei. 53,7% din populația studiului au fost caucazieni, 42,0% asiatici, 1,6% de rasă neagră și 2,6% alte rase. Cei mai mulți dintre pacienți au avut adenocarcinom (96,5%) și fie nu au fost niciodată fumători, fie au fost foști fumători (92,0%). Status-ul Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) privind performanța a fost 0/1/2 la 37,0%/56,4%/6,4% dintre pacienți și 32,2% au avut metastaze cerebrale la momentul inițial. La 59,5% dintre pacienții cu metastaze cerebrale la momentul inițial nu s-a efectuat anterior radioterapie la nivel cerebral. Pacienții cu metastaze simptomatice la nivelul SNC (sistemului nervos central), care au fost instabili din punct de vedere neurologic sau care au necesitat pentru controlul simptomelor SNC administrarea de doze mari de corticosteroizi în intervalul de 2 săptămâni de dinainte de screening au fost excluși din studiu.

Pacienților li s-a permis să continue administrarea tratamentului alocat din studiu, după progresia inițială, în cazul prezenței unui beneficiu clinic continuu, în funcție de opinia investigatorului. Pacienții randomizați în brațul în care s-a administrat chimioterapie au putut trece la celălalt braț de tratament pentru a li se administra ceritinib, la progresia bolii definită conform RECIST, confirmată de un comitet independent de revizuire în regim orb (BIRC). La o sută cinci (105) pacienți din cei 145 pacienți (72,4%) care au întrerupt definitiv tratamentul din brațul în care s-a administrat chimioterapie s-a administrat ulterior un inhibitor ALK, ca terapie antineoplazică de primă intenție. Dintre acești pacienți, la 81 s-a administrat ceritinib.

Durata mediană de urmărire a fost de 19,7 luni (de la randomizare la data centralizării datelor) la analiza primară.

Studiul și-a atins obiectivul principal și a demonstrat o îmbunătățire semnificativă din punct de vedere statistic a supraviețuirii fără progresia bolii (SFB) de către BIRC (vezi Tabelul 3 și Figura 1). Beneficiul SFP al ceritinib a corespuns evaluării investigatorului și în diversele subgrupe, inclusiv cele constituite în funcție de vârstă, sex, rasă, fumător/nefumător, status ECOG privind performanța și impactul bolii.

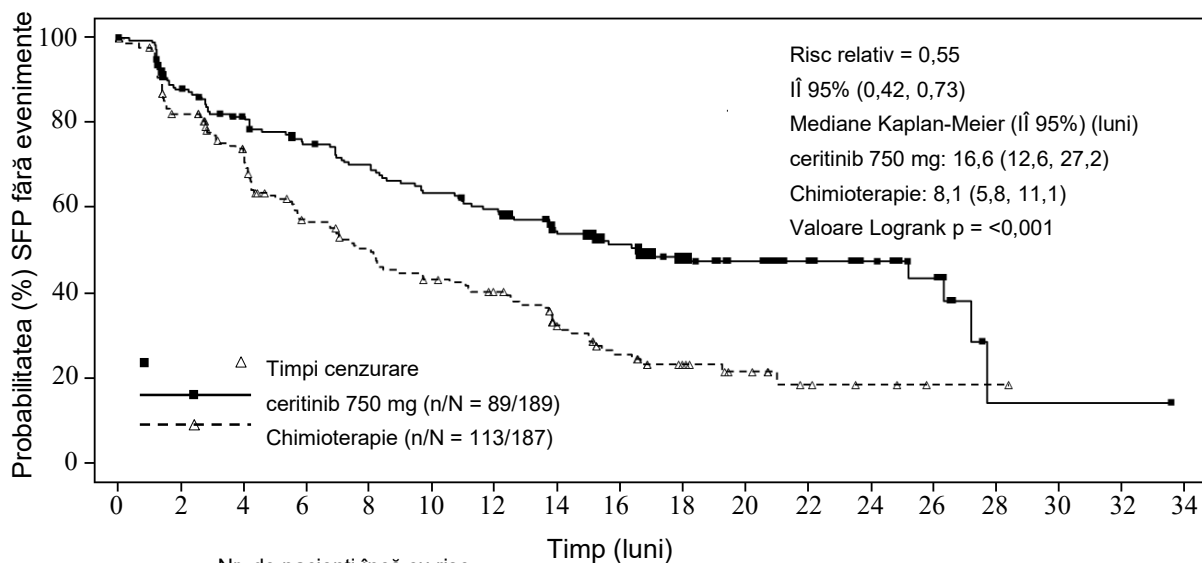
La momentul analizei primare, datele privind supraviețuirea generală (SG) nu au inclus cele 107 decese, care au reprezentat aproximativ 42,3% dintre evenimentele necesare pentru analiza finală ST.

Datele privind eficacitatea din Studiul A2301 sunt sintetizate în Tabelul 3. Curbele Kaplan-Meier pentru SFP și SG sunt indicate în Figura 1, respectiv Figura 2.

Tabelul 3 ASCEND-4 (Studiul A2301) – Rezultatele privind eficacitatea la pacienții cu NSCLC, în stadiu avansat, pozitiv pentru ALK, netratați anterior (analiză primară)

	Ceritinib (N=189)	Chemotherapy (N=187)
Supraviețuire fără progresia bolii (pe baza BIRC)		
Număr de evenimente, n (%)	89 (47,1)	113 (60,4)
Mediană, luni ^d (Î 95%)	16,6 (12,6, 27,2)	8,1 (5,8, 11,1)
RR (Î 95%) ^a	0,55 (0,42, 0,73)	
valoare p ^b	<0,001	
Supraviețuire generală ^c		
Număr de evenimente, n (%)	48 (25,4)	59 (31,6)
Mediană, luni ^d (Î 95%)	NE (29,3, NE)	26,2 (22,8, NE)
Rata SG la 24 luni ^d , % (Î 95%)	70,6 (62,2, 77,5)	58,2 (47,6, 67,5)
RR (Î 95%) ^a	0,73 (0,50,1,08)	
Valoare p ^b	0,056	
Răspuns tumoral (pe baza BIRC)		
Rată generală de răspuns (Î 95%)	72,5% (65,5, 78,7)	26,7% (20,5, 33,7)
Durata răspunsului (pe baza BIRC)		
Număr de respondenți	137	50
Mediană, luni ^d (Î 95%)	23,9 (16,6, NE)	11,1 (7,8, 16,4)
Rata fără evenimente la 18 luni ^d , % (Î 95%)	59,0 (49,3, 67,4)	30,4 (14,1, 48,6)
RR=risc relativ; Î=interval de încredere; BIRC=Comitet independent de revizuire în regim orb; NE=care nu poate fi estimat		
^a Pe baza analizei stratificate a riscurilor proporționale Cox.		
^b Pe baza testului stratificat log-rank.		
^c Analiza SG nu a fost ajustată pentru efectele trecerii de la un tratament la altul.		
^d Estimat utilizând metoda Kaplan-Meier.		

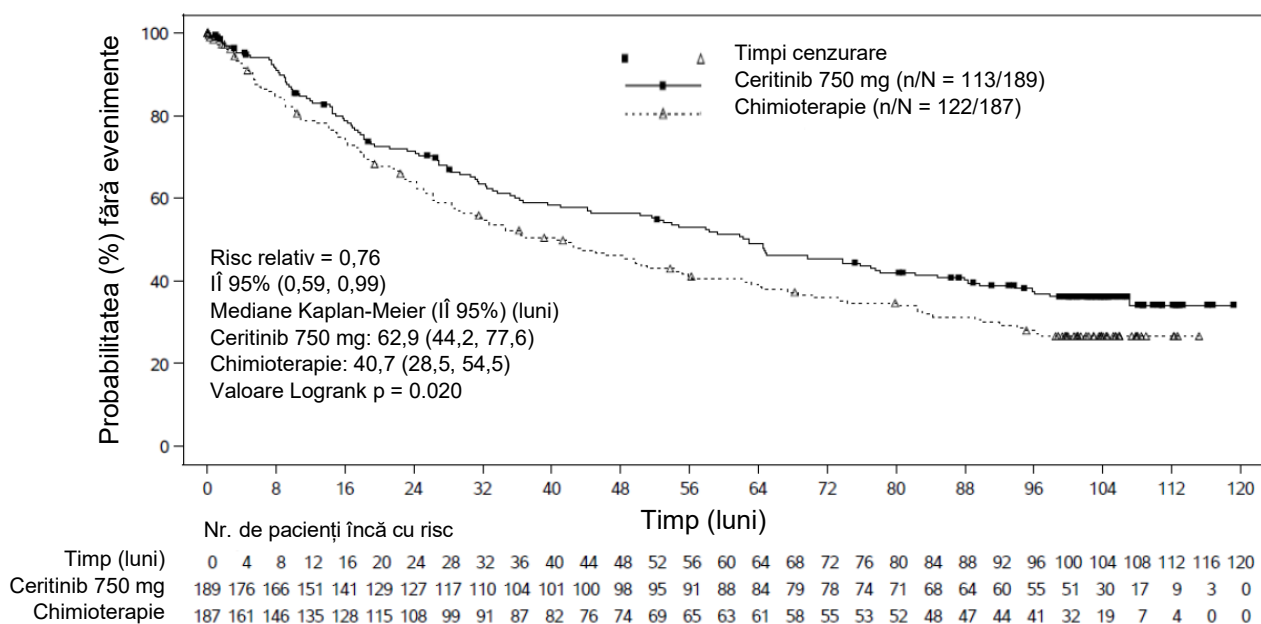
Figura 1 ASCEND-4 (Studiul A2301) – Curbele Kaplan-Meier privind supraviețuirea fără progresia bolii, conform evaluării BIRC (analiză primară)



	Nr. de pacienți încă cu risc																	
Timp (luni)	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
Chimioterapie	187	136	114	82	71	60	53	35	24	16	11	5	3	1	1	0	0	0

La analiza finală a SG, 113 (59,8%) pacienți au decedat în brațul în care s-a administrat ceritinib și 122 (65,2%) în brațul în care s-a administrat chimioterapie. SG mediană a fost de 62,9 luni (Î 95%: 44,2, 77,6) și de 40,7 luni (Î 95%: 28,5, 54,5) în brațul în care s-a administrat ceritinib, respectiv brațul în care s-a administrat chimioterapie. A existat o reducere semnificativă statistic a riscului de deces în brațul în care s-a administrat ceritinib, cu 24%, comparativ cu brațul în care s-a administrat chimioterapie (RR 0,76; Î 95%: 0,59, 0,99; $p=0,020$). A existat o rată mare de încrucișare, 61,5% dintre pacienții din brațul în care s-a administrat chimioterapie trecând la ceritinib. În plus, pacienților din ambele brațe de tratament li s-au administrat terapii antineoplazice de linie următoare, inclusiv alți inhibitori ALK, ceea ce a influențat rezultatul SG.

Figura 2 ASCEND-4 (Studiul A2301)- Grafic Kaplan-Meier privind supraviețuirea generală, după brațul de tratament (analiză finală SG)



	Nr. de pacienți încă cu risc																Timp (luni)															
Timp (luni)	0	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	52	56	60	64	68	72	76	80	84	88	92	96	100	104	108	112	116	120	
Ceritinib 750 mg	189	176	166	151	141	129	127	117	110	104	101	100	98	95	91	88	84	79	78	74	71	68	64	60	55	51	30	17	9	3	0	
Chimioterapie	187	161	146	135	128	115	108	99	91	87	82	76	74	69	65	63	61	58	55	53	52	48	47	44	41	32	19	7	4	0	0	

În Studiul A2301, 44 pacienți cu metastaze cerebrale măsurabile la momentul inițial și cu minimum o evaluare radiologică cerebrală după momentul inițial (22 pacienți din brațul în care s-a administrat ceritinib și 22 pacienți din brațul în care s-a administrat chimioterapie) au fost evaluați pentru răspunsul intracranian de către un neuroradiolog din cadrul BIRC, conform RECIST 1.1 modificat (și anume până la 5 leziuni cerebrale). Rata generală de răspuns intracranian (RGRI) a fost mai mare pentru ceritinib (72,7%, ÎI 95%: 49,8, 89,3), comparativ cu brațul în care s-a administrat chimioterapie (27,3%, ÎI 95%: 10,7, 50,2).

SFP mediană conform BIRC, utilizând RECIST 1.1, a fost mai lungă pentru brațul de tratament în care s-a administrat ceritinib, comparativ cu brațul de tratament în care s-a administrat chimioterapie, în ambele subgrupe de pacienți, cu și fără metastaze cerebrale. SFP mediană la pacienții cu metastaze cerebrale a fost de 10,7 luni (ÎI 95%: 8,1, 16,4), comparativ cu 6,7 luni (ÎI 95%: 4,1, 10,6) în brațele de tratament în care s-au administrat ceritinib, respectiv chimioterapie, cu RR 0,70 (ÎI 95%: 0,44, 1,12). SFP mediană la pacienții fără metastaze cerebrale a fost de 26,3 luni (ÎI 95%: 15,4, 27,7), comparativ cu 8,3 luni (ÎI 95%: 6,0, 13,7) în brațele de tratament în care s-au administrat ceritinib, respectiv chimioterapie, cu RR 0,48 (ÎI 95%: 0,33, 0,69).

NSCLC, în stadiu avansat, pozitiv pentru ALK, tratat anterior - Studiul A2303 (ASCEND-5), randomizat, de fază 3

Eficacitatea și siguranța ceritinib pentru tratamentul NSCLC, în stadiu avansat, pozitiv pentru ALK, la pacienții cărora li s-a administra tratament anterior cu crizotinib au fost demonstrate într-un studiu global, multicentric, randomizat, deschis, de fază 3, Studiul A2303.

Un total de 231 pacienți cu NSCLC, în stadiu avansat, pozitiv pentru ALK, cărora li s-a administrat tratament anterior cu crizotinib și chimioterapie (una sau două scheme care au inclus un dublet pe bază de platină) au fost incluși în analiză. O sută cincisprezece (115) pacienți au fost randomizați pentru a li se administra ceritinib și o sută șaisprezece (116) pacienți au fost randomizați pentru a li se administra chimioterapie (pemetrexed sau docetaxel). La șaptezeci și trei (73) pacienți s-a administrat docetaxel și la 40 de pacienți s-a administrat pemetrexed. În brațul de tratament în care s-a administrat ceritinib, au fost tratați 115 pacienți cu 750 mg zilnic, în condiții de repaus alimentar. Vârsta mediană a fost 54,0 ani (interval: 28 până la 84 ani); 77,1% dintre pacienți au avut vârsta sub 65 ani. Un total de 55,8% dintre pacienți au fost femei. 64,5% din populația studiului au fost caucazieni, 29,4% asiatici, 0,4% de rasă neagră și 2,6% alte rase. Cei mai mulți dintre pacienți au avut adenocarcinom (97,0%) și fie nu au fost niciodată fumători, fie au fost foști fumători (96,1%). Status-ul performanței conform ECOG a fost 0/1/2 la 46,3%/47,6%/6,1% dintre pacienți, iar 58,0% au avut metastaze cerebrale la momentul inițial. Toți pacienții au fost tratați anterior cu crizotinib. Toți, cu excepția unui pacient, au fost tratați anterior prin chimioterapie (inclusiv un dublet cu platină) pentru stadiul avansat al bolii; 11,3% dintre pacienți din brațul de tratament în care s-a administrat ceritinib și 12,1% dintre pacienți din brațul de tratament în care s-a administrat chimioterapie au fost tratați cu două scheme anterioare de chimioterapie pentru stadiul avansat al bolii.

Pacienților li s-a permis să continue administrarea tratamentului alocat din studiu, după progresia inițială, în cazul prezenței unui beneficiu clinic continuu, în funcție de opinia investigatorului. Pacienții randomizați în brațul în care s-a administrat chimioterapie au putut trece la celălalt braț de tratament pentru a li se administra ceritinib, la progresia bolii definită conform RECIST, confirmată de BIRC.

Durata mediană de urmărire a fost de 16,5 luni (de la randomizare la data centralizării datelor) la analiza primară.

Studiul și-a atins obiectivul principal și a demonstrat o îmbunătățire semnificativă din punct de vedere statistic a SFP de către BIRC, cu o reducere estimată a riscului de 51% în brațul de tratament în care s-a administrat ceritinib, comparativ cu brațul de tratament în care s-a administrat chimioterapie (vezi Tabelul 4 și Figura 3). Beneficiul asociat SFP al ceritinib a fost similar în diversele subgrupe, inclusiv cele constituite în funcție de vârstă, sex, rasă, fumător/nefumător, status ECOG privind performanța și prezența metastazelor cerebrale sau răspunsului anterior la crizotinib. Beneficiul SFP a fost ulterior susținut de evaluarea investigatorului local și analiza ratei generale de răspuns (RGR) și ratei

controlului bolii (RCB).

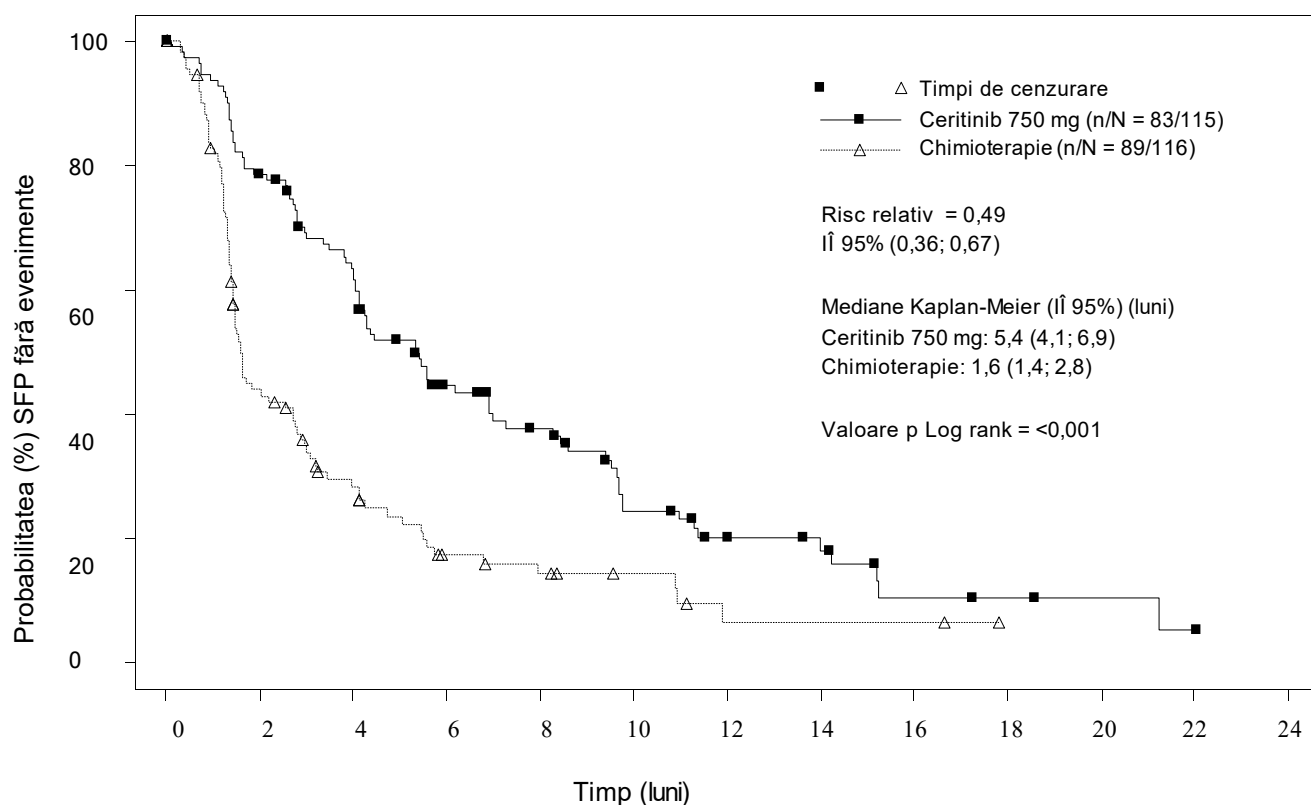
La analiza primară, datele SG au fost incomplete, cu 48 (41,7%) evenimente în brațul de tratament în care s-a administrat ceritinib și 50 (43,1%) evenimente în brațul de tratament în care s-a administrat chimioterapie, corespunzând la aproximativ 50% dintre evenimentele necesare pentru analiza ST finală. Suplimentar, 81 pacienți (69,8%) din brațul de tratament în care s-a administrat chimioterapie au utilizat ulterior ceritinib ca tratament antineoplazic de primă intenție, după întreruperea definitivă a tratamentului studiat.

Datele privind eficacitatea din Studiul A2303 sunt sintetizate în Tabelul 4. Curbele Kaplan-Meier pentru SFP și SG sunt indicate în Figura 3, respectiv Figura 4.

Tabelul 4 ASCEND-5 (Studiul A2303) – Rezultatele privind eficacitatea la pacienții cu NSCLC, în stadiu metastazat/avansat, pozitiv pentru ALK, tratați anterior (analiza primară)

	Ceritinib (N=115)	Chimioterapie (N=116)
Durata urmăririi		16,5
Mediană (luni) (min – max)		(2,8 – 30,9)
Supraviețuirea fără progresia bolii (pe baza BIRC)		
Număr de evenimente, n (%)	83 (72,2%)	89 (76,7%)
Mediană, luni (Î 95%)	5,4 (4,1, 6,9)	1,6 (1,4, 2,8)
RR (Î 95%) ^a	0,49 (0,36, 0,67)	
Valoare p ^b	<0,001	
Supraviețuirea generală ^c		
Număr de evenimente, n (%)	48 (41,7%)	50 (43,1%)
Mediană, luni (Î 95%)	18,1 (13,4, 23,9)	20,1 (11,9, 25,1)
RR (Î 95%) ^a	1,00 (0,67,1,49)	
Valoare p ^b	0,496	
Răspunsuri tumorale (pe baza BIRC)		
Rata obiectivă de răspuns (Î 95% CI)	39,1% (30,2, 48,7)	6,9% (3,0, 13,1)
Durata răspunsului		
Număr de respondenți	45	8
Mediană, luni ^d (Î 95%)	6,9 (5,4, 8,9)	8,3 (3,5, NE)
Estimare a probabilității, fără evenimente, la 9 luni ^d (Î 95%)	31,5% (16,7%, 47,3%)	45,7% (6,9%, 79,5%)
RR=risc relativ; Î=interval de încredere; BIRC=Comitet independent de revizuire în regim orb; NE=care nu poate fi estimat		
^a Pe baza analizei stratificate a riscurilor proporționale Cox.		
^b Pe baza testului stratificat log-rank.		
^c Analiza SG nu a fost ajustată pentru efectele trecerii de la un tratament la altul.		
^d Estimat utilizând metoda Kaplan-Meier.		

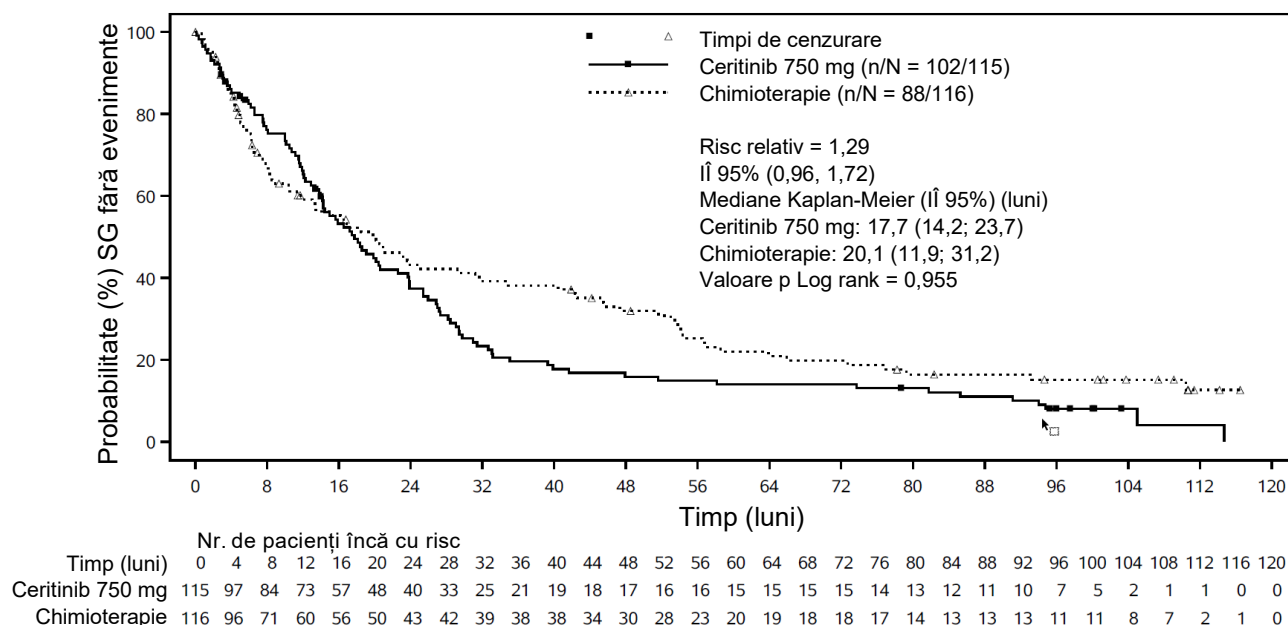
Figura 3 ASCEND-5 (Studiul A2303) – Grafic Kaplan-Meier privind supraviețuirea fără progresia bolii, conform evaluării BIRC (analiza primară)



	Nr. de pacienți încă cu risc												
Time (months)	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
Chimioterapie	116	45	26	12	9	6	2	2	2	0	0	0	0

La analiza finală a SG, cu o durată mediană de urmărire de 110 luni, 102 (88,7%) pacienți au decedat în brațul în care s-a administrat ceritinib și 88 (75,9%) în brațul în care s-a administrat chimioterapie. SG mediană a fost de 17,7 luni (Î 95%: 14,2, 23,7) și 20,1 luni (Î 95%: 11,9, 31,2) pentru brațul de tratament în care s-a administrat ceritinib, respectiv brațul de tratament în care s-a administrat chimioterapie. Nu a existat nicio diferență semnificativă statistic privind SG între cele două brațe de tratament (RR 1,29; Î 95%: 0,96; 1,72; p=0,955). A existat o rată ridicată de trecere precoce de la un tratament la altul, 88 (76%) dintre pacienții din brațul în care s-a administrat chimioterapie trecând la brațul de tratament în care s-a administrat ceritinib. În plus, pacienților din ambele brațe li s-au administrat terapii antineoplazice de linie ulterioară, inclusiv alți inhibitori ALK. Per total, terapiile încrucișate și cele de linie ulterioară au fost un factor de confuzie major care poate să fi diluat orice diferență potențială privind SG între brațele de tratament.

Figura 4 ASCEND-5 (Studiul A2303) – Grafic Kaplan-Meier privind supraviețuirea generală, după brațul de tratament (analiza finală SG)



În Studiul A2303, 133 pacienți cu metastaze cerebrale la momentul inițial (66 pacienți din brațul în care s-a administrat ceritinib și 67 pacienți din brațul în care s-a administrat chimioterapie) au fost evaluați pentru răspunsul intracranian de către un neuroradiolog din cadrul BIRC, conform RECIST 1.1 modificat (și anume până la 5 leziuni cerebrale). RGRI la pacienții cu boală cuantificabilă la nivel cerebral la momentul inițial și minimum o evaluare după momentul inițial a fost mai mare în brațul de tratament în care s-a administrat ceritinib (35,3%, IÎ 95%: 14,2, 61,7), comparativ cu brațul de tratament în care s-a administrat chimioterapie (5,0%, IÎ 95%: 0,1, 24,9). SFP mediană conform BIRC utilizând RECIST 1.1 a fost mai lungă pentru brațul de tratament în care s-a administrat ceritinib, comparativ cu brațul de tratament în care s-a administrat chimioterapie, în ambele subgrupe de pacienți, cu sau fără metastaze cerebrale. SFP mediană la pacienții cu metastaze cerebrale a fost de 4,4 luni (IÎ 95%: 3,4, 6,2), comparativ cu 1,5 luni (IÎ 95%: 1,3, 1,8) în brațele de tratament în care s-a administrat ceritinib, respectiv chimioterapie, cu RR 0,54 (IÎ 95%: 0,36, 0,80). SFP mediană la pacienții fără metastaze cerebrale a fost de 8,3 luni (IÎ 95%: 4,1, 14,0), comparativ cu 2,8 luni (IÎ 95%: 1,4, 4,1) în brațele de tratament în care s-a administrat ceritinib, respectiv chimioterapie, cu RR 0,41 (IÎ 95%: 0,24, 0,69).

Studiul A2112 privind optimizarea dozei (ASCEND-8)

Eficacitatea ceritinib 450 mg, administrată împreună cu alimente, a fost evaluată într-un studiu multicentric, deschis, privind optimizarea dozei, A2112 (ASCEND-8). Un total de 147 pacienți netratați anterior, cu NSCLC în stadiu avansat local sau metastazat, pozitiv pentru ALK, au fost randomizați pentru a li se administra ceritinib 450 mg zilnic, împreună cu alimente (N=73), sau ceritinib 750 mg zilnic, în condiții de repaus alimentar (N=74). Un criteriu final cheie secundar privind eficacitatea a fost RGR conform RECIST 1.1 conform evaluării pe baza BIRC.

Caracteristicile populaționale ale pacienților netratați anterior, cu NSCLC în stadiu avansat local sau metastazat, pozitiv pentru ALK, în cele două brațe de tratament, cu administrare a dozei de 450 mg împreună cu alimente (N=73) și a dozei de 750 mg în condiții de repaus alimentar (N=74), au fost: vârsta medie 54,3 și 51,3 ani, vârsta sub 65 ani (78,1% și 83,8%), sex feminin (56,2% și 47,3%), rasă caucaziană (49,3% și 54,1%), asiatică (39,7% și 35,1%), nefumător sau fost fumător (90,4% și 95,9%), OMS PS 0 sau 1 (91,7% și 91,9%), histologie adenocarcinom (98,6% și 93,2%) și metastaze cerebrale (32,9% și 28,4%).

Rezultatele privind eficacitatea din ASCEND-8 sunt sintetizate în Tabelul 5 de mai jos.

Tabelul 5 ASCEND-8 (Studiul A2112) – Rezultatele privind eficacitatea la pacienții cu NSCLC în stadiu avansat local sau metastazat, pozitiv pentru ALK, netratați anterior, pe baza BIRC

Parametru eficacitate	Ceritinib 450 mg cu alimente (N=73)	Ceritinib 750 mg în condiții de repaus alimentar (N=74)
Rată generală de răspuns (RGR: CR+PR), n (%) (ÎI 95%) ^a	57 (78,1) (66,9, 86,9)	56 (75,7) (64,3, 84,9)
ÎI: Interval de încredere Răspuns complet (RC), răspuns parțial (RP) confirmat de evaluări repetate efectuate la minimum 4 săptămâni de la prima data când criteriile de răspuns au fost îndeplinite Rata generală de răspuns determinată pe baza evaluării BIRC conform RECIST 1.1 ^aInterval de încredere binomial exact 95%		

Studiile X2101 și A2201, cu braț unic de tratament

Utilizarea ceritinib în tratamentul pacienților cu NSCLC, ALK pozitiv, tratați anterior cu un inhibitor ALK, a fost investigată în două studii globale, multicentrice, deschise, cu braț unic de tratament, de fază 1/2 (Studiul X2101 și Studiul A2201).

În studiul X2101 un total de 246 pacienți cu NSCLC, ALK pozitiv, au fost tratați cu o doză de ceritinib de 750 mg zilnic, în condiții de repaus alimentar: 163 cărora li se administrase tratament anterior cu un inhibitor ALK și 83 cărora nu li se administrase niciun inhibitor ALK. Dintre cei 163 pacienți cu NSCLC, pozitiv pentru ALK, cărora li s-a administrat tratament anterior cu un inhibitor ALK, vârsta mediană a fost de 52 ani (interval: 24-80 ani); 86,5% au avut vârste sub 65 ani și 54% au fost femei. Cei mai mulți pacienți au fost caucazieni (66,3%) sau asiatici (28,8%). 93,3% au avut adenocarcinom și 96,9% fie nu au fost niciodată fumători, fie au fost foști fumători. Toți pacienții au fost tratați cu cel puțin o schemă de tratament anterior înrolării în studiu și 84,0% cu două sau mai multe scheme de tratament.

Studiul A2201 a inclus 140 pacienți care au fost tratați anterior cu 1-3 linii de chimioterapie citotoxică, urmate de tratament cu crizotinib, și la care boala evoluase în timpul tratamentului cu crizotinib. Vârsta mediană a fost de 51 ani (interval: 29-80 ani); 87,1% dintre pacienți au avut vârste sub 65 ani și 50,0% au fost femei. Cei mai mulți pacienți au fost caucazieni (60,0%) sau asiatici (37,9%). 92,1% dintre pacienți au avut adenocarcinom.

Principalele date privind eficacitatea pentru ambele studii sunt sintetizate în Tabelul 6. Datele finale privind supraviețuirea totală (ST) sunt prezentate pentru Studiul A2201. Pentru Studiul X2101, datele ST nu erau complete la data analizei.

Tabelul 6 NSCLC, pozitiv pentru ALK, în stadiu avansat – prezentare generală a rezultatelor privind eficacitatea din Studiile X2101 și A2201

	Studiul X2101 ceritinib 750 mg N=163	Studiul A2201 ceritinib 750 mg N=140
Durata urmăririi	10,2	14,1
Mediană (luni) (min – max)	(0,1 – 24,1)	(0,1 – 35,5)
Rata totală de răspuns		
Investigator (Î 95%)	56,4% (48,5, 64,2)	40,7% (32,5, 49,3)
BIRC (Î 95%)	46,0% (38,2, 54,0)	35,7% (27,8, 44,2)
Durata răspunsului*		
Investigator (luni, Î 95%)	8,3 (6,8, 9,7)	10,6 (7,4, 14,7)
BIRC (luni, Î 95%)	8,8 (6,0, 13,1)	12,9 (9,3, 18,4)
Supraviețuirea fără progresia bolii		
Investigator (luni, Î 95%)	6,9 (5,6, 8,7)	5,8 (5,4, 7,6)
BIRC (luni, Î 95%)	7,0 (5,7, 8,7)	7,4 (5,6, 10,9)
Supraviețuire totală(luni, Î 95%)	16,7 (14,8, NE)	15,6 (13,6, 24,2)
NE=care nu poate fi estimat		
Studiul X2101: Răspunsuri evaluate folosind RECIST 1.0		
Studiul A2201: Răspunsuri evaluate folosind RECIST 1.1		
*În numai pacienții cu RC, RP confirmate		

În Studiile X2101 și A2201, au fost observate metastaze cerebrale la 60,1%, respectiv 71,4% dintre pacienți. La pacienții cu metastaze cerebrale la momentul inițial, RTR, DR și SFP (conform evaluării BIRC) au fost conforme cu cele raportate pentru populația totală a acestor studii.

Histologie non-adenocarcinom

Sunt disponibile informații limitate la pacienții cu NSCLC, ALK pozitiv, cu histologie non-adenocarcinom.

Vârstnici

La pacienții vârstnici, sunt disponibile date limitate. Nu sunt disponibile date privind eficacitatea la pacienții cu vârsta peste 85 ani.

Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu ceritinib la toate subgrupele de copii și adolescenți în carcinomul pulmonar (carcinom pulmonar cu celule mici și non-mici) (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Concentrațiile plasmatice maxime (C_{max}) ale ceritinib sunt atinse în aproximativ 4 până la 6 ore de la administrarea orală unică la pacienți. Absorbția orală a fost estimată la $\geq 25\%$ pe baza procentelor de metabolizi în fecale. Nu a fost stabilită biodisponibilitatea absolută a ceritinib.

Expunerea sistemică la ceritinib a crescut la administrarea împreună cu alimente. Valorile ASC_{inf} ale ceritinib au fost cu aproximativ 58% și 73% mai mari (C_{max} cu aproximativ 43% și 41% mai mari) la subiecți sănătoși când o doză unică de 500 mg de ceritinib a fost administrată cu alimente cu conținut scăzut de grăsimi (conținând aproximativ 330 kilocalorii și 9 grame de lipide), respectiv cu alimente cu conținut crescut de grăsimi (conținând aproximativ 1000 kilocalorii și 58 grame de lipide), comparativ cu repausul alimentar.

Într-un studiu privind optimizarea dozei A2112 (ASCEND-8) la pacienți, care a comparat ceritinib 450 mg sau 600 mg zilnic, administrate împreună cu alimente (aproximativ 100 la 500 kilocalorii și 1,5 la 15 grame de lipide) cu 750 mg zilnic, în condiții de repaus alimentar (doza și condițiile alimentare autorizate inițial), nu a existat nicio diferență semnificativă din punct de vedere clinic în ceea ce privește expunerea sistemică la starea de echilibru a ceritinib în brațul în care s-au administrat 450 mg împreună cu alimente ($N=36$) comparativ cu brațul în care s-au administrat 750 mg în condiții de repaus alimentar ($N=31$), existând numai creșteri minore a ASC la starea de echilibru (Î 90%) cu 4% (-13%, 24%) și C_{max} (Î 90%) cu 3% (-14%, 22%). În schimb, ASC la starea de echilibru (Î 90%) și C_{max} (Î 90%) în brațul în care s-au administrat 600 mg împreună cu alimente ($N=30$) a crescut cu 24% (3%, 49%), respectiv 25% (4%, 49%), comparativ cu brațul în care s-au administrat 750 mg în condiții de repaus alimentar. Doza maximă recomandată de ceritinib este de 450 mg administrată oral, zilnic, cu alimente (vezi pct. 4.2).

După o singură administrare orală de ceritinib la pacienți, expunerea plasmatică la ceritinib, reprezentată de C_{max} și ASC_{last} , a crescut proporțional cu doza, peste intervalul de dozare de 50 până la 750 mg în condiții de repaus alimentar. Spre deosebire de datele privind administrarea dozei unice, concentrația de dinaintea administrării dozei (C_{min}) după dozarea zilnică repetată a părut să crească într-o măsură mai mare decât cea proporțională cu doza.

Distribuție

Legarea ceritinib la proteinele plasmatice umane *in vitro* este de aproximativ 97%, independent de concentrație, de la 50 ng/ml până la 10000 ng/ml. De asemenea, ceritinib are o distribuție ușor preferențială către globulele roșii sanguine, în ceea ce privește plasma, cu un raport sânge-plasmă mediu *in vitro* de 1,35. Studiile *in vitro* sugerează că ceritinib este un substrat pentru glicoproteina P (P-gp), dar nu și pentru proteina de rezistență a cancerului mamar (BCRP) sau proteina de multi-rezistență 2 (MRP2). S-a determinat că permeabilitatea aparentă, pasivă, *in vitro*, a ceritinib este scăzută.

La șobolan, ceritinib traversează bariera intactă hemato-encefalică, cu un raport de expunere creier-sânge (ASC_{inf}) de aproximativ 15%. Nu există date privind raportul de expunere creier-sânge la om.

Metabolizare

Studiile *in vitro* au demonstrat faptul că CYP3A a fost principala enzimă implicată în clearance-ul metabolic al ceritinib.

În urma administrării unei doze unice orale de ceritinib radioactiv de 750 mg în condiții de repaus alimentar, ceritinib a fost principala componentă circulantă din plasma umană. S-a identificat un total de 11 metaboliți în plasmă, la concentrații scăzute, cu o contribuție medie la ASC a radioactivității de $\leq 2,3\%$ pentru fiecare metabolit. Căile principale de biotransformare identificate la subiecți sănătoși au inclus mono-oxigenarea, O-dealchilarea și N-formilarea. Căile secundare de biotransformare care implică produse de biotransformare primară au inclus glucuronidarea și dehidrogenarea. De asemenea, s-a observat adăugarea unui grup tiol la ceritinib O-dealchilat.

Eliminare

În urma administrării de doze orale unice de ceritinib în condiții de repaus alimentar, timpul de înjumătățire plasmatică terminal, aparent, medie geometrică ($T_{1/2}$), al ceritinib a variat de la 31 la 41 ore la pacienți cărora li s-au administrat doze între 400 și 750 mg. Dozele orale zilnice de ceritinib au dus

la atingerea stării de echilibru într-un interval de aproximativ 15 zile, care a rămas ulterior stabilă, cu un raport de acumulare medie geometrică de 6,2 după 3 săptămâni de dozare zilnică. Media geometrică aparentă a clearance-ului (Cl/F) a ceritinib a fost mai mic la starea de echilibru (33,2 litri/oră) după administrarea unei doze orale zilnice de 750 mg decât după administrarea unei doze orale unice de 750 mg (88,5 litri/oră), sugerând faptul că ceritinib demonstrează o farmacocinetică non-lineară în timp.

Calea principală de eliminare a ceritinib și a metabolizilor acestuia este prin fecale. Ceritinib nemodificat în fecale este recuperat într-o proporție medie de 68% din doza orală. Numai 1,3% din doza orală administrată este identificată în urină.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență hepatică

Efectul insuficienței hepatice asupra farmacocineticii dozei unice a ceritinib (750 mg în condiții de repaus alimentar) a fost evaluat la subiecți cu insuficiență hepatică ușoară (clasa Child-Pugh A; N=8), moderată (clasa Child-Pugh B; N=7) sau severă (clasa Child-Pugh C; N=7) și la 8 subiecți sănătoși cu funcție hepatică normală. ASC_{inf} medie geometrică (ASC_{inf} nelegat) al ceritinib a crescut cu 18% (35%) și 2% (22%) la subiecții cu insuficiență hepatică ușoară, respectiv moderată, comparativ cu subiecții cu funcție hepatică normală.

ASC_{inf} medie geometrică (ASC_{inf} nelegat) al ceritinib a crescut cu 66% (108%) la subiecții cu insuficiență hepatică severă comparativ cu subiecții cu funcție hepatică normală (vezi pct. 4.2). Nu a fost efectuat un studiu dedicat pacienților cu insuficiență hepatică la starea de echilibru.

Insuficiență renală

Nu a fost efectuat un studiu dedicat pacienților cu insuficiență renală. Pe baza datelor disponibile, eliminarea ceritinib prin rinichi este neglijabilă (1,3% din doza orală unică administrată).

Pe baza unei analize farmacocinetice populaționale la 345 pacienți cu insuficiență renală ușoară (Clcr 60 la <90 ml/minut), 82 pacienți cu insuficiență renală moderată (Clcr 30 la <60 ml/minut) și 546 pacienți cu funcție renală normală (≥ 90 ml/minut), expunerile ceritinib au fost similare la pacienți cu insuficiență renală ușoară și moderată și funcție renală normală, sugerând faptul că nu este necesară ajustarea dozei la pacienți cu insuficiență renală ușoară până la moderată. În studiile clinice cu ceritinib nu au fost incluși pacienți cu insuficiență renală severă (Clcr <30 ml/minut) (vezi pct. 4.2).

Efecte asupra vârstei, sexului și rasei

Analizele farmacocinetice populaționale au indicat faptul că vârsta, sexul și rasa nu au nicio influență relevantă din punct de vedere clinic asupra expunerii la ceritinib.

Electrofiziologie cardiacă

Potențialul ceritinib de prelungire a intervalului QT a fost evaluată în șapte studii clinice cu ceritinib. EKG-urile în serie au fost efectuate după administrarea unei doze unice și la starea de echilibru pentru a evalua efectul ceritinib asupra intervalului QT la 925 pacienți tratați cu ceritinib 750 mg zilnic, în condiții de repaus alimentar. O analiză a devierii categorice a datelor provenite de la EKG au demonstrat valori noi ale QTc >500 msec la 12 pacienți (1,3%). Au existat 58 pacienți (6,3%) cu o creștere a QTc de la valoarea inițială >60 msec. O analiză a tendinței principale a datelor QTc la concentrații medii la starea de echilibru din Studiul A2301 a demonstrat că valoarea superioară a Î 90%, în două părți, pentru creșterea QTc față de valoarea inițială a fost de 15,3 msec la administrarea ceritinib 750 mg în condiții de repaus alimentar. O analiză farmacocinetică a sugerat faptul că ceritinib determină creșteri ale QTc în funcție de concentrație (vezi pct. 4.4).

5.3 Date preclinice de siguranță

Studiile farmacologice de siguranță indică faptul că este improbabil ca ceritinib să interfereze cu funcțiile vitale ale sistemului respirator și sistemului nervos central. Datele *in vitro* evidențiază faptul că IC50 pentru efectul inhibitor al ceritinib asupra canalului hERG de ptasiu a fost de 0,4 micromolar.

Un studiu de telemetrie *in vivo* la maimuță a evidențiat o prelungire modestă a QT la 1 din 4 animale, după administrarea celei mai mari doze de ceritinib. Studiile privind EKG-urile la maimuță, după 4 sau 13 săptămâni de administrare a dozelor de ceritinib, nu au evidențiat o prelungire a intervalului QT sau EKG-uri anormale.

Testul micronucleilor la celulele TK6 a fost pozitiv. Nu au fost observate semne de mutagenitate sau clastogenitate în alte studii de genotoxicitate *in vitro* și *in vivo* privind ceritinib. Prin urmare, nu se anticipează un risc genotoxic la om.

Nu au fost efectuate studii de carcinogenitate cu ceritinib.

Studiile privind toxicitatea funcției de reproducere (și anume studii privind dezvoltarea embriofetală) la femele gestante de șobolan și iepure nu au indicat fetotoxicitate sau teratogenitate după administrarea ceritinib în timpul organogenezei; cu toate acestea, expunerea plasmatică a mamei a fost observată mai puțin la doza recomandată la om. Nu au fost efectuate studii non-clinice formale privind posibilele efecte ale ceritinib asupra fertilității.

Tipul principal de toxicitate privind administrarea ceritinib la șobolan și maimuță a fost inflamația căilor biliare extrahepatice însoțită de număr crescut de neutrofile în sângele periferic. Inflamația mixtă/neutrofilică a căilor extrahepatice s-a extins la pancreas și/sau duoden când s-au administrat doze mai mari. A fost observată toxicitate gastro-intestinală la ambele specii, caracterizată de pierdere în greutate, consum scăzut de alimente, emeză (maimuță), diaree și, la doze mari, leziuni histopatologice, inclusiv eroziune, inflamația mucoaselor și macrofage spumoase în cripte și submucoasa duodenală. Ficatul a fost, de asemenea, afectat la ambele specii, la expuneri care aproximează expunerile clinice, la doza recomandată la om, și a inclus creșteri minimale ale transaminazelor hepatice la câteva animale și vacuolizarea epiteliului căilor biliare intrahepatice. Au fost observate macrofage alveolare spumoase (fosfolipidoză confirmată) în plămânii de șobolan, dar nu și la maimuțe, iar nodulii limfatici ai șobolanilor și maimuțelor au prezentat macrofage agregate. Organele-țintă au evidențiat refacere parțială până la completă.

Au fost observate efecte asupra glandei tiroide atât la șobolan (creșteri ușoare ale concentrațiilor hormonului care stimulează glanda tiroidă și ale triiodotironinei/tiroxinei T3/T4, fără corelare microscopică) și la maimuță (depleție coloidală la masculi într-un studiu cu durată de 4 săptămâni, și la o maimuță, la doză mare, cu hiperplazie difuză tiroidiană și concentrații crescute ale hormonului de stimulare tiroidiană în cadrul unui studiu cu durată de 13 săptămâni). Deoarece aceste efecte non-clinice au fost ușoare, variabile și inconstante, relația dintre ceritinib și modificările de la nivelul glandei tiroide la animale nu este clară.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Conținutul capsulei

Celuloză microcristalină
Hidroxiopropilceluloză de joasă substituție
Amidon glicolat de sodiu (tip A)
Stearat de magneziu
Dioxid de siliciu coloidal anhidru

Capsula

Gelatină
Indigotină (E132)
Dioxid de titan (E171)

Cerneală de inscripționare

Lac Shellac 45% (albit, fără ceară)
Oxid negru de fier (E172)
Propilenglicol
Hidroxid de amoniu 28%

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blistere din PVC-PCTFE (clorură polivinilică-policlorotrifluoroetilen) /aluminu conținând 10 capsule.

Ambalaje conținând 40, 90 sau 150 (3 ambalaje a câte 50) capsule.

Blistere din PVC-PE-PVDC (clorură polivinilică-polietilenă-clorură de poliviniliden)/aluminu conținând 10 capsule.

Ambalaje conținând 90 sau 150 (3 ambalaje a câte 50) capsule.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMERELE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 06 mai 2015

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 16 februarie 2022

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Zykadia 150 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține ceritinib 150 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat (comprimat)

Comprimat filmat, rotund, biconvex, de culoare albastră, cu margini teșite, fără linie mediană, cu „NVR” marcat pe o parte și „ZY1” marcat pe cealaltă parte. Diametru aproximativ: 9,1 mm.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Zykadia în monoterapie este indicat ca tratament de primă intenție la pacienții adulți cu cancer pulmonar cu celule non-mici, în stadiu avansat (NSCLC), pozitiv pentru kinaza limfomului anaplastic (ALK).

Zykadia în monoterapie este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu cancer pulmonar cu celule non-mici, în stadiu avansat (NSCLC), pozitiv pentru kinaza limfomului anaplastic (ALK), tratați anterior cu crizotinib.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu ceritinib trebuie inițiat și supervizat de un medic cu experiență în administrarea medicamentelor pentru tratarea cancerului.

Testarea ALK

Este necesară o testare ALK precisă și validată pentru identificarea pacienților cu NSCLC, ALK pozitiv (vezi pct. 5.1).

Stadiul NSCLC, ALK pozitiv, trebuie stabilit anterior inițierii tratamentului cu ceritinib. Evaluarea NSCLC, ALK pozitiv, trebuie efectuată în laboratoare cu nivel ridicat, demonstrat, de competență în tehnologia utilizată.

Doze

Doza recomandată de ceritinib este 450 mg administrată oral, zilnic, împreună cu alimente, în același moment al zilei.

Doza maximă recomandată, administrată cu alimente, este de 450 mg administrată oral, zilnic. Tratamentul trebuie să continue atâta timp cât se observă existența unui beneficiu clinic.

Dacă se omite o doză, iar intervalul de timp până la următoare doză este mai mic de 12 ore, pacientul trebuie să ia doza omisă.

Dacă apar vărsături pe durata tratamentului, pacientul nu trebuie să administreze o doză suplimentară, ci trebuie să continue cu doza următoare programată.

Administrarea ceritinib trebuie întreruptă la pacienții care nu pot tolera doza de 150 mg zilnic, administrată împreună cu alimente.

Ajustarea dozei din cauza reacțiilor adverse

Poate fi necesară întreruperea temporară a administrării dozei și/sau reducerea dozei de ceritinib în funcție de siguranță și tolerabilitatea individuală. Dacă este necesară reducerea dozei din cauza oricărei reacții adverse (ADR) nemenționată în Tabelul 1, atunci aceasta trebuie făcută treptat, cu câte 150 mg zilnic. Trebuie avute în vedere identificarea în stadiu incipient și tratarea reacțiilor adverse cu măsuri standard de susținere.

La pacienții tratați cu ceritinib 450 mg împreună cu alimente, 24,1% dintre pacienții au prezentat un eveniment advers care a necesitat minimum o scădere a dozei și 55,6% dintre pacienții au prezentat un eveniment advers care a necesitat minimum o întrerupere a administrării dozei. Durată mediană până la prima reducere a dozei de 9,7 săptămâni.

Tabelul 1 sintetizează recomandările privind întreruperea temporară a administrării, reducerea sau întreruperea definitivă a administrării ceritinib în abordarea terapeutică a reacțiilor adverse selectate.

Tabelul 1 Ajustarea dozei de ceritinib și recomandări privind abordarea terapeutică a reacțiilor adverse

Criterii	Schema terapeutică pentru ceritinib
Greață severă sau intolerabilă, vărsături sau diaree în ciuda administrării terapiei optime antiemetice sau antidiareice	Se întrerupe administrarea ceritinib până la remediarea situației, apoi se reia utilizarea ceritinib cu o doză redusă cu 150 mg.
Valori crescute ale alanin aminotransferazei (ALT) sau aspartat aminotransferazei (AST) >5 ori limita superioară a valorilor normale (LSVN) cu valori concomitente ale bilirubinei totale ≤2 ori LSVN	Se întrerupe administrarea ceritinib până la revenirea la valoarea inițială a ALT/AST sau la o valoare ≤3 ori LSVN, apoi se reia tratamentul cu o doză redusă cu 150 mg.
Valori crescute ale ALT sau AST >3 ori LSVN, cu valori crescute concomitent ale bilirubinemiei totale >2 ori LSVN (în absența colestazei sau hemolizei)	Se oprește definitiv administrarea ceritinib.
Boală pulmonară interstițială (BPI)/pneumonită de orice grad, asociată tratamentului	Se oprește definitiv administrarea ceritinib.
QT corectat pentru un ritm cardiac (QTc) >500 msec la minimum 2 electrocardiograme separate (ECG)	Se întrerupe administrarea ceritinib până la revenirea la valoarea inițială sau la o valoare QTc ≤480 msec, se verifică și, dacă este necesar, se corectează valorile electroliților, apoi se reia tratamentul cu o doză redusă cu 150 mg.
QTc >500 msec sau >60 msec modificare față de valoarea inițială și torsada vârfurilor sau tahicardie ventriculară polimorfă sau semne/simptome de aritmie gravă	Se oprește definitiv administrarea ceritinib.

Bradycardie ^a (simptomatică, poate fi severă și semnificativă din punct de vedere medical, este indicată intervenție medicală)	Se întrerupe administrarea ceritinib până la revenirea la bradycardie asimptomatică (grad ≤ 1) sau la o frecvență cardiacă de 60 bătăi pe minut (bpm) sau peste această valoare. Se evaluează medicamentele administrate concomitent, cunoscute a cauza bradycardie, precum și medicamentele antihipertensive. Dacă se identifică și se oprește definitiv administrarea concomitentă a unui medicament care contribuie la apariția simptomelor sau dacă doza acestuia este ajustată, se reia administrarea ceritinib la doza anterioară, la revenirea la bradycardie asimptomatică sau la frecvență cardiacă de 60 bpm sau peste această valoare. Dacă nu se identifică niciun medicament administrat concomitent, cu contribuție la apariția simptomelor, sau dacă nu se oprește definitiv utilizarea unui medicament administrat concomitent, care contribuie la apariția simptomelor, sau dacă nu se modifică doza acestuia, se reia administrarea ceritinib cu o doză redusă cu 150 mg, la revenirea la bradycardie asimptomatică sau la frecvență cardiacă de 60 bpm sau peste această valoare.
Bradycardie ^a (consecințe letale, este indicată intervenție medicală)	Se oprește definitiv administrarea ceritinib dacă nu se identifică niciun medicament administrat concomitent, care contribuie la apariția simptomelor. Dacă se identifică și se oprește definitiv administrarea concomitentă a unui medicament care contribuie la apariția simptomelor sau dacă doza acestuia este ajustată, se reia administrarea ceritinib, cu o doză redusă cu 150 mg, la revenirea la bradycardie asimptomatică sau la frecvență cardiacă de 60 bpm sau peste această valoare, cu monitorizare frecventă^b.
Hiperglicemie persistentă mai mare de 250 mg/dl, în ciuda terapiei antiglicemice optime	Se întrerupe administrarea ceritinib până când hiperglicemia este controlată adecvat, apoi se reia administrarea ceritinib, cu o doză redusă cu 150 mg. Dacă nu se poate obține un control glicemic adecvat în cazul administrării de tratament medicamentos optim, se oprește definitiv administrarea ceritinib.
Creșterea valorilor lipazemiei sau amilazemiei de gradul ≥ 3	Se întrerupe administrarea ceritinib până când valorile lipazemiei sau amilazemiei revin la un grad ≤ 1, apoi se reia administrarea ceritinib, cu o doză redusă cu 150 mg.
^a	Frecvență cardiacă mai mică de 60 bătăi pe minut (bpm)
^b	Se oprește definitiv în cazul recidivei simptomelor.

Inhibitori puternici ai CYP3A

Trebuie evitată administrarea concomitentă de inhibitori potenți CYP3A (vezi pct. 4.5). Dacă utilizarea concomitentă a unui inhibitor potent CYP3A nu poate fi evitată, doza de ceritinib trebuie redusă cu aproximativ o treime (doză neverificată clinic), rotunjită la cel mai apropiat multiplu al concentrației dozei de 150 mg. Siguranța pacienților trebuie monitorizată cu atenție.

Dacă este necesar tratamentul pe termen lung cu un inhibitor potent al CYP3A și dacă pacientul tolerează și doza redusă, doza poate fi crescută din nou, cu monitorizarea adecvată a siguranței, pentru a se evita o posibilă subdozare.

După întreruperea administrării unui inhibitor potent al CYP3A, trebuie reluată administrarea dozei care a fost administrată anterior inițierii administrării inhibitorului potent CYP3A.

Substraturi CYP3A

Când ceritinib este administrat concomitent cu alte medicamente, trebuie consultat Rezumatul caracteristicilor celui alt produs (RCP) pentru recomandări privind administrarea concomitentă cu inhibitori CYP3A4.

Trebuie evitată administrarea concomitentă a ceritinib cu substraturi metabolizate, în principal, de CYP3A sau CYP3A4, cunoscute a avea un indice terapeutic mic (de exemplu, alfuzosin, amiodaronă, cisaprid, ciclosporină, dihidroergotamină, ergotamină, fentanil, pimozidă, quetiapină, quinidină, lovastatin, simvastatin, sildenafil, midazolam, triazolam, tacrolimus, alfentanil și sirolimus). Dacă este posibil, trebuie utilizate alte medicamente care sunt mai puțin sensibile la inhibarea CYP3A4. Dacă administrarea nu poate fi evitată, trebuie avută în vedere reducerea dozei medicamentelor administrate concomitent care sunt substraturi CYP3A cu indice terapeutic mic.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

Nu a fost efectuat un studiu farmacocinetic dedicat la pacienții cu insuficiență renală. Cu toate acestea, pe baza datelor disponibile, eliminarea ceritinib pe cale renală este neglijabilă. Prin urmare, nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată. Trebuie procedat cu precauție la pacienții cu insuficiență renală severă deoarece nu există experiență privind administrarea ceritinib la această populație (vezi pct. 5.2).

Insuficiență hepatică

Pe baza datelor disponibile, ceritinib este eliminat, în principal, pe cale hepatică. Trebuie procedat cu precauție deosebită la tratarea pacienților cu insuficiență hepatică severă și doza trebuie scăzută cu aproximativ o treime, rotunjită la cel mai apropiat multiplu al concentrației 150 mg (vezi pct. 4.4 și 5.2). Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată.

Vârstnici (≥65 ani)

Datele limitate privind siguranța și eficacitatea ceritinib la pacienții cu vârsta de 65 ani și peste această vârstă nu sugerează faptul că este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici (vezi pct. 5.2). Nu sunt disponibile date la pacienții cu vârste de peste 85 ani.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea ceritinib la copii și adolescenți cu vârsta până la 18 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Ceritinib este pentru administrare orală. Comprimatele trebuie administrate pe cale orală, o dată pe zi, cu alimente, în același moment al zilei. Este important ca ceritinib să fie administrată cu alimente pentru a se atinge expunerea adecvată. Alimentele pot consta într-o masă ușoară până la completă (vezi pct. 5.2). Capsulele trebuie înghițite întregi, cu apă, și nu trebuie mestecate sau sfărâmate.

Pentru pacienții care dezvoltă o afecțiune concomitentă și nu pot lua ceritinib cu alimente, vezi pct. 4.5.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Hepatotoxicitate

Au apărut cazuri de hepatotoxicitate la 1,1% dintre pacienții cărora li s-a administrat ceritinib în cadrul studiilor clinice. La 25% dintre pacienți au fost observate creșteri ale valorilor ALT până la gradul 3 sau 4. Cele mai multe cazuri au putut fi rezolvate prin întreruperea administrării dozei și/sau reducerea dozei. În puține cazuri, a fost necesară oprirea definitivă a tratamentului.

Pacienților trebuie să li se monitorizeze valorile testelor hepatice de laborator (inclusiv ALT, AST și bilirubina totală) anterior începerii tratamentului, la fiecare 2 săptămâni, în decursul primelor trei luni de tratament și, ulterior, lunar. La pacienții care prezintă creșteri ale nivelurilor transaminazelor, trebuie efectuată o monitorizare mai frecventă a valorilor transaminazelor hepatice și bilirubinei totale, după cum este clinic indicat (vezi pct. 4.2 și 4.8). Trebuie procedat cu precauție la tratarea pacienților cu insuficiență hepatică severă și trebuie ajustată doza (vezi pct. 4.2). Experiența limitată la acești pacienți a evidențiat o agravare a bolii existente (encefalopatie hepatică) la 2 din 10 pacienți expuși la doze unice de ceritinib de 750 mg în condiții de repaus alimentar (vezi pct. 4.2, 4.8 și 5.2). Alți factori, în afara tratamentului din studiu, au putut avea un impact asupra evenimentelor observate de encefalopatie hepatică, totuși, relația dintre tratamentul studiat și eveniment nu poate fi exclusă complet. Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată (vezi pct. 4.2).

Boală pulmonară interstițială/Pneumonită

În studiile clinice, s-a observat BPI/pneumonită severe, amenințătoare de viață sau letale, la pacienții tratați cu ceritinib. Cele mai multe dintre aceste cazuri severe/cu potențial letal s-au ameliorat sau s-au rezolvat la întreruperea tratamentului.

Pacienții trebuie monitorizați pentru simptome pulmonare care să indice BPI/pneumonita. Trebuie excluse toate cauzele potențiale ale BPI/pneumonitei și ceritinib trebuie oprită definitiv la pacienții diagnosticați cu BPI/pneumonită de orice grad asociată tratamentului (vezi pct. 4.2 și 4.8).

Prelungirea intervalului QT

În studiile clinice, a fost observată prelungirea intervalului QTc, la pacienții tratați cu ceritinib (vezi pct. 4.8 și 5.2), ceea ce poate duce la un risc crescut de apariție a tahiaritmilor ventriculare (de exemplu, torsada vârfurilor) sau moarte subită.

Trebuie evitată utilizarea ceritinib la pacienți cu sindrom QT lung congenital. Trebuie avute în vedere beneficiile și posibilele riscuri ale ceritinib înainte de începerea tratamentului la pacienții cu bradicardie preexistentă (frecvență cardiacă de sub 60 bătăi pe minut [bpm]), la pacienții cu antecedente sau predispoziție de prelungire a intervalului QTc, la pacienții care iau medicamente antiaritmice sau alte medicamente cunoscute a prelungi intervalul QT și la pacienții cu boală cardiacă preexistentă relevantă și/sau tulburări electrolitice. Se recomandă monitorizarea periodică cu ajutorul EKG-urilor și monitorizarea periodică a valorilor electroliților (de exemplu, potasiu) la acești pacienți. În cazul apariției vărsăturilor, diareei, deshidratării sau afectării funcției renale, se corectează echilibrul electrolitic, așa cum este indicat clinic. Administrarea ceritinib trebuie oprită definitiv la pacienții care dezvoltă o modificare a QTc >500 msec sau >60 msec față de valoarea inițială și torsada vârfurilor sau tahicardie ventriculară polimorfică sau semne/simptome de aritmie gravă. Administrarea ceritinib trebuie întreruptă la pacienții care dezvoltă QTc >500 msec la minimum două EKG-uri separate, până la revenirea la valoarea inițială sau o valoare a QTc ≤480 msec, apoi trebuie reluată administrarea cu doza redusă cu 150 mg (vezi pct. 4.2, 4.8 și 5.2).

Bradicardie

Au fost observate cazuri asimptomatice de bradicardie (frecvență cardiacă de sub 60 bpm) la 21 din 925 (2,3%) pacienți tratați cu ceritinib în studii clinice.

Trebuie evitată pe cât posibil utilizarea ceritinib concomitent cu alte medicamente cunoscute a cauza bradicardie (de exemplu, beta-blocante, blocante ale canalelor de calciu non-dihidropiridine, clonidină și digoxină). Trebuie monitorizate regulat frecvența cardiacă și tensiunea arterială. În cazurile de bradicardie simptomatică neletală, administrarea ceritinib trebuie întreruptă până la revenirea la bradicardie asimptomatică sau până la o valoare a frecvenței cardiace de 60 bpm sau peste această valoare, trebuie evaluată administrarea concomitentă de medicamente și doza de ceritinib trebuie ajustată, dacă este necesar. În cazul bradicardiei cu potențial letal, administrarea ceritinib trebuie oprită definitiv dacă nu se identifică niciun medicament administrat concomitent care să contribuie la apariția simptomelor; cu toate acestea, dacă ceritinib este administrat concomitent cu un medicament cunoscut a cauza bradicardie sau hipotensiune arterială, administrarea ceritinib trebuie întreruptă până la revenirea la bradicardia asimptomatică sau până la o valoare a frecvenței cardiace de 60 bpm sau peste această valoare. Dacă doza medicamentului administrat concomitent poate fi ajustată sau tratamentul cu acesta poate fi oprit definitiv, administrarea ceritinib trebuie reluată cu o doză redusă cu 150 mg, la revenirea la bradicardia asimptomatică sau la o valoare a frecvenței cardiace de 60 bpm sau peste, cu monitorizare frecventă (vezi pct. 4.2 și 4.8).

Reacții adverse gastro-intestinale

Diareea, greața sau vărsăturile au apărut la 76,9% dintre 108 pacienții tratați cu ceritinib la doza recomandată de 450 mg, administrată cu alimente, într-un studiu privind optimizarea dozei și au fost, în principal, evenimente de gradul 1 (52,8%) și gradul 2 (22,2%). Doi pacienți (1,9%) au prezentat fiecare un eveniment de grad 3 (diaree, respectiv vărsături). Nouă pacienți (8,3%) au necesitat întreruperea medicamentului studiat din cauza diareei, greții sau vărsăturilor. Un pacient (0,9%) a necesitat ajustarea dozei din cauza vărsăturilor. În același studiu, incidența și severitatea reacțiilor adverse gastro-intestinale au fost mai mari la pacienții tratați cu ceritinib 750 mg în condiții de repaus alimentar (diaree 80,0%, greață 60,0%, vărsături 65,5%; 17,3% au raportat un eveniment de grad 3) comparativ cu 450 mg împreună cu alimente (diaree 59,3%, greață 42,6%, vărsături 38,0%; 1,9% au raportat un eveniment de grad 3).

În studiul de optimizare a dozei, în brațele de tratament în care s-au administrat doza de 450 mg împreună cu alimente și doza de 750 mg în condiții de repaus alimentar, niciun pacient nu a necesitat scăderea dozei sau întreruperea administrării ceritinib din cauza diareei, greții sau vărsăturilor (vezi pct. 4.8).

Pacienții trebuie monitorizați și tratați conform tratamentelor standard, inclusiv cu antidiareice, antiemetice sau înlocuire de fluide, după cum este indicat clinic. Doza trebuie să fie întreruptă și redusă după cum este necesar (vezi pct. 4.2 și 4.8). Dacă apar vărsături în decursul tratamentului, pacientul nu trebuie să ia o doză suplimentară, ci trebuie să continue cu doza următoare.

Hiperglicemie

Au fost raportate cazuri de hiperglicemie (toate gradele) la mai puțin de 10% dintre pacienții tratați cu ceritinib în studiile clinice; s-a raportat hiperglicemie de gradul 3-4 la 5,4% dintre pacienți. Riscul apariției hiperglicemiei a fost mai mare la pacienți cu diabet zaharat și/sau administrare concomitentă de steroizi.

Pacienților trebuie să li se monitorizeze glicemia à jeun înainte de începerea tratamentului cu ceritinib și, ulterior, periodic, după cum este indicat din punct de vedere clinic. Trebuie inițiat sau optimizat tratamentul cu hipoglicemice, după cum este indicat (vezi pct. 4.2 și 4.8).

Creșterea valorilor lipazemiei sau amilazemiei

Creșteri ale valorilor lipazemiei și/sau amilazemiei au apărut la pacienții tratați cu ceritinib în studii clinice. Pacienții trebuie monitorizați pentru a se depista creșteri ale valorilor lipazemiei și amilazemiei înainte de începerea tratamentului cu ceritinib și, ulterior, periodic, conform indicațiilor clinice (vezi pct. 4.2 și 4.8). Au fost raportate cazuri de pancreatită la pacienții tratați cu ceritinib (vezi pct. 4.8).

Conținut de sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per capsulă, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Medicamente care pot crește concentrațiile plasmatice ale ceritinib

Inhibitori puternici ai CYP3A

La subiecții sănătoși, administrarea concomitentă a unei doze unice de ceritinib 450 mg, în condiții de repaus alimentar, împreună cu ketoconazol (200 mg, de două ori pe zi, timp de 14 zile), un puternic inhibitor CYP3A/P-gp, a dus la o creștere de 2,9, respectiv 1,2 ori, a ASC_{inf} , respectiv C_{max} ale ceritinib, comparativ cu administrarea ceritinib în monoterapie. ASC la starea de echilibru a ceritinib la doze reduse după administrarea concomitentă cu ketoconazol 200 mg de două ori pe zi, timp de 14 zile, a fost anticipată prin intermediul simulărilor a fi similară cu ASC la starea de echilibru a ceritinib în monoterapie. Trebuie evitată administrarea concomitentă a inhibitorilor puternici ai CYP3A pe durata tratamentului cu ceritinib. Dacă nu este posibil să se evite administrarea concomitentă cu inhibitori potenți CYP3A (inclusiv următoarele medicamente, fără a ne limita la acestea, ritonavir, saquinavir, telitromicină, ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol și nefazodon), trebuie redusă doza de ceritinib cu aproximativ o treime, rotunjită la cel mai apropiat multiplu al concentrației dozei de 150 mg. După întreruperea administrării unui inhibitor potent CYP3A, trebuie reluată administrarea dozei de ceritinib care a fost administrată anterior inițierii administrării inhibitorului potent CYP3A4.

Inhibitori P-gp

Pe baza datelor *in vitro*, ceritinib este un substrat al glicoproteinei P cu rol de transportor multi-medicament (P-gp). Când ceritinib este administrat cu medicamente care inhibă P-gp, este probabilă o creștere a concentrației ceritinibului. Trebuie procedat cu precauție la administrarea concomitentă a inhibitorilor P-gp și trebuie monitorizate cu atenție reacțiile adverse.

Medicamente care pot scădea concentrațiile plasmatice ale ceritinib

Inductori puternici ai CYP3A și P-gp

La subiecții sănătoși, administrarea concomitentă a unei doze unice de ceritinib 750 mg, în condiții de repaus alimentar, cu rifampicină (600 mg zilnic, timp de 14 zile), un inductor potent al CYP3A/P-gp, a dus la scăderi de 70%, respectiv 44% ale ASC_{inf} , respectiv ale C_{max} ale ceritinib, comparativ cu ceritinib administrat în monoterapie. Administrarea concomitentă a ceritinib cu inductori potenți ai CYP3A/P-gp scade concentrațiile plasmatice ale ceritinib. Trebuie evitată administrarea concomitentă de inductori potenți ai CYP3A; aceștia includ următoarele medicamente, fără a se limita la acestea, carbamazepină, fenobarbital, fenitoină, rifabutină, rifampicină și sunătoare (*Hypericum perforatum*). Trebuie procedat cu precauție la administrarea concomitentă cu inductori ai P-gp.

Medicamente care afectează pH-ul gastric

In vitro, ceritinib demonstrează solubilitate dependentă de pH și devine slab solubil pe măsură ce pH crește. Medicamentele care scad secreția de acid gastric (de exemplu inhibitori ai pompei de protoni, antagoniști ai receptorilor H₂, antiacide) pot modifica solubilitatea ceritinib și pot scădea biodisponibilitatea acestuia. La subiecți sănătoși, administrarea concomitentă a unei doze unice de ceritinib 750 mg, în condiții de repaus alimentar, cu un inhibitor de pompă de protoni (esomeprazol)

40 mg zilnic, timp de 6 zile, a scăzut ASC a ceritinib cu 76% și C_{max} cu 79%. Studiul privind interacțiunea între medicamente a fost conceput pentru a se observa impactul inhibitorului pompei de protoni în cel mai pesimist scenariu, dar, în context clinic, impactul inhibitorului pompei de protoni asupra expunerii la ceritinib pare să fie mai puțin pronunțat. Nu a fost efectuat un studiu dedicat pentru evaluarea efectului medicamentelor care reduc secreția de acid gastric asupra biodisponibilității ceritinib la starea de echilibru. Se recomandă prudență la administrarea concomitentă a inhibitorilor de pompă de protoni, deoarece expunerea ceritinib poate fi scăzută. Nu există date privind administrarea concomitentă cu blocante H_2 sau antacide. Totuși, riscul unei scăderi relevante din punct de vedere clinic a biodisponibilității ceritinib poate fi mai mic la administrarea concomitentă a blocantelor H_2 dacă acestea sunt administrate cu 10 ore înainte sau cu 2 ore după administrarea dozei de ceritinib și la administrarea antacidelor dacă acestea sunt administrate cu 2 ore înainte sau cu 2 ore după administrarea dozei de ceritinib.

Medicamente a căror concentrație plasmatică poate fi modificată de ceritinib

Substraturi CYP3A și CYP2C9

Pe baza datelor *in vitro*, ceritinib inhibă în mod competitiv metabolizarea unui substrat CYP3A, midazolam, și a unui substrat CYP2C9, diclofenac. A fost observată, de asemenea, inhibarea CYP3A, dependentă de timp.

Ceritinib a fost clasificat *in vivo* ca inhibitor potent al CYP3A4 și are potențialul de a interacționa cu medicamente care sunt metabolizate de CYP3A, ceea ce poate duce la concentrații plasmatice crescute ale celui alt medicament. Administrarea concomitentă a unei singure doze de midazolam (un substrat sensibil al CYP3A), după administrarea ceritinib timp de 3 săptămâni (750 mg zilnic, în condiții de repaus alimentar) a crescut ASC_{inf} (Î 90%) a midazolamului de 5,4 ori (4,6, 6,3), comparativ cu midazolam administrat în monoterapie. Trebuie evitată administrarea concomitentă a ceritinib împreună cu substraturi metabolizate, în principal, de CYP3A sau substraturi CYP3A cunoscute a avea indice terapeutic îngust (de exemplu, alfuzosin, amiodaronă, cisaprid, ciclosporină, dihidroergotamină, ergotamin, fentanil, pimozid, quetiapină, chinidină, lovastatină, simvastatină, sildenafil, midazolam, triazolam, tacrolimus, alfentanil și sirolimus). Dacă este posibil, trebuie utilizate alte medicamente care sunt mai puțin sensibile la inhibarea CYP3A4. Dacă administrarea nu poate fi evitată, trebuie avută în vedere reducerea dozei medicamentelor administrate concomitent care sunt substraturi CYP3A cu indice terapeutic îngust.

Ceritinib a fost clasificat *in vivo* ca inhibitor slab al CYP2C9. Administrarea concomitentă a unei singure doze de midazolam (un substrat sensibil al CYP2C9), după administrarea ceritinib timp de 3 săptămâni (750 mg zilnic, în condiții de repaus alimentar) a crescut ASC_{inf} (Î 90%) a S-warfarinei cu 54% (36%, 75%), comparativ cu warfarina administrată în monoterapie. Trebuie evitată administrarea concomitentă a ceritinib împreună cu substraturi metabolizate, în principal, de CYP2C9 sau substraturi CYP2C9 cunoscute cu indice terapeutic îngust (de exemplu, fenitoină și warfarină). Dacă administrarea nu poate fi evitată, trebuie avută în vedere reducerea dozei medicamentelor administrate concomitent care sunt substraturi CYP2C9 cu indice terapeutic îngust. Poate fi avută în vedere creșterea frecvenței monitorizării raportului normalizat internațional (INR) dacă administrarea concomitentă a warfarinei nu poate fi evitată.

Substraturi CYP2A6 și CYP2E1

Pe baza datelor *in vitro*, ceritinib inhibă, de asemenea, CYP2A6 și CYP2E1, la concentrații plasmatice relevante din punct de vedere clinic. Prin urmare, ceritinib poate avea potențialul de a crește concentrațiile plasmatice ale medicamentelor administrate concomitent care sunt metabolizate, cu precădere, de aceste enzime. Trebuie procedat cu precauție la administrarea concomitentă a substraturilor CYP2A6 și CYP2E1 și trebuie monitorizate cu atenție reacțiile adverse.

Nu poate fi exclus un risc de inducție a altor enzime mediate PXR, pe lângă CYP3A4. Eficacitatea administrării concomitente a contraceptivelor orale poate fi scăzută.

Medicamente care sunt substraturi ale transportorilor

Pe baza datelor *in vitro*, ceritinib nu inhibă transportorul multi-medicament apical MRP2, transportorii de recaptare hepatică OATP1B1 sau OATP1B3, transportorii de recaptare a anionilor organici renali, OAT1 și OAT3, sau transportorii de recaptare a cationilor organici, OCT1 sau OCT2, la concentrații relevante din punct de vedere clinic. Prin urmare, este improbabil că vor avea loc interacțiuni clinice între medicamente, ca rezultat al inhibării mediate de ceritinib a substraturilor pentru acești transportori. Pe baza datelor *in vitro*, se anticipează că ceritinib inhibă P-gp și BCRP intestinale, la concentrații relevante din punct de vedere clinic. Prin urmare, ceritinib poate avea un potențial de a crește concentrațiile plasmatiche ale medicamentelor administrate concomitent, care sunt transportate de aceste proteine. Trebuie procedat cu precauție la administrarea concomitentă a substraturilor BCRP (de exemplu, rosuvastatină, topotecan, sulfasalazină) și substratelor P-gp (digoxină, dabigatran, colchicină, pravastatină) și reacțiile adverse trebuie monitorizate cu atenție.

Interacțiuni farmacodinamice

În studiile clinice, s-a observat prelungirea intervalului QT la administrarea ceritinib. Prin urmare, ceritinib trebuie utilizat cu precauție la pacienții care au sau pot dezvolta prelungirea intervalului QT, inclusiv pacienții care iau medicamente antiaritmice, cum sunt antiaritmice de clasă I (de exemplu, chinidină, procainamidă, disopiramidă) sau de clasă III (de exemplu, amiodaronă, sotalol, dofetilid, ibutilid) sau alte medicamente care pot duce la prelungirea intervalului QT, cum sunt domperidon, droperidol, clorochină, halofantrîn, claritromicină, haloperidol, metadonă, cisapridă și moxifloxacină. Monitorizarea intervalului QT este recomandată în cazul administrării concomitente a acestor medicamente (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Interacțiuni cu alimente/băuturi

Ceritinib trebuie administrat împreună cu alimente. Biodisponibilitatea ceritinib crește în prezența alimentelor.

Pentru pacienții care dezvoltă o afecțiune concomitentă și nu pot lua ceritinib împreună cu alimente, ceritinib poate fi administrat în condiții de repaus alimentar ca schemă de tratament continuu alternativ, în care nu trebuie consumate alimente timp de minimum două ore înainte administrării dozei și timp de o oră după administrarea dozei. Pacienții nu trebuie să oscileze între administrarea în condiții de repaus alimentar și administrarea împreună cu alimente. Doza trebuie ajustată în mod adecvat, și anume pentru pacienții tratați cu 450 mg sau 300 mg împreună cu alimente, doza trebuie crescută la 750 mg, respectiv 450 mg în condiții de repaus alimentar (vezi pct. 5.2) și, pentru pacienții tratați cu 150 mg împreună cu alimente, tratamentul trebuie întrerupt. Pentru recomandări privind ajustarea ulterioară a dozelor și tratament pentru RA, vezi tabelul 1 (vezi pct. 4.2). Doza maximă permisă administrată în condiții de repaus alimentar este de 750 mg (vezi pct. 5.2).

Pacienții trebuie instruiți să evite consumul de grapefruit și suc de grapefruit deoarece acestea pot inhiba CYP3A la nivelul peretelui intestinal și poate crește disponibilitatea ceritinib.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei aflate la vârsta fertilă/Contracepție

Femeilor aflate la vârsta fertilă trebuie să li se recomande să utilizeze o metodă de contracepție extrem de eficace în timpul utilizării ceritinib și timp de până la 3 luni de la întreruperea tratamentului (vezi pct. 4.5).

Sarcina

Datele provenite din utilizarea ceritinib la femeile gravide sunt inexistente sau limitate.

Studiile la animale sunt insuficiente pentru evidențierea efectelor toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

Ceritinib nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care starea clinică a femeii impune tratament cu ceritinib.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă ceritinib/metaboliții acestuia se excretă în laptele uman. Nu poate fi exclus un risc la adresa nou-născutului.

Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe/de a se abține de la tratamentul cu ceritinib având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie (vezi pct. 5.3).

Fertilitatea

Potențialul ceritinib de a cauza infertilitate la pacienți bărbați și femei este necunoscut (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Zykadia are influență mică asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Trebuie procedat cu precauție când se conduc vehicule sau se utilizează utilaje în timpul tratamentului deoarece pacienții pot prezenta fatigabilitate sau tulburări de vedere.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Reacțiile adverse (RA) prezentate mai jos reflectă expunerea la ceritinib 750 mg zilnic, în condiții de repaus alimentar, a 925 pacienți cu NSCLC în stadiu avansat, ALK pozitiv într-o serie de șapte studii clinice, inclusiv două studii randomizate, controlate activ, de fază 3 (studiile A2301 și A2303).

Durata mediană a expunerii la ceritinib 750 mg în condiții de repaus alimentar a fost de 44,9 săptămâni (interval: 0,1 la 200,1 săptămâni).

Reacțiile adverse cu o incidență de $\geq 10\%$ dintre pacienții tratați cu ceritinib 750 mg în condiții de repaus alimentar au fost diaree, greață, vărsături, fatigabilitate, valori anormale ale testelor hepatice de laborator, durere abdominală, apetit alimentar scăzut, scădere ponderală, constipație, valori crescute ale creatininei sanguine, erupții cutanate tranzitorii, anemie și tulburări esofagiene.

Reacțiile adverse de grad 3-4, cu o incidență de $\geq 5\%$ dintre pacienții tratați cu ceritinib 750 mg în condiții de repaus alimentar au fost valori anormale ale testelor hepatice de laborator, fatigabilitate, vărsături, hiperglicemie, greață și diaree.

Într-un studiu de optimizare a dozei, A2112 (ASCEND-8) la pacienții atât tratați anterior, cât și netratați, cu NSCLC în stadiu avansat, pozitiv pentru ALK, profilul general de siguranță al ceritinib la doza recomandată de 450 mg, administrată cu alimente (N=108), a corespuns profilului ceritinib 750 mg în condiții de repaus alimentar (N=110), cu excepția atenuării reacțiilor adverse gastro-intestinale, cu obținerea unei expuneri comparabile la starea de echilibru (vezi pct. 5.1 și subsecțiunea „Reacții adverse gastro-intestinale” de mai jos).

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Tabelul 2 prezintă categoriile de frecvență ale reacțiilor adverse raportate pentru ceritinib la pacienții tratați cu o doză de 750 mg în condiții de repaus alimentar (N=925) în șapte studii clinice. Frecvența anumitor RA gastro-intestinale (diaree, greață și vărsături) se bazează pe pacienții tratați cu o doză de 450 mg zilnic, împreună cu alimente (N=108).

Reacțiile adverse sunt enumerate conform bazei de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe. În cadrul fiecărui aparat, sistem și organ, reacțiile adverse sunt enumerate după frecvență, cu cele mai frecvente reacții prezentate mai întâi. În plus, pentru fiecare reacție adversă este indicată categorie corespunzătoare de frecvență, utilizând următoarea convenție (CIOMS III): foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei categorii de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a severității.

Tabelul 2 Reacții adverse la pacienții tratați cu ceritinib

Aparate, sisteme și organe	Ceritinib N=925 %	Categoria de frecvență
Tulburări hematologice și limfatice		
Anemie	15,2	Foarte frecvent
Tulburări metabolice și de nutriție		
Apetit alimentar scăzut	39,2	Foarte frecvent
Hiperglicemie	9,4	Frecvent
Hipofosfatemie	5,3	Frecvent
Tulburări oculare		
Tulburare de vedere ^a	7,0	Frecvent
Tulburări cardiace		
Pericardită ^b	5,8	Frecvent
Bradycardie ^c	2,3	Frecvent
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale		
Pneumonită ^d	2,1	Frecvent
Tulburări gastro-intestinale		
Diaree ^e	59,3	Foarte frecvent
Greață ^e	42,6	Foarte frecvent
Vărsături ^e	38,0	Foarte frecvent
Durere abdominală ^f	46,1	Foarte frecvent
Constipație	24,0	Foarte frecvent
Tulburare esofagiană ^g	14,1	Foarte frecvent
Pancreatită	0,5	Mai puțin frecvent
Tulburări hepatobiliare		
Valori anormale ale testelor funcției hepatice ^h	2,2	Frecvent
Hepatotoxicitate ⁱ	1,1	Frecvent
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		
Erupții cutanate tranzitorii ^j	19,6	Foarte frecvent
Tulburări renale și ale căilor urinare		
Insuficiență renală ^k	1,8	Frecvent
Disfuncție renală ^l	1,0	Frecvent
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare		
Fatigabilitate ^m	48,4	Foarte frecvent

Investigații diagnostice		
Valori anormale ale testelor de laborator ale funcției hepatice ⁿ	60,5	Foarte frecvent
Scădere ponderală	27,6	Foarte frecvent
Valoare crescută a creatininei sanguine	22,1	Foarte frecvent
Interval QT prelungit pe electrocardiogramă	9,7	Frecvent
Valori crescute ale lipazemiei	4,8	Frecvent
Valori crescute ale amilazemiei	7,0	Frecvent
Include cazurile raportate în cadrul grupelor de termeni:		
a	Tulburare de vedere (afectarea vederii, vedere încețoșată, fotopsie, flocoane în coprul vitros, reducerea acuității vizuale, tulburare de acomodare, presbiopie)	
b	Pericardită (efuziune pericardică, pericardită)	
c	Bradycardie (bradycardie, bradycardie sinusală)	
d	Pneumonită (boală pulmonară interstițială, pneumonită)	
e	Frecvența acestor RA gastro-intestinale selectate (diaree, greață și vărsături) se bazează pe datele obținute de la pacienți tratați cu doza recomandată de ceritinib 450 mg, împreună cu alimente (N=108) în studiul A2112 (ASCEND-8) (vezi subsecțiunea „Reacții adverse gastro-intestinale” de mai jos)	
f	Durere abdominală (durere abdominală, durere în partea superioară a abdomenului, disconfort abdominal, disconfort epigastric)	
g	Tulburare esofagiană (dispepsie, reflux gastroesofagian, disfagie)	
h	Valori anormale ale testelor funcției hepatice (valori anormale ale funcției hepatice, hiperbilirubinemie)	
i	Hepatotoxicitate (afectare hepatică indusă de medicamente, hepatită colestatică, afectare hepatocelulară, hepatotoxicitate)	
j	Erupții cutanate tranzitorii (erupții cutanate tranzitorii, dermatită acneiformă, erupții cutanate tranzitorii maculopapulare)	
k	Insuficiență renală (afectare renală acută, insuficiență renală)	
l	Disfuncție renală (azotemie, disfuncție renală)	
m	Fatigabilitate (fatigabilitate, astenie)	
n	Valori anormale ale testelor funcției hepatice (valori crescute ale alanin aminotransferazei, valori crescute ale aspartat aminotransferazei, valori crescute ale gamma-glutamilttransferazei, valori crescute ale bilirubinemiei, valori crescute ale transaminazelor, valori crescute ale enzimelor hepatice, valori anormale ale valorilor testelor funcției hepatice, valori crescute ale testelor funcției hepatice, valori crescute ale fosfatazei alcaline)	

Vârstnici (>65 ani)

În cele șapte studii clinice, 168 dintre 925 pacienți (18,2%) tratați cu ceritinib au fost în vârstă de 65 ani sau peste această vârstă. Profilul de siguranță la pacienții cu vârsta de 65 ani sau peste această vârstă a fost similar cu cel al pacienților cu vârsta sub 65 ani (vezi pct. 4.2). Nu există date de siguranță la pacienții cu vârsta peste 85 ani.

Hepatotoxicitate

Creșterile concomitente ale valorilor ALT sau AST de peste 3× LSVN și ale bilirubinmiei totale de peste 2× LSVN, fără valori crescute ale fosfatazei alcaline, au fost observate la mai puțin de 1% dintre pacienții din studiile clinice cu ceritinib. Au fost observate creșteri până la gradul 3 sau 4 ale ALT la 25% dintre pacienții cărora li s-a administrat ceritinib. Episoadele de hepatotoxicitate au fost abordate terapeutic prin întreruperi ale administrării sau reduceri ale dozei la 40,6% dintre pacienți. 1% din pacienți au necesitat oprirea definitivă a tratamentului în studiile clinice cu ceritinib (vezi pct. 4.2. și 4.4).

Valorile testelor hepatice de laborator, inclusiv ALT, AST și bilirubinemia totală, trebuie efectuate înainte de începerea tratamentului, la interval de 2 săptămâni în timpul primelor trei luni de tratament și, ulterior, cu o frecvență mai mare a testelor pentru creșterile de gradul 2, 3 sau 4. Pacienții trebuie monitorizați pentru a se depista valori anormale ale testelor de laborator și pentru a fi tratați conform recomandărilor de la pct. 4.2 și 4.4.

Reacții adverse gastro-intestinale

Greața, diareea și vărsăturile au fost între evenimentele gastro-intestinale cel mai frecvent raportate. Într-un studiu privind optimizarea dozei A2112 (ASCEND-8), efectuat atât la pacienți tratați, cât și la pacienți netratați anterior, cu NSCLC în stadiu avansat, pozitiv pentru ALK, la doza recomandată de of ceritinib 450 mg, împreună cu alimente (N=108), reacțiile adverse, și anume diaree, greață și vărsături, au fost, în principal, evenimente de gradul 1 (52,8%) și gradul 2 (22,2%). Evenimentele de gradul 3, și anume diaree și vărsături, au fost fiecare raportat la doi pacienți diferiți (1,9%). Episoadele gastro-intestinale au fost abordate terapeutic prin administrarea concomitentă a altor medicamente, inclusiv antiemetice/antidiareice. Nouă pacienți (8,3%) au necesitat întreruperea medicamentului studiat din cauza diareei, greții sau vărsăturilor. Un pacient (0,9%) a necesitat ajustarea dozei. În brațele de tratament în care s-au administrat doza de 450 mg împreună cu alimente și doza de 750 mg în condiții de repaus alimentar, niciun pacient nu a necesitat întreruperea administrării medicamentului studiat. În același studiu, incidența și severitatea reacțiilor adverse gastro-intestinale au fost reduse pentru pacienții tratați cu doza de ceritinib 450 mg, administrată împreună cu alimente (diaree 59,3%, greață 42,6%, vărsături 38,0%; 1,9% au raportat un eveniment de grad 3) comparativ cu cei tratați cu doza de 750 mg în condiții de repaus alimentar (diaree 80,0%, greață 60,0%, vărsături 65,5%; 17,3% au raportat un eveniment de grad 3). Pacienții trebuie tratați conform recomandărilor de la pct. 4.2 și 4.4.

Prelungirea intervalului QT

Prelungirea intervalului QTc a fost observată la pacienții tratați cu ceritinib. În cele șapte studii clinice 9,7% dintre pacienții tratați cu ceritinib au prezentat episoade de prelungirea intervalului QT (orice grad), inclusiv episoade de gradul 3 sau 4 la 2,1% dintre pacienți. Aceste episoade au necesitat reducerea dozei sau întreruperea administrării la 2,1% dintre pacienți și au dus la oprirea definitivă a administrării la 0,2% dintre pacienți.

Tratamentul cu ceritinib nu este recomandat la pacienții cu sindrom congenital de prelungire a intervalului QT sau la cei care iau medicamente cunoscute a prelungi intervalul QTc (vezi pct. 4.4 și 4.5). Trebuie avută grijă în mod special când se administrează ceritinib la pacienții cu un risc crescut de apariție a torsadei vârfurilor în timpul tratamentului cu un medicament care prelungește intervalul QTc.

Pacienții trebuie monitorizați pentru a se identifica prelungirea intervalului QT și trebuie tratați conform recomandărilor de la pct. 4.2 și 4.4.

Bradycardie

În cele șapte studii clinice, episoadele de bradicardie și/sau bradicardie sinusală (frecvență cardiacă sub 60 bpm) (toate de gradul 1) au fost raportate la 2,3% dintre pacienți. Aceste episoade au necesitat reducerea dozei sau întreruperea temporară a administrării la 0,2% dintre pacienți. Niciunul dintre aceste episoade nu a dus la încetarea definitivă a tratamentului cu ceritinib. Administrarea concomitentă a medicamentelor asociate cu bradicardie trebuie evaluată cu atenție. Pacienții care dezvoltă bradicardie simptomatică trebuie tratați conform recomandărilor de la pct. 4.2 și 4.4.

Boală pulmonară interstițială/pneumonită

S-a observat boală pulmonară interstițială (BPI)/pneumonită severă, care poate pune viața în pericol, sau letală la pacienții tratați cu ceritinib. În cele șapte studii clinice, s-a raportat BPI/pneumonită, de orice grad, la 2,1% dintre pacienții tratați cu ceritinib, și episoade de gradul 3 sau 4 au fost raportate la 1,2% dintre pacienți. Aceste episoade au necesitat reducerea dozei sau întreruperea temporară a administrării la 1,1% dintre pacienți și au dus la încetarea definitivă a tratamentului cu ceritinib la 0,9% dintre pacienți. Trebuie monitorizați pacienții cu simptome pulmonare care sugerează BPI/pneumonită. Alte cauze posibile ale apariției BPI/pneumonitei trebuie excluse (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Hiperglicemie

A fost raportată hiperglicemia (toate gradele) la 9,4% dintre pacienții tratați cu ceritinib în cele șapte studii clinice; episoade de gradul 3 sau 4 au fost raportate la 5,4% dintre pacienți. Aceste episoade au necesitat reducerea dozei sau întreruperea temporară a administrării la 1,4% dintre pacienți și au dus la încetarea definitivă a tratamentului la 0,1% dintre pacienți. Riscul apariției hiperglicemiei a fost mai mare la pacienții cu diabet zaharat și/sau care utilizează concomitent steroizi. Monitorizarea glicemiei în condiții de repaus alimentar este necesară anterior începerii administrării tratamentului cu ceritinib și, ulterior, periodic, după cum este indicat din punct de vedere clinic. Administrarea hipoglicemiantelor trebuie inițiată sau optimizată conform indicațiilor (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Nu există experiență raportată privind supradozajul la om. În toate cazurile de supradozaj, trebuie inițiate măsuri generale de susținere.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente antineoplazice, inhibitori ai limfomului anaplastic (ALK), codul ATC: L01ED02.

Mecanism de acțiune

Ceritinib este un inhibitor extrem de selectiv și potent al ALK, cu administrare orală. Ceritinib inhibă autofosforilarea ALK, fosforilarea mediată de ALK a proteinelor de semnalizare downstream și proliferarea celulelor canceroase dependente de ALK, atât *in vitro*, cât și *in vivo*.

Translocarea ALK determină exprimarea proteinei rezultante de fuziune și semnalizarea aberantă ulterioară ALK în NSCLC. În majoritatea cazurilor de NSCLC, EML4 este partenerul de translocare al ALK; acesta generează o proteină de fuziune EML4-ALK care conține domeniul kinazei proteice al ALK fuzionat cu partea N-terminal a EML4. S-a demonstrat că ceritinib este eficace împotriva activității EML4-ALK într-o linie de celule NSCLC (H2228), ducând la inhibarea proliferării celulare *in vitro* și la regresia tumorilor xenogrefă derivate H2228 la șoarece și șobolan.

Eficacitate și siguranță clinică

NSCLC, în stadiu avansat, pozitiv pentru ALK, netratat anterior - Studiul A2301 (ASCEND-4), randomizat, de fază 3

Eficacitatea și siguranța ceritinib pentru tratamentul NSCLC, în stadiu avansat, pozitiv pentru ALK, la pacienții cărora nu li s-a administrat tratament antineoplazic sistemic anterior (inclusiv inhibitor de ALK), cu excepția terapiei neo-adjuvante sau adjuvante, au fost demonstrate într-un studiu global, multicentric, randomizat, deschis, de fază 3, Studiul A2301.

Un total de 376 pacienți au fost randomizați în raport de 1:1 (stratificați după status-ul performanței conform OMS, chimioterapie adjuvantă/neoadjuvantă anterioară și prezența/absența metastazelor cerebrale la screening) pentru a li se administra fie ceritinib (750 mg zilnic, în condiții de repaus alimentar), fie chimioterapie (în funcție de alegerea investigatorului - pemetrexed [500 mg/m²] și cisplatin [75 mg/m²], fie carboplatină [AUC 5-6], administrate la interval de 21 zile). Pacienților care au finalizat 4 cicluri de chimioterapie (inducție), fără progresie a bolii, li s-a administrat ulterior pemetrexed (500 mg/m²) ca terapie de întreținere cu substanță activă unică, la interval de 21 zile. O sută optzeci și nouă (189) pacienți au fost randomizați pentru a li se administra ceritinib și o sută optzeci și șapte (187) pacienți au fost randomizați pentru a li se administra chimioterapie.

Vârsta mediană a fost 54 ani (interval: 22 până la 81 ani); 78,5% dintre pacienți au avut vârsta sub 65 ani. Un total de 57,4% dintre pacienți au fost femei. 53,7% din populația studiului au fost caucazieni, 42,0% asiatici, 1,6% de rasă neagră și 2,6% alte rase. Cei mai mulți dintre pacienți au avut adenocarcinom (96,5%) și fie nu au fost niciodată fumători, fie au fost foști fumători (92,0%). Status-ul Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) privind performanța a fost 0/1/2 la 37,0%/56,4%/6,4% dintre pacienți și 32,2% au avut metastaze cerebrale la momentul inițial. La 59,5% dintre pacienții cu metastaze cerebrale la momentul inițial nu s-a efectuat anterior radioterapie la nivel cerebral. Pacienții cu metastaze simptomatice la nivelul SNC (sistemului nervos central), care au fost instabili din punct de vedere neurologic sau care au necesitat pentru controlul simptomelor SNC administrarea de doze mari de corticosteroizi în intervalul de 2 săptămâni de dinainte de screening au fost excluși din studiu.

Pacienților li s-a permis să continue administrarea tratamentului alocat din studiu, după progresia inițială, în cazul prezenței unui beneficiu clinic continuu, în funcție de opinia investigatorului. Pacienții randomizați în brațul în care s-a administrat chimioterapie au putut trece la celălalt braț de tratament pentru a li se administra ceritinib, la progresia bolii definită conform RECIST, confirmată de un comitet independent de revizuire în regim orb (BIRC). La o sută cinci (105) pacienți din cei 145 pacienți (72,4%) care au întrerupt definitiv tratamentul din brațul în care s-a administrat chimioterapie s-a administrat ulterior un inhibitor ALK, ca terapie antineoplazică de primă intenție. Dintre acești pacienți, la 81 s-a administrat ceritinib.

Durata mediană de urmărire a fost de 19,7 luni (de la randomizare la data centralizării datelor) la analiza primară.

Studiul și-a atins obiectivul principal și a demonstrat o îmbunătățire semnificativă din punct de vedere statistic a supraviețuirii fără progresia bolii (SFB) de către BIRC (vezi Tabelul 3 și Figura 1). Beneficiul SFP al ceritinib a corespuns evaluării investigatorului și în diversele subgrupe, inclusiv cele constituite în funcție vârstă, sex, rasă, fumător/nefumător, status ECOG privind performanța și impactul bolii.

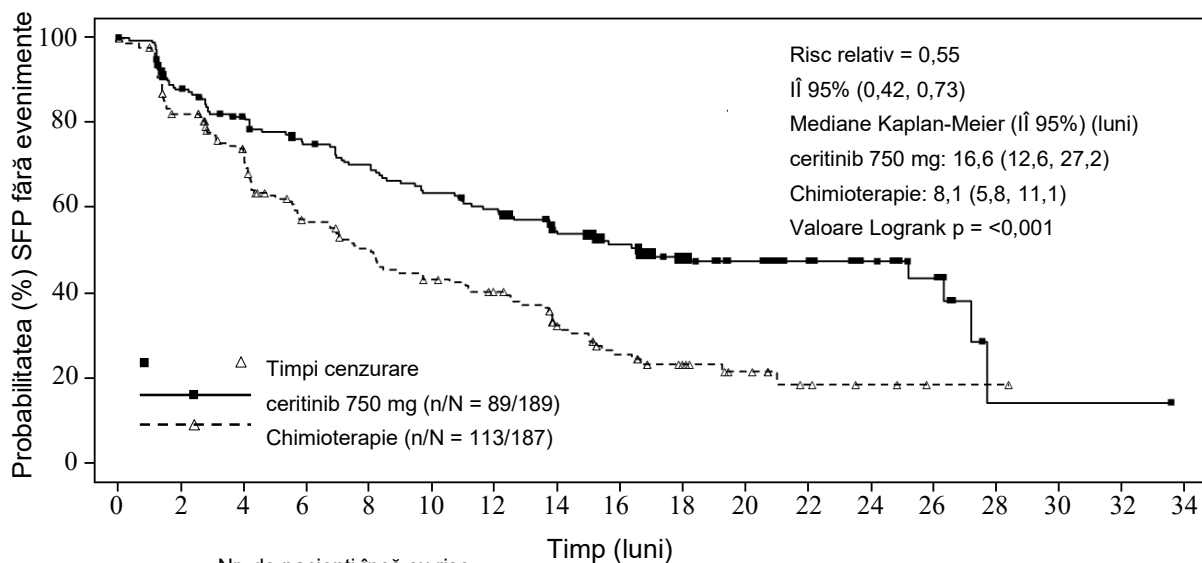
La momentul analizei primare, datele privind supraviețuirea generală (SG) nu au inclus cele 107 decese, care au reprezentat aproximativ 42,3% dintre evenimentele necesare pentru analiza finală ST.

Datele privind eficacitatea din Studiul A2301 sunt sintetizate în Tabelul 3. Curbele Kaplan-Meier pentru SFP și SG sunt indicate în Figura 1, respectiv Figura 2.

Tabelul 3 ASCEND-4 (Studiul A2301) – Rezultatele privind eficacitatea la pacienții cu NSCLC, în stadiu avansat, pozitiv pentru ALK, netratați anterior (analiză primară)

	Ceritinib (N=189)	Chemotherapy (N=187)
Supraviețuire fără progresia bolii (pe baza BIRC)		
Număr de evenimente, n (%)	89 (47,1)	113 (60,4)
Mediană, luni ^d (Î 95%)	16,6 (12,6, 27,2)	8,1 (5,8, 11,1)
RR (Î 95%) ^a	0,55 (0,42, 0,73)	
valoare p ^b	<0,001	
Supraviețuire generală ^c		
Număr de evenimente, n (%)	48 (25,4)	59 (31,6)
Mediană, luni ^d (Î 95%)	NE (29,3, NE)	26,2 (22,8, NE)
Rata SG la 24 luni ^d , % (Î 95%)	70,6 (62,2, 77,5)	58,2 (47,6, 67,5)
RR (Î 95%) ^a	0,73 (0,50,1,08)	
Valoare p ^b	0,056	
Răspuns tumoral (pe baza BIRC)		
Rată generală de răspuns (Î 95%)	72,5% (65,5, 78,7)	26,7% (20,5, 33,7)
Durata răspunsului (pe baza BIRC)		
Număr de respondenți	137	50
Mediană, luni ^d (Î 95%)	23,9 (16,6, NE)	11,1 (7,8, 16,4)
Rata fără evenimente la 18 luni ^d , % (Î 95%)	59,0 (49,3, 67,4)	30,4 (14,1, 48,6)
RR=risc relativ; Î=interval de încredere; BIRC=Comitet independent de revizuire în regim orb; NE=care nu poate fi estimat		
^a Pe baza analizei stratificate a riscurilor proporționale Cox.		
^b Pe baza testului stratificat log-rank.		
^c Analiza SG nu a fost ajustată pentru efectele trecerii de la un tratament la altul.		
^d Estimat utilizând metoda Kaplan-Meier.		

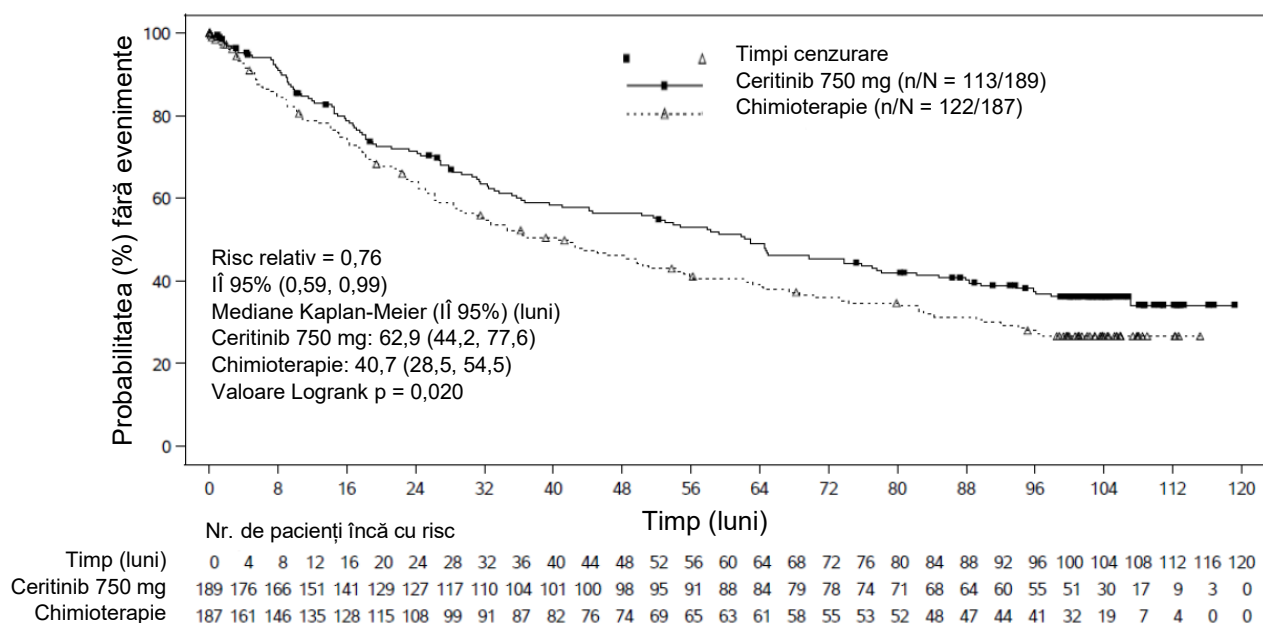
Figura 1 ASCEND-4 (Studiul A2301) – Curbele Kaplan-Meier privind supraviețuirea fără progresia bolii, conform evaluării BIRC (analiză primară)



	Nr. de pacienți încă cu risc																	
Timp (luni)	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
Chimioterapie	187	136	114	82	71	60	53	35	24	16	11	5	3	1	1	0	0	0

La analiza finală a SG, 113 (59,8%) pacienți au decedat în brațul în care s-a administrat ceritinib și 122 (65,2%) în brațul în care s-a administrat chimioterapie. SG mediană a fost de 62,9 luni (Î 95%: 44,2, 77,6) și de 40,7 luni (Î 95%: 28,5, 54,5) în brațul în care s-a administrat ceritinib, respectiv brațul în care s-a administrat chimioterapie. A existat o reducere semnificativă statistic a riscului de deces în brațul în care s-a administrat ceritinib, cu 24%, comparativ cu brațul în care s-a administrat chimioterapie (RR 0,76; Î 95%: 0,59, 0,99; p=0,020). A existat o rată mare de încrucișare, 61,5% dintre pacienții din brațul în care s-a administrat chimioterapie trecând la ceritinib. În plus, pacienților din ambele brațe de tratament li s-au administrat terapii antineoplazice de linie următoare, inclusiv alți inhibitori ALK, ceea ce a influențat rezultatul SG.

Figura 2 ASCEND-4 (Studiul A2301)- Grafic Kaplan-Meier privind supraviețuirea generală, după brațul de tratament (analiză primară)



	Nr. de pacienți încă cu risc																Timp (luni)															
Timp (luni)	0	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	52	56	60	64	68	72	76	80	84	88	92	96	100	104	108	112	116	120	
Ceritinib 750 mg	189	176	166	151	141	129	127	117	110	104	101	100	98	95	91	88	84	79	78	74	71	68	64	60	55	51	30	17	9	3	0	
Chimioterapie	187	161	146	135	128	115	108	99	91	87	82	76	74	69	65	63	61	58	55	53	52	48	47	44	41	32	19	7	4	0	0	

În Studiul A2301, 44 pacienți cu metastaze cerebrale măsurabile la momentul inițial și cu minimum o evaluare radiologică cerebrală după momentul inițial (22 pacienți din brațul în care s-a administrat ceritinib și 22 pacienți din brațul în care s-a administrat chimioterapie) au fost evaluați pentru răspunsul intracranian de către un neuroradiolog din cadrul BIRC, conform RECIST 1.1 modificat (și anume până la 5 leziuni cerebrale). Rata generală de răspuns intracranian (RGRI) a fost mai mare pentru ceritinib (72,7%, ÎI 95%: 49,8, 89,3), comparativ cu brațul în care s-a administrat chimioterapie (27,3%, ÎI 95%: 10,7, 50,2).

SFP mediană conform BIRC, utilizând RECIST 1.1, a fost mai lungă pentru brațul de tratament în care s-a administrat ceritinib, comparativ cu brațul de tratament în care s-a administrat chimioterapie, în ambele subgrupe de pacienți, cu și fără metastaze cerebrale. SFP mediană la pacienții cu metastaze cerebrale a fost de 10,7 luni (ÎI 95%: 8,1, 16,4), comparativ cu 6,7 luni (ÎI 95%: 4,1, 10,6) în brațele de tratament în care s-au administrat ceritinib, respectiv chimioterapie, cu RR 0,70 (ÎI 95%: 0,44, 1,12). SFP mediană la pacienții fără metastaze cerebrale a fost de 26,3 luni (ÎI 95%: 15,4, 27,7), comparativ cu 8,3 luni (ÎI 95%: 6,0, 13,7) în brațele de tratament în care s-au administrat ceritinib, respectiv chimioterapie, cu RR 0,48 (ÎI 95%: 0,33, 0,69).

NSCLC, în stadiu avansat, pozitiv pentru ALK, tratat anterior - Studiul A2303 (ASCEND-5), randomizat, de fază 3

Eficacitatea și siguranța ceritinib pentru tratamentul NSCLC, în stadiu avansat, pozitiv pentru ALK, la pacienții cărora li s-a administra tratament anterior cu crizotinib au fost demonstrate într-un studiu global, multicentric, randomizat, deschis, de fază 3, Studiul A2303.

Un total de 231 pacienți cu NSCLC, în stadiu avansat, pozitiv pentru ALK, cărora li s-a administrat tratament anterior cu crizotinib și chimioterapie (una sau două scheme care au inclus un dublet pe bază de platină) au fost incluși în analiză. O sută cincisprezece (115) pacienți au fost randomizați pentru a li se administra ceritinib și o sută șaisprezece (116) pacienți au fost randomizați pentru a li se administra chimioterapie (pemetrexed sau docetaxel). La șaptezeci și trei (73) pacienți s-a administrat docetaxel și la 40 de pacienți s-a administrat pemetrexed. În brațul de tratament în care s-a administrat ceritinib, au fost tratați 115 pacienți cu 750 mg zilnic, în condiții de repaus alimentar. Vârsta mediană a fost 54,0 ani (interval: 28 până la 84 ani); 77,1% dintre pacienți au avut vârsta sub 65 ani. Un total de 55,8% dintre pacienți au fost femei. 64,5% din populația studiului au fost caucazieni, 29,4% asiatici, 0,4% de rasă neagră și 2,6% alte rase. Cei mai mulți dintre pacienți au avut adenocarcinom (97,0%) și fie nu au fost niciodată fumători, fie au fost foști fumători (96,1%). Status-ul performanței conform ECOG a fost 0/1/2 la 46,3%/47,6%/6,1% dintre pacienți, iar 58,0% au avut metastaze cerebrale la momentul inițial. Toți pacienții au fost tratați anterior cu crizotinib. Toți, cu excepția unui pacient, au fost tratați anterior prin chimioterapie (inclusiv un dublet cu platină) pentru stadiul avansat al bolii; 11,3% dintre pacienți din brațul de tratament în care s-a administrat ceritinib și 12,1% dintre pacienți din brațul de tratament în care s-a administrat chimioterapie au fost tratați cu două scheme anterioare de chimioterapie pentru stadiul avansat al bolii.

Pacienților li s-a permis să continue administrarea tratamentului alocat din studiu, după progresia inițială, în cazul prezenței unui beneficiu clinic continuu, în funcție de opinia investigatorului. Pacienții randomizați în brațul în care s-a administrat chimioterapie au putut trece la celălalt braț de tratament pentru a li se administra ceritinib, la progresia bolii definită conform RECIST, confirmată de BIRC.

Durata mediană de urmărire a fost de 16,5 luni (de la randomizare la data centralizării datelor) la analiza primară.

Studiul și-a atins obiectivul principal și a demonstrat o îmbunătățire semnificativă din punct de vedere statistic a SFP de către BIRC, cu o reducere estimată a riscului de 51% în brațul de tratament în care s-a administrat ceritinib, comparativ cu brațul de tratament în care s-a administrat chimioterapie (vezi Tabelul 4 și Figura 3). Beneficiul asociat SFP al ceritinib a fost similar în diversele subgrupe, inclusiv cele constituite în funcție de vârstă, sex, rasă, fumător/nefumător, status ECOG privind performanța și prezența metastazelor cerebrale sau răspunsului anterior la crizotinib. Beneficiul SFP a fost ulterior susținut de evaluarea investigatorului local și analiza ratei generale de răspuns (RGR) și ratei

controlului bolii (RCB).

La analiza primară, datele SG au fost incomplete, cu 48 (41,7%) evenimente în brațul de tratament în care s-a administrat ceritinib și 50 (43,1%) evenimente în brațul de tratament în care s-a administrat chimioterapie, corespunzând la aproximativ 50% dintre evenimentele necesare pentru analiza ST finală. Suplimentar, 81 pacienți (69,8%) din brațul de tratament în care s-a administrat chimioterapie au utilizat ulterior ceritinib ca tratament antineoplazic de primă intenție, după întreruperea definitivă a tratamentului studiat.

Datele privind eficacitatea din Studiul A2303 sunt sintetizate în Tabelul 4. Curbele Kaplan-Meier pentru SFP și SG sunt indicate în Figura 3, respectiv Figura 4.

Tabelul 4 ASCEND-5 (Studiul A2303) – Rezultatele privind eficacitatea la pacienții cu NSCLC, în stadiu metastazat/avansat, pozitiv pentru ALK, tratați anterior (analiza primară)

	Ceritinib (N=115)	Chimioterapie (N=116)
Durata urmăririi		16,5
Mediană (luni) (min – max)		(2,8 – 30,9)
Supraviețuirea fără progresia bolii (pe baza BIRC)		
Număr de evenimente, n (%)	83 (72,2%)	89 (76,7%)
Mediană, luni (ÎÎ 95%)	5,4 (4,1, 6,9)	1,6 (1,4, 2,8)
RR (ÎÎ 95%) ^a	0,49 (0,36, 0,67)	
Valoare p ^b	<0,001	
Supraviețuirea generală ^c		
Număr de evenimente, n (%)	48 (41,7%)	50 (43,1%)
Mediană, luni (ÎÎ 95%)	18,1 (13,4, 23,9)	20,1 (11,9, 25,1)
RR (ÎÎ 95%) ^a	1,00 (0,67,1,49)	
Valoare p ^b	0,496	
Răspunsuri tumorale (pe baza BIRC)		
Rata obiectivă de răspuns (ÎÎ 95% CI)	39,1% (30,2, 48,7)	6,9% (3,0, 13,1)
Durata răspunsului		
Număr de respondenți	45	8
Mediană, luni ^d (ÎÎ 95%)	6,9 (5,4, 8,9)	8,3 (3,5, NE)
Estimare a probabilității, fără evenimente, la 9 luni ^d (ÎÎ 95%)	31,5% (16,7%, 47,3%)	45,7% (6,9%, 79,5%)

RR=risc relativ; ÎÎ=interval de încredere; BIRC=Comitet independent de revizuire în regim orb; NE=care nu poate fi estimat

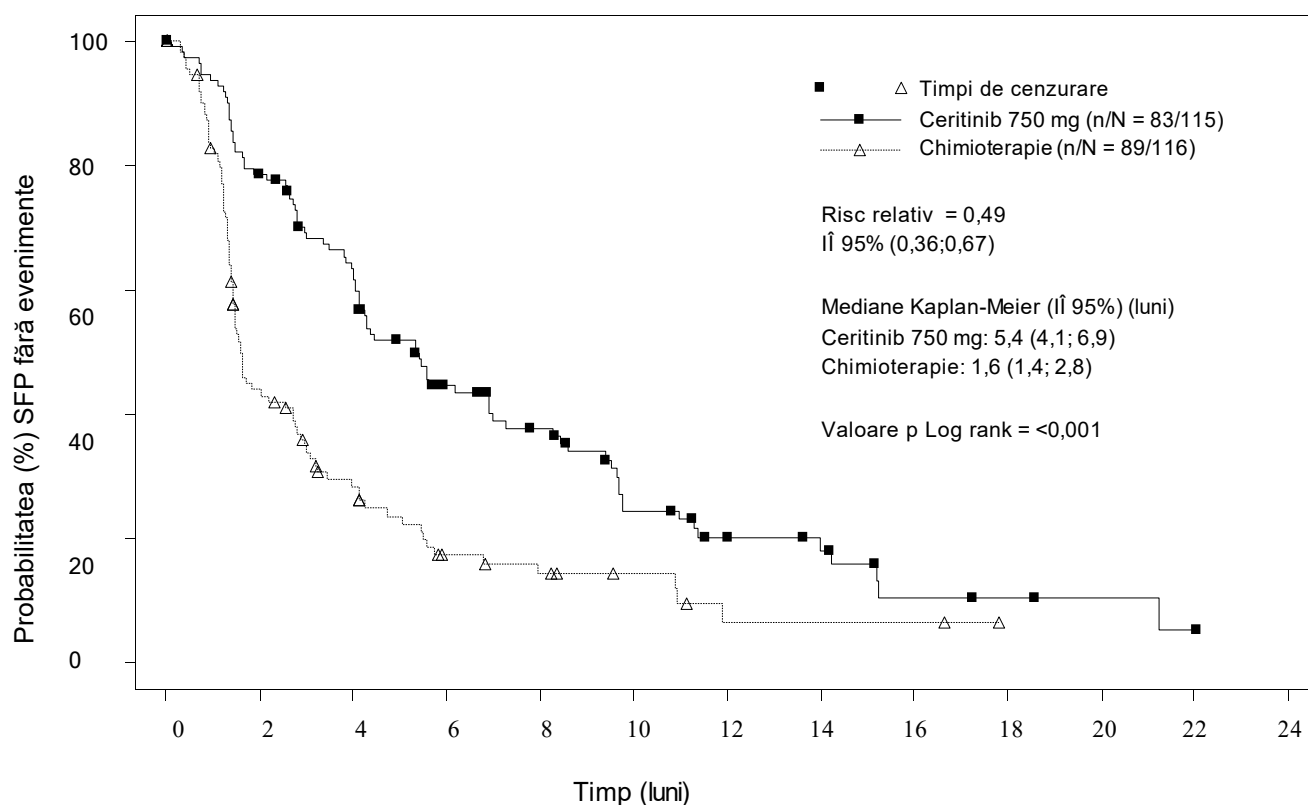
^a Pe baza analizei stratificate a riscurilor proporționale Cox.

^b Pe baza testului stratificat log-rank.

^c Analiza SG nu a fost ajustată pentru efectele trecerii de la un tratament la altul.

^d Estimat utilizând metoda Kaplan-Meier.

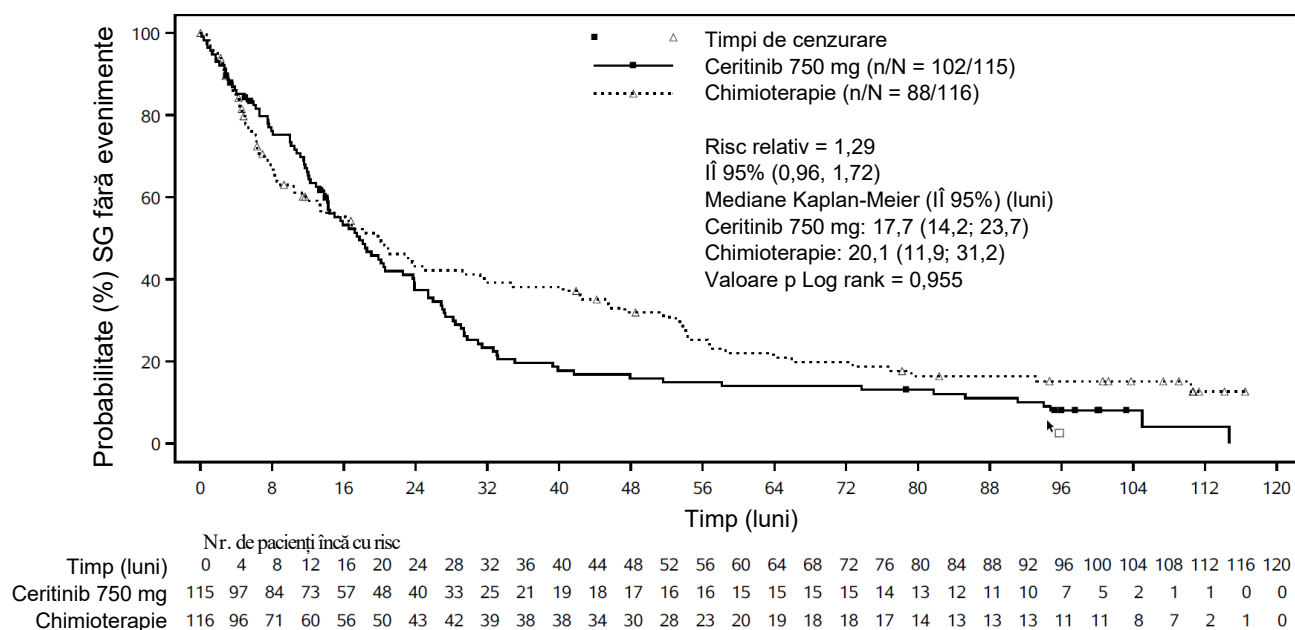
Figura 3 ASCEND-5 (Studiul A2303) – Grafic Kaplan-Meier privind supraviețuirea fără progresia bolii, conform evaluării BIRC (analiza primară)



	Nr. de pacienți încă cu risc												
Temp (luni)	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
Chimioterapie	116	45	26	12	9	6	2	2	2	0	0	0	0

La analiza finală a SG, cu o durată mediană de urmărire de 110 luni, 102 (88,7%) pacienți au decedat în brațul în care s-a administrat ceritinib și 88 (75,9%) în brațul în care s-a administrat chimioterapie. SG mediană a fost de 17,7 luni (Î 95%: 14,2, 23,7) și 20,1 luni (Î 95%: 11,9, 31,2) pentru brațul de tratament în care s-a administrat ceritinib, respectiv brațul de tratament în care s-a administrat chimioterapie. Nu a existat nicio diferență semnificativă statistic privind SG între cele două brațe de tratament (RR 1,29; Î 95%: 0,96, 1,72; $p=0,955$). A existat o rată ridicată de trecere precoce de la un tratament la altul, 88 (76%) dintre pacienții din brațul în care s-a administrat chimioterapie trecând la brațul de tratament în care s-a administrat ceritinib. În plus, pacienților din ambele brațe li s-au administrat terapii antineoplazice de linie ulterioară, inclusiv alți inhibitori ALK. Per total, terapiile încrucișate și cele de linie ulterioară au fost un factor de confuzie major care poate să fi diluat orice diferență potențială privind SG între brațele de tratament.

Figura 4 ASCEND-5 (Studiul A2303) – Grafic Kaplan-Meier privind supraviețuirea generală, după brațul de tratament (analiza finală SG)



În Studiul A2303, 133 pacienți cu metastaze cerebrale la momentul inițial (66 pacienți din brațul în care s-a administrat ceritinib și 67 pacienți din brațul în care s-a administrat chimioterapie) au fost evaluați pentru răspunsul intracranian de către un neuroradiolog din cadrul BIRC, conform RECIST 1.1 modificat (și anume până la 5 leziuni cerebrale). RGRI la pacienții cu boală cuantificabilă la nivel cerebral la momentul inițial și minimum o evaluare după momentul inițial a fost mai mare în brațul de tratament în care s-a administrat ceritinib (35,3%, Î 95%: 14,2, 61,7), comparativ cu brațul de tratament în care s-a administrat chimioterapie (5,0%, Î 95%: 0,1, 24,9). SFP mediană conform BIRC utilizând RECIST 1.1 a fost mai lungă pentru brațul de tratament în care s-a administrat ceritinib, comparativ cu brațul de tratament în care s-a administrat chimioterapie, în ambele subgrupe de pacienți, cu sau fără metastaze cerebrale. SFP mediană la pacienții cu metastaze cerebrale a fost de 4,4 luni (Î 95%: 3,4, 6,2), comparativ cu 1,5 luni (Î 95%: 1,3, 1,8) în brațele de tratament în care s-a administrat ceritinib, respectiv chimioterapie, cu RR 0,54 (Î 95%: 0,36, 0,80). SFP mediană la pacienții fără metastaze cerebrale a fost de 8,3 luni (Î 95%: 4,1, 14,0), comparativ cu 2,8 luni (Î 95%: 1,4, 4,1) în brațele de tratament în care s-a administrat ceritinib, respectiv chimioterapie, cu RR 0,41 (Î 95%: 0,24, 0,69).

Studiul A2112 privind optimizarea dozei (ASCEND-8)

Eficacitatea ceritinib 450 mg, administrată împreună cu alimente, a fost evaluată într-un studiu multicentric, deschis, privind optimizarea dozei, A2112 (ASCEND-8). Un total de 147 pacienți netratați anterior, cu NSCLC în stadiu avansat local sau metastazat, pozitiv pentru ALK, au fost randomizați pentru a li se administra ceritinib 450 mg zilnic, împreună cu alimente (N=73), sau ceritinib 750 mg zilnic, în condiții de repaus alimentar (N=74). Un criteriu final cheie secundar privind eficacitatea a fost RGR conform RECIST 1.1 conform evaluării pe baza BIRC.

Caracteristicile populaționale ale pacienților netratați anterior, cu NSCLC în stadiu avansat local sau metastazat, pozitiv pentru ALK, netratat anterior, în cele două brațe de tratament, cu administrare a dozei de 450 mg împreună cu alimente (N=73) și a dozei de 750 mg în condiții de repaus alimentar (N=74), au fost: vârsta medie 54,3 și 51,3 ani, vârsta sub 65 ani (78,1% și 83,8), sex feminin (56,2% și 47,3%), rasă caucaziană (49,3% și 54,1%), asiatică (39,7% și 35,1%), nefumător sau fost fumător (90,4% și 95,9%), OMS PS 0 sau 1 (91,7% și 91,9%), histologie adenocarcinom (98,6% și 93,2%) și metastaze cerebrale (32,9% și 28,4%).

Rezultatele privind eficacitatea din ASCEND-8 sunt sintetizate în Tabelul 5 de mai jos.

Tabelul 5 ASCEND-8 (Studiul A2112) – Rezultatele privind eficacitatea la pacienții cu NSCLC în stadiu avansat local sau metastazat, pozitiv pentru ALK, netratați anterior, pe baza BIRC

Parametru eficacitate	Ceritinib 450 mg cu alimente (N=73)	Ceritinib 750 mg în condiții de repaus alimentar (N=74)
Rată generală de răspuns (RGR: CR+PR), n (%) (ÎI 95%) ^a	57 (78,1) (66,9, 86,9)	56 (75,7) (64,3, 84,9)
ÎI: Interval de încredere Răspuns complet (RC), răspuns parțial (RP) confirmat de evaluări repetate efectuate la minimum 4 săptămâni de la prima data când criteriile de răspuns au fost îndeplinite Rata generală de răspuns determinată pe baza evaluării BIRC conform RECIST 1.1 ^aInterval de încredere binomial exact 95%		

Studiile X2101 și A2201, cu braț unic de tratament

Utilizarea ceritinib în tratamentul pacienților cu NSCLC, ALK pozitiv, tratați anterior cu un inhibitor ALK, a fost investigată în două studii globale, multicentrice, deschise, cu braț unic de tratament, de fază 1/2 (Studiul X2101 și Studiul A2201).

În studiul X2101 un total de 246 pacienți cu NSCLC, ALK pozitiv, au fost tratați cu o doză de ceritinib de 750 mg zilnic, în condiții de repaus alimentar: 163 cărora li se administrase tratament anterior cu un inhibitor ALK și 83 cărora nu li se administrase niciun inhibitor ALK. Dintre cei 163 pacienți cu NSCLC, pozitiv pentru ALK, cărora li s-a administrat tratament anterior cu un inhibitor ALK, vârsta mediană a fost de 52 ani (interval: 24-80 ani); 86,5% au avut vârste sub 65 ani și 54% au fost femei. Cei mai mulți pacienți au fost caucazieni (66,3%) sau asiatici (28,8%). 93,3% au avut adenocarcinom și 96,9% fie nu au fost niciodată fumători, fie au fost foști fumători. Toți pacienții au fost tratați cu cel puțin o schemă de tratament anterior înrolării în studiu și 84,0% cu două sau mai multe scheme de tratament.

Studiul A2201 a inclus 140 pacienți care au fost tratați anterior cu 1-3 linii de chimioterapie citotoxică, urmate de tratament cu crizotinib, și la care boala evoluase în timpul tratamentului cu crizotinib. Vârsta mediană a fost de 51 ani (interval: 29-80 ani); 87,1% dintre pacienți au avut vârste sub 65 ani și 50,0% au fost femei. Cei mai mulți pacienți au fost caucazieni (60,0%) sau asiatici (37,9%). 92,1% dintre pacienți au avut adenocarcinom.

Principalele date privind eficacitatea pentru ambele studii sunt sintetizate în Tabelul 6. Datele finale privind supraviețuirea totală (ST) sunt prezentate pentru Studiul A2201. Pentru Studiul X2101, datele ST nu erau complete la data analizei.

Tabelul 6 NSCLC, pozitiv pentru ALK, în stadiu avansat – prezentare generală a rezultatelor privind eficacitatea din Studiile X2101 și A2201

	Studiul X2101 ceritinib 750 mg N=163	Studiul A2201 ceritinib 750 mg N=140
Durata urmăririi	10,2	14,1
Mediană (luni) (min – max)	(0,1 – 24,1)	(0,1 – 35,5)
Rata totală de răspuns		
Investigator (Î 95%)	56,4% (48,5, 64,2)	40,7% (32,5, 49,3)
BIRC (Î 95%)	46,0% (38,2, 54,0)	35,7% (27,8, 44,2)
Durata răspunsului*		
Investigator (luni, Î 95%)	8,3 (6,8, 9,7)	10,6 (7,4, 14,7)
BIRC (luni, Î 95%)	8,8 (6,0, 13,1)	12,9 (9,3, 18,4)
Supraviețuirea fără progresia bolii		
Investigator (luni, Î 95%)	6,9 (5,6, 8,7)	5,8 (5,4, 7,6)
BIRC (luni, Î 95%)	7,0 (5,7, 8,7)	7,4 (5,6, 10,9)
Supraviețuire totală(luni, Î 95%)	16,7 (14,8, NE)	15,6 (13,6, 24,2)
NE=care nu poate fi estimat		
Studiul X2101: Răspunsuri evaluate folosind RECIST 1.0		
Studiul A2201: Răspunsuri evaluate folosind RECIST 1.1		
*În numai pacienții cu RC, RP confirmate		

În Studiile X2101 și A2201, au fost observate metastaze cerebrale la 60,1%, respectiv 71,4% dintre pacienți. La pacienții cu metastaze cerebrale la momentul inițial, RTR, DR și SFP (conform evaluării BIRC) au fost conforme cu cele raportate pentru populația totală a acestor studii.

Histologie non-adenocarcinom

Sunt disponibile informații limitate la pacienții cu NSCLC, ALK pozitiv, cu histologie non-adenocarcinom.

Vârstnici

La pacienții vârstnici, sunt disponibile date limitate. Nu sunt disponibile date privind eficacitatea la pacienții cu vârsta peste 85 ani.

Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu ceritinib la toate subgrupele de copii și adolescenți în carcinomul pulmonar (carcinom pulmonar cu celule mici și non-mici) (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Concentrațiile plasmatice maxime (C_{max}) ale ceritinib sunt atinse în aproximativ 4 până la 6 ore de la administrarea orală unică la pacienți. Absorbția orală a fost estimată la $\geq 25\%$ pe baza procentelor de metaboliți în fecale. Nu a fost stabilită biodisponibilitatea absolută a ceritinib.

Expunerea sistemică la ceritinib a crescut la administrarea împreună cu alimente. Valorile ASC_{inf} ale

ceritinib au fost cu aproximativ 39% și 64% mai mari ($C_{\max}$ cu aproximativ 42% și 58% mai mari) la subiecți sănătoși când o doză (comprimat) unică de 750 mg de ceritinib a fost administrată cu alimente cu conținut scăzut de grăsimi (conținând aproximativ 330 kilocalorii și 9 grame de lipide), respectiv cu alimente cu conținut crescut de grăsimi (conținând aproximativ 1000 kilocalorii și 58 grame de lipide), comparativ cu repausul alimentar.

Într-un studiu privind optimizarea dozei A2112 (ASCEND-8) la pacienți, care a comparat ceritinib 450 mg sau 600 mg zilnic, administrate împreună cu alimente (aproximativ 100 la 500 kilocalorii și 1,5 la 15 grame de lipide) cu 750 mg zilnic, în condiții de repaus alimentar (doza și condițiile alimentare autorizate inițial), nu a existat nicio diferență semnificativă din punct de vedere clinic în ceea ce privește expunerea sistemică la starea de echilibru a ceritinib în brațul în care s-au administrat 450 mg împreună cu alimente (N=36) comparativ cu brațul în care s-au administrat 750 mg în condiții de repaus alimentar (N=31), existând numai creșteri minore a ASC la starea de echilibru (Î 90%) cu 4% (-13%, 24%) și $C_{\max}$ (Î 90%) cu 3% (-14%, 22%). În schimb, ASC la starea de echilibru (Î 90%) și $C_{\max}$ (Î 90%) în brațul în care s-au administrat 600 mg împreună cu alimente (N=30) a crescut cu 24% (3%, 49%), respectiv 25% (4%, 49%), comparativ cu brațul în care s-au administrat 750 mg în condiții de repaus alimentar. Doza maximă recomandată de ceritinib este de 450 mg administrată oral, zilnic, cu alimente (vezi pct. 4.2).

După o singură administrare orală de ceritinib la pacienți, expunerea plasmatică la ceritinib, reprezentată de $C_{\max}$ și ASC_{last} , a crescut proporțional cu doza, peste intervalul de dozare de 50 până la 750 mg în condiții de repaus alimentar. Spre deosebire de datele privind administrarea dozei unice, concentrația de dinaintea administrării dozei ($C_{\min}$) după dozarea zilnică repetată a părut să crească într-o măsură mai mare decât cea proporțională cu doza.

Distribuție

Legarea ceritinib la proteinele plasmatice umane *in vitro* este de aproximativ 97%, independent de concentrație, de la 50 ng/ml până la 10000 ng/ml. De asemenea, ceritinib are o distribuție ușor preferențială către globulele roșii sanguine, în ceea ce privește plasma, cu un raport sânge-plasmă mediu *in vitro* de 1,35. Studiile *in vitro* sugerează că ceritinib este un substrat pentru glicoproteina P (P-gp), dar nu și pentru proteina de rezistență a cancerului mamar (BCRP) sau proteina de multi-rezistență 2 (MRP2). S-a determinat că permeabilitatea aparentă, pasivă, *in vitro*, a ceritinib este scăzută.

La șobolan, ceritinib traversează bariera intactă hemato-encefalică, cu un raport de expunere creier-sânge (ASC_{inf}) de aproximativ 15%. Nu există date privind raportul de expunere creier-sânge la om.

Metabolizare

Studiile *in vitro* au demonstrat faptul că CYP3A a fost principala enzima implicată în clearance-ul metabolic al ceritinib.

În urma administrării unei doze unice orale de ceritinib radioactiv de 750 mg în condiții de repaus alimentar, ceritinib a fost principala componentă circulantă din plasma umană. S-a identificat un total de 11 metaboliți în plasmă, la concentrații scăzute, cu o contribuție medie la ASC a radioactivității de $\leq 2,3\%$ pentru fiecare metabolit. Căile principale de biotransformare identificate la subiecți sănătoși au inclus mono-oxigenarea, O-dealchilarea și N-formilarea. Căile secundare de biotransformare care implică produse de biotransformare primară au inclus glucuronidarea și dehidrogenarea. De asemenea, s-a observat adăugarea unui grup tiol la ceritinib O-dealchilat.

Eliminare

În urma administrării de doze orale unice de ceritinib în condiții de repaus alimentar, timpul de înjumătățire plasmatică terminal, aparent, medie geometrică ($T_{1/2}$), al ceritinib a variat de la 31 la 41 ore la pacienți cărora li s-au administrat doze între 400 și 750 mg. Dozele orale zilnice de ceritinib au dus la atingerea stării de echilibru într-un interval de aproximativ 15 zile, care a rămas ulterior stabilă, cu

un raport de acumulare medie geometrică de 6,2 după 3 săptămâni de dozare zilnică. Media geometrică aparentă a clearance-ului (Cl/F) a ceritinib a fost mai mic la starea de echilibru (33,2 litri/oră) după administrarea unei doze orale zilnice de 750 mg decât după administrarea unei doze orale unice de 750 mg (88,5 litri/oră), sugerând faptul că ceritinib demonstrează o farmacocinetică non-lineară în timp.

Calea principală de eliminare a ceritinib și a metabolizilor acestuia este prin fecale. Ceritinib nemodificat în fecale este recuperat într-o proporție medie de 68% din doza orală. Numai 1,3% din doza orală administrată este identificată în urină.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență hepatică

Efectul insuficienței hepatice asupra farmacocineticii dozei unice a ceritinib (750 mg în condiții de repaus alimentar) a fost evaluat la subiecți cu insuficiență hepatică ușoară (clasa Child-Pugh A; N=8), moderată (clasa Child-Pugh B; N=7) sau severă (clasa Child-Pugh C; N=7) și la 8 subiecți sănătoși cu funcție hepatică normală. ASC_{inf} medie geometrică (ASC_{inf} nelegat) al ceritinib a crescut cu 18% (35%) și 2% (22%) la subiecții cu insuficiență hepatică ușoară, respectiv moderată, comparativ cu subiecții cu funcție hepatică normală.

ASC_{inf} medie geometrică (ASC_{inf} nelegat) al ceritinib a crescut cu 66% (108%) la subiecții cu insuficiență hepatică severă comparativ cu subiecții cu funcție hepatică normală (vezi pct. 4.2). Nu a fost efectuat un studiu dedicat pacienților cu insuficiență hepatică la starea de echilibru.

Insuficiență renală

Nu a fost efectuat un studiu dedicat pacienților cu insuficiență renală. Pe baza datelor disponibile, eliminarea ceritinib prin rinichi este neglijabilă (1,3% din doza orală unică administrată).

Pe baza unei analize farmacocinetice populaționale la 345 pacienți cu insuficiență renală ușoară (Cl_{cr} 60 la <90 ml/minut), 82 pacienți cu insuficiență renală moderată (Cl_{cr} 30 la <60 ml/minut) și 546 pacienți cu funcție renală normală (≥90 ml/minut), expunerile ceritinib au fost similare la pacienți cu insuficiență renală ușoară și moderată și funcție renală normală, sugerând faptul că nu este necesară ajustarea dozei la pacienți cu insuficiență renală ușoară până la moderată. În studiile clinice cu ceritinib nu au fost incluși pacienți cu insuficiență renală severă (Cl_{cr} <30 ml/minut) (vezi pct. 4.2).

Efecte asupra vârstei, sexului și rasei

Analizele farmacocinetice populaționale au indicat faptul că vârsta, sexul și rasa nu au nicio influență relevantă din punct de vedere clinic asupra expunerii la ceritinib.

Electrofiziologie cardiacă

Potențialul ceritinib de prelungire a intervalului QT a fost evaluată în șapte studii clinice cu ceritinib. EKG-urile în serie au fost efectuate după administrarea unei doze unice și la starea de echilibru pentru a evalua efectul ceritinib asupra intervalului QT la 925 pacienți tratați cu ceritinib 750 mg zilnic, în condiții de repaus alimentar. O analiză a devierii categorice a datelor provenite de la EKG au demonstrat valori noi ale QTc >500 msec la 12 pacienți (1,3%). Au existat 58 pacienți (6,3%) cu o creștere a QTc de la valoarea inițială >60 msec. O analiză a tendinței principale a datelor QTc la concentrații medii la starea de echilibru din Studiul A2301 a demonstrat că valoarea superioară a Î 90%, în două părți, pentru creșterea QTc față de valoarea inițială a fost de 15,3 msec la administrarea ceritinib 750 mg în condiții de repaus alimentar. O analiză farmacocinetică a sugerat faptul că ceritinib determină creșteri ale QTc în funcție de concentrație (vezi pct. 4.4).

5.3 Date preclinice de siguranță

Studiile farmacologice de siguranță indică faptul că este improbabil ca ceritinib să interfereze cu funcțiile vitale ale sistemului respirator și sistemului nervos central. Datele *in vitro* evidențiază faptul că IC₅₀ pentru efectul inhibitor al ceritinib asupra canalului hERG de ptasiu a fost de 0,4 micromolar. Un studiu de telemetrie *in vivo* la maimuță a evidențiat o prelungire modestă a QT la 1 din 4 animale,

după administrarea celei mai mari doze de ceritinib. Studiile privind EKG-urile la maimuță, după 4 sau 13 săptămâni de administrare a dozelor de ceritinib, nu au evidențiat o prelungire a intervalului QT sau EKG-uri anormale.

Testul micronucleilor la celulele TK6 a fost pozitiv. Nu au fost observate semne de mutagenitate sau clastogenitate în alte studii de genotoxicitate *in vitro* și *in vivo* privind ceritinib. Prin urmare, nu se anticipează un risc genotoxic la om.

Nu au fost efectuate studii de carcinogenitate cu ceritinib.

Studiile privind toxicitatea funcției de reproducere (și anume studii privind dezvoltarea embriofetală) la femele gestante de șobolan și iepure nu au indicat fetotoxicitate sau teratogenitate după administrarea ceritinib în timpul organogenezei; cu toate acestea, expunerea plasmatică a mamei a fost observată mai puțin la doza recomandată la om. Nu au fost efectuate studii non-clinice formale privind posibilele efecte ale ceritinib asupra fertilității.

Tipul principal de toxicitate privind administrarea ceritinib la șobolan și maimuță a fost inflamația căilor biliare extrahepatice însoțită de număr crescut de neutrofile în sângele periferic. Inflamația mixtă/neutrofilică a căilor extrahepatice s-a extins la pancreas și/sau duoden când s-au administrat doze mai mari. A fost observată toxicitate gastro-intestinală la ambele specii, caracterizată de pierdere în greutate, consum scăzut de alimente, emeză (maimuță), diaree și, la doze mari, leziuni histopatologice, inclusiv eroziune, inflamația mucoaselor și macrofage spumoase în cripte și submucoasa duodenală. Ficatul a fost, de asemenea, afectat la ambele specii, la expuneri care aproximează expunerile clinice, la doza recomandată la om, și a inclus creșteri minimale ale transaminazelor hepatice la câteva animale și vacuolizarea epiteliului căilor biliare intrahepatice. Au fost observate macrofage alveolare spumoase (fosfolipidoză confirmată) în plămânii de șobolan, dar nu și la maimuțe, iar nodulii limfatici ai șobolanilor și maimuțelor au prezentat macrofage agregate. Organele-țintă au evidențiat refacere parțială până la completă.

Au fost observate efecte asupra glandei tiroide atât la șobolan (creșteri ușoare ale concentrațiilor hormonului care stimulează glanda tiroidă și ale triiodotironinei/tiroxinei T3/T4, fără corelare microscopică) și la maimuță (depleție coloidală la masculi într-un studiu cu durată de 4 săptămâni, și la o maimuță, la doză mare, cu hiperplazie difuză tiroidiană și concentrații crescute ale hormonului de stimulare tiroidiană în cadrul unui studiu cu durată de 13 săptămâni). Deoarece aceste efecte non-clinice au fost ușoare, variabile și inconstante, relația dintre ceritinib și modificările de la nivelul glandei tiroide la animale nu este clară.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu

Celuloză microcristalină
Hidroxipropilceluloză de joasă substituție
Povidonă
Croscarmeloză sodică
Stearat de magneziu
Dioxid de siliciu coloidal anhidru

Film

Hipromeloză
Dioxid de titan (E171)
Macrogol
Talc
Indigotină (E132)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blistere din PVC-PCTFE (clorură polivinilică-policlorotrifluoroetilen) / aluminiu conținând 21 comprimate filmate.

Ambalaje conținând 84 comprimate filmate (4 blistere per ambalaj).

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMERELE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/15/999/004

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 06 mai 2015
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 16 februarie 2022

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE
PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI
EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantilor responsabili pentru eliberarea seriei

150 mg capsule

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

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

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

150 mg comprimate filmate

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovškova ulica 57
1000 Ljubljana
Slovenia

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

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

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

- **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE PENTRU UNITATEA COMERCIALĂ CARE CONȚINE 40 SAU 90 CAPSULE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Zykadia 150 mg capsule
ceritinib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare capsulă conține ceritinib 150 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Capsulă

40 capsule

90 capsule

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Zykadia 150 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE EXTERIOARĂ A AMBALAJULUI (INCLUSIV CHENARUL ALBASTRU) CARE CONȚINE 150 (3 AMBALAJE A CÂTE 50) CAPSULE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Zykadia 150 mg capsule
ceritinib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare capsulă conține ceritinib 150 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Capsulă

150 (3 ambalaje a câte 50) capsule.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

150 (3 ambalaje a câte 50) capsule (PVC/PCTFE/al)
150 (3 ambalaje a câte 50) capsule (PVC/PE/PVDC/al)

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Zykadia 150 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

**CUTIE INTERMEDIARĂ A AMBALAJULUI (FĂRĂ CHENARUL ALBASTRU) CARE
CONȚINE 50 CAPSULE**

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Zykadia 150 mg capsule
ceritinib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare capsulă conține ceritinib 150 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Capsulă

50 capsule. A nu se comercializa separat.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE
PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/15/999/001

150 (3 ambalaje a câte 50) capsule (PVC/PCTFE/al)

EU/1/15/999/006

150 (3 ambalaje a câte 50) capsule (PVC/PE/PVDC/al)

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Zykadia 150 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTERE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Zykadia 150 mg capsule
ceritinib

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Novartis Europharm Limited

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Zykadia 150 mg comprimate filmate
ceritinib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține ceritinib 150 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Comprimat filmat

84 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/15/999/004

84 comprimate filmate

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Zykadia 150 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTERE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Zykadia 150 mg comprimate
ceritinib

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Novartis Europharm Limited

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

Zykadia 150 mg capsule ceritinib

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Zykadia și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Zykadia
3. Cum să utilizați Zykadia
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Zykadia
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Zykadia și pentru ce se utilizează

Ce este Zykadia

Zykadia este un medicament utilizat pentru tratarea cancerului, care conține substanța activă ceritinib. Medicamentul este utilizat pentru a trata adulții în stadii avansate de cancer pulmonar numit cancer pulmonar cu celule non-mici (NSCLC). Zykadia este administrat numai pacienților a căror boală este cauzată de un defect al genei numite ALK (kinaza limfomului anaplastic).

Cum funcționează Zykadia

La pacienții cu defecte ale ALK este produsă o proteină anormală, care stimulează creșterea celulelor canceroase. Zykadia blochează acțiunea acestei proteine anormale și astfel încetinește creșterea și răspândirea NSCLC.

Dacă aveți orice întrebări despre cum funcționează Zykadia sau de ce v-a fost prescris acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Zykadia

Nu utilizați Zykadia

- dacă sunteți alergic la ceritinib sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).

Atenționări și precauții

Înainte să utilizați Zykadia, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului:

- dacă aveți probleme cu ficatul.
- dacă aveți probleme cu plămânii sau cu respirația.
- dacă aveți probleme cu inima, inclusiv frecvență cardiacă scăzută, rezultatele unei electrocardiografe (ECG) au arătat că prezentați o modificare a activității electrice la nivelul inimii, numită „interval QT prelungit”.
- dacă aveți diabet (concentrație mare de zahăr în sângele dumneavoastră).
- dacă aveți probleme cu pancreasul.
- dacă, în prezent, luați steroizi.

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului imediat dacă prezentați oricare dintre următoarele semne sau simptome pe durata tratamentului cu Zykadia:

- oboseală, mâncărime pe piele, îngălbenire a pielii sau a albului ochiului, greață (senzație de rău) sau vărsături, poftă de mâncare scăzută, durere în partea dreaptă a abdomenului (burții), urină închisă la culoare sau de culoare maronie, sângerare sau vânătăi care apar mai ușor decât în mod normal. Acestea pot fi semne sau simptome ale problemelor ficatului.
- tuse nou apărută sau agravată, cu sau fără secreții, febră, durere la nivelul pieptului, probleme la respirație sau respirație întreruptă. Acestea pot fi simptome ale unor probleme la nivelul plămânilor.
- durere sau disconfort la nivelul pieptului, modificări ale ritmului bătăilor inimii (rapid sau lent), stare de confuzie, leșin, amețeli, colorarea în albastru a buzelor, umflarea membrelor inferioare sau pielii. Acestea pot fi semne sau simptome ale unor probleme cu inima.
- diaree severă, greață sau vărsături. Acestea sunt simptome ale unor probleme digestive.
- senzație excesivă de sete sau urinare mai frecventă. Acestea pot fi simptome ale unei concentrații mari de zahăr în sânge.

Este posibil să fie necesar ca medicul dumneavoastră să vă ajusteze doza sau să oprească temporar sau permanent tratamentul cu Zykadia.

Analize ale sângelui pe durata tratamentului cu Zykadia

Medicul dumneavoastră trebuie să vă facă analize ale sângelui înainte de a începe tratamentul, la intervale de 2 săptămâni în primele trei luni de tratament și, ulterior, în fiecare lună. Scopul acestor analize este verificarea funcției ficatului dumneavoastră. De asemenea, medicul dumneavoastră trebuie să vă efectueze analize ale sângelui pentru a verifica cum vă funcționează pancreasul și concentrația de zahăr din sângele dumneavoastră înainte de a începe tratamentul cu Zykadia și, regulat, în timpul tratamentului.

Copii și adolescenți

Nu este recomandată administrarea Zykadia la copii și adolescenți cu vârsta de până la 18 ani.

Zykadia împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă utilizați, ați utilizat recent sau s-ar putea să utilizați orice alte medicamente, inclusiv medicamente care nu au fost eliberate pe baza unei prescripții medicale, cum sunt vitamine sau suplimente naturiste, deoarece acestea pot interacționa cu Zykadia. Este deosebit de important să spuneți dacă luați oricare dintre următoarele medicamente.

Medicamente care pot crește riscul apariției reacțiilor adverse asociate cu Zykadia:

- medicamente utilizate pentru a trata SIDA/HIV (de exemplu, ritonavir, saquinavir).
- medicamente utilizate pentru a trata infecții. Acestea includ medicamente pentru tratarea infecțiilor fungice (antifungice, cum sunt ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol) și medicamente care tratează anumite tipuri de infecții bacteriene (antibiotice, cum este telitromicina).

Următoarele medicamente pot reduce eficacitatea Zykadia:

- sunătoare, un medicament naturist utilizat pentru tratarea depresiei.
- medicamente utilizate pentru a opri convulsiile sau crizele epileptice (antiepileptice, cum sunt fenitoină, carbamazepină sau fenobarbital).
- medicamente utilizate pentru a trata tuberculoza (de exemplu, rifampicina, rifabutina).

Zykadia poate spori reacțiile adverse asociate cu următoarele medicamente:

- medicamente utilizate pentru a trata bătăile neregulate ale inimii sau alte probleme ale inimii (de exemplu, amiodaronă, disopiramidă, procainamidă, chinidină, sotalol, dofetilidă, ibutilidă și digoxină).
- medicamente utilizate pentru a trata probleme ale stomacului (de exemplu, cisapridă).
- medicamente utilizate pentru a trata probleme mintale (de exemplu, haloperidol, droperidol, pimozidă).

- medicamente utilizate pentru a trata depresia (de exemplu, nefazodonă).
- midazolam, un medicament utilizat pentru a trata convulsiile acute sau ca sedativ înainte sau după intervenții chirurgicale sau medicale.
- warfarină și dabigatran, un medicament utilizat pentru a preveni apariția cheagurilor de sânge.
- diclofenac, un medicament utilizat pentru a trata durerile și inflamațiile articulare.
- alfentanil și fentanil, medicamente utilizate pentru a trata durerea severă.
- ciclosporină, sirolimus și tacrolimus, medicamente utilizate în transplantul de organe pentru a preveni respingerea organului transplantat.
- dihidroergotamină și ergotamină, medicamente utilizate pentru a trata migrena.
- domperidonă, un medicament utilizat pentru a trata greața și vărsăturile.
- moxifloxacină și claritromicină, medicamente utilizate pentru a trata infecțiile bacteriene.
- metadonă, un medicament utilizat pentru a trata durerea și pentru tratamentul dependenței de opioide.
- clorochină și halofantrină, medicamente utilizate pentru a trata malarie.
- toptecan, un medicament utilizat pentru a trata anumite tipuri de cancer.
- colchicină, un medicament utilizat pentru a trata guta.
- pravastatină și rosuvastatină, medicamente utilizate pentru a reduce valorile colesterolului.
- sulfasalazină, un medicament utilizat pentru a trata bolile intestinale inflamatorii sau poliartrita reumatoidă.

Adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă nu sunteți sigur dacă medicamentul pe care îl luați este unul dintre medicamentele din lista de mai sus.

Aceste medicamente trebuie utilizate cu grijă sau este posibil să fie necesar să fie evitate pe durata tratamentului cu Zykadia. Dacă luați oricare dintre aceste medicamente, este posibil să fie necesar ca medicul dumneavoastră să vă prescrie un alt medicament.

De asemenea, trebuie să spuneți medicului dumneavoastră dacă luați deja Zykadia și dacă vi s-a prescris un medicament nou pe care nu l-ați luat deja în același timp cu Zykadia.

Contraceptive orale

Dacă luați Zykadia în timp ce utilizați contraceptive orale, contraceptivele orale pot deveni ineficace.

Zykadia împreună cu alimente și băuturi

Nu trebuie să consumați grapefruit sau suc de grapefruit în timpul tratamentului. Astfel, cantitatea de Zykadia din sângele dumneavoastră poate ajunge la un nivel nociv.

Sarcina și alăptarea

Trebuie să utilizați o metodă contraceptivă extrem de eficientă în timpul tratamentului cu Zykadia și timp de 3 luni de la încetarea tratamentului. Discutați cu medicul dumneavoastră despre metodele contraceptive care vi se pot potrivi.

Zykadia nu este recomandat în timpul sarcinii dacă beneficiul potențial nu depășește riscul potențial pentru făt. Dacă sunteți gravidă, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament. Medicul dumneavoastră va discuta cu dumneavoastră riscurile posibile asociate cu administrarea Zykadia pe durata sarcinii.

Zykadia nu trebuie utilizat în timpul alăptării. Dumneavoastră și medicul dumneavoastră veți decide împreună dacă trebuie să alăptați sau să luați Zykadia. Nu trebuie să le faceți pe ambele în același timp.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Trebuie să aveți grijă deosebită când conduceți vehicule și folosiți utilaje și luați Zykadia deoarece puteți prezenta tulburări de vedere sau oboseală.

Zykadia conține sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per capsulă, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum să utilizați Zykadia

Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră dacă nu sunteți sigur.

Cât trebuie să luați

Doza recomandată este de 450 mg (trei capsule) administrată o dată pe zi, cu alimente, cu toate că medicul dumneavoastră poate modifica această recomandare, dacă este necesar. Medicul dumneavoastră vă va spune exact cât de multe capsule trebuie să luați. Nu modificați doza fără a discuta cu medicul dumneavoastră.

- Luați Zykadia o dată pe zi, în același moment al zilei, cu alimente (de exemplu, o gustare sau o masă completă). Dacă nu puteți consuma alimente în timpul tratamentului cu Zykadia, adresați-vă medicului dumneavoastră.
- Înghițiți capsulele întregi, cu apă. Nu le mestecați sau nu le sfărâmați.
- Dacă vărsați după ce înghițiți capsulele de Zykadia, nu luați alte capsule până la următoarea doză programată.

Cât timp trebuie să luați Zykadia

- Continuați să luați Zykadia atâta timp cât vă spune medicul dumneavoastră.
- Acesta este un tratament pe termen lung, care este posibil să dureze câteva luni de zile. Medicul dumneavoastră vă va monitoriza starea pentru a vedea dacă tratamentul are efectul dorit.

Dacă aveți întrebări despre cât timp trebuie să luați Zykadia, discutați cu medicul dumneavoastră sau farmacistul.

Dacă utilizați mai mult Zykadia decât trebuie

Dacă luați prea multe capsule din greșeală sau dacă o altă persoană ia medicamentul dumneavoastră din greșeală, contactați imediat un medic sau spitalul pentru asistență medicală. Poate fi necesar tratament medicamentos.

Dacă uitați să utilizați Zykadia

Cum trebuie să procedați când uitați să luați o doză, depinde de cât timp mai aveți până la doza următoare.

- Dacă doza următoare trebuie luată în 12 ore sau mai mult, luați capsulele uitate imediat ce vă amintiți. Apoi luați capsulele următoare la ora obișnuită.
- Dacă doza următoare trebuie luată în mai puțin de 12 ore, omiteți capsulele uitate. Apoi luați capsulele următoare la ora obișnuită.

Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

Dacă încetați să utilizați Zykadia

Nu opriți administrarea acestui medicament înainte de a discuta cu medicul dumneavoastră.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

OPRIȚI imediat administrarea Zykadia și cereți asistență medicală dacă prezentați oricare dintre următoarele semne, care pot fi semne ale unei reacții alergice:

- Dificultate la respirație sau la înghițire
- Umflare a feței, buzelor, limbii sau gâtului
- Mâncărime severă pe piele, cu erupții trecătoare pe piele, cu înroșire sau pete în relief.

Unele reacții adverse pot fi grave

Dacă prezentați oricare dintre următoarele reacții adverse, spuneți imediat medicului dumneavoastră sau farmacistului:

- Durere sau disconfort la nivelul pieptului, modificări ale ritmului bătăilor inimii (rapid sau lent), stare de confuzie, leșin, amețeli, colorarea în albastru a buzelor, respirație întretăiată, umflare a membrelor inferioare sau a pielii (semne sau simptome posibile ale unor probleme cu inima)
- Tuse nou apărută sau agravată, cu sau fără secreții, febră, durere la nivelul pieptului, probleme de respirație sau respirație întretăiată (semne posibile ale unor probleme la nivelul plămânilor)
- Oboseală, mâncărime pe piele, îngălbenire a pielii sau albului ochiului, greață (senzație de rău) sau vărsături, poftă de mâncare scăzută, durere în partea dreaptă a abdomenului (burții), urină închisă la culoare sau de culoare maronie, sângerare sau vânătăi care apar mai ușor decât în mod normal (semne sau simptome posibile ale problemelor ficatului)
- Diaree severă, greață sau vărsături
- Senzație excesivă de sete sau urinare mai frecventă (simptome ale unei concentrații mari de zahăr în sânge)
- Durere severă în partea superioară a abdomenului (semne ale inflamației pancreasului, cunoscute și sub denumirea de pancreatită).

Alte reacții adverse posibile

Alte reacții adverse sunt enumerate mai jos. Dacă aceste reacții adverse devin severe, vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane):

- Oboseală (fatigabilitate și astenie)
- Valori anormale ale testelor sanguine pentru verificarea funcției ficatului (valori crescute ale enzimelor numite alanin aminotransferază și/sau aspartat aminotransferază și/sau gamma glutamiltransferază și/sau fosfatază alcalină, valori crescute ale bilirubinei)
- Durere abdominală
- Poftă de mâncare scăzută
- Scădere în greutate
- Constipație
- Erupții trecătoare pe piele
- Rezultate anormale ale testelor sanguine pentru verificarea funcției rinichilor (valori crescute ale creatininei)
- Arsuri stomacale (posibil semn al unei tulburări a tubului digestiv)
- Reducere a numărului de celule roșii din sânge, cunoscută sub denumirea de anemie

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

- Probleme cu vederea
- Valori scăzute ale fosfatului din sânge (acestea pot fi detectate la analizele de sânge)
- Valori crescute ale enzimelor din sânge numite lipază și/sau amilază (acestea pot fi detectate la analizele de sânge)
- Cantitate de urină scăzută semnificativ (posibil semn al unei probleme a rinichilor)

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Zykadia

- Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.
- Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și blister după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.
- Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.
- Nu utilizați acest medicament dacă observați orice deteriorare a ambalajului sau semne că s-a umblat la ambalaj.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Zykadia

- Substanța activă Zykadia este ceritinib. Fiecare capsulă conține ceritinib 150 mg.
- Celelalte componente sunt:
 - Conținutul capsulei: dioxid de siliciu coloidal anhidru; hidroxipropilceluloză de joasă substituție, amidon glicolat de sodiu (tip A) (a se vedea „Zykadia conține sodiu” de la pct. 2); stearat de magneziu și celuloză microcristalină.
 - Capsula: gelatină, indigotină (E132) și dioxid de titan (E171).
 - Cerneală de inscripționare: lac Shellac 45% (albit, fără ceară), oxid negru de fer (E172), propilen glicol și hidroxid de amoniu 28%.

Cum arată Zykadia și conținutul ambalajului

Capsulele Zykadia au un corp opac, de culoare albă, și un capac opac, de culoare albastră, cu o lungime de aproximativ 23,3 mm, cu „LDK 150MG” inscripționat pe capac și „NVR” inscripționat pe corp. Acestea conțin o pulbere de culoare albă până la aproape albă.

Capsulele sunt furnizate în blistere și sunt disponibile în ambalaje conținând 40, 90 sau 150 (3 ambalaje a câte 50) capsule.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate în țara dumneavoastră.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

Novartis Farmaceutica, S.A.
Gran Via de les Corts Catalanes, 764
08013 Barcelona
Spania

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

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Acest prospect a fost revizuit în

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>.

Prospect: Informații pentru pacient

Zykadia 150 mg comprimate filmate ceritinib

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Zykadia și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Zykadia
3. Cum să utilizați Zykadia
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Zykadia
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Zykadia și pentru ce se utilizează

Ce este Zykadia

Zykadia este un medicament utilizat pentru tratarea cancerului, care conține substanța activă ceritinib. Medicamentul este utilizat pentru a trata adulții în stadii avansate de cancer pulmonar numit cancer pulmonar cu celule non-mici (NSCLC). Zykadia este administrat numai pacienților a căror boală este cauzată de un defect al genei numite ALK (kinaza limfomului anaplastic).

Cum funcționează Zykadia

La pacienții cu defecte ale ALK este produsă o proteină anormală, care stimulează creșterea celulelor canceroase. Zykadia blochează acțiunea acestei proteine anormale și astfel încetinește creșterea și răspândirea NSCLC.

Dacă aveți orice întrebări despre cum funcționează Zykadia sau de ce v-a fost prescris acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Zykadia

Nu utilizați Zykadia

- dacă sunteți alergic la ceritinib sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).

Atenționări și precauții

Înainte să utilizați Zykadia, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului:

- dacă aveți probleme cu ficatul.
- dacă aveți probleme cu plămânii sau cu respirația.
- dacă aveți probleme cu inima, inclusiv frecvență cardiacă scăzută, rezultatele unei electrocardiografe (ECG) au arătat că prezentați o modificare a activității electrice la nivelul inimii, numită „interval QT prelungit”.
- dacă aveți diabet (concentrație mare de zahăr în sângele dumneavoastră).
- dacă aveți probleme cu pancreasul.
- dacă, în prezent, luați steroizi.

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului imediat dacă prezentați oricare dintre următoarele semne sau simptome pe durata tratamentului cu Zykadia:

- oboseală, mâncărime pe piele, îngălbenirea pielii sau a albului ochiului, greață (senzație de rău) sau vărsături, poftă de mâncare scăzută, durere în partea dreaptă a abdomenului (burții), urină închisă la culoare sau de culoare maronie, sângerare sau vânătăi care apar mai ușor decât în mod normal. Acestea pot fi semne sau simptome ale problemelor ficatului.
- tuse nou apărută sau agravată, cu sau fără secreții, febră, durere la nivelul pieptului, probleme la respirație sau respirație întreruptă. Acestea pot fi simptome ale unor probleme la nivelul plămânilor.
- durere sau disconfort la nivelul pieptului, modificări ale ritmului bătăilor inimii (rapid sau lent), stare de confuzie, leșin, amețeli, colorarea în albastru a buzelor, umflarea membrelor inferioare sau pielii. Acestea pot fi semne sau simptome ale unor probleme cu inima.
- diaree severă, greață sau vărsături. Acestea sunt simptome ale unor probleme digestive.
- senzație excesivă de sete sau urinare mai frecventă. Acestea pot fi simptome ale unei concentrații mari de zahăr în sânge.

Este posibil să fie necesar ca medicul dumneavoastră să vă ajusteze doza sau să oprească temporar sau permanent tratamentul cu Zykadia.

Analize ale sângelui pe durata tratamentului cu Zykadia

Medicul dumneavoastră trebuie să vă facă analize ale sângelui înainte de a începe tratamentul la intervale de 2 săptămâni în primele trei luni de tratament și, ulterior, în fiecare lună. Scopul acestor analize este verificarea funcției ficatului dumneavoastră. De asemenea, medicul dumneavoastră trebuie să vă efectueze analize ale sângelui pentru a verifica cum vă funcționează pancreasul și concentrația de zahăr din sângele dumneavoastră înainte de a începe tratamentul cu Zykadia și, regulat, în timpul tratamentului.

Copii și adolescenți

Nu este recomandată administrarea Zykadia la copii și adolescenți cu vârsta de până la 18 ani.

Zykadia împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă utilizați, ați utilizat recent sau s-ar putea să utilizați orice alte medicamente, inclusiv medicamente care nu au fost eliberate pe baza unei prescripții medicale, cum sunt vitamine sau suplimente naturiste, deoarece acestea pot interacționa cu Zykadia. Este deosebit de important să spuneți dacă luați oricare dintre următoarele medicamente.

Medicamente care pot crește riscul apariției reacțiilor adverse asociate cu Zykadia:

- medicamente utilizate pentru a trata SIDA/HIV (de exemplu, ritonavir, saquinavir).
- medicamente utilizate pentru a trata infecții. Acestea includ medicamente pentru tratarea infecțiilor fungice (antifungice, cum sunt ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol) și medicamente care tratează anumite tipuri de infecții bacteriene (antibiotice, cum este telitromicina).

Următoarele medicamente pot reduce eficacitatea Zykadia:

- sunătoare, un medicament naturist utilizat pentru tratarea depresiei.
- medicamente utilizate pentru a opri convulsiile sau crizele epileptice (antiepileptice, cum sunt fenitoină, carbamazepină sau fenobarbital).
- medicamente utilizate pentru a trata tuberculoza (de exemplu, rifampicina, rifabutina).

Zykadia poate spori reacțiile adverse asociate cu următoarele medicamente:

- medicamente utilizate pentru a trata bătăile neregulate ale inimii sau alte probleme ale inimii (de exemplu, amiodaronă, disopiramidă, procainamidă, chinidină, sotalol, dofetilidă, ibutilidă și digoxină).
- medicamente utilizate pentru a trata problemele ale stomacului (de exemplu, cisapridă).
- medicamente utilizate pentru a trata probleme mintale (de exemplu, haloperidol, droperidol, pimozidă).

- medicamente utilizate pentru a trata depresia (de exemplu, nefazodonă).
- midazolam, un medicament utilizat pentru a trata convulsiile acute sau ca sedativ înainte sau după intervenții chirurgicale sau medicale.
- warfarină și dabigatran, un medicament utilizat pentru a preveni apariția cheagurilor de sânge.
- diclofenac, un medicament utilizat pentru a trata durerile și inflamațiile articulare.
- alfentanil și fentanil, medicamente utilizate pentru a trata durerea severă.
- ciclosporină, sirolimus și tacrolimus, medicamente utilizate în transplantul de organe pentru a preveni respingerea organului transplantat.
- dihidroergotamină și ergotamină, medicamente utilizate pentru a trata migrena.
- domperidonă, un medicament utilizat pentru a trata greața și vărsăturile.
- moxifloxacină și claritromicină, medicamente utilizate pentru a trata infecțiile bacteriene.
- metadonă, un medicament utilizat pentru a trata durerea și pentru tratamentul dependenței de opioide.
- clorochină și halofantrină, medicamente utilizate pentru a trata malarie.
- topotecan, un medicament utilizat pentru a trata anumite tipuri de cancer.
- colchicină, un medicament utilizat pentru a trata guta.
- pravastatină și rosuvastatină, medicamente utilizate pentru a reduce valorile colesterolului.
- sulfasalazină, un medicament utilizat pentru a trata bolile intestinale inflamatorii sau poliartrita reumatoidă.

Adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă nu sunteți sigur dacă medicamentul pe care îl luați este unul dintre medicamentele din lista de mai sus.

Aceste medicamente trebuie utilizate cu grijă sau este posibil să fie necesar să fie evitate pe durata tratamentului cu Zykadia. Dacă luați oricare dintre aceste medicamente, este posibil să fie necesar ca medicul dumneavoastră să vă prescrie un alt medicament.

De asemenea, trebuie să spuneți medicului dumneavoastră dacă luați deja Zykadia și dacă vi s-a prescris un medicament nou pe care nu l-ați luat deja în același timp cu Zykadia.

Contraceptive orale

Dacă luați Zykadia în timp ce utilizați contraceptive orale, contraceptivele orale pot deveni ineficace.

Zykadia împreună cu alimente și băuturi

Nu trebuie să consumați grapefruit sau suc de grapefruit în timpul tratamentului. Astfel, cantitatea de Zykadia din sângele dumneavoastră poate ajunge la un nivel nociv.

Sarcina și alăptarea

Trebuie să utilizați o metodă contraceptivă extrem de eficientă în timpul tratamentului cu Zykadia și timp de 3 luni de la încetarea tratamentului. Discutați cu medicul dumneavoastră despre metodele contraceptive care vi se pot potrivi.

Zykadia nu este recomandat în timpul sarcinii dacă beneficiul potențial nu depășește riscul potențial pentru făt. Dacă sunteți gravidă, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament. Medicul dumneavoastră va discuta cu dumneavoastră riscurile posibile asociate cu administrarea Zykadia pe durata sarcinii.

Zykadia nu trebuie utilizat în timpul alăptării. Dumneavoastră și medicul dumneavoastră veți decide împreună dacă trebuie să alăptați sau să luați Zykadia. Nu trebuie să le faceți pe ambele în același timp.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Trebuie să aveți grijă deosebită când conduceți vehicule și folosiți utilaje și luați Zykadia deoarece puteți prezenta tulburări de vedere sau oboseală.

Zykadia conține sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per capsulă, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum să utilizați Zykadia

Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră dacă nu sunteți sigur.

Cât trebuie să luați

Doza recomandată este de 450 mg (trei comprimate) administrată o dată pe zi, cu alimente, cu toate că medicul dumneavoastră poate modifica această recomandare, dacă este necesar. Medicul dumneavoastră vă va spune exact cât de multe comprimate trebuie să luați. Nu modificați doza fără a discuta cu medicul dumneavoastră.

- Luați Zykadia o dată pe zi, în același moment al zilei, cu alimente (de exemplu, o gustare sau o masă completă). Dacă nu puteți consuma alimente în timpul tratamentului cu Zykadia, adresați-vă medicului dumneavoastră.
- Înghițiți comprimatele întregi, cu apă. Nu le mestecați sau nu le sfărâmați.
- Dacă vărsați după ce înghițiți comprimatele de Zykadia, nu luați alte comprimate până la următoarea doză programată.

Cât timp trebuie să luați Zykadia

- Continuați să luați Zykadia atâta timp cât vă spune medicul dumneavoastră.
- Acesta este un tratament pe termen lung, care este posibil să dureze câteva luni de zile. Medicul dumneavoastră vă va monitoriza starea pentru a vedea dacă tratamentul are efectul dorit.

Dacă aveți întrebări despre cât timp trebuie să luați Zykadia, discutați cu medicul dumneavoastră sau farmacistul.

Dacă utilizați mai mult Zykadia decât trebuie

Dacă luați prea multe comprimate din greșeală sau dacă o altă persoană ia medicamentul dumneavoastră din greșeală, contactați imediat un medic sau spitalul pentru asistență medicală. Poate fi necesar tratament medicamentos.

Dacă uitați să utilizați Zykadia

Cum trebuie să procedați când uitați să luați o doză, depinde de cât timp mai aveți până la doza următoare.

- Dacă doza următoare trebuie luată în 12 ore sau mai mult, luați comprimatele uitate imediat ce vă amintiți. Apoi luați comprimatele următoare la ora obișnuită.
- Dacă doza următoare trebuie luată în mai puțin de 12 ore, omiteți comprimatele uitate. Apoi luați comprimatele următoare la ora obișnuită.

Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

Dacă încetați să utilizați Zykadia

Nu opriți administrarea acestui medicament înainte de a discuta cu medicul dumneavoastră.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

OPRIȚI imediat administrarea Zykadia și cereți asistență medicală dacă prezentați oricare dintre următoarele semne, care pot fi semne ale unei reacții alergice:

- Dificultate la respirație sau la înghițire
- Umflarea feței, buzelor, limbi sau gâtului
- Mâncărime severă pe piele, cu erupții trecătoare pe piele, cu înroșire sau pete în relief

Unele reacții adverse pot fi grave

Dacă prezentați oricare dintre următoarele reacții adverse, spuneți imediat medicului dumneavoastră sau farmacistului:

- Durere sau disconfort la nivelul pieptului, modificări ale ritmului bătăilor inimii (rapid sau lent), stare de confuzie, leșin, amețeli, colorarea în albastru a buzelor, respirație întretăiată, umflare a membrelor inferioare sau a pielii (semne sau simptome posibile ale unor probleme cu inima)
- Tuse nou apărută sau agravată, cu sau fără secreții, febră, durere la nivelul pieptului, probleme de respirație sau respirație întretăiată (semne posibile ale unor probleme la nivelul plămânilor)
- Oboseală, mâncărime pe piele, îngălbenirea pielii sau albului ochiului, greață (senzație de rău) sau vărsături, poftă de mâncare scăzută, durere în partea dreaptă a abdomenului (burții), urină închisă la culoare sau de culoare maronie, sângerare sau vânătăi care apar mai ușor decât în mod normal (semne sau simptome posibile ale problemelor ficatului)
- Diaree severă, greață sau vărsături
- Senzație excesivă de sete sau urinare mai frecventă (simptome ale unei concentrații mari de zahăr în sânge).
- Durere severă în partea superioară a abdomenului (semne ale inflamației pancreasului, cunoscute și sub denumirea de pancreatită).

Alte reacții adverse posibile

Alte reacții adverse sunt enumerate mai jos. Dacă aceste reacții adverse devin severe, vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane):

- Oboseală (fatigabilitate și astenie)
- Valori anormale ale testelor sanguine pentru verificarea funcției ficatului (valori crescute ale enzimelor numite alanin aminotransferază și/sau aspartat aminotransferază și/sau gamma glutamiltransferază și/sau fosfatază alcalină, valori crescute ale bilirubinei)
- Durere abdominală
- Poftă de mâncare scăzută
- Scădere în greutate
- Constipație
- Erupții trecătoare pe piele
- Rezultate anormale ale testelor sanguine pentru verificarea funcției rinichilor (valori crescute ale creatininei)
- Arsuri stomacale (posibil semn al unei tulburări a tubului digestiv)
- Reducerea numărului de celule roșii din sânge, cunoscută sub denumirea de anemie

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

- Probleme cu vederea
- Valori scăzute ale fosfatului din sânge (acestea pot fi detectate la analizele de sânge)
- Valori crescute ale enzimelor din sânge numite lipază și/sau amilază (acestea pot fi detectate la analizele de sânge)
- Cantitate de urină scăzută semnificativ (posibil semn al unei probleme a rinichilor)

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Zykadia

- Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.
- Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și blister după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.
- Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.
- Nu utilizați acest medicament dacă observați orice deteriorare a ambalajului sau semne că s-a umblat la ambalaj.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Zykadia

- Substanța activă Zykadia este ceritinib. Fiecare comprimat filmat conține ceritinib 150 mg.
- Celelalte componente sunt:
 - Nucleu: celuloză microcristalină; hidroxipropilceluloză de joasă substituție; povidonă; croscarmeloză sodică (a se vedea „Zykadia conține sodiu” de la pct. 2); stearat de magneziu; dioxid de siliciu coloidal anhidru.
 - Film: hipromeloză; dioxid de titan (E171); macrogol; talc; indigotină (E132).

Cum arată Zykadia și conținutul ambalajului

Comprimatele filmate Zykadia (comprimate) sunt rotunde (diametrul aproximativ: 9,1 mm), biconvexe, cu margini teșite, de culoare albastru deschis, fără linie mediană, marcate cu „NVR” pe o parte și cu „ZY1” pe cealaltă parte.

Comprimatele sunt furnizate în blistere și sunt disponibile într-un ambalaj conținând 84 comprimate (4 blistere a câte 21 comprimate).

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovškova ulica 57
1000 Ljubljana
Slovenia

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

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

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

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

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

Acest prospect a fost revizuit în**Alte surse de informații**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>.