

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Zykadia 150 mg cápsulas duras

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula dura contiene 150 mg de ceritinib.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula dura.

Cápsula con cuerpo blanco opaco y tapa azul opaca, de tamaño 00 (longitud aproximada: 23,3 mm), con el texto “LDK 150MG” impreso en la tapa y “NVR” en el cuerpo, que contiene polvo blanco a blanquecino.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Zykadia está indicado, en monoterapia, para el tratamiento en primera línea de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) avanzado, positivo para la quinasa del linfoma anaplásico (ALK).

Zykadia está indicado, en monoterapia, para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) avanzado, positivo para la quinasa del linfoma anaplásico (ALK), previamente tratado con crizotinib.

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento con ceritinib lo debe instaurar y supervisar un médico con experiencia en el uso de medicamentos antineoplásicos.

Determinación de ALK

Para la selección de los pacientes con CPNM positivos para ALK es necesario un método exacto y validado de determinación de ALK (ver sección 5.1).

Antes de iniciar el tratamiento con ceritinib se debe establecer el estado de CPNM positivo para ALK. La evaluación de CPNM ALK positivo se debe realizar en laboratorios con competencia demostrada en la tecnología específica que se está utilizando.

Posología

La dosis recomendada de ceritinib es de 450 mg administrados por vía oral con comida, una vez al día, a la misma hora cada día.

La dosis máxima recomendada con comida es de 450 mg administrados por vía oral una vez al día. El tratamiento debe continuar mientras se observe beneficio clínico.

Si olvida tomar una dosis, el paciente debe tomar esa dosis, a menos que la siguiente dosis esté prevista en las próximas 12 horas.

Si aparecen vómitos durante el tratamiento, el paciente no debe tomar una dosis adicional, sino que debe continuar con la siguiente dosis de la pauta de tratamiento.

Se debe interrumpir el tratamiento con ceritinib en pacientes que no pueden tolerar dosis de 150 mg diarios administrados con comida.

Ajuste de dosis debido a reacciones adversas

Se puede necesitar una interrupción y/o una reducción temporal de la dosis de ceritinib de acuerdo a la seguridad y tolerabilidad individual. Si se requiere una reducción de la dosis debido a una reacción adversa al medicamento (RAM) no descrita en la Tabla 1, ésta se debe realizar en decrementos de 150 mg diarios. Se debe tener en cuenta una identificación temprana y un manejo rápido de las RAMs con medidas de soporte estándar.

En pacientes tratados con 450 mg de ceritinib, administrado con comida, el 24,1% de los pacientes presentó un acontecimiento adverso que requirió como mínimo una reducción de dosis y el 55,6% de los pacientes presentaron un acontecimiento adverso que requirió al menos una interrupción de la dosis. La mediana de tiempo hasta la primera reducción de la dosis por cualquier causa fue de 9,7 semanas.

La Tabla 1 resume las recomendaciones para la interrupción, reducción o suspensión de ceritinib en el manejo de las RAMs seleccionadas.

Tabla 1 Ajuste de la dosis de ceritinib y recomendaciones de manejo de las RAMs

Criterio	Dosis de ceritinib
Náusea grave o intolerable, vómitos o diarrea a pesar de un tratamiento antiemético o antidiarreico óptimo	Suspender la administración de ceritinib hasta la mejoría, después reiniciar el tratamiento con ceritinib con la dosis reducida en 150 mg.
Aumento de alanina aminotransferasa (ALT) o de aspartato aminotransferasa (AST) >5 veces el límite superior de la normalidad (LSN) con bilirrubina total concurrente ≤2 veces LSN	Suspender la administración de ceritinib hasta la recuperación del nivel basal de los niveles de ALT/AST o hasta ≤3 veces LSN, después reiniciar el tratamiento con una reducción de la dosis en 150 mg.
Aumento de ALT o AST >3 veces LSN con un aumento de bilirrubina total concurrente >2 veces LSN (en ausencia de colestasis o hemólisis)	Interrumpir permanentemente el tratamiento con ceritinib.
Enfermedad pulmonar intersticial (EPI)/neumonitis de cualquier grado relacionada con el tratamiento	Interrumpir permanentemente el tratamiento con ceritinib.
QT corregido por la frecuencia cardíaca (QTc) >500 mseg en al menos 2 electrocardiogramas separados (ECGs)	Suspender la administración de ceritinib hasta la recuperación del nivel basal o hasta un QTc ≤480 mseg, comprobar y, en caso necesario, corregir los electrolitos, a continuación reiniciar el tratamiento con la dosis reducida en 150 mg.
QTc >500 mseg o cambio respecto al nivel basal de >60 mseg y torsade de pointes o taquicardia ventricular polimórfica o signos/síntomas de arritmia grave	Interrumpir permanentemente el tratamiento con ceritinib.

Bradycardia ^a (sintomática, puede ser grave y clínicamente significativa, intervención médica indicada)	Suspender la administración de ceritinib hasta bradicardia asintomática (grado ≤ 1) o hasta una frecuencia cardiaca de 60 pulsaciones por minuto (ppm) o superior. Evaluar los medicamentos concomitantes que se sabe que causan bradicardia, así como medicamentos antihipertensivos. Si se identifica un medicamento concomitante que contribuye al efecto y se interrumpe o se ajusta su dosis, se debe reiniciar el tratamiento con ceritinib a la dosis previa hasta bradicardia asintomática o hasta una frecuencia cardiaca de 60 ppm o superior. Si no se identifica un medicamento concomitante que contribuye al efecto, o si los medicamentos concomitantes que contribuyen no se interrumpen o no se modifica la dosis, se debe reiniciar el tratamiento con ceritinib con una dosis reducida en 150 mg hasta bradicardia asintomática o hasta una frecuencia cardiaca de 60 ppm o superior.
Bradycardia ^a (consecuencias de riesgo vital, indicada una intervención urgente)	Interrumpir permanentemente el tratamiento con ceritinib si no se identifica una medicación concomitante que contribuye al efecto. Si se identifica la medicación concomitante que contribuye al efecto, y se interrumpe o se ajusta su dosis, se debe reiniciar el tratamiento con ceritinib con una dosis reducida en 150 mg hasta la recuperación a bradicardia asintomática o hasta una frecuencia cardiaca de 60 ppm o superior, con una monitorización frecuente ^b .
Hiperglucemia persistente superior a 250 mg/dl a pesar de un óptimo tratamiento antihiper glucémico	Suspender el tratamiento con ceritinib hasta controlar adecuadamente la hiperglucemia, entonces reiniciar el tratamiento con ceritinib con una dosis reducida en 150 mg. Si no se puede conseguir un control adecuado de la glucosa con un manejo clínico óptimo, interrumpir permanentemente ceritinib.
Aumento de lipasa o amilasa de grado ≥ 3	Suspender el tratamiento con ceritinib hasta que la lipasa o amilasa retorne a grado ≤ 1 , entonces reiniciar con una dosis reducida en 150 mg.
^a	Frecuencia cardiaca inferior a 60 pulsaciones por minuto (ppm)
^b	Interrumpir permanentemente en caso de recurrencia

Inhibidores potentes de CYP3A

Se debe evitar el uso concomitante de inhibidores potentes de CYP3A (ver sección 4.5). Si es inevitable el uso concomitante de un inhibidor potente de CYP3A, se debe reducir la dosis de ceritinib un tercio aproximadamente (dosis no comprobada clínicamente), redondeándola al múltiplo de la dosis de 150 mg más cercano. Se debe controlar cuidadosamente la seguridad del paciente.

Si se precisa un tratamiento concomitante a largo plazo con un inhibidor potente de CYP3A y el paciente tolera bien una dosis reducida, ésta puede incrementarse de nuevo vigilando estrechamente la seguridad, con el fin de evitar que el paciente resulte insuficientemente tratado.

Después de la interrupción del tratamiento con un inhibidor potente de CYP3A, reanudar a la dosis que se tomaba antes de iniciar el inhibidor potente de CYP3A.

Sustratos de CYP3A

Cuando se administra ceritinib junto con otros medicamentos, se debe consultar la Ficha Técnica del otro medicamento para comprobar las recomendaciones sobre la administración concomitante con inhibidores de CYP3A4.

Se debe evitar la administración concomitante de ceritinib con sustratos que se metabolizan principalmente mediante CYP3A o sustratos conocidos de CYP3A que tienen un estrecho margen terapéutico (p.ej. alfuzosina, amiodarona, cisaprida, ciclosporina, dihidroergotamina, ergotamina, fentanilo, pimozida, quetiapina, quinidina, lovastatina, simvastatina, sildenafilo, midazolam, triazolam, tacrolimus, alfentanilo y sirolimus) y se deben utilizar medicamentos alternativos que sean menos sensibles a la inhibición de CYP3A4 si es posible. Si no se puede evitar, se debe considerar una reducción de dosis de los medicamentos administrados de forma conjunta que son sustratos de CYP3A con estrecho margen terapéutico.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

No se ha llevado a cabo un estudio farmacocinético específico en pacientes con insuficiencia renal. Sin embargo, de acuerdo a los datos disponibles, la eliminación de ceritinib por el riñón es insignificante. Por lo tanto, no es necesario un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada. Se debe tener precaución en pacientes con insuficiencia renal grave, puesto que no se dispone de experiencia con ceritinib en esta población (ver sección 5.2).

Insuficiencia hepática

De acuerdo a los datos disponibles, ceritinib se elimina principalmente por el hígado. Se debe tener especial atención en el tratamiento de pacientes con insuficiencia hepática grave y se debe reducir la dosis aproximadamente un tercio, redondeando al múltiplo más cercano de la dosis de 150 mg (ver secciones 4.4 y 5.2). No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada.

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años)

Los datos limitados sobre la seguridad y eficacia de ceritinib en pacientes de 65 años o mayores no sugieren que se requiere un ajuste de dosis en pacientes de edad avanzada (ver sección 5.2). No se dispone de datos en pacientes de más de 85 años de edad.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de ceritinib en niños y adolescentes de hasta 18 años de edad. No se dispone de datos.

Forma de administración

Ceritinib es para uso por vía oral. Las cápsulas se deben administrar por vía oral, con comida, una vez al día, a la misma hora cada día. Es importante que ceritinib se tome con comida para alcanzar el nivel de exposición adecuado. La comida puede ser desde una comida ligera a una comida completa (ver sección 5.2). Las cápsulas se deben tragar enteras con agua y no se deben masticar ni triturar.

Para los pacientes que presentan una situación médica concurrente y que no pueden tomar ceritinib con comida, consultar la sección 4.5.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Hepatotoxicidad

Se observaron casos de hepatotoxicidad en un 1,1% de los pacientes que recibieron ceritinib en los ensayos clínicos. Se observaron aumentos de ALT a grado 3 o 4 en un 25% de los pacientes. La mayoría de los casos fueron manejables con una interrupción de la dosis y/o una reducción de la dosis. En pocos casos fue necesaria una suspensión del tratamiento.

Antes de iniciar el tratamiento se deben controlar los parámetros hepáticos de laboratorio a los pacientes (incluyendo ALT, AST y bilirrubina total), después cada dos semanas durante los tres primeros meses de tratamiento y posteriormente cada mes. En pacientes que presenten aumento de transaminasas, se debe realizar un control más frecuente de las transaminasas hepáticas y la bilirrubina total, según esté indicado clínicamente (ver secciones 4.2 y 4.8). Se debe prestar especial atención al tratamiento de pacientes con insuficiencia hepática grave, y se debe ajustar la dosis (ver sección 4.2). La limitada experiencia en estos pacientes muestra un empeoramiento de la patología de base (encefalopatía hepática) en 2 de cada 10 pacientes expuestos a dosis únicas de 750 mg de ceritinib en condiciones de ayunas (ver secciones 4.2, 4.8 y 5.2). Otros factores aparte del tratamiento en estudio podrían haber impactado en los efectos observados de encefalopatía hepática, sin embargo, no se puede descartar completamente la relación entre el tratamiento en estudio y los acontecimientos observados. No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (ver sección 4.2).

Enfermedad pulmonar intersticial/Neumonitis

En pacientes tratados con ceritinib en los ensayos clínicos se han observado casos de EPI/neumonitis graves, con riesgo vital o mortales. En la mayoría de estos casos graves/con riesgo vital se observó una mejoría o bien se resolvieron con la interrupción del tratamiento.

Se debe controlar a los pacientes para detectar síntomas pulmonares indicativos de EPI/neumonitis. Se deben excluir otras posibles causas de EPI/neumonitis, y se debe interrumpir el tratamiento con ceritinib de forma permanente en pacientes diagnosticados con cualquier grado de EPI/neumonitis relacionada con el tratamiento (ver secciones 4.2 y 4.8).

Prolongación del intervalo QT

Se ha observado prolongación del intervalo QTc en pacientes tratados con ceritinib en los ensayos clínicos (ver secciones 4.8 y 5.2), lo que puede suponer un aumento de riesgo de aparición de taquiarritmias ventriculares (p.ej. torsade de pointes) o muerte súbita.

Se debe evitar el uso de ceritinib en pacientes con síndrome de QT prolongado congénito. Los beneficios y riesgos potenciales de ceritinib deben considerarse antes de iniciar el tratamiento en pacientes que presentan bradicardia (ritmo cardíaco menor que 60 latidos por minuto [lpm]), pacientes con antecedentes o predisposición a presentar prolongación del intervalo QTc, pacientes que estén siendo tratados con antiarrítmicos u otros medicamentos que se sabe prolongan el intervalo QT y pacientes con enfermedad cardíaca relevante y/o trastornos electrolíticos. Se recomienda un control periódico con ECGs y un control periódico de electrolitos (p.ej. potasio) en estos pacientes. En caso de presentar vómito, diarrea, deshidratación o alteración en la función renal se deben corregir los electrolitos según esté indicado clínicamente. Se debe interrumpir permanentemente el tratamiento con ceritinib en pacientes que desarrollen un QTc >500 mseg o un cambio >60 mseg respecto el valor basal y torsade de pointes o taquicardia ventricular polimórfica o signos/síntomas de arritmia grave. Se debe retirar el tratamiento con ceritinib en pacientes que presentan un QTc >500 mseg en al menos dos ECGs separados hasta la recuperación al nivel basal o un QTc ≤480 mseg, y después reiniciar con una dosis reducida en 150 mg (ver secciones 4.2, 4.8 y 5.2).

Bradicardia

Se han observado casos asintomáticos de bradicardia (ritmo cardiaco por debajo de 60 lpm) en 21 de un total de 925 pacientes (2,3%) tratados con ceritinib en los ensayos clínicos.

Se debe evitar el uso de ceritinib en combinación con otros medicamentos que se sabe que causan bradicardia (p.ej. betabloqueantes, inhibidores de los canales de calcio no dihidropiridina, clonidina y digoxina) en la medida de lo posible. Se debe controlar regularmente la frecuencia cardiaca y la tensión arterial. En casos de bradicardia sintomática que no supone riesgo vital, se debe suspender el tratamiento con ceritinib hasta la recuperación a bradicardia asintomática o a una frecuencia cardiaca de 60 ppm o superior, se debe evaluar el uso concomitante de medicamentos y ajustar la dosis de ceritinib si es necesario. En caso de bradicardia con riesgo vital se debe interrumpir el tratamiento con ceritinib de forma permanente si no se identifica ningún medicamento concomitante que contribuya al efecto; sin embargo, si se asocia con un medicamento concomitante que se conoce que causa bradicardia o hipotensión, se debe retirar el tratamiento con ceritinib hasta la recuperación a bradicardia asintomática o a una frecuencia cardiaca de 60 ppm o superior. Si se puede ajustar ó interrumpir la medicación concomitante, se debe reiniciar el tratamiento con ceritinib con una dosis reducida en 150 mg hasta la recuperación a bradicardia asintomática o hasta una frecuencia cardiaca de 60 ppm o superior, con un control frecuente (ver secciones 4.2 y 4.8).

Reacciones adversas gastrointestinales

En un ensayo de optimización de la dosis, en pacientes tratados con ceritinib a la dosis recomendada de 450 mg tomados con comida, se notificaron diarrea, náusea, o vómitos en un 76,9% de los 108 pacientes, y fueron principalmente efectos de grado 1 (52,8%) y de grado 2 (22,2%). Dos pacientes (1,9%) presentaron un efecto de grado 3 cada uno (diarrea y vómitos, respectivamente). Nueve pacientes (8,3%) necesitaron interrupción del tratamiento en estudio debido a diarrea, náusea o vómitos. Un paciente (0,9%) requirió ajuste de dosis debido a vómitos. En el mismo estudio, la incidencia y la gravedad de las reacciones adversas gastrointestinales fueron mayores para pacientes tratados con 750 mg de ceritinib en ayunas (diarrea 80,0%, náusea 60,0%, vómitos 65,5%; 17,3% notificaron un acontecimiento de grado 3) comparado con 450 mg con comida (diarrea 59,3%, náusea 42,6%, vómitos 38,0%; 1,9% notificaron un acontecimiento de grado 3).

En los brazos de 450 mg con comida y 750 mg en ayunas de este estudio de optimización de dosis, ningún paciente requirió la interrupción del tratamiento con ceritinib debido a diarrea, náusea o vómitos (ver sección 4.8).

Los pacientes se deben controlar y manejar utilizando la terapia estándar, incluyendo antidiarreicos, antieméticos o reposición de líquidos, según esté indicado clínicamente. Se debe realizar una interrupción de la dosis y una reducción de la dosis en caso necesario (ver secciones 4.2 y 4.8). Si aparecen vómitos durante el curso del tratamiento, el paciente no debe tomar una dosis adicional, sino que debe continuar con la próxima dosis según la pauta habitual.

Hiperglucemia

Se han notificado casos de hiperglucemia (todos los grados) en menos del 10% de los pacientes tratados con ceritinib en los ensayos clínicos; se ha notificado hiperglucemia de grado 3-4 en un 5,4% de pacientes. El riesgo de hiperglucemia fue superior en pacientes con diabetes mellitus y/o uso concomitante de esteroides.

Se debe controlar la glucosa plasmática en ayunas antes del inicio del tratamiento con ceritinib y periódicamente después, según esté indicado clínicamente. Se debe iniciar u optimizar el tratamiento con medicamentos antihiperglucémicos según esté indicado (ver secciones 4.2 y 4.8).

Aumentos de lipasa y/o amilasa

Se han observado aumentos de lipasa y/o amilasa en pacientes tratados con ceritinib en ensayos clínicos. Se debe controlar los aumentos de lipasa y amilasa en los pacientes antes de iniciar el tratamiento con ceritinib y periódicamente después, según esté indicado clínicamente (ver las secciones 4.2 y 4.8). Se han notificado casos de pancreatitis en pacientes tratados con ceritinib (ver sección 4.8).

Contenido de sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por cápsula; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Medicamentos que pueden aumentar las concentraciones de ceritinib en plasma

Inhibidores potentes de CYP3A

En voluntarios sanos, la administración concomitante de una dosis única de 450 mg de ceritinib en ayunas con ketoconazol (200 mg dos veces al día durante 14 días), un inhibidor potente de CYP3A/P-gp, supuso un aumento de 2,9 veces y de 1,2 veces en el AUC_{inf} y C_{max} de ceritinib, respectivamente, comparado a cuando se administra ceritinib solo. Se predijo mediante simulaciones que el AUC de ceritinib en el estado estacionario a dosis reducidas después de la administración concomitante de 200 mg de ketoconazol dos veces al día durante 14 días era similar al AUC en el estado estacionario de ceritinib solo. Se debe evitar el uso concomitante de inhibidores potentes de CYP3A durante el tratamiento con ceritinib. Si no es posible evitar el uso concomitante con inhibidores potentes de CYP3A (incluyendo, aunque no de forma exclusiva a ritonavir, saquinavir, telitromicina, ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol y nefazodona), se debe reducir la dosis de ceritinib un tercio aproximadamente, redondeándola al múltiplo de la dosis de 150 mg más cercano. Después de la interrupción del inhibidor potente de CYP3A, se debe reanudar el tratamiento con ceritinib con la dosis que se tomaba antes de iniciar el inhibidor potente de CYP3A4.

Inhibidores de P-gp

De acuerdo a los datos *in vitro*, ceritinib es un sustrato de la glicoproteína P (P-gp) un transportador de flujo. Si ceritinib se administra con medicamentos que inhiben la P-gp, es probable un aumento de la concentración de ceritinib. Se debe tener precaución con el uso concomitante de inhibidores de P-gp y se debe controlar las RAMs cuidadosamente.

Medicamentos que pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de ceritinib

Inductores potentes de CYP3A y P-gp

En individuos sanos, la administración concomitante de una dosis única de 750 mg de ceritinib en ayunas con rifampicina (600 mg diarios durante 14 días), un inductor potente de CYP3A/P-gp, supuso una disminución del 70% y 44% en el AUC_{inf} and C_{max} de ceritinib respectivamente, comparado a cuando ceritinib se administró solo. La administración de ceritinib con inductores potentes de CYP3A/P-gp disminuye las concentraciones plasmáticas de ceritinib. Se debe evitar el uso concomitante de inductores potentes de CYP3A; esto incluye, aunque no de forma exclusiva a carbamacepina, fenobarbital, fenitoina, rifabutina, rifampicina e hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*). Se debe tener precaución con el uso concomitante de inductores de P-gp.

Medicamentos que pueden afectar el pH gástrico

Ceritinib muestra una solubilidad dependiente del pH y se vuelve poco soluble al aumentar el pH *in vitro*. Los agentes reductores de ácidos (p.ej. inhibidores de la bomba de protones, antagonistas del receptor H₂, antiácidos) pueden alterar la solubilidad de ceritinib y reducir su biodisponibilidad. La administración conjunta de una dosis única de 750 mg de ceritinib en ayunas con un inhibidor de la bomba de protones (esomeprazol) 40 mg diarios durante 6 días en individuos sanos, en ayunas, disminuyó el AUC de ceritinib en un 76% y la C_{max} en un 79%. El estudio de interacción fármaco-fármaco se diseñó para observar el impacto del inhibidor de la bomba de protones en el peor escenario, pero en la práctica clínica el impacto del inhibidor de la bomba de protones sobre la exposición a ceritinib parece ser menos pronunciado. No se ha llevado a cabo un estudio específico para evaluar el efecto de los agentes reductores de ácido gástrico sobre la biodisponibilidad de ceritinib en el estado estacionario. Se recomienda precaución con el uso concomitante de inhibidores de la bomba de protones, ya que se puede reducir la exposición a ceritinib. No existen datos con el uso concomitante de bloqueantes H₂ o antiácidos. Sin embargo, el riesgo de una disminución clínicamente significativa en la biodisponibilidad de ceritinib es, posiblemente, menor con el uso concomitante de bloqueantes H₂ si éstos se administran 10 horas antes o 2 horas después de la dosis de ceritinib, y con antiácidos si estos se administran 2 horas antes o 2 horas después de la dosis de ceritinib.

Medicamentos a los que ceritinib puede alterar la concentración plasmática

Sustratos de CYP3A y CYP2C9

De acuerdo a los datos *in vitro*, ceritinib inhibe de forma competitiva el metabolismo de un sustrato de CYP3A, midazolam, y un sustrato de CYP2C9, diclofenaco. También se observó una inhibición de CYP3A dependiente del tiempo.

Ceritinib se ha clasificado como un inhibidor potente de CYP3A4 *in vivo* y tiene el potencial de interactuar con medicamentos que se metabolizan por CYP3A, lo que puede suponer un aumento en las concentraciones plasmáticas del otro producto. La administración conjunta de una dosis única de midazolam (un sustrato sensible a CYP3A) después de 3 semanas de administración de ceritinib en pacientes (750 mg diarios en ayunas) aumentó el AUC_{inf} (IC 90%) de midazolam unas 5,4 veces (4,6; 6,3) comparado con midazolam solo. Se debe evitar la administración conjunta de ceritinib con sustratos que se metabolizan principalmente mediante CYP3A o sustratos conocidos de CYP3A que tienen un estrecho margen terapéutico (p.ej. alfuzosina, amiodarona, cisaprida, ciclosporina, dihidroergotamina, ergotamina, fentanilo, pimocida, quetiapina, quinidina, lovastatina, simvastatina, sildenafil, midazolam, triazolam, tacrolimus, alfentanilo y sirolimus) y se deben utilizar medicamentos alternativos que sean menos sensibles a la inhibición de CYP3A si es posible. Si no se puede evitar, se debe considerar una reducción de dosis de los medicamentos administrados de forma conjunta que son sustratos de CYP3A con estrecho margen terapéutico.

Ceritinib se ha clasificado como un inhibidor débil de CYP2C9 *in vivo*. La administración conjunta de una dosis única de warfarina (un sustrato de CYP2C9) después de 3 semanas de administración de ceritinib en pacientes (750 mg diarios en ayunas) aumentó el AUC_{inf} (IC 90%) de S-warfarina en un 54% (36%; 75%) comparado con warfarina sola. Se debe evitar la administración conjunta de ceritinib con sustratos que se metabolizan principalmente mediante CYP2C9 o sustratos conocidos de CYP2C9 que tienen un estrecho margen terapéutico (p.ej. fenitoina y warfarina). Si no se puede evitar, se debe considerar una reducción de dosis de los medicamentos que se administran de forma conjunta que son sustratos de CYP2C9 con un estrecho margen terapéutico. Si no se puede evitar la administración concomitante con warfarina se puede considerar un aumento de la frecuencia del control del INR (“International normalized ratio”).

Sustratos de CYP2A6 y CYP2E1

De acuerdo a los datos *in vitro*, ceritinib también inhibe CYP2A6 y CYP2E1 a concentraciones clínicamente relevantes. Por tanto, ceritinib puede tener el potencial de aumentar las concentraciones plasmáticas de medicamentos administrados de forma concomitante que son metabolizados de forma predominante por estas enzimas. Se debe tener precaución con el uso concomitante de sustratos de CYP2A6 y CYP2E1 y controlar cuidadosamente las RAMs.

No puede descartarse por completo el riesgo de inducción de otras enzimas reguladas por PXR además del CYP3A4. La efectividad de la administración concomitante de anticonceptivos orales puede verse reducida.

Medicamentos que son sustratos de transportadores

De acuerdo a los datos *in vitro*, ceritinib no inhibe los transportadores de flujo apical, MRP2, los transportadores de recaptación hepática OATP1B1 o OATP1B3, los transportadores de recaptación aniónica orgánica renal OAT1 y OAT3 o transportadores de recaptación de aniones orgánicos OCT1 o OCT2 a concentraciones clínicamente relevantes. Por lo tanto, es poco probable que aparezcan interacciones clínicas fármaco-fármaco como resultado de la inhibición de sustratos mediada por ceritinib para estos transportadores. Según los datos *in vitro*, se espera que ceritinib inhiba el P-gp y BCRP a nivel intestinal a concentraciones clínicamente significativas. Por consiguiente, ceritinib puede tener la capacidad de aumentar las concentraciones plasmáticas de medicamentos administrados de forma conjunta y transportados por estas proteínas. Se debe tener precaución a la hora de utilizar concomitantemente sustratos del BCRP (p.ej.: rosuvastina, topotecán, sulfasalazina) y sustratos del P-gp (digoxina, dabigatrán, colchicina, pravastatina) y vigilar cuidadosamente las RAMs.

Interacciones farmacodinámicas

En los ensayos clínicos se observó prolongación del intervalo QT con ceritinib. Por tanto, ceritinib se debe usar con precaución en pacientes que tienen o pueden desarrollar una prolongación del intervalo QT, incluyendo aquellos pacientes que toman medicamentos antiarrítmicos clase I (como quinidina, procainamida, disopiramida) o clase III (amiodarona, sotalol, dofetilida, ibutilida) u otros medicamentos que pueden provocar una prolongación del intervalo QT como domperidona, droperidol, cloroquina, halofantrina, claritromicina, haloperidol, metadona, cisaprida y moxifloxacino. La monitorización del intervalo QT está indicada en el caso de que se combinen estos medicamentos (ver secciones 4.2 y 4.4).

Interacciones con alimentos/bebida

Ceritinib se debe tomar con comida. La biodisponibilidad de ceritinib aumenta en presencia de alimentos.

Para pacientes que presentan una situación médica concurrente y no pueden tomar ceritinib con comida, ceritinib se puede tomar con el estómago vacío como pauta de tratamiento continuada alternativa, según la cual la comida se debe tomar al menos dos horas antes y una hora después de la dosis. Los pacientes no deben alternar el tratamiento tomándolo sin comida o con comida. Se debe ajustar la dosis adecuadamente, es decir para pacientes tratados con 450 mg o 300 mg con comida, se debe aumentar la dosis a 750 mg o 450 mg tomados con el estómago vacío, respectivamente (ver sección 5.2) y para pacientes tratados con 150 mg con comida el tratamiento se debe interrumpir de forma definitiva. Para sucesivos ajustes de dosis y recomendaciones de manejo de RAs, se debe seguir la tabla 1 (ver sección 4.2). La dosis máxima permitida en condiciones de ayunas es de 750 mg (ver sección 5.2).

Se debe explicar a los pacientes que deben evitar tomar pomelo y zumo de pomelo puesto que puede inhibir el CYP3A en la pared del intestino y puede aumentar la biodisponibilidad de ceritinib.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil/Anticoncepción

Se debe advertir a las mujeres en edad fértil de la utilización de métodos anticonceptivos efectivos mientras están tomando ceritinib y hasta 3 meses después de la interrupción del tratamiento (ver sección 4.5).

Embarazo

No hay datos o éstos son limitados relativos al uso de ceritinib en mujeres embarazadas.

Los estudios realizados en animales son insuficientes en términos de toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3).

No se debe utilizar ceritinib durante el embarazo a no ser que la situación clínica de la mujer requiera tratamiento con ceritinib.

Lactancia

Se desconoce si ceritinib/metabolitos se excreta en la leche materna. No se puede excluir un riesgo para el neonato/lactante.

Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con ceritinib tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre (ver sección 5.3).

Fertilidad

Se desconoce el potencial de ceritinib para causar infertilidad en hombres y mujeres (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Zykadia sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. Se debe tener precaución al conducir o utilizar máquinas durante el tratamiento ya que los pacientes pueden presentar fatiga o alteraciones visuales.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas al medicamento (RAMs) descritas a continuación reflejan la exposición a 750 mg de ceritinib administrados una vez al día en ayunas, de 925 pacientes con CPNM avanzado positivos para ALK en un grupo de siete ensayos clínicos incluyendo dos estudios de fase 3, aleatorizados, con control activo (estudios A2301 y A2303).

La duración mediana de exposición a 750 mg de ceritinib en ayunas fue de 44,9 semanas (intervalo: 0,1 a 200,1 semanas).

Las RAMs con una incidencia de $\geq 10\%$ en pacientes tratados con 750 mg de ceritinib en ayunas fueron diarrea, náusea, vómito, fatiga, parámetros hepáticos de laboratorio alterados, dolor abdominal, disminución del apetito, disminución de peso, estreñimiento, aumento de la creatinina en la sangre, erupción, anemia y alteración del esófago.

Las RAMs de grado 3-4 con una incidencia de $\geq 5\%$ en pacientes tratados con 750 mg de ceritinib en ayunas fueron alteraciones en los parámetros hepáticos de laboratorio, fatiga, vómitos, hiperglucemia, náusea y diarrea.

En el ensayo A2112 de optimización de la dosis (ASCEND-8) en ambos grupos de pacientes con CPNM avanzado positivo para ALK, tratados previamente o no tratados, el perfil de seguridad global de ceritinib a la dosis recomendada de 450 mg con comida (N=108) fue consistente con ceritinib 750 mg en ayunas (N=110), excepto por una reducción de las reacciones adversas gastrointestinales, mientras que se alcanzó una exposición comparable en el estado estacionario (ver sección 5.1 y subsección “Reacciones adversas gastrointestinales” a continuación).

Tabla de RAMs

La Tabla 2 muestra la categoría de frecuencias de las RAMs notificadas para ceritinib en pacientes tratados con una dosis de 750 mg en ayunas (N=925) en siete ensayos clínicos. La frecuencia de RAMs gastrointestinales seleccionadas (diarrea, náusea y vómitos) se basa en pacientes tratados con una dosis de 450 mg una vez al día con comida (N=108).

Las RAMs se enumeran según la clasificación por órganos y sistemas de MedDRA. Dentro de cada clasificación por órganos y sistemas, las RAMs se categorizan por frecuencia con las reacciones más frecuentes primero. Además, también se aporta para cada RAM la correspondiente categoría de frecuencia utilizando la siguiente convención (CIOMS III): muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$); y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia, las RAMs se presentan en orden decreciente de gravedad.

Tabla 2 RAMs en pacientes tratados con ceritinib

Clasificación por órganos y sistemas	Ceritinib N=925 %	Categoría de frecuencia
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		
Anemia	15,2	Muy frecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		
Disminución del apetito	39,5	Muy frecuente
Hiper glucemia	9,4	Frecuente
Hipofosfatemia	5,3	Frecuente
Trastornos oculares		
Alteración visual ^a	7,0	Frecuente
Trastornos cardíacos		
Pericarditis ^b	5,8	Frecuente
Bradicardia ^c	2,3	Frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Neumonitis ^d	2,1	Frecuente
Trastornos gastrointestinales		
Diarrea ^e	59,3	Muy frecuente
Náusea ^e	42,6	Muy frecuente
Vómito ^e	38,0	Muy frecuente
Dolor abdominal ^f	46,1	Muy frecuente
Estreñimiento	24,0	Muy frecuente
Alteración esofágica ^g	14,1	Muy frecuente
Pancreatitis	0,5	Poco frecuente
Trastornos hepatobiliares		
Parámetros de la función hepática anormales ^h	2,2	Frecuente
Hepatotoxicidad ⁱ	1,1	Frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Erupción ^j	19,6	Muy frecuente
Trastornos renales y urinarios		
Insuficiencia renal ^k	1,8	Frecuente
Insuficiencia renal ^l	1,0	Frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		
Fatiga ^m	48,4	Muy frecuentes

Exploraciones complementarias		
Parámetros hepáticos de laboratorio anormales ^a	60,5	Muy frecuentes
Disminución de peso	27,6	Muy frecuentes
Aumento de creatinina en sangre	22,1	Muy frecuentes
Prolongación del intervalo QT del electrocardiograma	9,7	Frecuentes
Aumento de lipasas	4,8	Frecuentes
Aumento de amilasa	7,0	Frecuentes
Incluye casos notificados dentro de los siguientes términos agrupados:		
^a	Alteración visual (deficiencia visual, visión borrosa, fotopsia, partículas flotantes en el vítreo, agudeza visual reducida, alteración en la acomodación, presbicia)	
^b	Pericarditis (derrame pericárdico, pericarditis)	
^c	Bradicardia (bradicardia, bradicardia sinusal)	
^d	Neumonitis (enfermedad pulmonar intersticial, neumonitis)	
^e	La frecuencia de estas RAMs gastrointestinales seleccionadas (diarrea, náuseas y vómitos) se basa en pacientes tratados con la dosis recomendada de ceritinib 450 mg, con comida (N=108) en el ensayo A2112 (ASCEND-8) (ver subsección “Reacciones adversas gastrointestinales” a continuación)	
^f	Dolor abdominal (dolor abdominal, dolor abdominal superior, molestia abdominal, molestia epigástrica)	
^g	Alteraciones esofágicas (dispepsia, enfermedad de reflujo gastro-esofágico, disfagia)	
^h	Alteración de los parámetros de la función hepática (función hepática alterada, hiperbilirrubinemia)	
ⁱ	Hepatotoxicidad (daño hepático inducido por fármaco, hepatitis colestásica, daño hepatocelular, hepatotoxicidad)	
^j	Erupción (erupción, dermatitis acneiforme, erupción maculopapular)	
^k	Insuficiencia renal (daño renal agudo, insuficiencia renal)	
^l	Insuficiencia renal (azotemia, insuficiencia renal)	
^m	Fatiga (fatiga, astenia)	
ⁿ	Alteraciones en los parámetros hepáticos de laboratorio (aumento de alanina aminotransferasa, aumento de aspartato aminotransferasa, aumento de gamma-glutamilttransferasa, aumento de bilirrubina en sangre, aumento de transaminasas, aumento de enzimas hepáticas, alteración en los parámetros de la función hepática, aumento en los parámetros de la función hepática, aumento de la fosfatasa alcalina en sangre)	

Pacientes de edad avanzada (>65 años)

En siete ensayos clínicos, 168 de 925 pacientes (18,2%) tratados con ceritinib tenían 65 o más años. El perfil de seguridad en pacientes de 65 años o mayores fue similar al observado en pacientes de menos de 65 años (ver sección 4.2). No se dispone de datos de seguridad en pacientes mayores de 85 años de edad.

Hepatotoxicidad

En menos del 1% de los pacientes de ensayo clínico tratados con ceritinib, se ha observado elevaciones concurrentes de ALT o AST superiores a 3x LSN y de la bilirrubina total superiores a 2x LSN sin incremento de la fosfatasa alcalina. En un 25% de los pacientes tratados con ceritinib, se apreciaron elevaciones de ALT de grado 3 o 4. Los acontecimientos de hepatotoxicidad se controlaron mediante la interrupción del tratamiento o la reducción de la dosis en un 40,6% de los pacientes. En un 1% de los pacientes de los ensayos clínicos con ceritinib, se requirió la interrupción definitiva del tratamiento (ver secciones 4.2 y 4.4).

Las pruebas de laboratorio incluidas las determinaciones de ALT, AST y bilirrubina total, deben realizarse antes del inicio del tratamiento, cada 2 semanas durante los primeros tres meses de tratamiento y, posteriormente, cada mes, con controles más frecuentes en caso de elevaciones de grado 2, 3 o 4. Deben controlarse los valores anormales en las pruebas de laboratorio de la función hepática y manejarlos según lo indicado en las secciones 4.2 y 4.4.

Reacciones adversas gastrointestinales

Entre los acontecimientos gastrointestinales notificados con más frecuencia se encuentran náusea, diarrea y vómitos. En el ensayo A2112 de optimización de dosis (ASCEND-8) en ambos grupos de pacientes con CPNM avanzado positivos para ALK, tratados previamente o no tratados, a la dosis recomendada de ceritinib de 450 mg administrado con comida (N=108), los acontecimientos adversos diarrea, náusea y vómitos fueron principalmente de grado 1 (52,8%) y de grado 2 (22,2%). Se notificaron casos de diarrea y vómitos de grado 3 cada uno en dos pacientes diferentes (1,9%). Los acontecimientos gastrointestinales se trataron primordialmente con medicamentos incluidos antieméticos/antidiarreicos. Nueve pacientes (8,3%) requirieron interrupción del tratamiento en estudio debido a diarrea, náuseas o vómitos. Un paciente (0,9%) requirió ajuste de dosis. En los brazos de 450 mg con comida y de 750 mg en ayunas, ningún paciente presentó diarrea, náusea o vómitos que requiriesen la interrupción definitiva del fármaco en estudio. En el mismo estudio, la incidencia y la gravedad de las reacciones adversas gastrointestinales se redujeron en pacientes tratados con 450 mg de ceritinib, con comida (diarrea 59,3%, náusea 42,6%, vómitos 38,0%; el 1,9% notificados como acontecimientos de grado 3) en comparación con el tratamiento con 750 mg en ayunas (diarrea 80,0%, náusea 60,0%, vómitos 65,5%; el 17,3% notificados de grado 3). Los pacientes deben ser controlados según lo indicado en las secciones 4.2 y 4.4.

Prolongación del intervalo QT

Se ha observado la prolongación del intervalo QTc en pacientes tratados con ceritinib. En los siete ensayos clínicos, un 9,7% de los pacientes tratados con ceritinib presentaron acontecimientos relativos a la prolongación del QT (de cualquier grado), incluidos acontecimientos de grado 3 o 4 en el 2,1% de los pacientes. Estos acontecimientos precisaron reducir la dosis o interrumpir el tratamiento en el 2,1% de los pacientes y el abandono definitivo en el 0,2%.

No se recomienda el tratamiento con ceritinib en pacientes que sufren síndrome del QT prolongado congénito o que están en tratamiento con medicamentos que se conoce que pueden prolongar el intervalo QTc (ver secciones 4.4 y 4.5). Se debe tener especial cuidado al administrar ceritinib con medicamentos que puedan prolongar el intervalo QTc a pacientes con un riesgo mayor de padecer torsade de pointes.

Debe monitorizarse la prolongación del intervalo QT y tratar a los pacientes según lo descrito en las secciones 4.2 y 4.4.

Bradicardia

En los siete ensayos clínicos, se notificaron acontecimientos de bradicardia y/o bradicardia sinusal (frecuencia cardíaca de menos de 60 lpm) (todas de grado 1) en el 2,3% de los pacientes. En estos casos fue necesario reducir la dosis o interrumpir el tratamiento en un 0,2% de los pacientes. Ninguno de estos acontecimientos supuso la suspensión del tratamiento con ceritinib. Se debe evaluar con detenimiento el uso concomitante de medicamentos que se asocian a bradicardia. Los pacientes que desarrollen bradicardia sintomática deben ser tratados según se indica en las secciones 4.2 y 4.4.

Enfermedad pulmonar intersticial/Neumonitis

En pacientes tratados con ceritinib, se han observado casos de enfermedad pulmonar intersticial (EPI)/neumonitis de pronóstico grave, mortal o con riesgo vital. En los siete ensayos clínicos, se han notificado EPI/neumonitis de todos los grados en el 2,1% de los pacientes mientras que el 1,2% de los pacientes presentaron acontecimientos de grado 3 y 4. Estos acontecimientos precisaron reducir la dosis o interrumpir el tratamiento en el 1,1 % de los pacientes, comportando el abandono definitivo en el 0,9% de los pacientes. Se debe vigilar a los pacientes con síntomas pulmonares que pudieran indicar EPI/neumonitis. Deben descartarse otras causas potenciales de EPI/neumonitis (ver secciones 4.2 y 4.4).

Hiperglucemia

En los siete ensayos clínicos se notificó hiperglucemia (todos los grados) en el 9,4% de los pacientes tratados con ceritinib; acontecimientos grado 3 o 4 se notificaron en el 5,4% de los pacientes. Estos acontecimientos requirieron reducción de la dosis o interrupción en el 1,4% de los pacientes y abandono definitivo en el 0,1% de los pacientes. El riesgo de hiperglucemia fue superior en pacientes con diabetes mellitus y/o uso concurrente de esteroides. Antes del inicio del tratamiento con ceritinib y periódicamente en el curso del mismo tanto como sea clínicamente aconsejable, es necesario controlar la glucemia en ayunas. Puede iniciarse o ajustarse la administración de un medicamento antihiperlicemiante si resulta indicado (ver secciones 4.2 y 4.4).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

No existe experiencia notificada sobre sobredosis en humanos. En todos los casos de sobredosis se deben iniciar las medidas de soporte generales.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: agentes antineoplásicos, inhibidores de la quinasa del linfoma anaplásico (ALK), código ATC: L01ED02.

Mecanismo de acción

Ceritinib es un inhibidor oral altamente selectivo y potente de ALK. Ceritinib inhibe la autofosforilación de ALK, la fosforilación mediada por ALK de las proteínas de la vía de señalización descendiente y la proliferación de las células cancerosas dependientes de ALK *in vitro* e *in vivo*.

La translocación de ALK determina la expresión de la proteína de fusión resultante y la consecuente señalización aberrante de ALK en CPNM. En la mayoría de los casos de CPNM, EML4 es la pareja de la translocación de ALK; esto genera una proteína de fusión EML4-ALK que contiene el dominio de la proteína quinasa de ALK fusionado con la parte N-terminal de EML4. Ceritinib demostró ser efectivo frente a la actividad de EML4-ALK en una línea celular de CPNM (H2228), lo que supuso una inhibición de la proliferación celular *in vitro* y una regresión de tumores en xenoinjertos derivados de células H2228 en ratón y en rata.

Eficacia clínica y seguridad

CPNM avanzado positivo para ALK no tratado previamente – Ensayo A2301 de fase 3 aleatorizado (ASCEND-4)

En el Ensayo A2301 de fase 3, abierto, aleatorizado, multicéntrico y global se demostró la eficacia y seguridad de ceritinib para el tratamiento de pacientes con CPNM avanzado positivo para ALK, que no habían recibido tratamiento antineoplásico sistémico previo (incluyendo inhibidores de ALK) con la excepción de terapia adyuvante y neo-adyuvante.

Se aleatorizaron un total de 376 pacientes en una proporción de 1:1 (estratificados por estado funcional de la OMS, quimioterapia previa adyuvante/neoadyuvante y presencia/ausencia de metástasis cerebrales en el cribado) para recibir o bien ceritinib (750 mg diarios, en ayunas) o quimioterapia (basado en la elección del investigador - pemetrexed [500 mg/m²] más cisplatino [75 mg/m²] o carboplatino [AUC 5-6], administrados cada 21 días). Los pacientes que completaron 4 ciclos de quimioterapia (inducción) sin progresión de la enfermedad, recibieron posteriormente pemetrexed (500 mg/m²) como terapia de mantenimiento como agente único, cada 21 días. Se aleatorizaron ciento ochenta y nueve (189) pacientes al tratamiento con ceritinib y ciento ochenta y siete (187) se aleatorizaron al tratamiento con quimioterapia.

La mediana de edad fue de 54,0 años (intervalo: 22 a 81 años); el 78,5% de los pacientes tenían menos de 65 años. Un total del 57,4% de pacientes eran mujeres. El 53,7% de la población del estudio era caucásica, 42,0%, asiáticos, 1,6% negros y 2,6% de otras razas. La mayoría de pacientes presentaban adenocarcinoma (96,5%) y o bien no habían fumado nunca o eran ex fumadores (92,0%). El estado funcional según el “Eastern Cooperative Oncology Group” (ECOG) fue de 0/1/2 en un 37,0%/56,4%/6,4% de pacientes, y un 32,2% tenían metástasis cerebrales en el inicio. El 59,5% de los pacientes con metástasis cerebral al inicio no recibieron radioterapia previa en el cerebro. Se excluyeron del estudio los pacientes con metástasis sintomáticas en el SNC (sistema nervioso central) que no estaban estables neurológicamente o habían necesitado dosis crecientes de corticosteroides para tratar los síntomas del SNC en las 2 semanas previas al cribado.

Se permitió a los pacientes continuar con el tratamiento asignado en el ensayo más allá de la progresión inicial en caso de beneficio clínico continuado, según el criterio del investigador. Los pacientes aleatorizados al brazo de quimioterapia pudieron cruzar de grupo para recibir ceritinib al progresar la enfermedad según la deficiencia de RECIST, confirmado por un comité de revisión independiente ciego (BIRC). Ciento cinco pacientes (105) de 145 pacientes (72,4%) que suspendieron el tratamiento en el brazo de quimioterapia recibieron posteriormente un inhibidor de ALK como primera terapia antineoplásica. 81 de estos pacientes recibieron ceritinib.

La mediana de duración del seguimiento fue de 19,7 meses (desde la aleatorización hasta el punto de corte).

El ensayo alcanzó el objetivo primario demostrando una mejoría estadísticamente significativa en la supervivencia libre de progresión (SLP) según el BIRC (ver Tabla 3 y Figura 1). El beneficio de ceritinib sobre la SLP fue consistente según la valoración del investigador y entre los diferentes subgrupos incluyendo edad, género, raza, clase de fumador, estado funcional ECOG y carga de la enfermedad.

Los datos de supervivencia global (SG) no eran maduros, con 107 muertes representando aproximadamente el 42,3% de los eventos necesarios para el análisis final de la SG.

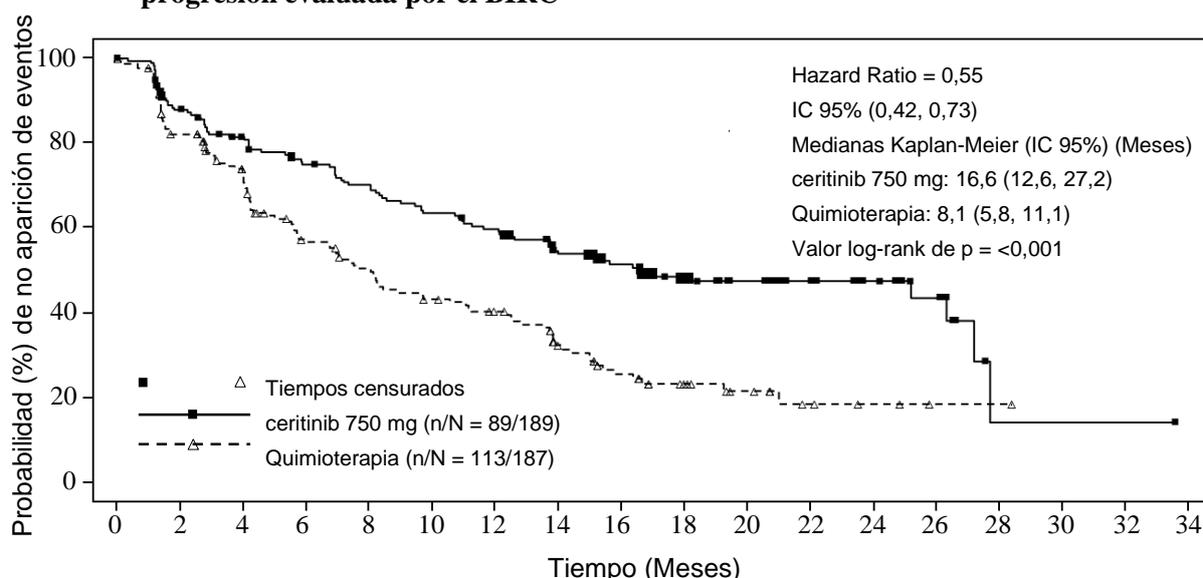
En la Tabla 3 se presenta un resumen de los datos de eficacia del Estudio A2301, y en la Figura 1 y Figura 2 se muestran las curvas de Kaplan-Meier para la SLP y la SG, respectivamente.

Tabla 3 ASCEND-4 (Estudio A2301) – Resultados de eficacia en pacientes con CPNM avanzado positivo para ALK no tratados previamente

	Ceritinib (N=189)	Quimioterapia (N=187)
Supervivencia libre de progresión (basada en el BIRC)		
Número de acontecimientos, n (%)	89 (47,1)	113 (60,4)
Mediana, meses ^d (IC 95%)	16,6 (12,6, 27,2)	8,1 (5,8, 11,1)
HR (IC 95%) ^a	0,55 (0,42, 0,73)	
Valor de p ^b	<0,001	
Supervivencia global^c		
Número de acontecimientos, n (%)	48 (25,4)	59 (31,6)
Mediana, meses ^d (IC 95%)	NE (29,3, NE)	26,2 (22,8, NE)
Tasa de SG a los 24 meses ^d , % (IC 95%)	70,6 (62,2, 77,5)	58,2 (47,6, 67,5)
HR (IC 95%) ^a	0,73 (0,50,1,08)	
Valor de p ^b	0,056	
Respuesta tumoral (basada en el BIRC)		
Tasa de respuesta global (IC 95%)	72,5% (65,5, 78,7)	26,7% (20,5, 33,7)
Duración de la respuesta (basada en BIRC)		
Número de respondedores	137	50
Mediana, meses ^d (IC 95%)	23,9 (16,6, NE)	11,1 (7,8, 16,4)
Tasa libre de acontecimientos a los 18 meses ^d , % (IC 95%)	59,0 (49,3, 67,4)	30,4 (14,1, 48,6)

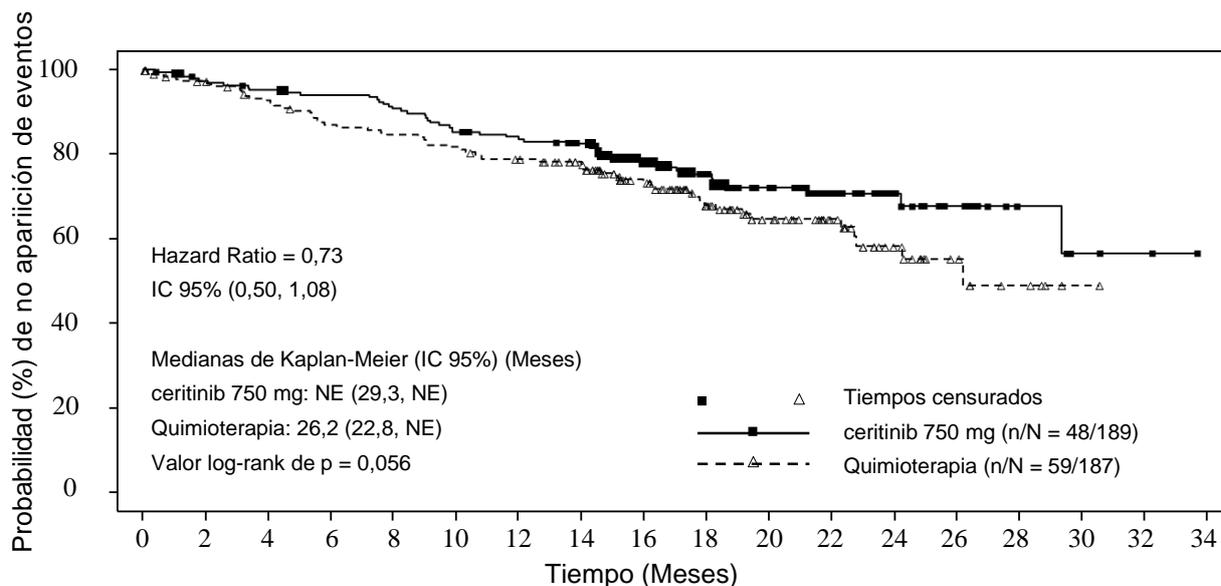
HR=hazard ratio; IC=intervalo de confianza; BIRC=Comité de revisión independiente ciego, de sus siglas en inglés “Blinded Independent Review Committee”; NE: No estimable
^a Basado en el análisis estratificado de hazard Cox proporcional.
^b Basado en el ensayo log-rank estratificado.
^c El análisis de SG no se ajustó por efectos del cruce de tratamiento.
^d Estimación utilizando el método Kaplan-Meier.

Figura 1 ASCEND-4 (Estudio A2301) – Curvas de Kaplan-Meier de supervivencia libre de progresión evaluada por el BIRC



	Nº de pacientes aún en riesgo																	
Tiempo(Meses)	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34
ceritinib 750 mg	189	155	139	125	116	105	98	76	59	43	32	23	16	11	1	1	1	0
Quimioterapia	187	136	114	82	71	60	53	35	24	16	11	5	3	1	1	0	0	0

Figura 2 ASCEND-4 (Estudio A2301)- Gráfico de Kaplan-Meier de supervivencia global por brazo de tratamiento



	Nº de pacientes aún en riesgo																	
Tiempo (Meses)	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34
ceritinib 750 mg	189	180	175	171	165	155	150	138	103	77	56	39	26	18	6	3	2	0
Quimioterapia	187	172	161	150	146	141	134	124	97	69	49	35	19	10	5	1	0	0

Los resultados de cuestionarios notificados por los pacientes (Escala de síntomas de cáncer de pulmón [LCSS], EORTC-QLQ-C30 [C30], EORTC QLQ-LC13 [LC13] y EQ-5D-5L) fueron completados por un 80% o más de los pacientes en los brazos de ceritinib y quimioterapia para todos los cuestionarios, en la mayoría de los puntos de tiempo a lo largo del estudio.

Ceritinib prolongó de forma significativa el tiempo hasta el deterioro para los síntomas específicos del cáncer de pulmón de interés pre-especificados, de tos, dolor y disnea (variable compuesta LCSS: HR=0,61, IC 95%: 0,41, 0,90, mediana de Tiempo hasta el Deterioro [THD] NE [IC 95%: 20,9, NE] en el brazo de ceritinib frente a 18,4 meses [13,9, NE] en el brazo de quimioterapia; LC13: HR=0,48, IC 95%: 0,34, 0,69, mediana de THD 23,6 meses [IC 95%: 20,7, NE] en el brazo de ceritinib frente a 12,6 meses [IC 95%: 8,9, 14,9] en el brazo de quimioterapia).

Los pacientes que recibieron ceritinib mostraron mejorías significativas frente a quimioterapia en las medidas de Calidad de Vida general y Estado de Salud global (LCSS [$p < 0,001$], QLQ-C30, [$p < 0,001$] e índice EQ-5D-5L [$p < 0,001$]).

En el Estudio A2301, se evaluaron 44 pacientes con metástasis cerebrales medibles al inicio y al menos en una evaluación radiológica post-inicial (22 pacientes en el brazo de ceritinib y 22 pacientes en el brazo de quimioterapia) para determinar la respuesta intracraneal por un BIRC neuro-radiológico mediante RECIST 1.1 modificado (es decir hasta 5 lesiones en el cerebro). La tasa de respuesta global intracraneal (TRGI) fue superior con ceritinib (72,7%, IC 95%: 49,8, 89,3) comparado con el brazo de quimioterapia (27,3%, IC 95%: 10,7, 50,2).

La mediana de SLP utilizando RECIST 1.1 por el BIRC fue más larga en el brazo de ceritinib comparado con el brazo de quimioterapia en ambos subgrupos de pacientes con metástasis cerebrales y sin metástasis cerebrales. La mediana de SLP en pacientes con metástasis cerebrales fue de 10,7 meses (IC 95%: 8,1, 16,4) frente a 6,7 meses (IC 95%: 4,1, 10,6) en los brazos de ceritinib y quimioterapia, respectivamente, con HR=0,70 (IC 95%: 0,44, 1,12). La mediana de SLP en pacientes sin metástasis cerebrales fue de 26,3 meses (IC 95%: 15,4, 27,7) frente a 8,3 meses (IC 95%: 6,0, 13,7) en los brazos de ceritinib y quimioterapia, respectivamente, con HR=0,48 (IC 95%: 0,33, 0,69).

CPNM avanzado positivo para ALK tratado previamente – Estudio A2303 de fase 3 aleatorizado (ASCEND-5)

En el Estudio A2303 de fase 3 abierto, aleatorizado, multicéntrico global se demostró la eficacia y seguridad de ceritinib para el tratamiento de pacientes con CPNM avanzado positivo para ALK, que han recibido tratamiento previo con crizotinib.

Se incluyeron en el análisis un total de 231 pacientes con CPNM avanzado positivo para ALK que habían recibido tratamiento previo con crizotinib y quimioterapia (uno o dos regímenes incluyendo un doblete basado en platino). Se aleatorizaron ciento quince (115) pacientes a ceritinib y ciento dieciséis (116) se aleatorizaron a quimioterapia (o bien pemetrexed o docetaxel). Setenta y tres pacientes (73) recibieron docetaxel y 40 recibieron pemetrexed. En el brazo de ceritinib, se trataron 115 pacientes con 750 mg una vez al día en ayunas. La mediana de edad fue de 54,0 años (intervalo: 28 a 84 años); el 77,1% de pacientes tenían menos de 65 años. Un total del 55,8% de pacientes eran mujeres. El 64,5% de la población del estudio era caucásica, 29,4%, asiáticos, 0,4% negros y 2,6% de otras razas. La mayoría de pacientes presentaron adenocarcinoma (97,0%) y o bien no habían fumado nunca o eran ex fumadores (96,1%). El estado funcional ECOG fue 0/1/2 en un 46,3%/47,6%/6,1% de pacientes respectivamente, y el 58,0% tenían metástasis cerebrales al inicio. Todos los pacientes recibieron tratamiento previo con crizotinib. Todos los pacientes excepto uno recibieron quimioterapia previa para la enfermedad avanzada (incluyendo un doblete de platino); el 11,3% de los pacientes en el brazo de ceritinib y el 12,1% de los pacientes en el brazo de quimioterapia fueron tratados con dos regímenes de quimioterapia previos para la enfermedad avanzada.

Se permitió a los pacientes continuar con el tratamiento asignado en el ensayo más allá de la progresión inicial en caso de beneficio clínico continuado, según el criterio del investigador. Los pacientes aleatorizados al brazo de quimioterapia pudieron cruzar de grupo posteriormente para recibir ceritinib al progresar la enfermedad según la definición de RECIST, confirmada por el BIRC.

La mediana de duración del seguimiento fue de 16,5 meses (desde la aleatorización hasta el corte de datos).

El ensayo alcanzó su objetivo primario demostrando una mejoría en la SLP estadísticamente significativa, evaluada por el BIRC, con una reducción de riesgo estimada del 51% en el brazo de ceritinib comparado con el brazo de quimioterapia (ver Tabla 4 y Figura 3). El beneficio en la SLP de ceritinib fue consistente entre varios subgrupos incluyendo edad, género, raza, clase de fumador, estado funcional ECOG, y presencia de metástasis cerebrales o respuesta previa a crizotinib. El beneficio en SLP se vio también apoyado por la valoración del investigador local, y el análisis de la tasa de respuesta global (TRG) y la tasa de control de la enfermedad (TCE).

Los datos de SG no eran maduros, con 48 eventos (41,7%) en el brazo de ceritinib y 50 eventos (43,1%) en el brazo de quimioterapia, correspondientes a aproximadamente el 50% de los eventos necesarios para el análisis de la SG final. Además, 81 pacientes (69,8%) en el brazo de quimioterapia recibieron posteriormente ceritinib como primer tratamiento antineoplásico después de la interrupción del tratamiento del estudio.

En la Tabla 4 se presenta un resumen de los datos de eficacia del Estudio A2303, y en las Figuras 3 y 4 se muestran las curvas de Kaplan-Meier para la SLP y la SG, respectivamente.

Tabla 4 ASCEND-5 (Estudio A2303) – Resultados de eficacia en pacientes con CPNM metastásico/avanzado positivo para ALK previamente tratado

	Ceritinib (N=115)	Quimioterapia (N=116)
Duración del seguimiento		16,5
Mediana (meses) (min – max)		(2,8 – 30,9)
Supervivencia libre de progresión (basado en el BIRC)		
Número de acontecimientos, n (%)	83 (72,2%)	89 (76,7%)
Mediana, meses (IC 95%)	5,4 (4,1, 6,9)	1,6 (1,4, 2,8)
HR (IC 95%) ^a	0,49 (0,36, 0,67)	
valor de p ^b	<0,001	
Supervivencia global ^c		
Número de acontecimientos, n (%)	48 (41,7%)	50 (43,1%)
Mediana, meses (IC 95%)	18,1 (13,4, 23,9)	20,1 (11,9, 25,1)
HR (IC 95%) ^a	1,00 (0,67,1,49)	
Valor de p ^b	0,496	
Respuestas tumorales (basadas en el BIRC)		
Tasa de respuesta objetiva (IC 95%)	39,1% (30,2, 48,7)	6,9% (3,0, 13,1)
Duración de respuesta		
Número de respondedores	45	8
Mediana, meses ^d (IC 95%)	6,9 (5,4, 8,9)	8,3 (3,5, NE)
Estimación de probabilidad de no aparición de acontecimiento a 9 meses ^d (IC 95%)	31,5% (16,7%, 47,3%)	45,7% (6,9%, 79,5%)

HR=hazard ratio; IC=intervalo de confianza; BIRC=Comité de Revisión Independiente Ciego, (de las siglas en inglés “Blinded Independent Review Committee”); NE=no estimable

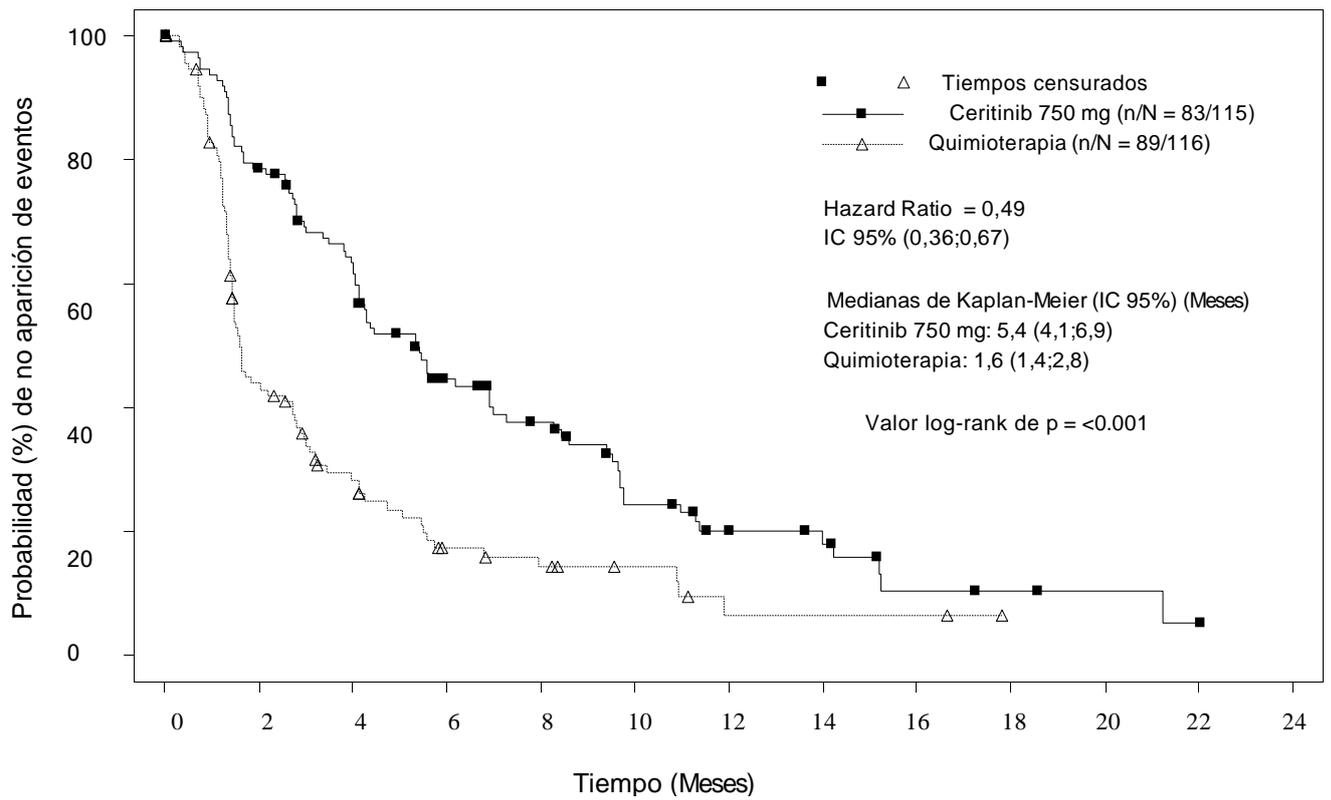
^a Basado en el análisis de hazards proporcional Cox estratificado.

^b Basado en el ensayo log-rank estratificado.

^c El análisis de SG no se ajustó por el posible efecto de confusión por el cruce de grupos.

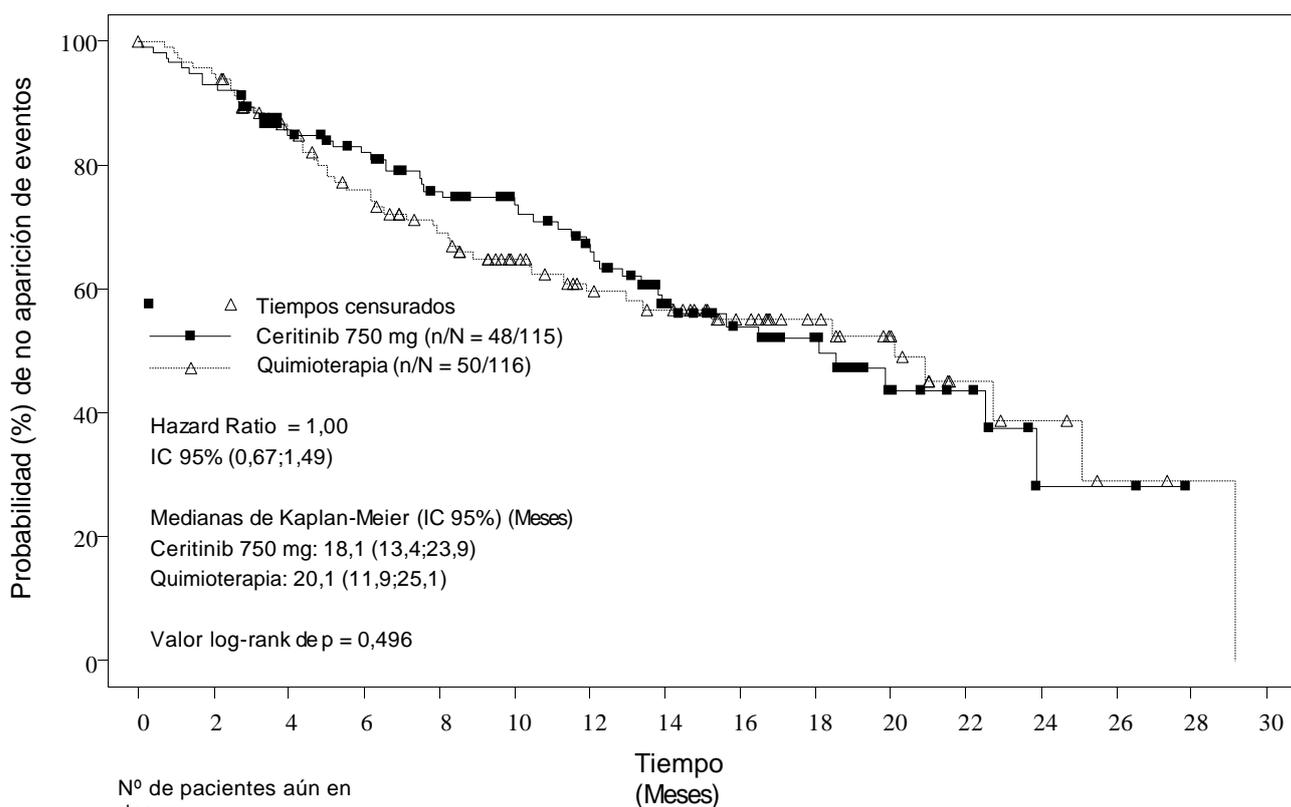
^d Estimación utilizando el método de Kaplan-Meier.

Figura 3 ASCEND-5 (Estudio A2303) - Gráfico Kaplan-Meier de supervivencia libre de progresión evaluado por el BIRC



Tiempo (Meses)	Nº de pacientes aún en riesgo												
	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24
Ceritinib 750 mg	115	87	68	40	31	18	12	9	4	3	2	1	0
Quimioterapia	116	45	26	12	9	6	2	2	2	0	0	0	0

Figura 4 ASCEND-5 (Estudio A2303) - Gráfico de Kaplan-Meier de supervivencia global por brazo de tratamiento



	Nº de pacientes aún en riesgo															
Tiempo (Meses)	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30
Ceritinib 750 mg	115	107	92	83	71	61	52	37	28	23	13	8	2	2	0	0
Quimioterapia	116	109	91	78	66	53	43	39	29	22	17	7	5	2	1	0

Se recogieron los resultados de los cuestionarios notificados por los pacientes utilizando EORTC QLQ C30/LC13, LCSS y EQ-5D-5L. El 75% o más de los pacientes en los brazos de ceritinib y de quimioterapia completaron los cuestionarios LCSS en la mayoría de los puntos de tiempo durante el curso del estudio. Se notificaron mejorías significativas para la mayoría de los síntomas específicos del cáncer de pulmón para ceritinib comparado con quimioterapia (puntuación de síntomas LCSS cuatro de seis y QLQ-LC13, 10 de 12). Ceritinib prolongó de forma significativa el tiempo hasta el deterioro para los síntomas de interés específicos de cáncer de pulmón, tos, dolor y disnea (variable combinada LCSS: HR=0,40; IC 95%: 0,25, 0,65, mediana de Tiempo hasta el Deterioro [THD] 18,0 meses [IC 95%: 13,4, NE] en el brazo de ceritinib frente a 4,4 meses [IC 95%: 1,6, 8,6] en el brazo de quimioterapia; LC13: HR=0,34; IC 95%: 0,22, 0,52, mediana de THD 11,1 meses [IC 95%: 7,1, 14,2] en el brazo de ceritinib frente a 2,1 meses [IC 95%: 1,0, 5,6] en el brazo de quimioterapia). El cuestionario EQ-5D mostró una mejoría significativa en el estado de salud global para ceritinib en comparación con la quimioterapia.

En el Estudio A2303, se evaluaron 133 pacientes con metástasis cerebrales al inicio (66 pacientes en el brazo de ceritinib y 67 pacientes en el brazo de quimioterapia) para la respuesta intracraneal por un BIRC neuro-radiológico mediante RECIST 1.1 modificado (es decir hasta 5 lesiones en el cerebro). La TRGI en pacientes con enfermedad medible en el cerebro al inicio y en al menos una valoración post-inicial fue superior en el brazo de ceritinib (35,3%, IC 95%: 14,2, 61,7) comparado con el brazo de quimioterapia (5,0%, IC 95%: 0,1, 24,9). La mediana de SLP según el BIRC utilizando RECIST 1.1 fue más larga en el brazo de ceritinib comparado con el brazo de quimioterapia en los dos subgrupos de pacientes con metástasis cerebrales y sin metástasis cerebrales. La mediana de SLP en pacientes con metástasis cerebrales fue de 4,4 meses (IC 95%: 3,4, 6,2) frente a 1,5 meses (IC 95%: 1,3, 1,8) en los brazos de ceritinib y de quimioterapia, respectivamente con HR=0,54 (IC 95%: 0,36, 0,80). La mediana de SLP en pacientes sin metástasis cerebrales fue de 8,3 meses (IC 95%: 4,1, 14,0) frente a 2,8 meses (IC 95%: 1,4, 4,1) en los brazos de ceritinib y quimioterapia, respectivamente con HR=0,41 (IC 95%: 0,24, 0,69).

Estudio A2112 de optimización de la dosis (ASCEND-8)

Se evaluó la eficacia de ceritinib a 450 mg, con comida, en un ensayo multicéntrico, abierto, de optimización de dosis, el estudio A2112 (ASCEND-8). Un total de 147 pacientes con CPNM localmente avanzado o metastásico, positivo para ALK, no tratados previamente, se aleatorizaron para recibir 450 mg de ceritinib una vez al día con comida (N=73) o bien 750 mg de ceritinib una vez al día en condiciones de ayunas (N=74). Una variable secundaria clave de eficacia fue la TRG según RECIST 1.1, evaluada por BIRC.

Las características de la población de los pacientes con CPNM localmente avanzado o metastásico, positivo para ALK, no tratados previamente entre los dos brazos, 450 mg con comida (N=73) y 750 mg en ayunas (N=74) fueron: edad media 54,3 y 51,3 años, edad menor de 65 años (78,1% y 83,8%), mujeres (56,2% y 47,3%), caucásicos (49,3% y 54,1%), asiáticos (39,7% y 35,1%), nunca fumadores o ex fumadores (90,4% y 95,9%), estado funcional 0 ó 1 de la OMS (91,7% y 91,9%), histología de adenocarcinoma (98,6% y 93,2%), y metástasis cerebrales (32,9% y 28,4%), respectivamente.

Los resultados de eficacia del estudio ASCEND-8 se resumen en la Tabla 5 a continuación.

Tabla 5 ASCEND-8 (Estudio A2112) – Resultados de eficacia en pacientes con CPNM localmente avanzado o metastásico, positivos para ALK, por BIRC

Parámetro de Eficacia	Ceritinib 450 mg con comida (N=73)	Ceritinib 750 mg en ayunas (N=74)
Tasa de Respuesta Global (TRG: RC+RP), n (%) (IC 95%) ^a	57 (78,1) (66,9, 86,9)	56 (75,7) (64,3, 84,9)

IC: Intervalo de confianza

Respuesta completa (RC), Respuesta parcial (RP) confirmada por valoración repetida realizada no menos de 4 semanas después que el criterio de respuesta se cumpliera

Tasa de respuesta global determinada en base a la valoración del BIRC según RECIST 1.1

^aBinomio exacto 95% de intervalo de confianza

Estudios X2101 y A2201 de brazo único

Se investigó el uso de ceritinib en el tratamiento de pacientes con CPNM positivo para ALK, que habían sido tratados previamente con un inhibidor ALK, en dos ensayos de brazo único de fase 1/2, abiertos, multicéntricos, globales (ensayo X2101 y ensayo A2201).

En el ensayo X2101 un total de 246 pacientes con CPNM positivos para ALK fueron tratados con una dosis de ceritinib de 750 mg una vez al día en ayunas: 163 que habían recibido tratamiento previo con un inhibidor de ALK y 83 que no habían recibido tratamiento previo con un inhibidor de ALK. De los 163 pacientes con CPNM positivo para ALK que habían sido previamente tratados con un inhibidor de ALK, la mediana de edad fue de 52 años (rango: 24-80 años); el 86,5% tenía menos de 65 años y el 54% eran mujeres. La mayoría de los pacientes era de raza caucásica (66,3%) o asiáticos (28,8%). El 93,3% tenían adenocarcinoma y el 96,9% no había fumado nunca o eran ex-fumadores. Todos los pacientes habían recibido como mínimo un régimen antes de entrar en el ensayo y el 84,0% con dos o más regímenes.

El ensayo A2201 incluyó a 140 pacientes que habían sido previamente tratados con 1-3 líneas de quimioterapia citotóxica seguido por tratamiento con crizotinib, y que habían progresado con crizotinib. La mediana de edad fue de 51 años (rango: 29-80 años): el 87,1% de los pacientes tenía menos de 65 años y el 50,0% eran mujeres. La mayoría de los pacientes era de raza caucásica (60,0%) o asiáticos (37,9%). El 92,1% de los pacientes presentó adenocarcinoma.

Los principales datos de eficacia para ambos ensayos se resumen en la Tabla 6. Se presentan los datos de supervivencia global (SG) finales para el Ensayo A2201. En el momento del análisis los datos de SG para el Ensayo X2101 no eran definitivos.

Tabla 6 CPNM avanzado positivo para ALK - Resumen de la eficacia de los ensayos X2101 y A2201

	Ensayo X2101 ceritinib 750 mg N=163	Ensayo A2201 ceritinib 750 mg N=140
Duración del seguimiento	10,2	14,1
Mediana (meses) (mín – máx)	(0,1 – 24,1)	(0,1 – 35,5)
Tasa de respuesta global		
Investigador (IC 95%)	56,4% (48,5, 64,2)	40,7% (32,5, 49,3)
BIRC (IC 95%)	46,0% (38,2, 54,0)	35,7% (27,8, 44,2)
Duración de la respuesta*		
Investigador (meses, IC 95%)	8,3 (6,8, 9,7)	10,6 (7,4, 14,7)
BIRC (meses, IC 95%)	8,8 (6,0, 13,1)	12,9 (9,3, 18,4)
Supervivencia libre de progresión		
Investigador (meses, IC 95%)	6,9 (5,6, 8,7)	5,8 (5,4, 7,6)
BIRC (meses, IC 95%)	7,0 (5,7, 8,7)	7,4 (5,6, 10,9)
Supervivencia global (meses, IC 95%)	16,7 (14,8, NE)	15,6 (13,6, 24,2)

NE = no estimable
Ensayo X2101: Respuestas evaluadas mediante RECIST 1.0
Ensayo A2201: Respuestas evaluadas mediante RECIST 1.1
*Incluye solo pacientes con CR, PR confirmadas

En los ensayos X2101 y A2201, se observaron metástasis cerebrales en un 60,1% y 71,4% de los pacientes, respectivamente. El análisis de la tasa de respuesta global, la duración de la respuesta y la supervivencia libre de progresión (hecho por el BIRC) en pacientes con metástasis cerebrales estuvo en consonancia con los datos obtenidos para la población total de estos estudios.

Histología no-adenocarcinoma

Se dispone de información limitada en pacientes con CPNM ALK-positivo con histología no-adenocarcinoma.

Pacientes de edad avanzada

Se dispone de datos de eficacia limitados en pacientes de edad avanzada. No se dispone de datos en pacientes mayores de 85 años.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con ceritinib en todos los grupos de la población pediátrica de carcinoma de pulmón (microcítico y no microcítico) (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

La concentración plasmática máxima (C_{max}) de ceritinib se alcanzó aproximadamente a las 4 a 6 horas después de una administración oral única en pacientes. La absorción oral se estimó que era $\geq 25\%$ en base al porcentaje de metabolitos en las heces. No se ha determinado la biodisponibilidad absoluta de ceritinib.

La exposición sistémica a ceritinib aumentó cuando se administró con comida. Los valores de AUC_{inf} de ceritinib fueron aproximadamente 58% y 73% superiores (C_{max} aproximadamente 43% y 41% superiores) en individuos sanos cuando se administró una dosis única de ceritinib de 500 mg con una comida poco grasa (que contenía aproximadamente 330 kcalorías y 9 gramos de grasa) y con una comida muy grasa (que contenía aproximadamente 1000 kcalorías y 58 gramos de grasa), respectivamente, en comparación con el estado en ayunas.

En el estudio A2112 de optimización de dosis (ASCEND-8) en pacientes donde se comparó el tratamiento con ceritinib 450 mg o 600 mg diarios, con comida (aproximadamente 100 a 500 kcalorías y 1,5 a 15 gramos de grasa) con el tratamiento con 750 mg diarios en condiciones de ayunas (las condiciones de administración autorizadas inicialmente respecto a dosis y administración con comida), no se observaron diferencias clínicamente relevantes en la exposición a ceritinib en el estado estacionario para el brazo de 450 mg, con comida (N=36) comparado con el brazo de 750 mg en ayunas (N=31), con sólo pequeños aumentos en el AUC en el estado estacionario (IC 90%) de un 4% (-13%, 24%) y la C_{max} (IC 90%) en un 3% (-14%, 22%). Por el contrario, el AUC en el estado estacionario (IC 90%) y la C_{max} (IC 90%) para el brazo de 600 mg con comida (N=30) aumentaron en un 24% (3%, 49%) y un 25% (4%, 49%), respectivamente, comparado al brazo de 750 mg en ayunas. La dosis máxima recomendada de ceritinib es de 450 mg administrados por vía oral una vez al día con comida (ver sección 4.2).

Después de una administración oral única de ceritinib en pacientes, la exposición plasmática a ceritinib, representada por C_{max} y AUC_{last} , aumentaron de forma proporcional a la dosis en el rango de dosis de 50 a 750 mg en condiciones de ayunas. En contraste con los datos de dosis única, la concentración pre-dosis (C_{min}) después de dosis diarias repetidas pareció aumentar de forma superior a la proporcional a la dosis.

Distribución

La unión de ceritinib a proteínas plasmáticas *in vitro* es aproximadamente un 97% de forma independiente de la concentración, de 50 ng/ml a 10.000 ng/ml. Ceritinib también tiene una distribución ligeramente preferente a los glóbulos rojos, respecto al plasma, con una media de sangre-plasma *in vitro* de 1,35. Los estudios *in vitro* sugieren que ceritinib es un sustrato de la glicoproteína P (P-gp), pero no de la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP) o proteína 2 multiresistencia (MRP2). Se determinó que la permeabilidad pasiva aparente *in vitro* de ceritinib era baja.

En ratas, ceritinib cruza la barrera hematoencefálica intacta con una relación de exposición cerebro-sangre (AUC_{inf}) de aproximadamente 15%. No existen datos de la relación de exposición cerebro-sangre en humanos.

Biotransformación

Los estudios *in vitro* demostraron que CYP3A fue la enzima más importante implicada en el aclaramiento metabólico de ceritinib.

Después de una administración oral única de ceritinib radiactivo a la dosis de 750 mg en ayunas, ceritinib fue el principal componente circulante en el plasma humano. Se encontraron un total de 11 metabolitos en el plasma circulante a niveles bajos con una contribución media a la radioactividad AUC de $\leq 2,3\%$ para cada metabolito. Las principales vías de biotransformación identificadas en individuos sanos incluyeron mono-oxigenación, O-desalquilación, y N-formilación. Las vías de biotransformación secundarias implicando los productos de biotransformación primarios incluyeron glucuronidación y deshidrogenación. También se observó la adición de un grupo tiol a ceritinib O-desalquilado.

Eliminación

Después de dosis orales únicas de ceritinib en condiciones de ayunas, la media geométrica de la vida media terminal plasmática aparente ($T_{1/2}$) de ceritinib osciló entre 31 y 41 horas en pacientes en el rango de dosis de 400 a 750 mg. La administración de dosis diarias de ceritinib supuso alcanzar el estado estacionario en aproximadamente 15 días y se mantuvo estable después, con una media geométrica de la proporción de acumulación de 6,2 después de 3 semanas de dosis diaria. La media geométrica del aclaramiento aparente (CL/F) de ceritinib fue inferior en el estado estacionario (33,2 litros/hora) después de dosis orales diarias de 750 mg que después de una dosis única oral de 750 mg (88,5 litros/hora), sugiriendo que ceritinib demuestra una farmacocinética no lineal en el tiempo.

La vía de excreción primaria de ceritinib y sus metabolitos es por las heces. La recuperación de ceritinib inalterado en las heces supone una media de 68% de la dosis oral. Sólo el 1,3% de la dosis oral administrada se recupera en la orina.

Poblaciones especiales

Insuficiencia hepática

Se evaluó el efecto de la insuficiencia hepática en la farmacocinética de ceritinib a dosis única (750 mg en condiciones de ayunas) en individuos con insuficiencia hepática leve (clase Child-Pugh A; N=8), moderada (clase Child-Pugh B; N=7), o grave (clase Child-Pugh C; N=7) y en 8 individuos sanos con una función hepática normal. La media geométrica AUC_{inf} (no ligado AUC_{inf}) de ceritinib aumentó en un 18% (35%) y 2% (22%) en individuos con insuficiencia hepática leve y moderada respectivamente, comparado con individuos con función hepática normal.

La media geométrica AUC_{inf} (no ligado AUC_{inf}) de ceritinib aumentó en un 66% (108%) en individuos con insuficiencia hepática grave comparado con individuos con función hepática normal (ver sección 4.2). No se ha llevado a cabo un ensayo farmacocinético específico en pacientes con insuficiencia hepática en el estado estacionario.

Insuficiencia renal

No se ha llevado a cabo un ensayo farmacocinético específico en pacientes con insuficiencia renal. De acuerdo a los datos disponibles, la eliminación de ceritinib por vía renal es insignificante (1,3% de la dosis oral administrada).

De acuerdo al análisis farmacocinético de una población de 345 pacientes con insuficiencia renal leve (CLCr 60 a <90 ml/min), 82 pacientes con insuficiencia renal moderada (CLCr 30 a <60 ml/min) y 546 pacientes con función renal normal (≥ 90 ml/min), la exposición a ceritinib fue similar en pacientes con insuficiencia renal leve y moderada y con función renal normal, sugiriendo que no es necesario un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada. No se incluyeron pacientes con insuficiencia renal grave (CLCr <30 ml/min) en los ensayos clínicos de ceritinib (ver sección 4.2).

Efectos de la edad, el género y la raza

Los análisis farmacocinéticos de la población mostraron que la edad, el género y la raza no tenían influencia clínicamente relevante en la exposición a ceritinib.

Electrofisiología cardiaca

Se evaluó el potencial de prolongación del intervalo QT de ceritinib en siete ensayos clínicos con ceritinib. Se recogieron ECGs en serie tras una dosis única y en el estado estacionario para evaluar el efecto de ceritinib sobre el intervalo QT en 925 pacientes tratados con ceritinib a 750 mg una vez al día en ayunas. Un análisis categorizado de valores atípicos de los datos de ECG demostró nuevos QTc >500 mseg en 12 pacientes (1,3%). Había 58 pacientes (6,3%) con un aumento del QTc respecto al valor basal de >60 mseg. Un análisis de la tendencia central de los datos de QTc a la concentración media en el estado estacionario del Ensayo A2301 demostró el límite más alto del IC 90% bilateral para el incremento de QTc respecto al valor inicial fue de 15,3 mseg a la dosis de 750 mg de ceritinib, en ayunas. Un análisis farmacocinético sugirió que ceritinib causa prolongaciones de QTc dependientes de la concentración (ver sección 4.4).

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los estudios farmacológicos de seguridad indican que es poco probable que ceritinib interfiera con las funciones vitales del sistema respiratorio y el sistema nervioso central. Los datos *in vitro* muestran que la CI50 para el efecto inhibitor de ceritinib sobre el canal de potasio hERG fue de 0,4 micromolar. Un estudio telemétrico *in vivo* en monos mostró una prolongación modesta del intervalo QT en 1 de 4 animales después de recibir la dosis más alta de ceritinib. Estudios de ECG en monos después de 4- o 13-semanas de administración de ceritinib no han mostrado una prolongación del intervalo QT o ECGs anormales.

El ensayo de micronúcleo en células TK6 fue positivo. No se observaron signos de mutagenicidad o clastogenicidad en otros estudios de genotoxicidad *in vitro* e *in vivo* con ceritinib. Por lo tanto, no se espera un riesgo genotóxico en humanos.

No se han realizado estudios de carcinogenicidad con ceritinib.

Estudios de toxicidad para la reproducción (es decir estudios de desarrollo embrio-fetal) en ratas y conejas gestantes no indicaron fetotoxicidad ni teratogenicidad después de administrar ceritinib durante la organogénesis; sin embargo, la exposición plasmática materna fue inferior que la observada a la dosis recomendada en humanos. No se han llevado a cabo estudios preclínicos formales sobre los efectos potenciales de ceritinib sobre la fertilidad.

La toxicidad más importante relacionada con la administración de ceritinib en ratas y monos fue la inflamación de los conductos biliares extrahepáticos junto con un aumento del recuento de neutrófilos en sangre periférica. La inflamación mixta celular/neutrofílica de los conductos extrahepáticos se extendió al páncreas y/o duodeno a dosis superiores. Se observó toxicidad gastrointestinal en ambas especies, caracterizada por pérdida de peso corporal, disminución en el consumo de alimentos, émesis (monos), diarrea y, a dosis altas, por lesiones histopatológicas incluyendo erosión, inflamación de mucosas y macrófagos espumosos en las criptas duodenales y la submucosa. El hígado también resultó afectado en ambas especies con exposiciones parecidas a la exposición clínica observada con la dosis recomendada en humanos, e incluyó aumentos mínimos en las transaminasas hepáticas en unos pocos animales y vacuolación del epitelio del conducto biliar intrahepático. Se observaron macrófagos espumosos alveolares (fosfolipidosis confirmada) en los pulmones de ratas, pero no en monos, y los nódulos linfáticos de ratas y monos tenían agregados de macrófagos. Los efectos sobre los órganos diana mostraron recuperación parcial a completa.

Se observaron efectos sobre el tiroides tanto en ratas (ligeros aumentos en la hormona estimulante del tiroides y en las concentraciones de triiodotironina/tiroxina T3/T4 sin correlación microscópica) y monos (reducción del coloide en machos en un estudio de 4 semanas, y un mono a dosis alta con hiperplasia difusa de células foliculares y aumento de hormona estimulante de tiroides en un estudio de 13 semanas). Puesto que estos efectos preclínicos fueron leves, variables e inconsistentes, no está clara en animales la relación entre ceritinib y los cambios en la glándula tiroides.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Contenido de la cápsula

Celulosa, microcristalina
Hidroxipropilcelulosa, de baja sustitución
Glicolato de almidón sódico (tipo A)
Estearato de magnesio
Sílice coloidal anhidra

Tapas de la cápsula

Gelatina
Indigotina (E132)
Dióxido de titanio (E171)

Tinta de impresión

Shellac (blanqueado, sin cera) glaze 45%
Óxido de hierro negro (E172)
Propilenglicol
Hidróxido de amonio 28%

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

3 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blísters de Aluminio - PVC/PCTFE (polivinilcloruro/policlorotrifluoroetileno) que contienen 10 cápsulas duras.

Envases que contienen 40, 90 o 150 (3 envases de 50) cápsulas duras.

Blísters de Aluminio – PVC/PE/PVDC (polivinilcloruro/polietileno/cloruro de polivinilideno) que contienen 10 cápsulas duras.

Envases que contienen 90 o 150 (3 envases de 50) cápsulas duras.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMEROS DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 06/Mayo/2015
Fecha de la última renovación: 16/febrero/2022

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Zykadia 150 mg comprimidos recubiertos con película

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 150 mg de ceritinib.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película (comprimido).

Comprimido recubierto con película de color azul pálido, redondo, biconvexo con bordes biselados, sin ranura, con la marca “NVR” en una cara y “ZY1” en la otra cara. Diámetro aproximado: 9,1 mm.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Zykadia está indicado, en monoterapia, para el tratamiento en primera línea de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) avanzado, positivo para la quinasa del linfoma anaplásico (ALK).

Zykadia está indicado, en monoterapia, para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) avanzado, positivo para la quinasa del linfoma anaplásico (ALK), previamente tratado con crizotinib.

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento con ceritinib lo debe instaurar y supervisar un médico con experiencia en el uso de medicamentos antineoplásicos.

Determinación de ALK

Para la selección de los pacientes con CPNM positivos para ALK es necesario un método exacto y validado de determinación de ALK (ver sección 5.1).

Antes de iniciar el tratamiento con ceritinib se debe establecer el estado de CPNM positivo para ALK. La evaluación de CPNM ALK positivo se debe realizar en laboratorios con competencia demostrada en la tecnología específica que se está utilizando.

Posología

La dosis recomendada de ceritinib es de 450 mg administrados por vía oral con comida, una vez al día, a la misma hora cada día.

La dosis máxima recomendada con comida es de 450 mg administrados por vía oral una vez al día. El tratamiento debe continuar mientras se observe beneficio clínico.

Si olvida tomar una dosis, el paciente debe tomar esa dosis, a menos que la siguiente dosis esté prevista en las próximas 12 horas.

Si aparecen vómitos durante el tratamiento, el paciente no debe tomar una dosis adicional, sino que debe continuar con la siguiente dosis de la pauta de tratamiento.

Se debe interrumpir el tratamiento con ceritinib en pacientes que no pueden tolerar dosis de 150 mg diarios administrados con comida.

Ajuste de dosis debido a reacciones adversas

Se puede necesitar una interrupción y/o una reducción temporal de la dosis de ceritinib de acuerdo a la seguridad y tolerabilidad individual. Si se requiere una reducción de la dosis debido a una reacción adversa al medicamento (RAM) no descrita en la Tabla 1, ésta se debe realizar en decrementos de 150 mg diarios. Se debe tener en cuenta una identificación temprana y un manejo rápido de las RAMs con medidas de soporte estándar.

En pacientes tratados con 450 mg de ceritinib, administrado con comida, el 24,1% de los pacientes presentó un acontecimiento adverso que requirió como mínimo una reducción de dosis y el 55,6% de los pacientes presentaron un acontecimiento adverso que requirió al menos una interrupción de la dosis. La mediana de tiempo hasta la primera reducción de la dosis por cualquier causa fue de 9,7 semanas.

La Tabla 1 resume las recomendaciones para la interrupción, reducción o suspensión de ceritinib en el manejo de las RAMs seleccionadas.

Tabla 2 Ajuste de la dosis de ceritinib y recomendaciones de manejo de las RAMs

Criterio	Dosis de ceritinib
Náusea grave o intolerable, vómitos o diarrea a pesar de un tratamiento antiemético o antidiarreico óptimo	Suspender la administración de ceritinib hasta la mejoría, después reiniciar el tratamiento con ceritinib con la dosis reducida en 150 mg.
Aumento de alanina aminotransferasa (ALT) o de aspartato aminotransferasa (AST) >5 veces el límite superior de la normalidad (LSN) con bilirrubina total concurrente ≤ 2 veces LSN	Suspender la administración de ceritinib hasta la recuperación del nivel basal de los niveles de ALT/AST o hasta ≤ 3 veces LSN, después reiniciar el tratamiento con una reducción de la dosis en 150 mg.
Aumento de ALT o AST >3 veces LSN con un aumento de bilirrubina total concurrente >2 veces LSN (en ausencia de colestasis o hemólisis)	Interrumpir permanentemente el tratamiento con ceritinib.
Enfermedad pulmonar intersticial (EPI)/neumonitis de cualquier grado relacionada con el tratamiento	Interrumpir permanentemente el tratamiento con ceritinib.
QT corregido por la frecuencia cardíaca (QTc) >500 mseg en al menos 2 electrocardiogramas separados (ECGs)	Suspender la administración de ceritinib hasta la recuperación del nivel basal o hasta un QTc ≤ 480 mseg, comprobar y, en caso necesario, corregir los electrolitos, a continuación reiniciar el tratamiento con la dosis reducida en 150 mg.
QTc >500 mseg o cambio respecto al nivel basal de >60 mseg y torsade de pointes o taquicardia ventricular polimórfica o signos/síntomas de arritmia grave	Interrumpir permanentemente el tratamiento con ceritinib.

<p>Bradicardia^a (sintomática, puede ser grave y clínicamente significativa, intervención médica indicada)</p>	<p>Suspender la administración de ceritinib hasta bradicardia asintomática (grado ≤ 1) o hasta una frecuencia cardiaca de 60 pulsaciones por minuto (ppm) o superior. Evaluar los medicamentos concomitantes que se sabe que causan bradicardia, así como medicamentos antihipertensivos. Si se identifica un medicamento concomitante que contribuye al efecto y se interrumpe o se ajusta su dosis, se debe reiniciar el tratamiento con ceritinib a la dosis previa hasta bradicardia asintomática o hasta una frecuencia cardiaca de 60 ppm o superior. Si no se identifica un medicamento concomitante que contribuye al efecto, o si los medicamentos concomitantes que contribuyen no se interrumpen o no se modifica la dosis, se debe reiniciar el tratamiento con ceritinib con una dosis reducida en 150 mg hasta bradicardia asintomática o hasta una frecuencia cardiaca de 60 ppm o superior.</p>
<p>Bradicardia^a (consecuencias de riesgo vital, indicada una intervención urgente)</p>	<p>Interrumpir permanentemente el tratamiento con ceritinib si no se identifica una medicación concomitante que contribuye al efecto. Si se identifica la medicación concomitante que contribuye al efecto, y se interrumpe o se ajusta su dosis, se debe reiniciar el tratamiento con ceritinib con una dosis reducida en 150 mg hasta la recuperación a bradicardia asintomática o hasta una frecuencia cardiaca de 60 ppm o superior, con una monitorización frecuente^b.</p>
<p>Hiperglucemia persistente superior a 250 mg/dl a pesar de un óptimo tratamiento antihiper glucémico</p>	<p>Suspender el tratamiento con ceritinib hasta controlar adecuadamente la hiper glucemia, entonces reiniciar el tratamiento con ceritinib con una dosis reducida en 150 mg. Si no se puede conseguir un control adecuado de la glucosa con un manejo clínico óptimo, interrumpir permanentemente ceritinib.</p>
<p>Aumento de lipasa o amilasa de grado ≥ 3</p>	<p>Suspender el tratamiento con ceritinib hasta que la lipasa o amilasa retorne a grado ≤ 1, entonces reiniciar con una dosis reducida en 150 mg.</p>
<p>^a Frecuencia cardiaca inferior a 60 pulsaciones por minuto (ppm) ^b Interrumpir permanentemente en caso de recurrencia</p>	

Inhibidores potentes de CYP3A

Se debe evitar el uso concomitante de inhibidores potentes de CYP3A (ver sección 4.5). Si es inevitable el uso concomitante de un inhibidor potente de CYP3A, se debe reducir la dosis de ceritinib un tercio aproximadamente (dosis no comprobada clínicamente), redondeándola al múltiplo de la dosis de 150 mg más cercano. Se debe controlar cuidadosamente la seguridad del paciente.

Si se precisa un tratamiento concomitante a largo plazo con un inhibidor potente de CYP3A y el paciente tolera bien una dosis reducida, ésta puede incrementarse de nuevo vigilando estrechamente la seguridad, con el fin de evitar que el paciente resulte insuficientemente tratado.

Después de la interrupción del tratamiento con un inhibidor potente de CYP3A, reanudar a la dosis que se tomaba antes de iniciar el inhibidor potente de CYP3A.

Sustratos de CYP3A

Cuando se administra ceritinib junto con otros medicamentos, se debe consultar la Ficha Técnica del otro medicamento para comprobar las recomendaciones sobre la administración concomitante con inhibidores de CYP3A4.

Se debe evitar la administración concomitante de ceritinib con sustancias que se metabolizan principalmente mediante CYP3A o sustratos conocidos de CYP3A que tienen un estrecho margen terapéutico (p.ej. alfuzosina, amiodarona, cisaprida, ciclosporina, dihidroergotamina, ergotamina, fentanilo, pimozida, quetiapina, quinidina, lovastatina, simvastatina, sildenafilo, midazolam, triazolam, tacrolimus, alfentanilo y sirolimus) y se deben utilizar medicamentos alternativos que sean menos sensibles a la inhibición de CYP3A4 si es posible. Si no se puede evitar, se debe considerar una reducción de dosis para los medicamentos administrados de forma conjunta que son sustratos de CYP3A con estrecho margen terapéutico.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

No se ha llevado a cabo un estudio farmacocinético específico en pacientes con insuficiencia renal. Sin embargo, de acuerdo a los datos disponibles, la eliminación de ceritinib por el riñón es insignificante. Por lo tanto, no es necesario un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada. Se debe tener precaución en pacientes con insuficiencia renal grave, puesto que no se dispone de experiencia con ceritinib en esta población (ver sección 5.2).

Insuficiencia hepática

De acuerdo a los datos disponibles, ceritinib se elimina principalmente por el hígado. Se debe tener especial atención en el tratamiento de pacientes con insuficiencia hepática grave y se debe reducir la dosis aproximadamente un tercio, redondeando al múltiplo más cercano de la dosis de 150 mg (ver secciones 4.4 y 5.2). No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada.

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años)

Los datos limitados sobre la seguridad y eficacia de ceritinib en pacientes de 65 años o mayores no sugieren que se requiere un ajuste de dosis en pacientes de edad avanzada (ver sección 5.2). No se dispone de datos en pacientes de más de 85 años de edad.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de ceritinib en niños y adolescentes de hasta 18 años de edad. No se dispone de datos.

Forma de administración

Ceritinib es para uso por vía oral. Los comprimidos se deben administrar por vía oral, con comida, una vez al día, a la misma hora cada día. Es importante que ceritinib se tome con comida para alcanzar el nivel de exposición adecuado. La comida puede ser desde una comida ligera a una comida completa (ver sección 5.2). Los comprimidos se deben tragar enteros con agua y no se deben masticar ni triturar.

Para los pacientes que presentan una situación médica concurrente y que no pueden tomar ceritinib con comida, consultar la sección 4.5.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Hepatotoxicidad

Se observaron casos de hepatotoxicidad en un 1,1% de los pacientes que recibieron ceritinib en los ensayos clínicos. Se observaron aumentos de ALT a grado 3 o 4 en un 25% de los pacientes. La mayoría de los casos fueron manejables con una interrupción de la dosis y/o una reducción de la dosis. En pocos casos fue necesaria una suspensión del tratamiento.

Antes de iniciar el tratamiento se deben controlar los parámetros hepáticos de laboratorio a los pacientes (incluyendo ALT, AST y bilirrubina total), después cada dos semanas durante los tres primeros meses de tratamiento y posteriormente cada mes. En pacientes que presenten aumento de transaminasas, se debe realizar un control más frecuente de las transaminasas hepáticas y la bilirrubina total, según esté indicado clínicamente (ver secciones 4.2 y 4.8). Se debe prestar especial atención al tratamiento de pacientes con insuficiencia hepática grave, y se debe ajustar la dosis (ver sección 4.2). La limitada experiencia en estos pacientes muestra un empeoramiento de la patología de base (encefalopatía hepática) en 2 de cada 10 pacientes expuestos a dosis únicas de 750 mg de ceritinib en condiciones de ayunas (ver secciones 4.2, 4.8 y 5.2). Otros factores aparte del tratamiento en estudio podrían haber impactado en los efectos observados de encefalopatía hepática, sin embargo, no se puede descartar completamente la relación entre el tratamiento en estudio y los acontecimientos observados. No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (ver sección 4.2).

Enfermedad pulmonar intersticial/Neumonitis

En pacientes tratados con ceritinib en los ensayos clínicos se han observado casos de EPI/neumonitis graves, con riesgo vital o mortales. En la mayoría de estos casos graves/con riesgo vital se observó una mejoría o bien se resolvieron con la interrupción del tratamiento.

Se debe controlar a los pacientes para detectar síntomas pulmonares indicativos de EPI/neumonitis. Se deben excluir otras posibles causas de EPI/neumonitis, y se debe interrumpir el tratamiento con ceritinib de forma permanente en pacientes diagnosticados con cualquier grado de EPI/neumonitis relacionada con el tratamiento (ver secciones 4.2 y 4.8).

Prolongación del intervalo QT

Se ha observado prolongación del intervalo QTc en pacientes tratados con ceritinib en los ensayos clínicos (ver secciones 4.8 y 5.2), lo que puede suponer un aumento de riesgo de aparición de taquiarritmias ventriculares (p.ej. torsade de pointes) o muerte súbita.

Se debe evitar el uso de ceritinib en pacientes con síndrome de QT prolongado congénito. Los beneficios y riesgos potenciales de ceritinib deben considerarse antes de iniciar el tratamiento en pacientes que presentan bradicardia (ritmo cardíaco menor que 60 latidos por minuto [lpm]), pacientes con antecedentes o predisposición a presentar prolongación del intervalo QTc, pacientes que estén siendo tratados con antiarrítmicos u otros medicamentos que se sabe prolongan el intervalo QT y pacientes con enfermedad cardíaca relevante y/o trastornos electrolíticos. Se recomienda un control periódico con ECGs y un control periódico de electrolitos (p.ej. potasio) en estos pacientes. En caso de presentar vómito, diarrea, deshidratación o alteración en la función renal se deben corregir los electrolitos según esté indicado clínicamente. Se debe interrumpir permanentemente el tratamiento con ceritinib en pacientes que desarrollen un QTc >500 mseg o un cambio >60 mseg respecto el valor basal y torsade de pointes o taquicardia ventricular polimórfica o signos/síntomas de arritmia grave. Se debe retirar el tratamiento con ceritinib en pacientes que presentan un QTc >500 mseg en al menos dos ECGs separados hasta la recuperación al nivel basal o un QTc ≤480 mseg, y después reiniciar con una dosis reducida en 150 mg (ver secciones 4.2, 4.8 y 5.2).

Bradicardia

Se han observado casos asintomáticos de bradicardia (ritmo cardiaco por debajo de 60 lpm) en 21 de un total de 925 pacientes (2,3%) tratados con ceritinib en los ensayos clínicos.

Se debe evitar el uso de ceritinib en combinación con otros medicamentos que se sabe que causan bradicardia (p.ej. betabloqueantes, inhibidores de los canales de calcio no dihidropiridina, clonidina y digoxina) en la medida de lo posible. Se debe controlar regularmente la frecuencia cardiaca y la tensión arterial. En casos de bradicardia sintomática que no supone riesgo vital, se debe suspender el tratamiento con ceritinib hasta la recuperación a bradicardia asintomática o a una frecuencia cardiaca de 60 ppm o superior, se debe evaluar el uso concomitante de medicamentos y ajustar la dosis de ceritinib si es necesario. En caso de bradicardia con riesgo vital se debe interrumpir el tratamiento con ceritinib de forma permanente si no se identifica ningún medicamento concomitante que contribuya al efecto; sin embargo, si se asocia con un medicamento concomitante que se conoce que causa bradicardia o hipotensión, se debe retirar el tratamiento con ceritinib hasta la recuperación a bradicardia asintomática o a una frecuencia cardiaca de 60 ppm o superior. Si se puede ajustar ó interrumpir la medicación concomitante, se debe reiniciar el tratamiento con ceritinib con una dosis reducida en 150 mg hasta la recuperación a bradicardia asintomática o hasta una frecuencia cardiaca de 60 ppm o superior, con un control frecuente (ver secciones 4.2 y 4.8).

Reacciones adversas gastrointestinales

En un ensayo de optimización de la dosis, en pacientes tratados con ceritinib a la dosis recomendada de 450 mg tomados con comida, se notificaron diarrea, náusea, o vómitos en un 76,9% de los 108 pacientes, y fueron principalmente efectos de grado 1 (52,8%) y de grado 2 (22,2%). Dos pacientes (1,9%) presentaron un efecto de grado 3 cada uno (diarrea y vómitos, respectivamente). Nueve pacientes (8,3%) necesitaron interrupción del tratamiento en estudio debido a diarrea, náusea o vómitos. Un paciente (0,9%) requirió ajuste de dosis debido a vómitos. En el mismo estudio, la incidencia y la gravedad de las reacciones adversas gastrointestinales fueron mayores para pacientes tratados con 750 mg de ceritinib en ayunas (diarrea 80,0%, náusea 60,0%, vómitos 65,5%; 17,3% notificaron un acontecimiento de grado 3) comparado con 450 mg con comida (diarrea 59,3%, náusea 42,6%, vómitos 38,0%; 1,9% notificaron un grado 3).

En los brazos de 450 mg con comida y 750 mg en ayunas de este estudio de optimización de dosis, ningún paciente requirió la interrupción del tratamiento con ceritinib debido a diarrea, náusea o vómitos (ver sección 4.8).

Los pacientes se deben controlar y manejar utilizando la terapia estándar, incluyendo antidiarreicos, antieméticos o reposición de líquidos, según esté indicado clínicamente. Se debe realizar una interrupción de la dosis y una reducción de la dosis en caso necesario (ver secciones 4.2 y 4.8). Si aparecen vómitos durante el curso del tratamiento, el paciente no debe tomar una dosis adicional, sino que debe continuar con la próxima dosis según la pauta habitual.

Hiperglucemia

Se han notificado casos de hiperglucemia (todos los grados) en menos del 10% de los pacientes tratados con ceritinib en los ensayos clínicos; se ha notificado hiperglucemia de grado 3-4 en un 5,4% de pacientes. El riesgo de hiperglucemia fue superior en pacientes con diabetes mellitus y/o uso concomitante de esteroides.

Se debe controlar la glucosa plasmática en ayunas antes del inicio del tratamiento con ceritinib y periódicamente después, según esté indicado clínicamente. Se debe iniciar u optimizar el tratamiento con medicamentos antihiperglucémicos según esté indicado (ver secciones 4.2 y 4.8).

Aumentos de lipasa y/o amilasa

Se han observado aumentos de lipasa y/o amilasa en pacientes tratados con ceritinib en ensayos clínicos. Se debe controlar los aumentos de lipasa y amilasa en los pacientes antes de iniciar el tratamiento con ceritinib y periódicamente después, según esté indicado clínicamente (ver las secciones 4.2 y 4.8). Se han notificado casos de pancreatitis en pacientes tratados con ceritinib (ver sección 4.8).

Contenido de sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por cápsula; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Medicamentos que pueden aumentar las concentraciones de ceritinib en plasma

Inhibidores potentes de CYP3A

En voluntarios sanos, la administración concomitante de una dosis única de 450 mg de ceritinib en ayunas con ketoconazol (200 mg dos veces al día durante 14 días), un inhibidor potente de CYP3A/P-gp, supuso un aumento de 2,9 veces y de 1,2 veces en el AUC_{inf} y C_{max} de ceritinib, respectivamente, comparado a cuando se administra ceritinib solo. Se predijo mediante simulaciones que el AUC de ceritinib en el estado estacionario a dosis reducidas después de la administración concomitante de 200 mg de ketoconazol dos veces al día durante 14 días era similar al AUC en el estado estacionario de ceritinib solo. Se debe evitar el uso concomitante de inhibidores potentes de CYP3A durante el tratamiento con ceritinib. Si no es posible evitar el uso concomitante con inhibidores potentes de CYP3A (incluyendo, aunque no de forma exclusiva a ritonavir, saquinavir, telitromicina, ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol y nefazodona), se debe reducir la dosis de ceritinib un tercio aproximadamente, redondeándola al múltiplo de la dosis de 150 mg más cercano. Después de la interrupción del inhibidor potente de CYP3A, se debe reanudar el tratamiento con ceritinib con la dosis que se tomaba antes de iniciar el inhibidor potente de CYP3A4.

Inhibidores de P-gp

De acuerdo a los datos *in vitro*, ceritinib es un sustrato de la glicoproteína P (P-gp) un transportador de flujo. Si ceritinib se administra con medicamentos que inhiben la P-gp, es probable un aumento de la concentración de ceritinib. Se debe tener precaución con el uso concomitante de inhibidores de P-gp y se debe controlar las RAMs cuidadosamente.

Medicamentos que pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de ceritinib

Inductores potentes de CYP3A y P-gp

En individuos sanos, la administración concomitante de una dosis única de 750 mg de ceritinib en ayunas con rifampicina (600 mg diarios durante 14 días), un inductor potente de CYP3A/P-gp, supuso una disminución del 70% y 44% en el AUC_{inf} and C_{max} de ceritinib respectivamente, comparado a cuando ceritinib se administró solo. La administración de ceritinib con inductores potentes de CYP3A/P-gp disminuye las concentraciones plasmáticas de ceritinib. Se debe evitar el uso concomitante de inductores potentes de CYP3A; esto incluye, aunque no de forma exclusiva a carbamacepina, fenobarbital, fenitoina, rifabutina, rifampicina e hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*). Se debe tener precaución con el uso concomitante de inductores de P-gp.

Medicamentos que pueden afectar el pH gástrico

Ceritinib muestra una solubilidad dependiente del pH y se vuelve poco soluble al aumentar el pH *in vitro*. Los agentes reductores de ácidos (p.ej. inhibidores de la bomba de protones, antagonistas del receptor H₂, antiácidos) pueden alterar la solubilidad de ceritinib y reducir su biodisponibilidad. La administración conjunta de una dosis única de 750 mg de ceritinib en ayunas con un inhibidor de la bomba de protones (esomeprazol) 40 mg diarios durante 6 días en individuos sanos, en ayunas, disminuyó el AUC de ceritinib en un 76% y la C_{max} en un 79%. El estudio de interacción fármaco-fármaco se diseñó para observar el impacto del inhibidor de la bomba de protones en el peor escenario, pero en la práctica clínica el impacto del inhibidor de la bomba de protones sobre la exposición a ceritinib parece ser menos pronunciado. No se ha llevado a cabo un estudio específico para evaluar el efecto de los agentes reductores de ácido gástrico sobre la biodisponibilidad de ceritinib en el estado estacionario. Se recomienda precaución con el uso concomitante de inhibidores de la bomba de protones, ya que se puede reducir la exposición a ceritinib. No existen datos con el uso concomitante de bloqueantes H₂ o antiácidos. Sin embargo, el riesgo de una disminución clínicamente significativa en la biodisponibilidad de ceritinib es, posiblemente, menor con el uso concomitante de bloqueantes H₂ si éstos se administran 10 horas antes o 2 horas después de la dosis de ceritinib, y con antiácidos si estos se administran 2 horas antes o 2 horas después de la dosis de ceritinib.

Medicamentos a los que ceritinib puede alterar la concentración plasmática

Sustratos de CYP3A y CYP2C9

De acuerdo a los datos *in vitro*, ceritinib inhibe de forma competitiva el metabolismo de un sustrato de CYP3A, midazolam, y un sustrato de CYP2C9, diclofenaco. También se observó una inhibición de CYP3A dependiente del tiempo.

Ceritinib se ha clasificado como un inhibidor potente de CYP3A4 *in vivo* y tiene el potencial de interaccionar con medicamentos que se metabolizan por CYP3A, lo que puede suponer un aumento en las concentraciones plasmáticas del otro producto. La administración conjunta de una dosis única de midazolam (un sustrato sensible a CYP3A) después de 3 semanas de administración de ceritinib en pacientes (750 mg diarios en ayunas) aumentó el AUC_{inf} (IC 90%) de midazolam unas 5,4 veces (4,6; 6,3) comparado con midazolam solo. Se debe evitar la administración conjunta de ceritinib con sustratos que se metabolizan principalmente mediante CYP3A o sustratos conocidos de CYP3A que tienen un estrecho margen terapéutico (p.ej. alfuzosina, amiodarona, cisaprida, ciclosporina, dihidroergotamina, ergotamina, fentanilo, pimocida, quetiapina, quinidina, lovastatina, simvastatina, sildenafil, midazolam, triazolam, tacrolimus, alfentanilo y sirolimus) y se deben utilizar medicamentos alternativos que sean menos sensibles a la inhibición de CYP3A4 si es posible. Si no se puede evitar, se debe considerar una reducción de dosis de los medicamentos administrados de forma conjunta que son sustratos de CYP3A con estrecho margen terapéutico.

Ceritinib se ha clasificado como un inhibidor débil de CYP2C9 *in vivo*. La administración conjunta de una dosis única de warfarina (un sustrato de CYP2C9) después de 3 semanas de administración de ceritinib en pacientes (750 mg diarios en ayunas) aumentó el AUC_{inf} (IC 90%) de S-warfarina en un 54% (36%; 75%) comparado con warfarina sola. Se debe evitar la administración conjunta de ceritinib con sustratos que se metabolizan principalmente mediante CYP2C9 o sustratos conocidos de CYP2C9 que tienen un estrecho margen terapéutico (p.ej. fenitoina y warfarina). Si no se puede evitar, se debe considerar una reducción de dosis de los medicamentos que se administran de forma conjunta que son sustratos de CYP2C9 con un estrecho margen terapéutico. Si no se puede evitar la administración concomitante con warfarina se puede considerar un aumento de la frecuencia del control del INR (“International normalized ratio”).

Sustratos de CYP2A6 y CYP2E1

De acuerdo a los datos *in vitro*, ceritinib también inhibe CYP2A6 y CYP2E1 a concentraciones clínicamente relevantes. Por tanto, ceritinib puede tener el potencial de aumentar las concentraciones plasmáticas de medicamentos administrados de forma concomitante que son metabolizados de forma predominante por estas enzimas. Se debe tener precaución con el uso concomitante de sustratos de CYP2A6 y CYP2E1 y controlar cuidadosamente las RAMs.

No puede descartarse por completo el riesgo de inducción de otras enzimas reguladas por PXR además del CYP3A4. La efectividad de la administración concomitante de anticonceptivos orales puede verse reducida.

Medicamentos que son sustratos de transportadores

De acuerdo a los datos *in vitro*, ceritinib no inhibe los transportadores de flujo apical, MRP2, los transportadores de recaptación hepática OATP1B1 o OATP1B3, los transportadores de recaptación aniónica orgánica renal OAT1 y OAT3 o transportadores de recaptación de aniones orgánicos OCT1 o OCT2 a concentraciones clínicamente relevantes. Por lo tanto, es poco probable que aparezcan interacciones clínicas fármaco-fármaco como resultado de la inhibición de sustratos mediada por ceritinib para estos transportadores. Según los datos *in vitro*, se espera que ceritinib inhiba el P-gp y BCRP a nivel intestinal a concentraciones clínicamente significativas. Por consiguiente, ceritinib puede tener la capacidad de aumentar las concentraciones plasmáticas de medicamentos administrados de forma conjunta y transportados por estas proteínas. Se debe tener precaución a la hora de utilizar concomitantemente sustratos del BCRP (p.ej.: rosuvastina, topotecán, sulfasalazina) y sustratos del P-gp (digoxina, dabigatrán, colchicina, pravastatina) y vigilar cuidadosamente las RAMs.

Interacciones farmacodinámicas

En los ensayos clínicos se observó prolongación del intervalo QT con ceritinib. Por tanto, ceritinib se debe usar con precaución en pacientes que tienen o pueden desarrollar una prolongación del intervalo QT, incluyendo aquellos pacientes que toman medicamentos antiarrítmicos clase I (como quinidina, procainamida, disopiramida) o clase III (amiodarona, sotalol, dofetilida, ibutilida) u otros medicamentos que pueden provocar una prolongación del intervalo QT como domperidona, droperidol, cloroquina, halofantrina, claritromicina, haloperidol, metadona, cisaprida y moxifloxacino. La monitorización del intervalo QT está indicada en el caso de que se combinen estos medicamentos (ver secciones 4.2 y 4.4).

Interacciones con alimentos/bebida

Ceritinib se debe tomar con comida. La biodisponibilidad de ceritinib aumenta en presencia de alimentos.

Para pacientes que presentan una situación médica concurrente y no pueden tomar ceritinib con comida, ceritinib se puede tomar con el estómago vacío como pauta de tratamiento continuada alternativa, según la cual la comida se debe tomar al menos dos horas antes y una hora después de la dosis. Los pacientes no deben alternar el tratamiento tomándolo sin comida o con comida. Se debe ajustar la dosis adecuadamente, es decir para pacientes tratados con 450 mg o 300 mg con comida, se debe aumentar la dosis a 750 mg o 450 mg tomados con el estómago vacío, respectivamente (ver sección 5.2) y para pacientes tratados con 150 mg con comida el tratamiento se debe interrumpir de forma definitiva. Para sucesivos ajustes de dosis y recomendaciones de manejo de RAs, se debe seguir la tabla 1 (ver sección 4.2). La dosis máxima permitida en condiciones de ayunas es de 750 mg (ver sección 5.2).

Se debe explicar a los pacientes que deben evitar tomar pomelo y zumo de pomelo puesto que puede inhibir el CYP3A en la pared del intestino y puede aumentar la biodisponibilidad de ceritinib.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil/Anticoncepción

Se debe advertir a las mujeres en edad fértil de la utilización de métodos anticonceptivos efectivos mientras están tomando ceritinib y hasta 3 meses después de la interrupción del tratamiento (ver sección 4.5).

Embarazo

No hay datos o éstos son limitados relativos al uso de ceritinib en mujeres embarazadas.

Los estudios realizados en animales son insuficientes en términos de toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3).

No se debe utilizar ceritinib durante el embarazo a no ser que la situación clínica de la mujer requiera tratamiento con ceritinib.

Lactancia

Se desconoce si ceritinib/metabolitos se excreta en la leche materna. No se puede excluir un riesgo para el neonato/lactante.

Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con ceritinib tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre (ver sección 5.3).

Fertilidad

Se desconoce el potencial de ceritinib para causar infertilidad en hombres y mujeres (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Zykadia sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. Se debe tener precaución al conducir o utilizar máquinas durante el tratamiento ya que los pacientes pueden presentar fatiga o alteraciones visuales.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas al medicamento (RAMs) descritas a continuación reflejan la exposición a 750 mg de ceritinib administrados una vez al día en ayunas, de 925 pacientes con CPNM avanzado positivos para ALK en un grupo de siete ensayos clínicos incluyendo dos estudios de fase 3, aleatorizados, con control activo (estudios A2301 y A2303).

La duración mediana de exposición a 750 mg de ceritinib en ayunas fue de 44,9 semanas (intervalo: 0,1 a 200,1 semanas).

Las RAMs con una incidencia de $\geq 10\%$ en pacientes tratados con 750 mg de ceritinib en ayunas fueron diarrea, náusea, vómito, fatiga, parámetros hepáticos de laboratorio alterados, dolor abdominal, disminución del apetito, disminución de peso, estreñimiento, aumento de la creatinina en la sangre, erupción, anemia y alteración del esófago.

Las RAMs de grado 3-4 con una incidencia de $\geq 5\%$ en pacientes tratados con 750 mg de ceritinib en ayunas fueron alteraciones en los parámetros hepáticos de laboratorio, fatiga, vómitos, hiperglucemia, náusea y diarrea.

En el ensayo A2112 de optimización de la dosis (ASCEND-8) en ambos grupos de pacientes con CPNM avanzado positivo para ALK, tratados previamente o no tratados, el perfil de seguridad global de ceritinib a la dosis recomendada de 450 mg con comida (N=108) fue consistente con ceritinib 750 mg en ayunas (N=110), excepto por una reducción de las reacciones adversas gastrointestinales, mientras que se alcanzó una exposición comparable en el estado estacionario (ver sección 5.1 y subsección “Reacciones adversas gastrointestinales” a continuación).

Tabla de RAMs

La Tabla 2 muestra la categoría de frecuencias de las RAMs notificadas para ceritinib en pacientes tratados con una dosis de 750 mg en ayunas (N=925) en siete ensayos clínicos. La frecuencia de RAMs gastrointestinales seleccionadas (diarrea, náusea y vómitos) se basa en pacientes tratados con una dosis de 450 mg una vez al día con comida (N=108).

Las RAMs se enumeran según la clasificación por órganos y sistemas de MedDRA. Dentro de cada clasificación por órganos y sistemas, las RAMs se categorizan por frecuencia con las reacciones más frecuentes primero. Además, también se aporta para cada RAM la correspondiente categoría de frecuencia utilizando la siguiente convención (CIOMS III): muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$); y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia, las RAMs se presentan en orden decreciente de gravedad.

Tabla 2 RAMs en pacientes tratados con ceritinib

Clasificación por órganos y sistemas	Ceritinib N=925 %	Categoría de frecuencia
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		
Anemia	15,2	Muy frecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		
Disminución del apetito	39,5	Muy frecuente
Hiperglucemia	9,4	Frecuente
Hipofosfatemia	5,3	Frecuente
Trastornos oculares		
Alteración visual ^a	7,0	Frecuente
Trastornos cardíacos		
Pericarditis ^b	5,8	Frecuente
Bradicardia ^c	2,3	Frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Neumonitis ^d	2,1	Frecuente
Trastornos gastrointestinales		
Diarrea ^e	59,3	Muy frecuente
Náusea ^e	42,6	Muy frecuente
Vómito ^e	38,0	Muy frecuente
Dolor abdominal ^f	46,1	Muy frecuente
Estreñimiento	24,0	Muy frecuente
Alteración esofágica ^g	14,1	Muy frecuente
Pancreatitis	0,5	Poco frecuente
Trastornos hepatobiliares		
Parámetros de la función hepática anormales ^h	2,2	Frecuente
Hepatotoxicidad ⁱ	1,1	Frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Erupción ⁱ	19,6	Muy frecuente

Trastornos renales y urinarios		
Insuficiencia renal ^k	1,8	Frecuente
Insuficiencia renal ^l	1,0	Frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		
Fatiga ^m	48,4	Muy frecuentes
Exploraciones complementarias		
Parámetros hepáticos de laboratorio anormales ⁿ	60,5	Muy frecuentes
Disminución de peso	27,6	Muy frecuentes
Aumento de creatinina en sangre	22,1	Muy frecuentes
Prolongación del intervalo QT del electrocardiograma	9,7	Frecuentes
Aumento de lipasas	4,8	Frecuentes
Aumento de amilasa	7,0	Frecuentes
Incluye casos notificados dentro de los siguientes términos agrupados:		
a	Alteración visual (deficiencia visual, visión borrosa, fotopsia, partículas flotantes en el vítreo, agudeza visual reducida, alteración en la acomodación, presbicia)	
b	Pericarditis (derrame pericárdico, pericarditis)	
c	Bradicardia (bradicardia, bradicardia sinusal)	
d	Neumonitis (enfermedad pulmonar intersticial, neumonitis)	
e	La frecuencia de estas RAMs gastrointestinales seleccionadas (diarrea, náuseas y vómitos) se basa en pacientes tratados con la dosis recomendada de ceritinib 450 mg, con comida (N=108) en el ensayo A2112 (ASCEND-8) (ver subsección “Reacciones adversas gastrointestinales” a continuación)	
f	Dolor abdominal (dolor abdominal, dolor abdominal superior, molestia abdominal, molestia epigástrica)	
g	Alteraciones esofágicas (dispepsia, enfermedad de reflujo gastro-esofágico, disfagia)	
h	Alteración de los parámetros de la función hepática (función hepática alterada, hiperbilirrubinemia)	
i	Hepatotoxicidad (daño hepático inducido por fármaco, hepatitis colestásica, daño hepatocelular, hepatotoxicidad)	
j	Erupción (erupción, dermatitis acneiforme, erupción maculopapular)	
k	Insuficiencia renal (daño renal agudo, insuficiencia renal)	
l	Insuficiencia renal (azotemia, insuficiencia renal)	
m	Fatiga (fatiga, astenia)	
n	Alteraciones en los parámetros hepáticos de laboratorio (aumento de alanina aminotransferasa, aumento de aspartato aminotransferasa, aumento de gamma-glutamilttransferasa, aumento de bilirrubina en sangre, aumento de transaminasas, aumento de enzimas hepáticas, alteración en los parámetros de la función hepática, aumento en los parámetros de la función hepática, aumento de la fosfatasa alcalina en sangre)	

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años)

En siete ensayos clínicos, 168 de 925 pacientes (18,2%) tratados con ceritinib tenían 65 o más años. El perfil de seguridad en pacientes de 65 años o mayores fue similar al observado en pacientes de menos de 65 años (ver sección 4.2). No se dispone de datos de seguridad en pacientes mayores de 85 años de edad.

Hepatotoxicidad

En menos del 1% de los pacientes de ensayo clínico tratados con ceritinib, se ha observado elevaciones concurrentes de ALT o AST superiores a 3x LSN y de la bilirrubina total superiores a 2x LSN sin incremento de la fosfatasa alcalina. En un 25% de los pacientes tratados con ceritinib, se apreciaron elevaciones de ALT de grado 3 o 4. Los acontecimientos de hepatotoxicidad se controlaron mediante la interrupción del tratamiento o la reducción de la dosis en un 40,6% de los pacientes. En un 1% de los pacientes de los ensayos clínicos con ceritinib, se requirió la interrupción definitiva del tratamiento (ver secciones 4.2 y 4.4).

Las pruebas de laboratorio incluidas las determinaciones de ALT, AST y bilirrubina total, deben realizarse antes del inicio del tratamiento, cada 2 semanas durante los primeros tres meses de tratamiento y, posteriormente, cada mes, con controles más frecuentes en caso de elevaciones de grado 2, 3 o 4. Deben controlarse los valores anormales en las pruebas de laboratorio de la función hepática y manejarlos según lo indicado en las secciones 4.2 y 4.4.

Reacciones adversas gastrointestinales

Entre los acontecimientos gastrointestinales notificados con más frecuencia se encuentran náusea, diarrea y vómitos. En el ensayo A2112 de optimización de dosis (ASCEND-8) en ambos grupos de pacientes con CPNM avanzado positivos para ALK, tratados previamente o no tratados, a la dosis recomendada de ceritinib de 450 mg administrado con comida (N=108), los acontecimientos adversos diarrea, náusea y vómitos fueron principalmente de grado 1 (52,8%) y grado 2 (22,2%). Se notificaron casos de diarrea y vómitos de grado 3 cada uno en dos pacientes diferentes (1,9%). Los acontecimientos gastrointestinales se trataron primordialmente con medicamentos incluidos antieméticos/antidiarreicos. Nueve pacientes (8,3%) requirieron interrupción del tratamiento en estudio debido a diarrea, náuseas o vómitos. Un paciente (0,9%) requirió ajuste de dosis. En los brazos de 450 mg con comida y 750 mg en ayunas, ningún paciente presentó diarrea, náusea o vómitos que requiriesen la interrupción definitiva del fármaco en estudio. En el mismo estudio, la incidencia y la gravedad de las reacciones adversas gastrointestinales se redujeron en pacientes tratados con 450 mg de ceritinib, con comida (diarrea 59,3%, náusea 42,6%, vómitos 38,0%; el 1,9% notificados como acontecimientos de grado 3) en comparación con el tratamiento con 750 mg en ayunas (diarrea 80,0%, náusea 60,0%, vómitos 65,5%; el 17,3% notificados de grado 3). Los pacientes deben ser controlados según lo indicado en las secciones 4.2 y 4.4.

Prolongación del intervalo QT

Se ha observado la prolongación del intervalo QTc en pacientes tratados con ceritinib. En los siete ensayos clínicos, un 9,7% de los pacientes tratados con ceritinib presentaron acontecimientos relativos a la prolongación del QT (de cualquier grado), incluidos acontecimientos de grado 3 o 4 en el 2,1% de los pacientes. Estos acontecimientos precisaron reducir la dosis o interrumpir el tratamiento en el 2,1% de los pacientes y el abandono definitivo en el 0,2%.

No se recomienda el tratamiento con ceritinib en pacientes que sufren síndrome del QT prolongado congénito o que están en tratamiento con medicamentos que se conoce que pueden prolongar el intervalo QTc (ver secciones 4.4 y 4.5). Se debe tener especial cuidado al administrar ceritinib con medicamentos que puedan prolongar el intervalo QTc a pacientes con un riesgo mayor de padecer torsade de pointes.

Debe monitorizarse la prolongación del intervalo QT y tratar a los pacientes según lo descrito en las secciones 4.2 y 4.4.

Bradicardia

En los siete ensayos clínicos, se notificaron acontecimientos de bradicardia y/o bradicardia sinusal (frecuencia cardiaca de menos de 60 lpm) (todas de grado 1) en el 2,3% de los pacientes. En estos casos fue necesario reducir la dosis o interrumpir el tratamiento en un 0,2% de los pacientes. Ninguno de estos acontecimientos supuso la suspensión del tratamiento con ceritinib. Se debe evaluar con detenimiento el uso concomitante de medicamentos que se asocien a bradicardia. Los pacientes que desarrollen bradicardia sintomática deben ser tratados según se indica en las secciones 4.2 y 4.4.

Enfermedad pulmonar intersticial/Neumonitis

En pacientes tratados con ceritinib, se han observado casos de enfermedad pulmonar intersticial (EPI)/neumonitis de pronóstico grave, mortal o con riesgo vital. En los siete ensayos clínicos, se han notificado EPI/neumonitis de todos los grados en el 2,1% de los pacientes mientras que el 1,2% de los pacientes presentaron acontecimientos de grado 3 y 4. Estos acontecimientos precisaron reducir la dosis o interrumpir el tratamiento en el 1,1 % de los pacientes, comportando el abandono definitivo en el 0,9% de los pacientes. Se debe vigilar a los pacientes con síntomas pulmonares que pudieran indicar EPI/neumonitis. Deben descartarse otras causas potenciales de EPI/neumonitis (ver secciones 4.2 y 4.4).

Hiperglucemia

En los siete ensayos clínicos se notificó hiperglucemia (todos los grados) en el 9,4% de los pacientes tratados con ceritinib; acontecimientos grado 3 o 4 se notificaron en el 5,4% de los pacientes. Estos acontecimientos requirieron reducción de la dosis o interrupción en el 1,4% de los pacientes y abandono definitivo en el 0,1% de los pacientes. El riesgo de hiperglucemia fue superior en pacientes con diabetes mellitus y/o uso concurrente de esteroides. Antes del inicio del tratamiento con ceritinib y periódicamente en el curso del mismo tanto como sea clínicamente aconsejable, es necesario controlar la glucemia en ayunas. Puede iniciarse o ajustarse la administración de un medicamento antihiperlicemiante si resulta indicado (ver secciones 4.2 y 4.4).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

No existe experiencia notificada sobre sobredosis en humanos. En todos los casos de sobredosis se deben iniciar las medidas de soporte generales.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: agentes antineoplásicos, inhibidores de la quinasa del linfoma anaplásico (ALK), código ATC: L01ED02.

Mecanismo de acción

Ceritinib es un inhibidor oral altamente selectivo y potente de ALK. Ceritinib inhibe la autofosforilación de ALK, la fosforilación mediada por ALK de las proteínas de la vía de señalización descendiente y la proliferación de las células cancerosas dependientes de ALK *in vitro* e *in vivo*.

La translocación de ALK determina la expresión de la proteína de fusión resultante y la consecuente señalización aberrante de ALK en CPNM. En la mayoría de los casos de CPNM, EML4 es la pareja de la translocación de ALK; esto genera una proteína de fusión EML4-ALK que contiene el dominio de la proteína quinasa de ALK fusionado con la parte N-terminal de EML4. Ceritinib demostró ser efectivo frente a la actividad de EML4-ALK en una línea celular de CPNM (H2228), lo que supuso una inhibición de la proliferación celular *in vitro* y una regresión de tumores en xenoinjertos derivados de células H2228 en ratón y en rata.

Eficacia clínica y seguridad

CPNM avanzado positivo para ALK no tratado previamente – Ensayo A2301 de fase 3 aleatorizado (ASCEND-4)

En el Ensayo A2301 de fase 3, abierto, aleatorizado, multicéntrico y global se demostró la eficacia y seguridad de ceritinib para el tratamiento de pacientes con CPNM avanzado positivo para ALK, que no habían recibido tratamiento antineoplásico sistémico previo (incluyendo inhibidores de ALK) con la excepción de terapia adyuvante y neo-adyuvante.

Se aleatorizaron un total de 376 pacientes en una proporción de 1:1 (estratificados por estado funcional de la OMS, quimioterapia previa adyuvante/neoadyuvante y presencia/ausencia de metástasis cerebrales en el cribado) para recibir o bien ceritinib (750 mg diarios, en ayunas) o quimioterapia (basado en la elección del investigador - pemetrexed [500 mg/m²] más cisplatino [75 mg/m²] o carboplatino [AUC 5-6], administrados cada 21 días). Los pacientes que completaron 4 ciclos de quimioterapia (inducción) sin progresión de la enfermedad, recibieron posteriormente pemetrexed (500 mg/m²) como terapia de mantenimiento como agente único, cada 21 días. Se aleatorizaron ciento ochenta y nueve (189) pacientes al tratamiento con ceritinib y ciento ochenta y siete (187) se aleatorizaron al tratamiento con quimioterapia.

La mediana de edad fue de 54,0 años (intervalo: 22 a 81 años); el 78,5% de los pacientes tenían menos de 65 años. Un total del 57,4% de pacientes eran mujeres. El 53,7% de la población del estudio era caucásica, 42,0%, asiáticos, 1,6% negros y 2,6% de otras razas. La mayoría de pacientes presentaban adenocarcinoma (96,5%) y o bien no habían fumado nunca o eran ex fumadores (92,0%). El estado funcional según el “Eastern Cooperative Oncology Group” (ECOG) fue de 0/1/2 en un 37,0%/56,4%/6,4% de pacientes, y un 32,2% tenían metástasis cerebrales en el inicio. El 59,5% de los pacientes con metástasis cerebral al inicio no recibieron radioterapia previa en el cerebro. Se excluyeron del estudio los pacientes con metástasis sintomáticas en el SNC (sistema nervioso central) que no estaban estables neurológicamente o habían necesitado dosis crecientes de corticosteroides para tratar los síntomas del SNC en las 2 semanas previas al cribado.

Se permitió a los pacientes continuar con el tratamiento asignado en el ensayo más allá de la progresión inicial en caso de beneficio clínico continuado, según el criterio del investigador. Los pacientes aleatorizados al brazo de quimioterapia pudieron cruzar de grupo para recibir ceritinib al progresar la enfermedad según la deficiencia de RECIST, confirmado por un comité de revisión independiente ciego (BIRC). Ciento cinco pacientes (105) de 145 pacientes (72,4%) que suspendieron el tratamiento en el brazo de quimioterapia recibieron posteriormente un inhibidor de ALK como primera terapia antineoplásica. 81 de estos pacientes recibieron ceritinib.

La mediana de duración del seguimiento fue de 19,7 meses (desde la aleatorización hasta el punto de corte).

El ensayo alcanzó el objetivo primario demostrando una mejoría estadísticamente significativa en la supervivencia libre de progresión (SLP) según el BIRC (ver Tabla 3 y Figura 1). El beneficio de ceritinib sobre la SLP fue consistente según la valoración del investigador y entre los diferentes subgrupos incluyendo edad, género, raza, clase de fumador, estado funcional ECOG y carga de la enfermedad.

Los datos de supervivencia global (SG) no eran maduros, con 107 muertes representando aproximadamente el 42,3% de los eventos necesarios para el análisis final de la SG.

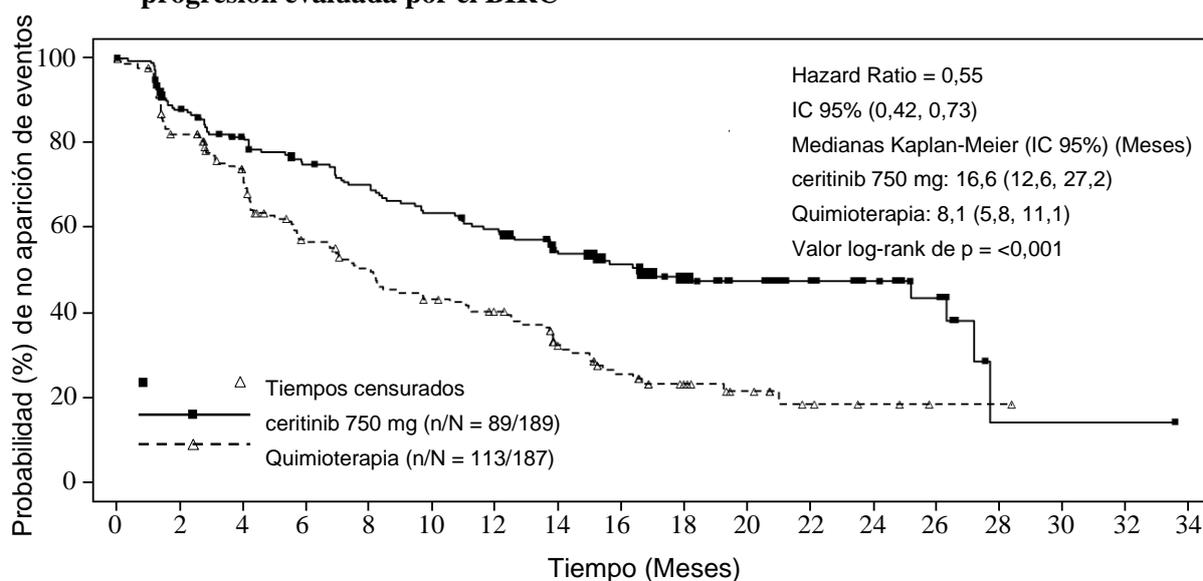
En la Tabla 3 se presenta un resumen de los datos de eficacia del Estudio A2301, y en la Figura 1 y Figura 2 se muestran las curvas de Kaplan-Meier para la SLP y la SG, respectivamente.

Tabla 3 ASCEND-4 (Estudio A2301) – Resultados de eficacia en pacientes con CPNM avanzado positivo para ALK no tratados previamente

	Ceritinib (N=189)	Quimioterapia (N=187)
Supervivencia libre de progresión (basada en el BIRC)		
Número de acontecimientos, n (%)	89 (47,1)	113 (60,4)
Mediana, meses ^d (IC 95%)	16,6 (12,6, 27,2)	8,1 (5,8, 11,1)
HR (IC 95%) ^a	0,55 (0,42, 0,73)	
Valor de p ^b	<0,001	
Supervivencia global^c		
Número de acontecimientos, n (%)	48 (25,4)	59 (31,6)
Mediana, meses ^d (IC 95%)	NE (29,3, NE)	26,2 (22,8, NE)
Tasa de SG a los 24 meses ^d , % (IC 95%)	70,6 (62,2, 77,5)	58,2 (47,6, 67,5)
HR (IC 95%) ^a	0,73 (0,50,1,08)	
Valor de p ^b	0,056	
Respuesta tumoral (basada en el BIRC)		
Tasa de respuesta global (IC 95%)	72,5% (65,5, 78,7)	26,7% (20,5, 33,7)
Duración de la respuesta (basada en BIRC)		
Número de respondedores	137	50
Mediana, meses ^d (IC 95%)	23,9 (16,6, NE)	11,1 (7,8, 16,4)
Tasa libre de acontecimientos a los 18 meses ^d , % (IC 95%)	59,0 (49,3, 67,4)	30,4 (14,1, 48,6)

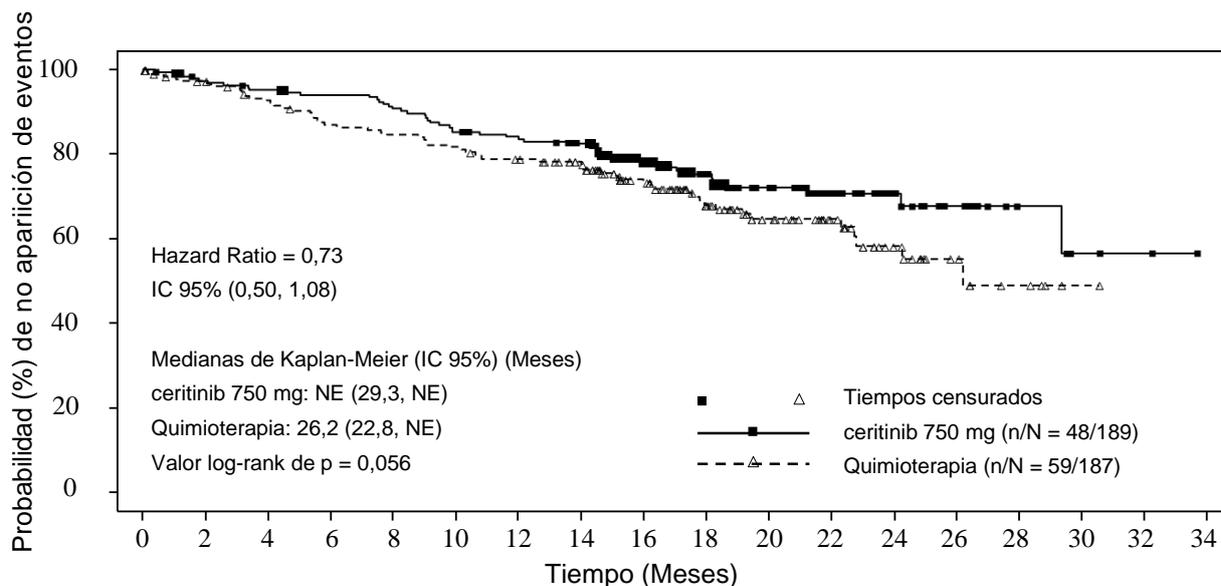
HR=hazard ratio; IC=intervalo de confianza; BIRC=Comité de revisión independiente ciego, de sus siglas en inglés “Blinded Independent Review Committee”; NE: No estimable
^a Basado en el análisis estratificado de hazard Cox proporcional.
^b Basado en el ensayo log-rank estratificado.
^c El análisis de SG no se ajustó por efectos del cruce de tratamiento.
^d Estimación utilizando el método Kaplan-Meier.

Figura 1 ASCEND-4 (Estudio A2301) – Curvas de Kaplan-Meier de supervivencia libre de progresión evaluada por el BIRC



	Nº de pacientes aún en riesgo																	
Tiempo(Meses)	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34
ceritinib 750 mg	189	155	139	125	116	105	98	76	59	43	32	23	16	11	1	1	1	0
Quimioterapia	187	136	114	82	71	60	53	35	24	16	11	5	3	1	1	0	0	0

Figura 2 ASCEND-4 (Estudio A2301)- Gráfico de Kaplan-Meier de supervivencia global por brazo de tratamiento



	Nº de pacientes aún en riesgo																	
Tiempo (Meses)	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34
ceritinib 750 mg	189	180	175	171	165	155	150	138	103	77	56	39	26	18	6	3	2	0
Quimioterapia	187	172	161	150	146	141	134	124	97	69	49	35	19	10	5	1	0	0

Los resultados de cuestionarios notificados por los pacientes (Escala de síntomas de cáncer de pulmón [LCSS], EORTC-QLQ-C30 [C30], EORTC QLQ-LC13 [LC13] y EQ-5D-5L) fueron completados por un 80% o más de los pacientes en los brazos de ceritinib y quimioterapia para todos los cuestionarios, en la mayoría de los puntos de tiempo a lo largo del estudio.

Ceritinib prolongó de forma significativa el tiempo hasta el deterioro para los síntomas específicos del cáncer de pulmón de interés pre-especificados, de tos, dolor y disnea (variable compuesta LCSS: HR=0,61, IC 95%: 0,41, 0,90, mediana de Tiempo hasta el Deterioro [THD] NE [IC 95%: 20,9, NE] en el brazo de ceritinib frente a 18,4 meses [13,9, NE] en el brazo de quimioterapia; LC13: HR=0,48, IC 95%: 0,34, 0,69, mediana de THD 23,6 meses [IC 95%: 20,7, NE] en el brazo de ceritinib frente a 12,6 meses [IC 95%: 8,9, 14,9] en el brazo de quimioterapia).

Los pacientes que recibieron ceritinib mostraron mejorías significativas frente a quimioterapia en las medidas de Calidad de Vida general y Estado de Salud global (LCSS [$p < 0,001$], QLQ-C30, [$p < 0,001$] e índice EQ-5D-5L [$p < 0,001$]).

En el Estudio A2301, se evaluaron 44 pacientes con metástasis cerebrales medibles al inicio y al menos en una evaluación radiológica post-inicial (22 pacientes en el brazo de ceritinib y 22 pacientes en el brazo de quimioterapia) para determinar la respuesta intracraneal por un BIRC neuro-radiológico mediante RECIST 1.1 modificado (es decir hasta 5 lesiones en el cerebro). La tasa de respuesta global intracraneal (TRGI) fue superior con ceritinib (72,7%, IC 95%: 49,8, 89,3) comparado con el brazo de quimioterapia (27,3%, IC 95%: 10,7, 50,2).

La mediana de SLP utilizando RECIST 1.1 por el BIRC fue más larga en el brazo de ceritinib comparado con el brazo de quimioterapia en ambos subgrupos de pacientes con metástasis cerebrales y sin metástasis cerebrales. La mediana de SLP en pacientes con metástasis cerebrales fue de 10,7 meses (IC 95%: 8,1, 16,4) frente a 6,7 meses (IC 95%: 4,1, 10,6) en los brazos de ceritinib y quimioterapia, respectivamente, con HR=0,70 (IC 95%: 0,44, 1,12). La mediana de SLP en pacientes sin metástasis cerebrales fue de 26,3 meses (IC 95%: 15,4, 27,7) frente a 8,3 meses (IC 95%: 6,0, 13,7) en los brazos de ceritinib y quimioterapia, respectivamente, con HR=0,48 (IC 95%: 0,33, 0,69).

CPNM avanzado positivo para ALK tratado previamente – Estudio A2303 de fase 3 aleatorizado (ASCEND-5)

En el Estudio A2303 de fase 3 abierto, aleatorizado, multicéntrico global se demostró la eficacia y seguridad de ceritinib para el tratamiento de pacientes con CPNM avanzado positivo para ALK, que han recibido tratamiento previo con crizotinib.

Se incluyeron en el análisis un total de 231 pacientes con CPNM avanzado positivo para ALK que habían recibido tratamiento previo con crizotinib y quimioterapia (uno o dos regímenes incluyendo un doblete basado en platino). Se aleatorizaron ciento quince (115) pacientes a ceritinib y ciento dieciséis (116) se aleatorizaron a quimioterapia (o bien pemetrexed o docetaxel). Setenta y tres pacientes (73) recibieron docetaxel y 40 recibieron pemetrexed. En el brazo de ceritinib, se trataron 115 pacientes con 750 mg una vez al día en ayunas. La mediana de edad fue de 54,0 años (intervalo: 28 a 84 años); el 77,1% de pacientes tenían menos de 65 años. Un total del 55,8% de pacientes eran mujeres. El 64,5% de la población del estudio era caucásica, 29,4%, asiáticos, 0,4% negros y 2,6% de otras razas. La mayoría de pacientes presentaron adenocarcinoma (97,0%) y o bien no habían fumado nunca o eran ex fumadores (96,1%). El estado funcional ECOG fue 0/1/2 en un 46,3%/47,6%/6,1% de pacientes respectivamente, y el 58,0% tenían metástasis cerebrales al inicio. Todos los pacientes recibieron tratamiento previo con crizotinib. Todos los pacientes excepto uno recibieron quimioterapia previa para la enfermedad avanzada (incluyendo un doblete de platino); el 11,3% de los pacientes en el brazo de ceritinib y el 12,1% de los pacientes en el brazo de quimioterapia fueron tratados con dos regímenes de quimioterapia previos para la enfermedad avanzada.

Se permitió a los pacientes continuar con el tratamiento asignado en el ensayo más allá de la progresión inicial en caso de beneficio clínico continuado, según el criterio del investigador. Los pacientes aleatorizados al brazo de quimioterapia pudieron cruzar de grupo posteriormente para recibir ceritinib al progresar la enfermedad según la definición de RECIST, confirmada por el BIRC.

La mediana de duración del seguimiento fue de 16,5 meses (desde la aleatorización hasta el corte de datos).

El ensayo alcanzó su objetivo primario demostrando una mejoría en la SLP estadísticamente significativa, evaluada por el BIRC, con una reducción de riesgo estimada del 51% en el brazo de ceritinib comparado con el brazo de quimioterapia (ver Tabla 4 y Figura 3). El beneficio en la SLP de ceritinib fue consistente entre varios subgrupos incluyendo edad, género, raza, clase de fumador, estado funcional ECOG, y presencia de metástasis cerebrales o respuesta previa a crizotinib. El beneficio en SLP se vio también apoyado por la valoración del investigador local, y el análisis de la tasa de respuesta global (TRG) y la tasa de control de la enfermedad (TCE).

Los datos de SG no eran maduros, con 48 eventos (41,7%) en el brazo de ceritinib y 50 eventos (43,1%) en el brazo de quimioterapia, correspondientes a aproximadamente el 50% de los eventos necesarios para el análisis de la SG final. Además, 81 pacientes (69,8%) en el brazo de quimioterapia recibieron posteriormente ceritinib como primer tratamiento antineoplásico después de la interrupción del tratamiento del estudio.

En la Tabla 4 se presenta un resumen de los datos de eficacia del Estudio A2303, y en las Figuras 3 y 4 se muestran las curvas de Kaplan-Meier para la SLP y la SG, respectivamente.

Tabla 4 ASCEND-5 (Estudio A2303) – Resultados de eficacia en pacientes con CPNM metastásico/avanzado positivo para ALK previamente tratado

	Ceritinib (N=115)	Quimioterapia (N=116)
Duración del seguimiento		16,5
Mediana (meses) (min – max)		(2,8 – 30,9)
Supervivencia libre de progresión (basado en el BIRC)		
Número de acontecimientos, n (%)	83 (72,2%)	89 (76,7%)
Mediana, meses (IC 95%)	5,4 (4,1, 6,9)	1,6 (1,4, 2,8)
HR (IC 95%) ^a		0,49 (0,36, 0,67)
valor de p ^b		<0,001
Supervivencia global ^c		
Número de acontecimientos, n (%)	48 (41,7%)	50 (43,1%)
Mediana, meses (IC 95%)	18,1 (13,4, 23,9)	20,1 (11,9, 25,1)
HR (IC 95%) ^a		1,00 (0,67,1,49)
Valor de p ^b		0,496
Respuestas tumorales (basadas en el BIRC)		
Tasa de respuesta objetiva (IC 95%)	39,1% (30,2, 48,7)	6,9% (3,0, 13,1)
Duración de respuesta		
Número de respondedores	45	8
Mediana, meses ^d (IC 95%)	6,9 (5,4, 8,9)	8,3 (3,5, NE)
Estimación de probabilidad de no aparición de acontecimiento a 9 meses ^d (IC 95%)	31,5% (16,7%, 47,3%)	45,7% (6,9%, 79,5%)

HR=hazard ratio; IC=intervalo de confianza; BIRC=Comité de Revisión Independiente Ciego, (de las siglas en inglés “Blinded Independent Review Committee”); NE=no estimable

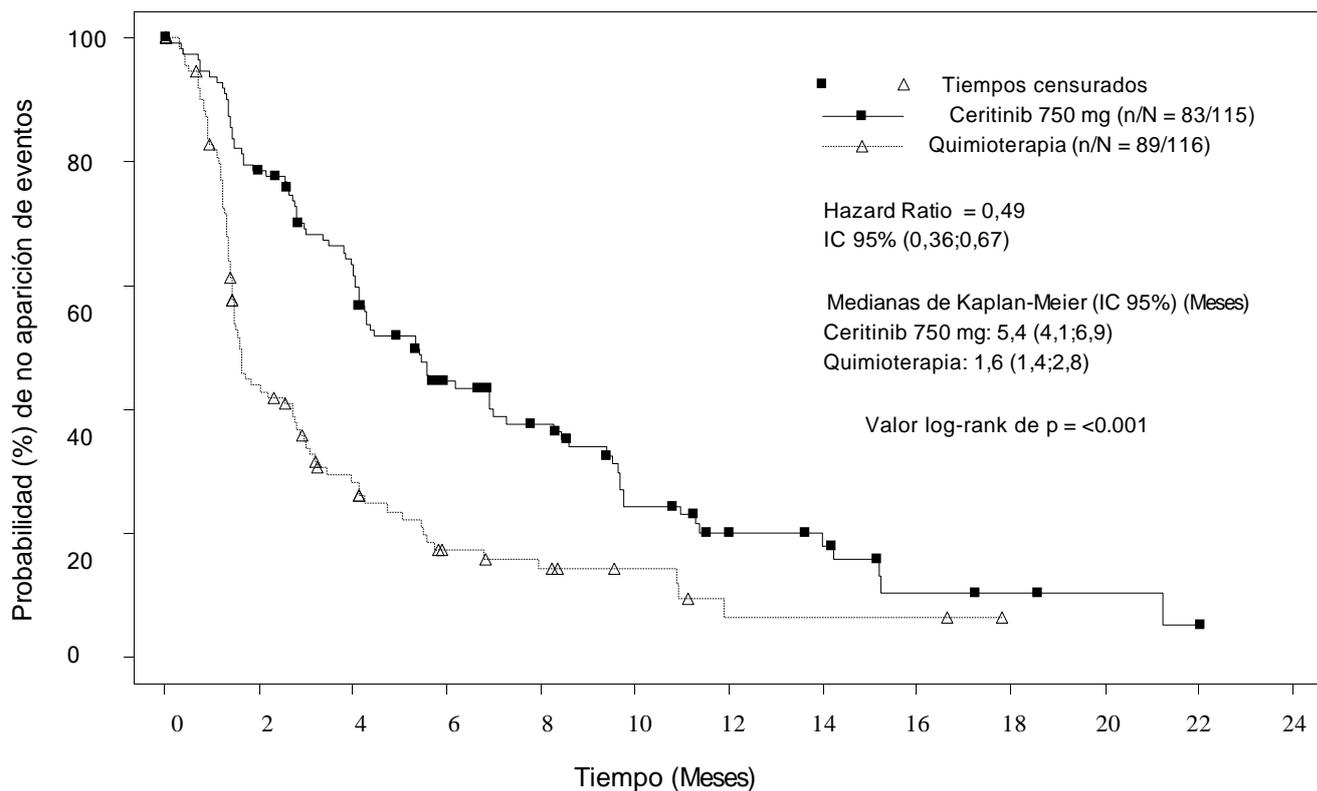
^a Basado en el análisis de hazards proporcional Cox estratificado.

^b Basado en el ensayo log-rank estratificado.

^c El análisis de SG no se ajustó por el posible efecto de confusión por el cruce de grupos.

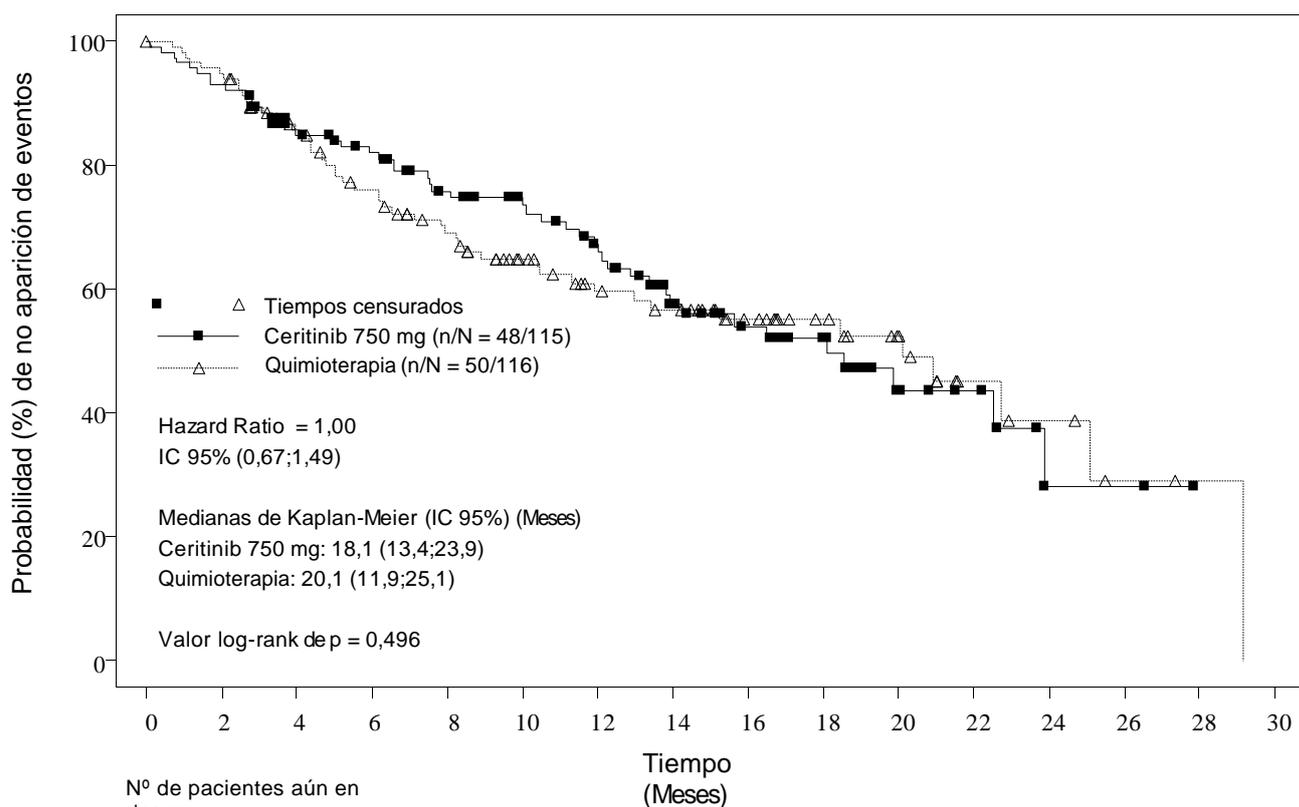
^d Estimación utilizando el método de Kaplan-Meier.

Figura 3 ASCEND-5 (Estudio A2303) - Gráfico Kaplan-Meier de supervivencia libre de progresión evaluado por el BIRC



Tiempo (Meses)	Nº de pacientes aún en riesgo												
	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24
Ceritinib 750 mg	115	87	68	40	31	18	12	9	4	3	2	1	0
Quimioterapia	116	45	26	12	9	6	2	2	2	0	0	0	0

Figura 4 ASCEND-5 (Estudio A2303) - Gráfico de Kaplan-Meier de supervivencia global por brazo de tratamiento



	Nº de pacientes aún en riesgo															
Tiempo (Meses)	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30
Ceritinib 750 mg	115	107	92	83	71	61	52	37	28	23	13	8	2	2	0	0
Quimioterapia	116	109	91	78	66	53	43	39	29	22	17	7	5	2	1	0

Se recogieron los resultados de los cuestionarios notificados por los pacientes utilizando EORTC QLQ C30/LC13, LCSS y EQ-5D-5L. El 75% o más de los pacientes en los brazos de ceritinib y de quimioterapia completaron los cuestionarios LCSS en la mayoría de los puntos de tiempo durante el curso del estudio. Se notificaron mejorías significativas para la mayoría de los síntomas específicos del cáncer de pulmón para ceritinib comparado con quimioterapia (puntuación de síntomas LCSS cuatro de seis y QLQ-LC13, 10 de 12). Ceritinib prolongó de forma significativa el tiempo hasta el deterioro para los síntomas de interés específicos de cáncer de pulmón, tos, dolor y disnea (variable combinada LCSS: HR=0,40; IC 95%: 0,25, 0,65, mediana de Tiempo hasta el Deterioro [THD] 18,0 meses [IC 95%: 13,4, NE] en el brazo de ceritinib frente a 4,4 meses [IC 95%: 1,6, 8,6] en el brazo de quimioterapia; LC13: HR=0,34; IC 95%: 0,22, 0,52, mediana de THD 11,1 meses [IC 95%: 7,1, 14,2] en el brazo de ceritinib frente a 2,1 meses [IC 95%: 1,0, 5,6] en el brazo de quimioterapia). El cuestionario EQ-5D mostró una mejoría significativa en el estado de salud global para ceritinib en comparación con la quimioterapia.

En el Estudio A2303, se evaluaron 133 pacientes con metástasis cerebrales al inicio (66 pacientes en el brazo de ceritinib y 67 pacientes en el brazo de quimioterapia) para la respuesta intracraneal por un BIRC neuro-radiológico mediante RECIST 1.1 modificado (es decir hasta 5 lesiones en el cerebro). La TRGI en pacientes con enfermedad medible en el cerebro al inicio y en al menos una valoración post-inicial fue superior en el brazo de ceritinib (35,3%, IC 95%: 14,2, 61,7) comparado con el brazo de quimioterapia (5,0%, IC 95%: 0,1, 24,9). La mediana de SLP según el BIRC utilizando RECIST 1.1 fue más larga en el brazo de ceritinib comparado con el brazo de quimioterapia en los dos subgrupos de pacientes con metástasis cerebrales y sin metástasis cerebrales. La mediana de SLP en pacientes con metástasis cerebrales fue de 4,4 meses (IC 95%: 3,4, 6,2) frente a 1,5 meses (IC 95%: 1,3, 1,8) en los brazos de ceritinib y de quimioterapia, respectivamente con HR=0,54 (IC 95%: 0,36, 0,80). La mediana de SLP en pacientes sin metástasis cerebrales fue de 8,3 meses (IC 95%: 4,1, 14,0) frente a 2,8 meses (IC 95%: 1,4, 4,1) en los brazos de ceritinib y quimioterapia, respectivamente con HR=0,41 (IC 95%: 0,24, 0,69).

Estudio A2112 de optimización de la dosis (ASCEND-8)

Se evaluó la eficacia de ceritinib a 450 mg, con comida, en un ensayo multicéntrico, abierto, de optimización de dosis, el estudio A2112 (ASCEND-8). Un total de 147 pacientes con CPNM localmente avanzado o metastásico, positivo para ALK, no tratados previamente, se aleatorizaron para recibir 450 mg de ceritinib una vez al día con comida (N=73) o bien 750 mg de ceritinib una vez al día en condiciones de ayunas (N=74). Una variable secundaria clave de eficacia fue la TRG según RECIST 1.1, evaluada por BIRC.

Las características de la población de pacientes con CPNM localmente avanzado o metastásico, positivo para ALK, no tratados previamente entre los dos brazos, 450 mg con comida (N=73) y 750 mg en ayunas (N=74) fueron: edad media 54,3 y 51,3 años, edad menor de 65 años (78,1% y 83,8%), mujeres (56,2% y 47,3%), caucásicos (49,3% y 54,1%), asiáticos (39,7% y 35,1%), nunca fumadores o ex fumadores (90,4% y 95,9%), estado funcional 0 ó 1 de la OMS (91,7% y 91,9%), histología de adenocarcinoma (98,6% y 93,2%), y metástasis cerebrales (32,9% y 28,4%), respectivamente.

Los resultados de eficacia del estudio ASCEND-8 se resumen en la Tabla 5 a continuación.

Tabla 5 ASCEND-8 (Estudio A2112) – Resultados de eficacia en pacientes con CPNM localmente avanzado o metastásico, positivos para ALK, por BIRC

Parámetro de Eficacia	Ceritinib 450 mg con comida (N=73)	Ceritinib 750 mg en ayunas (N=74)
Tasa de Respuesta Global (TRG: RC+RP), n (%) (IC 95%) ^a	57 (78,1) (66,9, 86,9)	56 (75,7) (64,3, 84,9)

IC: Intervalo de confianza

Respuesta completa (RC), Respuesta parcial (RP) confirmada por valoración repetida realizada no menos de 4 semanas después que el criterio de respuesta se cumpliera

Tasa de respuesta global determinada en base a la valoración del BIRC según RECIST 1.1

^aBinomio exacto 95% de intervalo de confianza

Estudios X2101 y A2201 de brazo único

Se investigó el uso de ceritinib en el tratamiento de pacientes con CPNM positivo para ALK, que habían sido tratados previamente con un inhibidor ALK, en dos ensayos de brazo único de fase 1/2, abiertos, multicéntricos, globales (ensayo X2101 y ensayo A2201).

En el ensayo X2101 un total de 246 pacientes con CPNM positivos para ALK fueron tratados con una dosis de ceritinib de 750 mg una vez al día en ayunas: 163 que habían recibido tratamiento previo con un inhibidor de ALK y 83 que no habían recibido tratamiento previo con un inhibidor de ALK. De los 163 pacientes con CPNM positivo para ALK que habían sido previamente tratados con un inhibidor de ALK, la mediana de edad fue de 52 años (rango: 24-80 años); el 86,5% tenía menos de 65 años y el 54% eran mujeres. La mayoría de los pacientes era de raza caucásica (66,3%) o asiáticos (28,8%). El 93,3% tenían adenocarcinoma y el 96,9% no había fumado nunca o eran ex-fumadores. Todos los pacientes habían recibido como mínimo un régimen antes de entrar en el ensayo y el 84,0% con dos o más regímenes.

El ensayo A2201 incluyó a 140 pacientes que habían sido previamente tratados con 1-3 líneas de quimioterapia citotóxica seguido por tratamiento con crizotinib, y que habían progresado con crizotinib. La mediana de edad fue de 51 años (rango: 29-80 años): el 87,1% de los pacientes tenía menos de 65 años y el 50,0% eran mujeres. La mayoría de los pacientes era de raza caucásica (60,0%) o asiáticos (37,9%). El 92,1% de los pacientes presentó adenocarcinoma.

Los principales datos de eficacia para ambos ensayos se resumen en la Tabla 6. Se presentan los datos de supervivencia global (SG) finales para el Ensayo A2201. En el momento del análisis los datos de SG para el Ensayo X2101 no eran definitivos.

Tabla 6 CPNM avanzado positivo para ALK - Resumen de la eficacia de los ensayos X2101 y A2201

	Ensayo X2101 ceritinib 750 mg N=163	Ensayo A2201 ceritinib 750 mg N=140
Duración del seguimiento	10,2	14,1
Mediana (meses) (mín – máx)	(0,1 – 24,1)	(0,1 – 35,5)
Tasa de respuesta global		
Investigador (IC 95%)	56,4% (48,5, 64,2)	40,7% (32,5, 49,3)
BIRC (IC 95%)	46,0% (38,2, 54,0)	35,7% (27,8, 44,2)
Duración de la respuesta*		
Investigador (meses, IC 95%)	8,3 (6,8, 9,7)	10,6 (7,4, 14,7)
BIRC (meses, IC 95%)	8,8 (6,0, 13,1)	12,9 (9,3, 18,4)
Supervivencia libre de progresión		
Investigador (meses, IC 95%)	6,9 (5,6, 8,7)	5,8 (5,4, 7,6)
BIRC (meses, IC 95%)	7,0 (5,7, 8,7)	7,4 (5,6, 10,9)
Supervivencia global (meses, IC 95%)	16,7 (14,8, NE)	15,6 (13,6, 24,2)

NE = no estimable
Ensayo X2101: Respuestas evaluadas mediante RECIST 1.0
Ensayo A2201: Respuestas evaluadas mediante RECIST 1.1
*Incluye solo pacientes con CR, PR confirmadas

En los ensayos X2101 y A2201, se observaron metástasis cerebrales en un 60,1% y 71,4% de los pacientes, respectivamente. El análisis de la tasa de respuesta global, la duración de la respuesta y la supervivencia libre de progresión (hecho por el BIRC) en pacientes con metástasis cerebrales estuvo en consonancia con los datos obtenidos para la población total de estos estudios.

Histología no-adenocarcinoma

Se dispone de información limitada en pacientes con CPNM ALK-positivo con histología no-adenocarcinoma.

Pacientes de edad avanzada

Se dispone de datos de eficacia limitados en pacientes de edad avanzada. No se dispone de datos en pacientes mayores de 85 años.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con ceritinib en todos los grupos de la población pediátrica de carcinoma de pulmón (microcítico y no microcítico) (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

La concentración plasmática máxima (C_{max}) de ceritinib se alcanzó aproximadamente a las 4 a 6 horas después de una administración oral única en pacientes. La absorción oral se estimó que era $\geq 25\%$ en base al porcentaje de metabolitos en las heces. No se ha determinado la biodisponibilidad absoluta de ceritinib.

La exposición sistémica a ceritinib aumentó cuando se administró con comida. Los valores de AUC_{inf} de ceritinib fueron aproximadamente 39% y 64% superiores (C_{max} aproximadamente 42% y 58% superiores) en individuos sanos cuando se administró una dosis única de ceritinib de 750 mg (comprimido) con una comida poco grasa (que contenía aproximadamente 330 kcalorías y 9 gramos de grasa) y con una comida muy grasa (que contenía aproximadamente 1000 kcalorías y 58 gramos de grasa), respectivamente, en comparación con el estado en ayunas.

En el estudio A2112 de optimización de dosis (ASCEND-8) en pacientes donde se comparó el tratamiento con ceritinib 450 mg o 600 mg diarios, con comida (aproximadamente 100 a 500 kcalorías y 1,5 a 15 gramos de grasa) con el tratamiento con 750 mg diarios en condiciones de ayunas (las condiciones de administración autorizadas inicialmente respecto a dosis y administración con comida), no se observaron diferencias clínicamente relevantes en la exposición a ceritinib en el estado estacionario para el brazo de 450 mg, con comida (N=36) comparado con el brazo de 750 mg en ayunas (N=31), con sólo pequeños aumentos en el AUC en el estado estacionario (IC 90%) de un 4% (-13%, 24%) y la C_{max} (IC 90%) en un 3% (-14%, 22%). Por el contrario, el AUC en el estado estacionario (IC 90%) y la C_{max} (IC 90%) para el brazo de 600 mg con comida (N=30) aumentaron en un 24% (3%, 49%) y un 25% (4%, 49%), respectivamente, comparado al brazo de 750 mg en ayunas. La dosis máxima recomendada de ceritinib es de 450 mg administrados por vía oral una vez al día con comida (ver sección 4.2).

Después de una administración oral única de ceritinib en pacientes, la exposición plasmática a ceritinib, representada por C_{max} y AUC_{last} , aumentaron de forma proporcional a la dosis en el rango de dosis de 50 a 750 mg en condiciones de ayunas. En contraste con los datos de dosis única, la concentración pre-dosis (C_{min}) después de dosis diarias repetidas pareció aumentar de forma superior a la proporcional a la dosis.

Distribución

La unión de ceritinib a proteínas plasmáticas *in vitro* es aproximadamente un 97% de forma independiente de la concentración, de 50 ng/ml a 10.000 ng/ml. Ceritinib también tiene una distribución ligeramente preferente a los glóbulos rojos, respecto al plasma, con una media de sangre-plasma *in vitro* de 1,35. Los estudios *in vitro* sugieren que ceritinib es un sustrato de la glicoproteína P (P-gp), pero no de la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP) o proteína 2 multiresistencia (MRP2). Se determinó que la permeabilidad pasiva aparente *in vitro* de ceritinib era baja.

En ratas, ceritinib cruza la barrera hematoencefálica intacta con una relación de exposición cerebro-sangre (AUC_{inf}) de aproximadamente 15%. No existen datos de la relación de exposición cerebro-sangre en humanos.

Biotransformación

Los estudios *in vitro* demostraron que CYP3A fue la enzima más importante implicada en el aclaramiento metabólico de ceritinib.

Después de una administración oral única de ceritinib radiactivo a la dosis de 750 mg en ayunas, ceritinib fue el principal componente circulante en el plasma humano. Se encontraron un total de 11 metabolitos en el plasma circulante a niveles bajos con una contribución media a la radioactividad AUC de $\leq 2,3\%$ para cada metabolito. Las principales vías de biotransformación identificadas en individuos sanos incluyeron mono-oxigenación, O-desalquilación, y N-formilación. Las vías de biotransformación secundarias implicando los productos de biotransformación primarios incluyeron glucuronidación y deshidrogenación. También se observó la adición de un grupo tiol a ceritinib O-desalquilado.

Eliminación

Después de dosis orales únicas de ceritinib en condiciones de ayunas, la media geométrica de la vida media terminal plasmática aparente ($T_{1/2}$) de ceritinib osciló entre 31 y 41 horas en pacientes en el rango de dosis de 400 a 750 mg. La administración de dosis diarias de ceritinib supuso alcanzar el estado estacionario en aproximadamente 15 días y se mantuvo estable después, con una media geométrica de la proporción de acumulación de 6,2 después de 3 semanas de dosis diaria. La media geométrica del aclaramiento aparente (CL/F) de ceritinib fue inferior en el estado estacionario (33,2 litros/hora) después de dosis orales diarias de 750 mg que después de una dosis única oral de 750 mg (88,5 litros/hora), sugiriendo que ceritinib demuestra una farmacocinética no lineal en el tiempo.

La vía de excreción primaria de ceritinib y sus metabolitos es por las heces. La recuperación de ceritinib inalterado en las heces supone una media de 68% de la dosis oral. Sólo el 1,3% de la dosis oral administrada se recupera en la orina.

Poblaciones especiales

Insuficiencia hepática

Se evaluó el efecto de la insuficiencia hepática en la farmacocinética de ceritinib a dosis única (750 mg en condiciones de ayunas) en individuos con insuficiencia hepática leve (clase Child-Pugh A; N=8), moderada (clase Child-Pugh B; N=7), o grave (clase Child-Pugh C; N=7) y en 8 individuos sanos con una función hepática normal. La media geométrica AUC_{inf} (no ligado AUC_{inf}) de ceritinib aumentó en un 18% (35%) y 2% (22%) en individuos con insuficiencia hepática leve y moderada respectivamente, comparado con individuos con función hepática normal.

La media geométrica AUC_{inf} (no ligado AUC_{inf}) de ceritinib aumentó en un 66% (108%) en individuos con insuficiencia hepática grave comparado con individuos con función hepática normal (ver sección 4.2). No se ha llevado a cabo un ensayo farmacocinético específico en pacientes con insuficiencia hepática en el estado estacionario.

Insuficiencia renal

No se ha llevado a cabo un ensayo farmacocinético específico en pacientes con insuficiencia renal. De acuerdo a los datos disponibles, la eliminación de ceritinib por vía renal es insignificante (1,3% de la dosis oral administrada).

De acuerdo al análisis farmacocinético de una población de 345 pacientes con insuficiencia renal leve (CLcr 60 a <90 ml/min), 82 pacientes con insuficiencia renal moderada (CLcr 30 a <60 ml/min) y 546 pacientes con función renal normal (≥ 90 ml/min), la exposición a ceritinib fue similar en pacientes con insuficiencia renal leve y moderada y con función renal normal, sugiriendo que no es necesario un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada. No se incluyeron pacientes con insuficiencia renal grave (CLcr <30 ml/min) en los ensayos clínicos de ceritinib (ver sección 4.2).

Efectos de la edad, el género y la raza

Los análisis farmacocinéticos de la población mostraron que la edad, el género y la raza no tenían influencia clínicamente relevante en la exposición a ceritinib.

Electrofisiología cardiaca

Se evaluó el potencial de prolongación del intervalo QT de ceritinib en siete ensayos clínicos con ceritinib. Se recogieron ECGs en serie tras una dosis única y en el estado estacionario para evaluar el efecto de ceritinib sobre el intervalo QT en 925 pacientes tratados con ceritinib a 750 mg una vez al día en ayunas. Un análisis categorizado de valores atípicos de los datos de ECG demostró nuevos QTc >500 mseg en 12 pacientes (1,3%). Había 58 pacientes (6,3%) con un aumento del QTc respecto al valor basal de >60 mseg. Un análisis de la tendencia central de los datos de QTc a la concentración media en el estado estacionario del Ensayo A2301 demostró el límite más alto del IC 90% bilateral para el incremento de QTc respecto al valor inicial fue de 15,3 mseg a la dosis de 750 mg de ceritinib, en ayunas. Un análisis farmacocinético sugirió que ceritinib causa prolongaciones de QTc dependientes de la concentración (ver sección 4.4).

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los estudios farmacológicos de seguridad indican que es poco probable que ceritinib interfiera con las funciones vitales del sistema respiratorio y el sistema nervioso central. Los datos *in vitro* muestran que la CI50 para el efecto inhibitor de ceritinib sobre el canal de potasio hERG fue de 0,4 micromolar. Un estudio telemétrico *in vivo* en monos mostró una prolongación modesta del intervalo QT en 1 de 4 animales después de recibir la dosis más alta de ceritinib. Estudios de ECG en monos después de 4- o 13-semanas de administración de ceritinib no han mostrado una prolongación del intervalo QT o ECGs anormales.

El ensayo de micronúcleo en células TK6 fue positivo. No se observaron signos de mutagenicidad o clastogenicidad en otros estudios de genotoxicidad *in vitro* e *in vivo* con ceritinib. Por lo tanto, no se espera un riesgo genotóxico en humanos.

No se han realizado estudios de carcinogenicidad con ceritinib.

Estudios de toxicidad para la reproducción (es decir estudios de desarrollo embrio-fetal) en ratas y conejas gestantes no indicaron fetotoxicidad ni teratogenicidad después de administrar ceritinib durante la organogénesis; sin embargo, la exposición plasmática materna fue inferior que la observada a la dosis recomendada en humanos. No se han llevado a cabo estudios preclínicos formales sobre los efectos potenciales de ceritinib sobre la fertilidad.

La toxicidad más importante relacionada con la administración de ceritinib en ratas y monos fue la inflamación de los conductos biliares extrahepáticos junto con un aumento del recuento de neutrófilos en sangre periférica. La inflamación mixta celular/neutrófila de los conductos extrahepáticos se extendió al páncreas y/o duodeno a dosis superiores. Se observó toxicidad gastrointestinal en ambas especies, caracterizada por pérdida de peso corporal, disminución en el consumo de alimentos, émesis (monos), diarrea y, a dosis altas, por lesiones histopatológicas incluyendo erosión, inflamación de mucosas y macrófagos espumosos en las criptas duodenales y la submucosa. El hígado también resultó afectado en ambas especies con exposiciones parecidas a la exposición clínica observada con la dosis recomendada en humanos, e incluyó aumentos mínimos en las transaminasas hepáticas en unos pocos animales y vacuolación del epitelio del conducto biliar intrahepático. Se observaron macrófagos espumosos alveolares (fosfolipidosis confirmada) en los pulmones de ratas, pero no en monos, y los nódulos linfáticos de ratas y monos tenían agregados de macrófagos. Los efectos sobre los órganos diana mostraron recuperación parcial a completa.

Se observaron efectos sobre el tiroides tanto en ratas (ligeros aumentos en la hormona estimulante del tiroides y en las concentraciones de triiodotironina/tiroxina T3/T4 sin correlación microscópica) y monos (reducción del coloide en machos en un estudio de 4 semanas, y un mono a dosis alta con hiperplasia difusa de células foliculares y aumento de hormona estimulante de tiroides en un estudio de 13 semanas). Puesto que estos efectos preclínicos fueron leves, variables e inconsistentes, no está clara en animales la relación entre ceritinib y los cambios en la glándula tiroides.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo del comprimido

Celulosa, microcristalina
Hidroxipropilcelulosa, de baja sustitución
Povidona
Croscarmelosa de sodio
Estearato de magnesio
Sílice coloidal anhidra

Recubrimiento

Hipromelosa
Dióxido de titanio (E171)
Macrogol
Talco
Laca de aluminio índigo carmín (E132)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

3 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blísters de Aluminio -PVC/PCTFE (polivinilcloruro/policlorotrifluoroetileno) que contienen 21 comprimidos recubiertos con película.

Envases que contienen 84 comprimidos recubiertos con película (4 blísters por envase).

6.6 Precauciones especiales de eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMEROS DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/15/999/004

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 06/Mayo/2015
Fecha de la última renovación: 16/febrero/2022

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTES RESPONSABLES DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTES RESPONSABLES DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección de los fabricantes responsables de la liberación de los lotes.

150 mg cápsulas duras

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

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nuremberg
Alemania

150 mg comprimidos recubiertos con película

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovškova ulica 57
1000 Ljubljana
Eslovenia

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Alemania

El prospecto impreso del medicamento debe especificar el nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación del lote en cuestión.

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- **Informes periódicos de seguridad (IPs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7), de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

- **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA DEL ENVASE UNITARIO QUE CONTIENE 40 O 90 CÁPSULAS DURAS

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Zykadia 150 mg cápsulas duras
ceritinib

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada cápsula dura contiene 150 mg de ceritinib.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Cápsula dura

40 cápsulas duras.
90 cápsulas duras

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Zykadia 150 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

**CAJA EXTERNA DEL ENVASE (INCLUYENDO BLUE BOX) CONTENIENDO
150 (3 ENVASES DE 50) CÁPSULAS DURAS**

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Zykadia 150 mg cápsulas duras
ceritinib

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada cápsula dura contiene 150 mg de ceritinib.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Cápsula dura

Envase: 150 cápsulas duras (3 envases de 50).

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE
FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/15/999/001	150 (3 envases de 50) cápsulas duras (PVC/PCTFE/alu)
EU/1/15/999/006	150 (3 envases de 50) cápsulas duras (PVC/PE/PVDC/alu)

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Zykadia 150 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA INTERMEDIA DEL ENVASE (SIN BLUE BOX) CONTENIENDO 50 CÁPSULAS DURAS

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Zykadia 150 mg cápsulas duras
ceritinib

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada cápsula dura contiene 150 mg de ceritinib.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Cápsula dura

50 cápsulas duras. No se puede vender por separado.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral

6. ADVERTENCIA ESPECIAL QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/15/999/001	150 (3 envases de 50) cápsulas duras (PVC/PCTFE/alu)
EU/1/15/999/006	150 (3 envases de 50) cápsulas duras (PVC/PE/PVDC/alu)

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Zykadia 150 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

BLÍSTERS

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Zykadia 150 mg cápsulas duras
ceritinib

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Novartis Europharm Limited

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Zykadia 150 mg comprimidos recubiertos con película
ceritinib

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene 150 mg de ceritinib.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimido recubierto con película

84 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/15/999/004

84 comprimidos recubiertos con película

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Zykadia 150 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

BLÍSTERS

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Zykadia 150 mg comprimidos
ceritinib

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Novartis Europharm Limited

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el paciente

Zykadia 150 mg cápsulas duras ceritinib

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Zykadia y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Zykadia
3. Cómo tomar Zykadia
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Zykadia
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Zykadia y para qué se utiliza

Qué es Zykadia

Zykadia es un medicamento para el cáncer que contiene el principio activo ceritinib. Se utiliza para tratar pacientes adultos con estadios avanzados de una forma de cáncer de pulmón denominada cáncer de pulmón no microcítico (CPNM). Zykadia sólo se administra a pacientes cuya enfermedad se debe a un defecto en un gen denominado ALK (quinasa del linfoma anaplásico).

Cómo actúa Zykadia

En pacientes con defectos en ALK, se produce una proteína anómala que estimula el crecimiento de las células cancerosas. Zykadia bloquea la acción de esta proteína anómala y así enlentece el crecimiento y la diseminación del CPNM.

Si tiene alguna duda sobre cómo actúa Zykadia o porque le han prescrito este medicamento, consulte a su médico o farmacéutico.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Zykadia

No tome Zykadia

- si es alérgico a ceritinib o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar Zykadia:

- si tiene problemas en el hígado.
- si tiene problemas en los pulmones o problemas para respirar.
- si tiene problemas en el corazón, incluyendo una frecuencia cardíaca reducida, o si los resultados de un electrocardiograma (ECG) han mostrado que tiene una anomalía en la actividad eléctrica del corazón conocida como “intervalo QT prolongado”.
- si tiene diabetes (nivel alto de azúcar en la sangre).
- si tiene problemas en el páncreas.
- si está tomando actualmente esteroides.

Informe a su médico o farmacéutico inmediatamente si presenta alguno de los siguientes signos o síntomas durante el tratamiento con Zykadia:

- cansancio, picor en la piel, color amarillento en la piel o la parte blanca del ojo, náusea (sensación de mareo) o vómitos, disminución del apetito, dolor en la parte derecha del abdomen (vientre), orina de color oscuro o marrón, sangrado o hematomas que aparecen más fácilmente de lo normal. Estos pueden ser signos o síntomas de problemas en el hígado.
- aparición o empeoramiento de la tos con o sin moco, fiebre, dolor en el pecho, problemas para respirar o respiración jadeante. Estos pueden ser síntomas de problemas en los pulmones.
- dolor o molestia en el pecho, cambios en el ritmo del corazón (rápido o lento), desvanecimiento, desmayo, mareo, coloración azul en los labios, dificultad para respirar, hinchazón de los miembros inferiores o la piel. Estos pueden ser signos o síntomas de problemas del corazón.
- diarrea grave, náusea o vómitos. Estos son síntomas de problemas digestivos.
- exceso de sed o aumento en la frecuencia para orinar. Estos pueden ser síntomas de un nivel alto de azúcar en la sangre.

Su médico puede necesitar ajustar su tratamiento o interrumpir Zykadia temporalmente o definitivamente.

Análisis de sangre durante el tratamiento con Zykadia

Su médico debe realizarle análisis de sangre antes de iniciar el tratamiento, cada 2 semanas durante los primeros tres meses de tratamiento, y después de este periodo debe realizarle un análisis de sangre cada mes. El objetivo de estos análisis es comprobar la función de su hígado. Su médico debe realizarle también análisis de sangre para comprobar el funcionamiento del páncreas y el nivel de azúcar en la sangre antes de iniciar el tratamiento con Zykadia y regularmente durante el tratamiento.

Niños y adolescentes

No se recomienda el uso de Zykadia en niños y adolescentes hasta 18 años de edad.

Otros medicamentos y Zykadia

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento, incluyendo medicamentos obtenidos sin receta como vitaminas o suplementos a base de hierbas, porque pueden interactuar con Zykadia. Es especialmente importante que informe sobre los siguientes medicamentos.

Medicamentos que pueden aumentar el riesgo de efectos adversos de Zykadia:

- medicamentos utilizados para tratar el SIDA/VIH (p.ej. ritonavir, saquinavir).
- medicamentos utilizados para tratar infecciones. Estos incluyen los medicamentos para tratar las infecciones por hongos (antifúngicos como ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol) y medicamentos para tratar algunos tipos de infección bacteriana (antibióticos como telitromicina).

Los siguientes medicamentos pueden reducir la eficacia de Zykadia:

- Hierba de San Juan, un medicamento a base de plantas utilizado para tratar la depresión.
- medicamentos utilizados para parar las convulsiones o ataques (antiepilépticos como fenitoína, carbamacepina o fenobarbital).
- medicamentos utilizados para tratar la tuberculosis (p.ej. rifampicina, rifabutina).

Zykadia puede aumentar los efectos adversos asociados con los siguientes medicamentos:

- medicamentos utilizados para tratar el ritmo irregular del corazón u otros problemas de corazón (p.ej. amiodarona, disopiramida, procainamida, quinidina, sotalol, dolefetilida, ibutilida y digoxina).
- medicamentos utilizados para tratar problemas del estómago (p.ej. cisaprida).
- medicamentos utilizados para tratar problemas de salud mental (p.ej. haloperidol, droperidol, pimocida).
- medicamentos utilizados para tratar la depresión (p.ej. nefazodona).
- midazolam, un medicamento utilizado para tratar ataques agudos o como sedante antes o durante la cirugía o procedimientos médicos.
- warfarina y dabigatran, un medicamento utilizado para prevenir los coágulos en la sangre.
- diclofenaco, un medicamento utilizado para tratar el dolor y la inflamación de las articulaciones.
- alfentanilo y fentanilo, medicamentos utilizados para tratar el dolor intenso.
- ciclosporina, sirolimus y tacrolimus, medicamentos utilizados en el trasplante de órganos para prevenir el rechazo del órgano transplantado.
- dihidroergotamina y ergotamina, medicamentos utilizados para tratar la migraña.
- domperidona, un medicamento utilizado para tratar la náusea y el vómito.
- moxifloxacino y claritromicina, medicamentos utilizados para tratar infecciones bacterianas.
- metadona, un medicamento utilizado para tratar el dolor y para el tratamiento de la dependencia de opiáceos.
- cloroquina y halofantrina, medicamentos utilizados para tratar la malaria.
- topotecan, un medicamento utilizado para tratar algunos tipos de cáncer.
- colchicina, medicamento utilizado para la gota.
- pravastatina y rosuvastatina, medicamentos utilizados para reducir los niveles de colesterol.
- sulfasalazina, medicamento utilizado para tratar la enfermedad inflamatoria del intestino o la artritis reumatoide.

Consulte a su médico o farmacéutico si no está seguro si su medicamento es uno de los medicamentos detallados anteriormente.

Durante el tratamiento con Zykadia estos medicamentos se deben utilizar con precaución o puede tener que evitar su uso. Si está tomando alguno de estos, su médico podría necesitar recetarle un medicamento alternativo.

También debe informar a su médico si ya está tomando Zykadia y le recetan un nuevo medicamento que no ha tomado antes junto con Zykadia.

Anticonceptivos orales

Si toma Zykadia mientras está tomando anticonceptivos orales, éstos pueden no ser efectivos.

Toma de Zykadia con alimentos y bebidas

No debe comer pomelo ni beber zumo de pomelo durante el tratamiento. Puede aumentar la cantidad de Zykadia en la sangre hasta un nivel perjudicial.

Embarazo y lactancia

Debe utilizar un método eficaz de control de natalidad durante el tratamiento con Zykadia y durante 3 meses después de interrumpir el tratamiento. Comente con su médico los métodos de control que pueden ser adecuados para usted.

No está recomendado el uso de Zykadia durante el embarazo a menos que el beneficio potencial supere el riesgo potencial para el bebé. Si está embarazada, piensa que puede estar embarazada o prevé quedarse embarazada, consulte a su médico antes de tomar este medicamento. Su médico comentará con usted los riesgos potenciales de tomar Zykadia durante el embarazo.

No se debe utilizar Zykadia durante la lactancia. Junto con su médico decidirán si debe dar lactancia o tomar Zykadia. No debe hacer ambas cosas.

Conducción y uso de máquinas

Debe prestar especial atención cuando conduzca o utilice máquinas mientras esté tomando Zykadia ya que puede presentar alteraciones visuales o cansancio.

Zykadia contiene sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por cápsula; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

3. Cómo tomar Zykadia

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico.

Cuánto tomar

La dosis recomendada es 450 mg (tres cápsulas) administradas una vez al día, con comida, aunque su médico puede cambiar esta recomendación si es necesario. Su médico le informará exactamente sobre cuántas cápsulas necesita tomar. No cambie la dosis sin informar a su médico.

- Tome Zykadia una vez al día a la misma hora cada día, con comida (por ejemplo un tentempié o una comida completa). Si no puede comer mientras está tomando Zykadia, consulte con su médico.
- Debe tragar las cápsulas enteras con agua. No debe masticarlas ni triturarlas.
- Si vomita después de tragar las cápsulas de Zykadia, no tome ninguna cápsula más hasta la próxima dosis según la pauta establecida.

Durante cuánto tiempo tomar Zykadia

- Continúe tomando Zykadia durante el tiempo que le indique su médico.
- Este es un tratamiento a largo plazo, posiblemente puede durar meses. Su médico controlará su estado para comprobar que el tratamiento está teniendo el efecto deseado.

Si tiene dudas sobre cuánto tiempo debe tomar Zykadia, consulte a su médico o farmacéutico.

Si toma más Zykadia del que debe

Si toma accidentalmente demasiadas cápsulas, o si alguien toma su medicamento accidentalmente, contacte con un médico u hospital inmediatamente. Puede ser necesario tratamiento médico.

Si olvidó tomar Zykadia

Lo que usted debe hacer en caso de haber olvidado tomar una dosis depende del tiempo que le quede para la dosis siguiente:

- si la próxima dosis le corresponde en 12 o más horas, tome las cápsulas que ha olvidado tan pronto como lo recuerde. Después continúe con las cápsulas siguientes a la hora habitual.
- si la próxima dosis le corresponde en menos de 12 horas, no tome las cápsulas olvidadas. Espere a tomar las cápsulas siguientes a la hora habitual.

No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si interrumpe el tratamiento con Zykadia

No interrumpa el tratamiento con ese medicamento antes de informar a su médico.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

INTERRUMPA el tratamiento con Zykadia y busque ayuda médica inmediatamente si presenta alguno de los siguientes signos, que pueden ser signos de una reacción alérgica:

- Dificultad para respirar o tragar
- Hinchazón en la cara, labios, lengua o garganta
- Picor intenso en la piel, con erupción roja o granos

Algunos efectos adversos podrían ser graves

Si presenta alguno de los siguientes efectos adversos, informe a su médico o farmacéutico inmediatamente:

- Dolor o molestia en el pecho, cambios en el ritmo del corazón (rápido o lento), desvanecimiento, desmayo, mareo, coloración azul de los labios, dificultad para respirar, hinchazón en los miembros inferiores o la piel (posibles signos o síntomas de problemas en el corazón)
- Aparición o empeoramiento de la tos, con o sin moco, fiebre, dolor en el pecho, problemas para respirar, respiración jadeante, (posibles signos de problemas en los pulmones)
- Cansancio, picor en la piel, color amarillento en la piel o la parte blanca del ojo, náusea (sensación de mareo) o vómito, disminución del apetito, dolor en la parte derecha del abdomen, orina de color oscuro o marrón, sangrado o hematomas que aparecen más fácilmente de lo normal (posibles signos de problemas del hígado)
- Diarrea, náusea o vómito graves
- Excesiva sed, aumento en la frecuencia para orinar (síntomas de un alto nivel de glucosa en la sangre)
- Dolor intenso en la parte superior del estómago (signo de inflamación del páncreas, también conocido como pancreatitis)

Otros posibles efectos adversos

A continuación se detallan otros efectos adversos. Si estos efectos adversos se convierten en graves, informe a su médico o farmacéutico.

Muy frecuentes (pueden afectar más de 1 de cada 10 personas):

- Cansancio (fatiga y astenia)
- Resultados alterados en los análisis de sangre que controlan la función del hígado (niveles altos de enzimas llamadas alanina aminotransferasa y/o aspartato aminotransferasa y/o gamma glutamiltransferasa y/o fosfatasa alcalina en la sangre, niveles altos de bilirrubina)
- Dolor abdominal
- Disminución del apetito
- Disminución de peso
- Estreñimiento
- Erupción
- Resultados alterados de los análisis de sangre para controlar la función del riñón (nivel alto de creatinina)
- Ardor de estómago (posible signo de una alteración en el tracto digestivo)
- Reducción en el número de glóbulos rojos, que se conoce como anemia

Frecuente (puede afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- Problemas de visión
- Bajo nivel de fosfato en la sangre (esto se detecta en el análisis de sangre)
- Nivel alto de unas enzimas denominadas lipasa y/o amilasa en la sangre (esto se detecta en el análisis de sangre)
- Disminución significativa en la eliminación de orina (posible riesgo de un problema en los riñones)

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Zykadia

- Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.
- No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja y el blister después de CAD y EXP. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.
- Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación.
- No utilice este medicamento si observa algún daño en el envase o si se observan signos de manipulación.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Zykadia

- El principio activo de Zykadia es ceritinib. Cada cápsula dura contiene 150 mg de ceritinib.
- Los demás componentes son:
 - Contenido de la cápsula: sílice coloidal anhidra; hidroxipropilcelulosa, de baja sustitución; glicolato sódico de almidón (tipo A) (ver “Zykadia contiene sodio” en la sección 2); estearato de magnesio; celulosa, microcristalina.
 - Tapa de la cápsula: gelatina, indigotina (E132) y dióxido de titanio (E171).
 - Tinta de impresión: Shellac (blanqueado, sin cera) glaze 45%, óxido de hierro negro (E172), propilenglicol e hidróxido de amonio 28%.

Aspecto de Zykadia y contenido del envase

Zykadia cápsulas duras tienen un cuerpo de color blanco opaco y tapa de color azul opaco, y miden aproximadamente 23,3 mm de largo, con el texto “LDK 150MG” impreso en la tapa y “NVR” en el cuerpo. Contienen polvo de color blanco a blanquecino.

Las cápsulas se presentan en blísters y están disponibles en envases que contienen 40, 90 o 150 (3 envases de 50) cápsulas. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases en su país.

Titular de la autorización de comercialización

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

Responsable de la fabricación

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

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Alemania

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

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

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Novartis Ireland Limited
Tel: +44 1276 698370

Fecha de la última revisión de este prospecto:**Otras fuentes de información**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>

Prospecto: información para el paciente

Zykadia 150 mg comprimidos recubiertos con película ceritinib

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Zykadia y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Zykadia
3. Cómo tomar Zykadia
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Zykadia
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Zykadia y para qué se utiliza

Qué es Zykadia

Zykadia es un medicamento para el cáncer que contiene el principio activo ceritinib. Se utiliza para tratar pacientes adultos con estadios avanzados de una forma de cáncer de pulmón denominada cáncer de pulmón no microcítico (CPNM). Zykadia sólo se administra a pacientes cuya enfermedad se debe a un defecto en un gen denominado ALK (quinasa del linfoma anaplásico).

Cómo actúa Zykadia

En pacientes con defectos en ALK, se produce una proteína anómala que estimula el crecimiento de las células cancerosas. Zykadia bloquea la acción de esta proteína anómala y así enlentece el crecimiento y la diseminación del CPNM.

Si tiene alguna duda sobre cómo actúa Zykadia o porque le han prescrito este medicamento, consulte a su médico o farmacéutico.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Zykadia

No tome Zykadia

- si es alérgico a ceritinib o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar Zykadia:

- si tiene problemas en el hígado.
- si tiene problemas en los pulmones o problemas para respirar.
- si tiene problemas en el corazón, incluyendo una frecuencia cardíaca reducida, o si los resultados de un electrocardiograma (ECG) han mostrado que tiene una anomalía en la actividad eléctrica del corazón conocida como “intervalo QT prolongado”.
- si tiene diabetes (nivel alto de azúcar en la sangre).
- si tiene problemas en el páncreas.
- si está tomando actualmente esteroides.

Informe a su médico o farmacéutico inmediatamente si presenta alguno de los siguientes signos o síntomas durante el tratamiento con Zykadia:

- cansancio, picor en la piel, color amarillento en la piel o la parte blanca del ojo, náusea (sensación de mareo) o vómitos, disminución del apetito, dolor en la parte derecha del abdomen (vientre), orina de color oscuro o marrón, sangrado o hematomas que aparecen más fácilmente de lo normal. Estos pueden ser signos o síntomas de problemas en el hígado.
- aparición o empeoramiento de la tos con o sin moco, fiebre, dolor en el pecho, problemas para respirar o respiración jadeante. Estos pueden ser síntomas de problemas en los pulmones.
- dolor o molestia en el pecho, cambios en el ritmo del corazón (rápido o lento), desvanecimiento, desmayo, mareo, coloración azul en los labios, dificultad para respirar, hinchazón de los miembros inferiores o la piel. Estos pueden ser signos o síntomas de problemas del corazón.
- diarrea grave, náusea o vómitos. Estos son síntomas de problemas digestivos.
- exceso de sed o aumento en la frecuencia para orinar. Estos pueden ser síntomas de un nivel alto de azúcar en la sangre.

Su médico puede necesitar ajustar su tratamiento o interrumpir Zykadia temporalmente o definitivamente.

Análisis de sangre durante el tratamiento con Zykadia

Su médico debe realizarle análisis de sangre antes de iniciar el tratamiento, cada 2 semanas durante los primeros tres meses de tratamiento, y después de este periodo debe realizarle un análisis de sangre cada mes. El objetivo de estos análisis es comprobar la función de su hígado. Su médico debe realizarle también análisis de sangre para comprobar el funcionamiento del páncreas y el nivel de azúcar en la sangre antes de iniciar el tratamiento con Zykadia y regularmente durante el tratamiento.

Niños y adolescentes

No se recomienda el uso de Zykadia en niños y adolescentes hasta 18 años de edad.

Otros medicamentos y Zykadia

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento, incluyendo medicamentos obtenidos sin receta como vitaminas o suplementos a base de hierbas, porque pueden interactuar con Zykadia. Es especialmente importante que informe sobre los siguientes medicamentos.

Medicamentos que pueden aumentar el riesgo de efectos adversos de Zykadia:

- medicamentos utilizados para tratar el SIDA/VIH (p.ej. ritonavir, saquinavir).
- medicamentos utilizados para tratar infecciones. Estos incluyen los medicamentos para tratar las infecciones por hongos (antifúngicos como ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol) y medicamentos para tratar algunos tipos de infección bacteriana (antibióticos como telitromicina).

Los siguientes medicamentos pueden reducir la eficacia de Zykadia:

- Hierba de San Juan, un medicamento a base de plantas utilizado para tratar la depresión.
- medicamentos utilizados para parar las convulsiones o ataques (antiepilépticos como fenitoína, carbamacepina o fenobarbital).
- medicamentos utilizados para tratar la tuberculosis (p.ej. rifampicina, rifabutina).

Zykadia puede aumentar los efectos adversos asociados con los siguientes medicamentos:

- medicamentos utilizados para tratar el ritmo irregular del corazón u otros problemas de corazón (p.ej. amiodarona, disopiramida, procainamida, quinidina, sotalol, dolefetilida, ibutilida y digoxina).
- medicamentos utilizados para tratar problemas del estómago (p.ej. cisaprida).
- medicamentos utilizados para tratar problemas de salud mental (p.ej. haloperidol, droperidol, pimocida).
- medicamentos utilizados para tratar la depresión (p.ej. nefazodona).
- midazolam, un medicamento utilizado para tratar ataques agudos o como sedante antes o durante la cirugía o procedimientos médicos.
- warfarina y dabigatran, un medicamento utilizado para prevenir los coágulos en la sangre.
- diclofenaco, un medicamento utilizado para tratar el dolor y la inflamación de las articulaciones.
- alfentanilo y fentanilo, medicamentos utilizados para tratar el dolor intenso.
- ciclosporina, sirolimus y tacrolimus, medicamentos utilizados en el trasplante de órganos para prevenir el rechazo del órgano transplantado.
- dihidroergotamina y ergotamina, medicamentos utilizados para tratar la migraña.
- domperidona, un medicamento utilizado para tratar la náusea y el vómito.
- moxifloxacino y claritromicina, medicamentos utilizados para tratar infecciones bacterianas.
- metadona, un medicamento utilizado para tratar el dolor y para el tratamiento de la dependencia de opiáceos.
- cloroquina y halofantrina, medicamentos utilizados para tratar la malaria.
- topotecan, un medicamento utilizado para tratar algunos tipos de cáncer.
- colchicina, medicamento utilizado para la gota.
- pravastatina y rosuvastatina, medicamentos utilizados para reducir los niveles de colesterol.
- sulfasalazina, medicamento utilizado para tratar la enfermedad inflamatoria del intestino o la artritis reumatoide.

Consulte a su médico o farmacéutico si no está seguro si su medicamento es uno de los medicamentos detallados anteriormente.

Durante el tratamiento con Zykadia estos medicamentos se deben utilizar con precaución o puede tener que evitar su uso. Si está tomando alguno de estos, su médico podría necesitar recetarle un medicamento alternativo.

También debe informar a su médico si ya está tomando Zykadia y le recetan un nuevo medicamento que no ha tomado antes junto con Zykadia.

Anticonceptivos orales

Si toma Zykadia mientras está tomando anticonceptivos orales, éstos pueden no ser efectivos.

Toma de Zykadia con alimentos y bebidas

No debe comer pomelo ni beber zumo de pomelo durante el tratamiento. Puede aumentar la cantidad de Zykadia en la sangre hasta un nivel perjudicial.

Embarazo y lactancia

Debe utilizar un método eficaz de control de natalidad durante el tratamiento con Zykadia y durante 3 meses después de interrumpir el tratamiento. Comente con su médico los métodos de control que pueden ser adecuados para usted.

No está recomendado el uso de Zykadia durante el embarazo a menos que el beneficio potencial supere el riesgo potencial para el bebé. Si está embarazada, piensa que puede estar embarazada o prevé quedarse embarazada, consulte a su médico antes de tomar este medicamento. Su médico comentará con usted los riesgos potenciales de tomar Zykadia durante el embarazo.

No se debe utilizar Zykadia durante la lactancia. Junto con su médico decidirán si debe dar lactancia o tomar Zykadia. No debe hacer ambas cosas.

Conducción y uso de máquinas

Debe prestar especial atención cuando conduzca o utilice máquinas mientras esté tomando Zykadia ya que puede presentar alteraciones visuales o cansancio.

Zykadia contiene sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

3. Cómo tomar Zykadia

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico.

Cuánto tomar

La dosis recomendada es 450 mg (tres comprimidos) administradas una vez al día, con comida, aunque su médico puede cambiar esta recomendación si es necesario. Su médico le informará exactamente sobre cuántos comprimidos necesita tomar. No cambie la dosis sin informar a su médico.

- Tome Zykadia una vez al día a la misma hora cada día, con comida (por ejemplo un tentempié o una comida completa). Si no puede comer mientras está tomando Zykadia, consulte con su médico.
- Debe tragar los comprimidos enteros con agua. No debe masticarlas ni triturarlas.
- Si vomita después de tragar los comprimidos de Zykadia, no tome ningún comprimido más hasta la próxima dosis según la pauta establecida.

Durante cuánto tiempo tomar Zykadia

- Continúe tomando Zykadia durante el tiempo que le indique su médico.
- Este es un tratamiento a largo plazo, posiblemente puede durar meses. Su médico controlará su estado para comprobar que el tratamiento está teniendo el efecto deseado.

Si tiene dudas sobre cuánto tiempo debe tomar Zykadia, consulte a su médico o farmacéutico.

Si toma más Zykadia del que debe

Si toma accidentalmente demasiados comprimidos, o si alguien toma su medicamento accidentalmente, contacte con un médico u hospital inmediatamente. Puede ser necesario tratamiento médico.

Si olvidó tomar Zykadia

Lo que usted debe hacer en caso de haber olvidado tomar una dosis depende del tiempo que le quede para la dosis siguiente:

- si la próxima dosis le corresponde en 12 o más horas, tome los comprimidos que ha olvidado tan pronto como lo recuerde. Después continúe con los comprimidos siguientes a la hora habitual.
- si la próxima dosis le corresponde en menos de 12 horas, no tome los comprimidos olvidados. Espere a tomar los comprimidos siguientes a la hora habitual.

No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si interrumpe el tratamiento con Zykadia

No interrumpa el tratamiento con ese medicamento antes de informar a su médico.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

INTERRUMPA el tratamiento con Zykadia y busque ayuda médica inmediatamente si presenta alguno de los siguientes signos, que pueden ser signos de una reacción alérgica:

- Dificultad para respirar o tragar
- Hinchazón en la cara, labios, lengua o garganta
- Picor intenso en la piel, con erupción roja o granos

Algunos efectos adversos podrían ser graves

Si presenta alguno de los siguientes efectos adversos, informe a su médico o farmacéutico inmediatamente:

- Dolor o molestia en el pecho, cambios en el ritmo del corazón (rápido o lento), desvanecimiento, desmayo, mareo, coloración azul de los labios, dificultad para respirar, hinchazón en los miembros inferiores o la piel (posibles signos o síntomas de problemas en el corazón)
- Aparición o empeoramiento de la tos, con o sin moco, fiebre, dolor en el pecho, problemas para respirar, respiración jadeante, (posibles signos de problemas en los pulmones)
- Cansancio, picor en la piel, color amarillento en la piel o la parte blanca del ojo, náusea (sensación de mareo) o vómito, disminución del apetito, dolor en la parte derecha del abdomen, orina de color oscuro o marrón, sangrado o hematomas que aparecen más fácilmente de lo normal (posibles signos de problemas del hígado)
- Diarrea, náusea o vómito graves
- Excesiva sed, aumento en la frecuencia para orinar (síntomas de un alto nivel de glucosa en la sangre)
- Dolor intenso en la parte superior del estómago (signo de inflamación del páncreas, también conocido como pancreatitis)

Otros posibles efectos adversos

A continuación se detallan otros efectos adversos. Si estos efectos adversos se convierten en graves, informe a su médico o farmacéutico.

Muy frecuentes (pueden afectar más de 1 de cada 10 personas):

- Cansancio (fatiga y astenia)
- Resultados alterados en los análisis de sangre que controlan la función del hígado (niveles altos de enzimas llamadas alanina aminotransferasa y/o aspartato aminotransferasa y/o gamma glutamiltransferasa y/o fosfatasa alcalina en la sangre, niveles altos de bilirrubina)
- Dolor abdominal
- Disminución del apetito
- Disminución de peso
- Estreñimiento
- Erupción
- Resultados alterados de los análisis de sangre para controlar la función del riñón (nivel alto de creatinina)
- Ardor de estómago (posible signo de una alteración en el tracto digestivo)
- Reducción en el número de glóbulos rojos, que se conoce como anemia

Frecuente (puede afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- Problemas de visión
- Bajo nivel de fosfato en la sangre (esto se detecta en el análisis de sangre)
- Nivel alto de unas enzimas denominadas lipasa y/o amilasa en la sangre (esto se detecta en el análisis de sangre)
- Disminución significativa en la eliminación de orina (posible riesgo de un problema en los riñones)

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del **sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#)**. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Zykadia

- Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.
- No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja y el blister después de CAD y EXP. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.
- Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación.
- No utilice este medicamento si observa algún daño en el envase o si se observan signos de manipulación.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Zykadia

- El principio activo de Zykadia es ceritinib. Cada comprimido recubierto con película contiene 150 mg de ceritinib.
- Los demás componentes son:
 - Núcleo del comprimido: celulosa, microcristalina; hidroxipropilcelulosa, de baja sustitución; povidona; croscarmelosa de sodio (ver “Zykadia contiene sodio” en la sección 2); estearato de magnesio; sílice coloidal anhidra.
 - Recubrimiento: hipromelosa; dióxido de titanio (E171); macrogol; talco; laca aluminio índigo carmín (E132).

Aspecto de Zykadia y contenido del envase

Zykadia comprimidos recubiertos con película (comprimidos) son de color azul claro, redondos (diámetro aproximado: 9,1 mm), biconvexos con bordes biselados, sin ranura, con la marca “NVR” en una cara y “ZY1” en la otra cara.

Los comprimidos se presentan en blísters y están disponibles en un envase que contiene 84 comprimidos (4 blísters de 21 comprimidos).

Titular de la autorización de comercialización

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

Responsable de la fabricación

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovškova ulica 57
1000 Ljubljana
Eslovenia

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

Trimlini 2D
9220 Lendava
Eslovenia

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Alemania

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Novartis Ireland Limited
Tel: +44 1276 698370

Fecha de la última revisión de este prospecto:**Otras fuentes de información**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>