

ANNEXE je

RÉSUMÉ DE PRODUIT CARACTÉRISTIQUES

1. NOM DE LE MÉDICINAL PRODUIT

CERFRA 150 mg dur gélules

2. QUALITATIF ET QUANTITATIF COMPOSITION

Chaque gélule contient 150

mg de céritinib. Pour le

complet liste de excipients,

voir voir article 6.1.

3. CLINIQUE PARTICULIERS**3.1 Thérapeutique les indications**

CERFRA en monothérapie est indiqué pour le traitement de première intention des patients adultes atteints d'anaplasie. lymphome kinase (ALK)-positif avancé non petit cellule.cellule poumon cancer (NSCLC).

CERFRA en monothérapie est indiqué pour le traitement des

patients adultes atteints de lymphome anaplasique. Cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) avancé positif à la kinase (ALK) préalablement traité avec crizotinib.

3.2 Posologie et méthode de administration

Le traitement par céritinib doit être instauré et supervisé par un médecin expérimenté dans l'utilisation de anti-cancer médicinal. médicinal des produits.

ALK test. test

Un test ALK précis et validé est nécessaire pour la sélection des patients atteints de CPNPC ALK-positif (voir paragraphe 5.1).

Le statut ALK-positif pour un CPNPC doit être établi avant le début du traitement par le céritinib. Évaluation pour le CPNPC ALK-positif doit être réalisée par des laboratoires ayant démontré leur compétence dans le spécifique. spécifique technologie utilisée.

Posologie

La dose recommandée de céritinib est de 450 mg par voie orale une fois par jour avec de la nourriture, à la même heure. jour.

La dose maximale recommandée avec de la nourriture est de 450 mg par voie orale une fois par jour. Le traitement doit le truc

comme longtemps. longtemps comme clinique bénéfice. bénéfice est observé.

Si un dose.dose est manqué, le les patients devraient faire en haut cette dose, à moins que le prochaine dose est exigible dans douzième heures.

Si des vomissements surviennent au cours du traitement, le patient ne doit pas prendre de dose supplémentaire, mais devrait. devrait continue avec le suivant dose programmée.

Céritinib devrait. devrait beige interrompre l'impression patients. patients incapable. incapable grand tolérance 150 mg quotidiennement. quotidiennement pris avec nourriture.

Dose ajustement exigible grand négatif réactions.réactions

Une interruption temporaire du traitement et/ou une réduction de la dose du céritinib peuvent être nécessaires en fonction sécurité et tolérance. Si une réduction de la dose est nécessaire en raison d'un effet indésirable médicamenteux (EI) non répertorié dans le tableau 1, cela doit être obtenu par diminutions de 150 mg par jour.

Identification précoce et gestion de ADR avec support standard prendre soin. mesures devrait être considéré.

Chez les patients traités par céritinib 450 mg avec de la nourriture, 24,1 % des patients ont présenté un événement indésirable ont nécessité au moins une réduction de dose et 55,6 % des patients

ont présenté un événement indésirable nécessitant au moins une réduction de dose. un dose. dose interruption. Le médiane. médiane temps temps grand première réduction de dose en raison de n'importe quel. n'importe quel raison. raison était 9,7 semaines.

Le tableau 1 résume les recommandations concernant l'interruption, la réduction ou l'arrêt du traitement par le céritinib. imprimer le gestion de ADR sélectionnés.

Tableau 1 céritinib dose. dose ajustement et gestion recommandations pour ADR

Critères	Céritinib dosage
Grave ou intolérable nausée vomissement ou diarrhée malgré un traitement antiémétique ou optimal anti-diarrhéique thérapie	Suspendre le céritinib jusqu'à amélioration, puis reprendre céritinib à dose réduite par 150 mg.
Alanine aminotransférase (ALT) ou aspartate aminotransférase (AST) élévation. élévation > 5 fois la limite supérieure de la normale (LSN) avec concurrent bilirubine totale ≤ 2 fois LSN	Suspendre le céritinib jusqu'à ce que le retour à la ligne de base soit rétabli Niveaux ALT/AST ou ≤ 3 fois la LSN, puis relancer avec dose réduit par 150 mg.
Élévation de l'ALT ou de l'AST > 3 fois la LSN avec élévation concomitante de la bilirubine totale > 2 fois LSN	En permanence cesser céritinib.

(imprimer l'absence de cholestase ou hémolyse)	
N'importe lequel la note. la note lié au traitement interstitiel poumon maladie (PID)/pneumopathie	En permanence cesser céritinib.
QT correction pour coeur coeur taux. taux (QTc) >500 msec sur au moins 2 électrocardiogramme s (ECG)	Suspendre le céritinib jusqu'à ce que le traitement soit revenu aux valeurs de base ou à un QTc ≤ 480 msec, vérifier et si nécessaire corriger les électrolytes, alors relancer avec dose. dose réduit. réduit par 150 mg.
QTc >500 msec ou >60 msec changement par rapport à ligne de base. et torsade de pointes ou tachycardie ventriculaire polymorphe ou signes/symptômes de sérieux. sérieux arythmie	En permanence cesser céritinib.
Bradycardie ^a (symptomatique, peut être grave) et médicalement significatif, médical intervention intervention indication)	Suspendre le céritinib jusqu'à la reprise de l'inconscience (grade ≤ 1) bradycardie ou fréquence cardiaque de 60 battements par minute minute (bpm) ou au-dessus de. Évaluer les médicaments connus pour provoquer une bradycardie,

	ainsi que des antihypertenseurs des médicaments. Si un médicament contributif est identifié et arrêté, ou sa dose est ajustée, relancer le céritinib à la dose précédente dès récupération d'une bradycardie asymptomatique ou d'un cœur taux. taux de 60 battements par minute ou au-dessus. Si aucun médicament contributif n'est identifié, ou s'il contribue à des fins médicales les produits ne sont pas arrêtés ni leurs doses modifiées, relancer céritinib avec dose réduite par 150 mg après rétablissement d'une bradycardie asymptomatique ou d'un rythme cardiaque de 60 bpm ou au-dessus de.
Bradycardie ^a (mettant la vie en danger conséquences urgent intervention intervention indication)	Continuer définitivement, arrêter le céritinib en l'absence de contribution en même temps médicinal. médicinal produit est identifié. Si un médicament contributif est identifié et arrêté, ou sa dose est ajustée, relancer le céritinib avec

	une dose réduite de 150 mg après rétablissement d'une bradycardie asymptomatique ou d'un rythme cardiaque de 60 bpm ou ci-dessus, avec de fréquents surveillance ^{B.} _
Hyperglycémie persistante supérieure à 250 mg/dl malgré une qualité optimale anti-hyperglycémiant thérapie	Suspendre le céritinib jusqu'à ce que l'hyperglycémie soit correctement contrôlé, puis relancer le céritinib avec dose. dose réduit par 150 mg. Si adéquat glucose contrôle. contrôle c'est pas possible atteint. avec une prise en charge médicale optimale, en permanence cesser céritinib.
Lipase ou amylase élévation. élévation la note. la note ≥ 3	Suspendre le céritinib jusqu'à ce que la lipase ou l'amylase revienne à la note. la note ≤ 1 , alors relancer avec dose réduit par 150 mg.
^{un} cœur taux. taux moins. moins que 60 battements. battements par minutes minutes (bpm) ^b De façon permanente cesser imprimer le événement. événement de récurrence	

Fort CYP3A inhibiteurs.

L'utilisation concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A doit être évitée (voir rubrique 4.5). En cas d'utilisation concomitante d'un puissant inhibiteur du CYP3A est inévitable, la dose de céritinib doit être réduite d'environ un troisième (dose Pas révisé vérifié), arrondi. arrondi grand le la plus proche multiple. multiple de le 150mg force de dose.

Les patients devrait. devrait beige soigneusement surveillé pour sécurité.

Si un traitement concomitant à long terme avec un inhibiteur puissant du CYP3A est nécessaire et que le patient tolère bien la dose réduite, la dose peut être à nouveau augmentée sous surveillance étroite pour des raisons de sécurité, afin d'éviter. éviter potentiel. sous traitement.

Après l'arrêt d'un inhibiteur puissant du CYP3A, reprendre à la dose prise avant le début du traitement. le CYP3A fort inhibiteur.

CYP3A substrats

Lorsque le céritinib est co-administré avec d'autres médicaments, le Résumé du Produit Les caractéristiques (RCP) de l'autre produit doivent être consultées pour les recommandations concernant co-administration avec Inhibiteurs du CYP3A4.

Co-administration de céritinib avec des substrats principalement métabolisés par le CYP3A ou des substrats du CYP3A connus pour avoir des marges thérapeutiques étroites (par exemple alfuzosine, amiodarone, cisapride, ciclosporine, dihydroergotamine, ergotamine, fentanyl, pimozide, quétiapine, quinidine, lovastatine, simvastatine, sildénafil, midazolam, triazolam, tacrolimus, alfentanil et sirolimus) doivent être évités et des médicaments alternatifs moins sensibles à l'inhibition du CYP3A4 doivent être utilisés si possible. Si cela est inévitable, réduction de la dose pour les médicaments co-administrés qui sont des substrats du CYP3A avecétroit. étroit thérapeutique.

thérapeutique indices devrait être considéré.

Spécial populations

Rénal déficience

Aucune étude pharmacocinétique dédiée n'a été menée chez des patients présentant une insuffisance rénale. Cependant, sur la base des données disponibles, l'élimination du céritinib par voie rénale est écartée. Par conséquent, aucune dose un ajustement est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée. Il faut faire preuve de prudence dans patients présentant une insuffisance rénale sévère, car il n'existe aucune expérience avec le céritinib dans cette population (voir section.section 5.2).

Hépatique déficience

D'après les données disponibles, le céritinib est éliminé principalement par le foie. Une prudence particulière doit être exercé lors du traitement de patients présentant une insuffisance hépatique sévère et la dose doit être réduite de environ un tiers, arrondi au multiple le plus proche de la dose de 150 mg (voir rubriques 4.4).et 5.2). Non dose.dose l'ajustement est nécessaire. nécessaire imprimer patients. patients avec doux. doux ou modéré.modéré hépatique déficience.

Âgé (≥ 65 années)

Les données limitées sur l'innocuité et l'efficacité du céritinib chez les patients âgés de 65 ans et plus ne suffisent pas. suggèrent qu'un

ajustement posologique est nécessaire chez les patients âgés (voir rubrique 5.2). Il n'y a pas de données disponibles sur les patients de plus de 85 ans.

Pédiatrique population, population

La sécurité et l'efficacité du céritinib chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Pas de données disponibles.

Méthode de administration

Le céritinib est destiné à un usage oral. Les gélules doivent être administrées par voie orale une fois par jour avec de la nourriture en même temps, chaque jour. Il est important que le céritinib soit pris avec de la nourriture pour atteindre l'exposition appropriée. Nourriture peut aller d'un repas léger à un repas complet (voir section 5.2). Les gélules doivent être avalées entières avec l'eau et ne devraient pas être mâchées ou écrasées.

Pour les patients qui développent un problème médical concomitant et qui ne peuvent pas prendre le céritinib avec de la nourriture, il est recommandé de se référer à la section 4.5.

3.3 Contre-indications

Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients.

n'importe quel de le excipients répertorié imprimer section.section 6.1.
Spécial avertissements. avertissements et précautions pour utilisation

Hépatotoxicité

Des cas d'hépatotoxicité sont survenus chez 1,1 % des patients recevant du céritinib dans les études cliniques. Augmente à la note.la note 3 ou 4 Élévations de l'ALT étaient observé dans 25% de patients. Le majorité de cas. cas étaient actif avec interruption du traitement et/ou réduction de la dose. Peu d'événements ont nécessité l'interruption de traitement.

Les patients doivent être surveillés avec des tests de laboratoire hépatique (y compris ALT, AST et bilirubine totale) avant au début du traitement, toutes les 2 semaines pendant les trois premiers mois de traitement et mensuellement après. Chez les patients qui développent des élévations des transaminases, une surveillance plus fréquente de l'activité hépatique transaminases et total. total bilirubine devrait. devrait beige porté dehors comme concernant indication (voir sections 4.2 et 4.8). Une prudence particulière doit être exercée lors du traitement de patients présentant une insuffisance hépatique sévère, et la dose doit être ajustée (voir rubrique 4.2). Une expérience limitée chez ces patients a montré une aggravation de l'affection sous-jacente (encéphalopathie hépatique) chez 2 patients sur 10 exposés à 750 mg en dose unique doses de céritinib à jeun (voir rubriques 4.2, 4.8 et 5.2). Autres facteurs en

dehors des études le traitement aurait pu avoir un impact sur les événements observés d'encéphalopathie hépatique, cependant, la relation entre le traitement à l'étude et les événements ne peut être totalement exclu. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire patients. patients avec léger ou modéré insuffisance hépatique (voir section.section 4.2).

Interstitiel poumon maladie/pneumopathie

Des PID/pneumonites graves, potentiellement mortelles ou mortelles ont été observées chez des patients traités par céritinib. dans les études cliniques. La plupart de ces cas graves/menaçant le pronostic vital se sont améliorés ou résolus avec interruption de traitement.

Les patients doivent être surveillés pour détecter tout symptôme pulmonaire évocateur d'une PID/pneumonite. Autre potentiel les causes d'ILD/pneumopathie doivent être exclues, et le céritinib doit être arrêté définitivement patients. patients diagnostiqué avec n'importe quel. n'importe quel la note.la note PID/pneumopathie liée au traitement (voir sections 4.2 et 4.8).

QT intervalle. intervalle prolongement

Un allongement de l'intervalle QTc a été observé dans les études cliniques chez des patients traités par céritinib (voir sections 4.8

et 5.2), ce qui peut entraîner un risque accru de tachyarythmies ventriculaires (par ex. torsade de pointes) ou mort subite.

L'utilisation du céritinib chez les patients présentant un syndrome congénital du QT long doit être évitée. Les avantages et potentiel. les risques de céritinib devrait. devrait être considéré avant début. début thérapie imprimer patients. patients OMS avoir bradycardie préexistante (fréquence cardiaque inférieure à 60 battements par minute [bpm]), patients ayant des antécédents ou une prédisposition à l'allongement de l'intervalle QTc, les patients qui prennent des anti-arythmiques ou d'autres médicaments produits connus pour prolonger l'intervalle QT et les patients présentant des problèmes cardiaques préexistants pertinents maladie et/ou troubles électrolytiques. Surveillance périodique avec ECG et surveillance périodique de des électrolytes (par exemple du potassium) sont recommandés chez ces patients. En cas de vomissements, de diarrhée, déshydratation ou insuffisance rénale, corriger les électrolytes comme indiqué. Le céritinib devrait être arrêté définitivement chez les patients qui développent un QTc > 500 ms ou un changement > 60 ms par rapport à la valeur initiale et torsades de pointes ou tachycardie ventriculaire polymorphe ou signes/symptômes de arythmie. Le céritinib doit être refusé chez les patients qui développent un QTc > 500 msec pendant au moins deux ECG séparés jusqu'à retour à la ligne de base ou à un QTc ≤ 480 msec, puis réinitialisé avec une dose réduite de 150 mg (voir rubriques 4.2, 4.8 et 5.2). Bradycardie

Des cas asymptomatiques de bradycardie (fréquence cardiaque inférieure à 60 bpm) ont été observés chez 21 des 925 (2,3%) patients traités avec céritinib dans Etudes cliniques.

Utilisation du céritinib en association avec d'autres agents connus pour provoquer une bradycardie (par exemple bêtabloquants, (inhibiteurs calciques non dihydropyridine, clonidine et digoxine) doivent être évités autant que possible. possible. La fréquence cardiaque et la tension artérielle doivent être surveillées régulièrement. En cas de symptômes bradycardie que est pas mettant la vie en danger, le céritinib devrait être retenu jusqu'à récupération. récupération grand vide bradycardie ou à une fréquence cardiaque de 60 bpm ou plus, l'utilisation de médicaments concomitants doit être évalué et la dose de céritinib ajustée si nécessaire. En cas de bradycardie potentiellement mortelle le céritinib doit être arrêté définitivement si aucun médicament n'apporte d'apport identifié; toutefois, s'il est associé à un médicament connu pour provoquer une bradycardie ou hypotension, le céritinib doit être suspendu jusqu'à la récupération d'une bradycardie asymptomatique ou d'une fréquence cardiaque de 60 bpm ou plus. Si le médicament peut être ajusté ou arrêté, le céritinib doit être réinstauré avec une dose réduite de 150 mg lors du rétablissement d'une bradycardie asymptomatique ou d'un rythme cardiaque de 60 bpm ou au-dessus de, avec fréquent surveillance surveillance (voir rubriques 4.2 et 4.8).

Gastro-intestinal négatif réactions.réactions

Des diarrhées, des nausées ou des vomissements sont survenus chez 76,9 % des 108 patients traités par céritinib au dose recommandée de 450 mg prise avec de la nourriture dans une étude d'optimisation de la dose et étaient principalement de grade 1 (52,8 %) et les épreuves de 2e année (22,2 %). Deux patients (1,9 %) ont présenté chacun un événement de grade 3. (respectivement diarrhée et vomissements). Neuf patients (8,3 %) ont dû interrompre le traitement à l'étude en raison de diarrhée, nausées ou vomissements. Un patient (0,9 %) a nécessité un ajustement de la dose en raison de vomissements. Dans le même étude, l'incidence et la gravité des effets indésirables gastro-intestinaux étaient plus élevées pour les patients traités par céritinib 750 mg à jeun (diarrhée 80,0 %, nausées 60,0 %, vomissements 65,5 % ; 17,3 % ont signalé un événement de grade 3) par rapport à 450 mg avec de la nourriture (diarrhée 59,3 %, nausées 42,6 %, vomissements). 38,0 % ; 1,9 % ont rapporté une note 3 événements).

Dans les bras 450 mg avec de la nourriture et 750 mg à jeun de cette étude d'optimisation de la dose, aucun patient n'a été requis cesser de céritinib exigible grand diarrhée, des nausées ou vomissements (voir section.section 4.8).

Les patients devrait. devrait beige surveillé et géré. géré utiliser des normes

de soins, y compris anti-diarrhéiques, antiémétiques ou remplacement de liquide, tel que mesuré.

L'interruption et la réduction de la dose doivent être employés si nécessaire (voir sections 4.2 et 4.8). Si des vomissements surviennent au cours du traitement, le patient devrait pas prendre une dose supplémentaire, mais devrait continuer avec la suivante programmée.

Hyperglycémie

Des cas d'hyperglycémie (tous grades confondus) ont été rapportés chez moins de 10 % des patients traités par le céritinib dans les études cliniques ; Une hyperglycémie de grade 3-4 a été rapportée chez 5,4 % des patients. Le risque d'hyperglycémie était plus haut pour les patients avec diabète. Diabète sucré et/ou stéroïdes concomitants utiliser.

Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance de la glycémie à jeun avant le début du traitement par le céritinib et périodiquement comme indiqué. Les médicaments antihyperglycémiants doivent être initiés ou optimisés comme indiqué (voir rubriques 4.2 et 4.8).

Lipase et/ou amylase élévations

Des augmentations de la lipase et/ou de l'amylase ont été observées

chez des patients traités par céritinib au cours des études cliniques. Les patients doivent être surveillés pour détecter toute élévation de la lipase et de l'amylase avant le début du traitement par le céritinib et périodiquement par la suite comme indiqué (voir sections 4.2 et 4.8). Des cas de pancréatite ont été signalés dans des patients traités avec céritinib (voir rubrique 4.8).

Teneur en sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par gélule, soit de « sans sodium ».

3.4 **Interaction avec autres médicaments et d'autres formes de interaction.interaction**

Agents qui peuvent augmenter l'augmentation du céritinib plasma. concentré

Fort CYP3A inhibiteurs.

Chez le sujet sain, co-administration d'une dose unique de 450 mg de céritinib à jeun avec du kétoconazole (200 mg deux fois par jour pendant 14 jours), un puissant inhibiteur du CYP3A/P-gp, entraîne une augmentation de 2,9 fois et de 1,2 fois l'augmentation de l'ASC_{inf} et de la C_{max} du céritinib, respectivement, par rapport à l'administration du céritinib seul. L'état stable AUC de céritinib à doses réduites après co-administration avec kétoconazole 200 mg

deux fois par jour pendant 14 jours, les simulations prédisaient qu'elles seraient similaires à l'ASC à l'état d'équilibre du céritinib.

seul. L'utilisation concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A doit être évitée pendant le traitement par le céritinib. S'il n'est pas possible d'éviter une utilisation concomitante avec des inhibiteurs puissants du CYP3A (y compris, sans toutefois s'y limiter), au, ritonavir, saquinavir, tétracycline, kétoconazole, itraconazole, voriconazole, posaconazole et néfazodone), la dose de céritinib doit être réduite d'environ un tiers, arrondie à l'unité multiple la plus proche de la dose de 150 mg. Après l'arrêt d'un inhibiteur puissant du CYP3A, céritinib devrait être repris à la dose c'était pris avant l'administration du fort CYP3A inhibiteur.

P-gp inhibiteurs.

D'après des données *in vitro*, le céritinib est un substrat de la glycoprotéine P (P-gp), transporteur d'efflux. Si le céritinib est administré avec des médicaments qui inhibent la P-gp, une augmentation du céritinib la concentration est probable. Des précautions doivent être prises en cas d'utilisation concomitante d'inhibiteurs de la P-gp et de ADR soigneusement surveillé.

Agents qui peuvent diminuer le céritinib plasma. concentré

Fort CYP3A et P-gp inducteurs

Chez les sujets sains, la co-administration d'une dose unique de 750 mg de céritinib à jeun avec de la rifampicine (600 mg quotidiennement pendant 14 jours), un puissant inducteur du CYP3A/P-gp, entraîne une réduction de 70 % et 44 % du céritinib AUC_{inf} et C_{max}, respectivement, par rapport au moment où le

céritinib était administré seul. Co-administration de le céritinib associé à de puissants inducteurs du CYP3A/P-gp réduit les concentrations plasmatiques du céritinib. Concomitant l'utilisation d'inducteurs puissants du CYP3A doit être évitée ; cela inclut, sans toutefois s'y limiter, la carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, rifabutine, rifampicine et St. Millepertuis (*Hypericum perforatum*). Prudence devrait. devrait être exercé avec en même temps utiliser des inducteurs de la P-gp.

Agents qui affecte gastrique. pH

Le céritinib démontre une solubilité dépendante du pH et devient peu soluble à mesure que le pH augmente *in vitro* . Les agents réducteurs d'acidité (par exemple, inhibiteurs de la pompe à protons, antagonistes des récepteurs H₂, antiacides) peuvent modifier la la solubilité du céritinib et réduire sa biodisponibilité. Co-administration d'une dose unique de 750 mg à jeun dose de céritinib avec un inhibiteur de la pompe à protons (ésoméprazole) 40 mg par jour pendant 6 jours chez des sujets sains et à jeun les sujets ont diminué l'ASC du céritinib de 76 % et la C_{max} de 79 %. L'étude sur les interactions médicamenteuses a été conçu pour observer l'impact de l'inhibiteur de la pompe à protons dans le pire des scénarios, mais en utilisation clinique, le L'impact de l'inhibiteur de la pompe à protons sur l'exposition au céritinib semble être moins prononcé. Un dédié étude visant à évaluer l'effet des agents réducteurs d'acide gastrique sur la biodisponibilité du céritinib sous l'état stationnaire n'a pas été effectué. La prudence est recommandée en cas

d'utilisation concomitante de pompe à protons inhibiteurs, car l'exposition au céritinib peut être réduite. Il n'existe aucune donnée concernant l'utilisation concomitante de H₂ bloqueurs ou antiacides. Cependant, le risque d'une diminution significative de la biodisponibilité du céritinib est peut-être inférieur avec l'utilisation concomitante de H₂ _ bloqueurs si ils sont administré 10 heures avant ou

2 heures après la dose de céritinib, et avec des antiacides s'ils sont administrés 2 heures avant ou 2 heures après le dose de céritinib.

Agents dont plasma. concentration.concentration couture beige modifié par céritinib

CYP3A et CYP2C9 substrats

D'après des données *in vitro*, le céritinib inhibe de manière compétitive le métabolisme d'un substrat du CYP3A, le midazolam et un substrat du CYP2C9, le diclofénac. L'inhibition du CYP3A en fonction du temps a également été observé.

Le céritinib a été classé *in vivo* comme un puissant inhibiteur du CYP3A4 et peut potentiellement interagir avec médicinal. médicinal des produits que sont métabolisé par CYP3A, lequel couture conduire. conduire grand augmenté. augmenté sérum concentrations d'autres produits. Co-administration d'une dose unique de midazolam (un médicament sensible CYP3A substrat) suivant 3 semaines semaines de céritinib dosage imprimer patients. patients (750 mg quotidiennement. quotidiennement à jeun) augmenté. augmenté le

midazolam AUC_{inf} (90 % CI) de 5,4 fois (4.6, 6.3) par rapport à midazolam seul.

Co-administration de céritinib avec des substrats principalement métabolisés par le CYP3A ou des substrats du CYP3A connus pour avoir des marges thérapeutiques étroites (par exemple alfuzosine, amiodarone, cisapride, ciclosporine, dihydroergotamine, ergotamine, fentanyl, pimozide, quétiapine, quinidine, lovastatine, simvastatine, sildénafil, midazolam, triazolam, tacrolimus, alfentanil et sirolimus) doivent être évités et des médicaments alternatifs moins sensibles à l'inhibition du CYP3A4 doivent être utilisés si possible. Si cela est inévitable, réduction de la dose pour les médicaments co-administrés qui sont des substrats du CYP3A avec un indice thérapeutique étroit. L'indice thérapeutique devrait être considéré.

Le céritinib a été classé *in vivo* comme un faible inhibiteur du CYP2C9. Co-administration d'une dose unique de warfarine (un substrat du CYP2C9) après 3 semaines d'administration de céritinib chez les patients (750 mg par jour à jeun) a augmenté l'ASC_{inf} de la S-warfarine (IC à 90 %) de 54 % (36 %, 75 %) par rapport à la warfarine seule. Co-administration de céritinib avec des substrats principalement métabolisés par le CYP2C9 ou le CYP2C9 Les substrats connus pour avoir des indices thérapeutiques étroits (par exemple la phénytoïne et la warfarine) doivent être évités. Si cela est inévitable, réduction de la dose pour les médicaments co-administrés qui sont des substrats du CYP2C9. avec des indices thérapeutiques étroits doivent être envisagés. Augmenter la fréquence des échanges

internationaux Une surveillance du rapport normalisé (INR) peut être envisagée si la co-administration avec la warfarine est inévitable.

CYP2A6 et Substrats du CYP2E1

D'après les données *in vitro*, le céritinib inhibe également le CYP2A6 et le CYP2E1 à des niveaux pertinents documentés. concentré. Donc, céritinib couture avoir le potentiel. grand augmenter. augmenter plasma. concentré de médicaments co-administrés qui sont principalement métabolisés par ces enzymes. Prudence doit être exercé avec prudence en cas d'utilisation concomitante de substrats du CYP2A6 et du CYP2E1 et d'effets indésirables. surveillé.

Le risque d'induction d'autres enzymes régulées par le PXR en dehors du CYP3A4 ne peut pas être complètement exclu. Le efficacité de en même temps administration de oral contraceptifs couture beige réduit.

Agents que sont substrats de transporteurs

D'après des données *in vitro*, le céritinib n'inhibe pas le transporteur d'efflux apical MRP2, ni l'absorption hépatique. transporteurs OATP1B1 ou OATP1B3, transporteurs rénaux de capture d'anions organiques OAT1 et OAT3, ou les les transporteurs d'absorption de cations organiques OCT1 ou OCT2 sont largement concentrés. Donc, interactions médicamenteuses cliniques résultant de l'inhibition

médiée par le céritinib des substrats de ces substances il est peu probable que des transporteurs se produisent. D'après les données *in vitro*, le céritinib devrait inhiber la P-gp intestinale et BCRP à concentrer de toute urgence. Par conséquent, le céritinib peut potentiellement augmenter concentrations plasmatiques des médicaments co-administrés transportés par ces protéines. Prudence doivent être exercés avec l'utilisation concomitante de substrats de la BCRP (par exemple rosuvastatine, topotécan, sulfasalazine) et les substrats de la P-gp (digoxine, dabigatran, colchicine, pravastatine) et les effets indésirables surveillé.

Pharmacodynamique interactions

Dans les études cliniques, un allongement de l'intervalle QT a été observé avec le céritinib. Le céritinib doit donc être utilisé avec prudence chez les patients présentant ou susceptibles de développer un allongement de l'intervalle QT, y compris ceux les patients prenant des médicaments anti-arythmiques tels que la classe I (par exemple quinidine, procaïnamide, disopyramide) ou des antiarythmiques de classe III (par exemple amiodarone, sotalol, dofétilide, ibutilide) ou autres médicaments pouvant entraîner un allongement de l'intervalle QT tels que la dompéridone, le dropéridol, la chloroquine, halofantrine, clarithromycine, halopéridol, méthadone, cisapride et moxifloxacine. Surveillance de la L'intervalle QT est indiqué en cas d'associations de tels médicaments (voir rubriques 4.2 et 4.2).4.4).

Nourriture boisson interactions

Le céritinib doit être pris avec de la nourriture. La biodisponibilité du céritinib est augmentée en présence de nourriture.

Pour les patients qui développent un problème médical concomitant et qui ne peuvent pas prendre le céritinib avec de la nourriture, le céritinib peut être pris à jeun comme schéma thérapeutique alternatif continu, dans lequel aucun la nourriture doit être consommée au moins deux heures avant et une heure après la dose. Les patients ne devraient pas alterner entre une administration à jeun et une administration nourrie. La dose doit être correctement ajustée, c'est-à-dire pour les patients traités par 450 mg ou 300 mg avec de la nourriture, la dose doit être augmentée à 750 mg ou 450 mg à jeun. l'estomac, respectivement (voir rubrique 5.2) et pour les patients traités par 150 mg avec un traitement alimentaire devrait être interrompu. Pour des ajustements posologiques ultérieurs et des recommandations de prise en charge pour ADR, veuillez suivre le tableau 1 (voir section 4.2). La dose maximale autorisée à jeun est 750 mg (voir section 5.2).

Les patients doivent être encouragés à éviter le pamplemousse et le jus de pamplemousse, car ils peuvent inhiber le CYP3A dans le sang. paroi intestinale et couture augmenter le biodisponibilité du céritinib.

3.5 La fertilité, grossesse.grossesse et lactation

Femmes de maternité Potentiel/Contraception

Il convient de conseiller aux femmes en âge de procréer d'utiliser une méthode de contraception très efficace. alors que prise céritinib et pour en haut grand 3 mois mois après arrêter traitement. traitement (voir rubrique 4.5).

Grossesse

Il n'existe pas de données ou un nombre limité de données

sur l'utilisation du céritinib chez la femme enceinte. Animal

études sont assez avec respect grand reproductif. reproductif

toxicité. (voir section. section 5.3).

Le céritinib ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, sauf si l'état clinique de la femme l'exige. traitement avec céritinib.

Allaitement maternel

On ne sait pas si le céritinib/métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Un risque pour le nouveau-né/nourrisson ne peut pas. ne peut pas être exclu.

Il faut décider s'il faut interrompre l'allaitement ou interrompre/s'abstenir de traitement par le céritinib en tenant compte du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et du bénéfice de thérapie pour la femme (voir section 5.3).

La fertilité

Le potentiel, pour céritinib grand cause, cause réfractaire imprimer mâle et femelle, femelle patients, patients est inconnu (voir section 5.3).

3.6 Effets sur capacité, capacité conduire et utiliser machines, machines

CERFRA a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines. Il faut faire preuve de prudence lorsque vous conduisez ou utilisez des machines pendant le traitement, car les patients peuvent ressentir de la fatigue ou des problèmes de vision troubles.

3.7 Indésirable effets

Résumé de le sécurité profil, profil

Les effets indésirables du médicament (EI) décrits ci-dessous reflètent une exposition à 750 mg de céritinib une fois par jour à jeun, chez 925 patients atteints d'un CPNPC avancé ALK-positif dans le cadre d'un ensemble de sept études cliniques, dont deux, deux

randomisé, contrôlé activement, phase 3 études (études A2301 et A2303).

Le durée médiane de exposition. exposition grand céritinib 750 mg à jeun était 44,9 semaines (gamme: 0,1 grand 200,1 semaines).

Les effets indésirables avec une incidence $\geq 10\%$ chez les patients traités par céritinib 750 mg à jeun étaient la diarrhée, nausées, vomissements, fatigue, anomalies des tests de laboratoire hépatique, douleurs abdominales, diminution de l'appétit, poids diminué, constipation, sang créatinine augmentation, éruption cutanée, l'anémie et trouble œsophagien.

Les effets indésirables de grade 3 ou 4 avec une incidence $\geq 5\%$ chez les patients traités par céritinib 750 mg à jeun étaient hépatiques. laboratoire kiểm TRA inhabituel, fatigue, vomissement, hyperglycémie, nausées et diarrhée.

Dans l'étude d'optimisation de dose A2112 (ASCEND-8) chez des patients préalablement traités et traités avec un CPNPC avancé ALK-positif, le profil d'innocuité global du céritinib à la dose recommandée de 450 mg avec de la nourriture (N = 108) était compatible avec 750 mg de céritinib à jeun (N = 110), à l'exception d'une réduction des effets indésirables gastro-intestinaux des médicaments, tout en atteignant une exposition comparable à l'état d'équilibre (voir article 5.1 et sous-sections 'Gastro-intestinal effets indésirables » ci-

dessous).

Tabulé liste.liste des ADR

Le tableau 2 présente la catégorie de fréquence des effets indésirables signalés pour le céritinib chez les patients traités à une dose de 750 mg à jeun (N = 925) dans sept études cliniques. La fréquence de certains effets indésirables gastro-intestinaux (diarrhée, nausées et vomissements) sont basés sur des patients traités avec une dose de 450 mg une fois par jour avec nourriture.nourriture (N = 108).

Les effets indésirables sont répertoriés selon la classe de systèmes d'organes MedDRA. Au sein de chaque classe de systèmes d'organes, les ADR sont classés par fréquence, les réactions les plus fréquentes arrivant en premier. De plus, le correspondant une catégorie de fréquence utilisant la convention suivante (CIOMS III) est également fournie pour chaque ADR : très commun. commun ($\geq 1/10$); commun. commun ($\geq 1/100$ grand $< 1/10$); rare ($\geq 1/1\ 000$ grand $< 1/100$); rare ($\geq 1/10\ 000$ grand $< 1/1\ 000$); très rare ($< 1/10\ 000$) ; et inconnu (ne peut être estimé à partir des données disponibles). Dans chacun. chacun regroupement de fréquences, Les ADR sont présenté imprimer l'ordre décroissant gravité.

Tableau 2 ADR imprimer patients. patients traité avec céritinib

Organes du système classe.classe	Cériti nib N=92 5 %	Fréquence catégorie.cat égorie
Sang et lymphatique système. système troubles. troubles		
Anémie	15.2	Très commun. commun
Métabolisme et nutrition.alimentation troubles. troubles		
Diminué appétit	39,5	Très commun. commun
Hyperglycémie	9.4	Commun
Hypophosphatémie	5.3	Commun

Œil troubles. troubles		
Vision désordre ^{un}	7.0	Commun
Cardiaque troubles. troubles		
Péricardite ^p	5.8	Commun
Bradycardie ^c	2.3	Commun
Respiratoire, thoracique et médiastinal troubles. troubles		
Pneumopathie ^a	2.1	Commun
Gastro-intestinal troubles. troubles		
Diarrhée ^e	59.3	Très commun. commun
Nausée ^e	42,6	Très commun. commun
Vomissements ^e	38,0	Très commun. commun
Abdominal douleur ^r	46.1	Très commun. commun
Constipation	24,0	Très commun. commun
Trouble œsophagien ^g	14.1	Très commun. commun
Pancréatite	0,5	Rare
Hépatobiliaire troubles. troubles		
Anormal foie. foie fonction test ^h	2.2	Commun
Hépatotoxicité ⁱ	1.1	Commun
Peau et sous-cutané tissu. tissu troubles. troubles		
Eruption cutanée ^j	19.6	Très commun. commun
Rénal et urinaire. urinaire troubles. troubles		
Rénal échec ^k	1.8	Commun
Rénal dépréciation ^l	1.0	Commun
Général troubles. troubles et administration site conditions.		
Fatigue ^m	48.4	Très commun. commun
Enquêtes		
Foie laboratoire kiêm TRA inhabituel ^m	60,5	Très commun. commun
Poids diminué	27.6	Très commun. commun
Sang créatinine augmenté. augmenté	22.1	Très commun. commun
Electrocardiogramme QI prolongé	9.7	Commun
Lipase augmenté. augmenté	4.8	Commun
Amylase augmenté. augmenté	7.0	Commun

Comprend cas. cas signalé dans le regroupé termes:

- a Trouble de la vision (déficiency visuelle, vision floue, photopsie, corps flottants du corps vitré, acuité visuelle réduit trouble de l'accommodation, presbytie)
- b Péricardite (péricardique effusion, péricardite)
- c Bradycardie (bradycardie, sinus bradycardie)
- d Pneumopathie (interstitiel poumon maladie, pneumopathie)
- e Le fréquence. fréquence de ces sélectionné. gastro-intestinal ADR (diarrhée, nausée. nausée et vomissement) est basé. basé sur patients traités avec la dose recommandée de céritinib 450 mg avec de la nourriture (N = 108) dans l'étude A2112 (ASCENDRE-8) (voir sous-section 'Gastro-intestinal négatif réactions ci-dessous)
- f Douleurs abdominales (douleurs abdominales, douleurs abdominales supérieures, gêne abdominale, douleurs épigastriques). inconfort)
- g Oesophagien désordre. désordre (dyspepsie, gastro-œsophagien reflux maladie, dysphagie)
- hAnormal foie. foie fonction kiếm TRA (hépatique fonction anormal, hyperbilirubinémie)
- i Hépatotoxicité (induit par le médicament foie. foie blessure, blessure hépatite cholestatique, hépatocellulaire blessure, blessure hépatotoxicité)
- j Eruption cutanée (éruption cutanée, dermatite acnéiforme, éruption cutanée maculopapuleuse)
- k Rénal échec (aigu rénal. rénal blessure, blessure rénal. rénal échec)
- l Rénal déficiency (azotémie, rénal. rénal déficiency)
- m Fatigue (fatigue, asthénie)
- n Anomalies des tests de laboratoire hépatiques (augmentation de l'alanine aminotransférase, aspartate aminotransférase augmenté, gamma-glutamyltransférase augmenté, du sang. du sang bilirubine augmenté, transaminases augmenté, augmentation des enzymes hépatiques, test de la fonction hépatique anormal, test de la fonction hépatique augmenté, sang alcalin phosphatase augmenté)

Âgé (≥ 65 ans)

À travers sept. sept clinique.clinique études, 168 hors de 925 patients. patients (18,2%) traité avec céritinib étaient vieill 65 ans ou plus. Le profil de sécurité chez les patients âgés de 65 ans ou plus était similaire à celui des patients moins de 65 ans (voir rubrique 4.2). Il n'existe aucune donnée de sécurité chez les patients âgés de plus de 85 ans.âge.âge.

Hépatotoxicité

Élévations concomitantes de l'ALT ou de l'AST supérieures à 3 × LSN et de la bilirubine totale supérieures à 2 × LSN sans phosphatase alcaline élevée ont été observés chez moins de 1 % des patients en clinique. études avec le céritinib. Des augmentations jusqu'à des élévations d'ALT de grade 3 ou 4 ont été observées chez 25 % des patients recevoir du céritinib. Les événements d'hépatotoxicité ont été gérés par des interruptions de dose ou des réductions de 40,6% des patients. 1 % des patients ont nécessité un arrêt définitif du traitement dans les études cliniques avec céritinib (voir sections 4.2 et 4.4).

Des tests de laboratoire hépatique, notamment ALT, AST et bilirubine totale, doivent être effectués avant le début du traitement. traitement, toutes les 2 semaines pendant les trois premiers mois de traitement et mensuellement par la suite, avec plus tests fréquents

pour les élévations de grade 2, 3 ou 4. Les patients doivent être surveillés pour des tests de laboratoire hépatiques irrégularités et géré. géré comme recommandé dans sections 4.2 et 4.4.

Gastro-intestinal négatif réactions.réactions

Les nausées, la diarrhée et les vomissements figuraient parmi les événements gastro-intestinaux les plus fréquemment signalés. Imprimer la dose étude d'optimisation A2112 (ASCEND-8) à la fois préalablement traité et traité patients. patients avec un CPNPC avancé ALK-positif à la dose recommandée de céritinib 450 mg à prendre avec de la nourriture (N = 108), les événements indésirables tels que diarrhée, nausées et vomissements étaient principalement de grade 1 (52,8 %) et de grade 2. (22,2 %). Des événements de grade 3 de diarrhée et de vomissements ont été rapportés chez deux patients différents. (1,9%). Les événements gastro-intestinaux ont été traités principalement avec des médicaments y compris les médicaments antiémétiques/antiarrhéiques. Neuf patients (8,3 %) ont eu besoin du médicament à l'étude interruption due à une diarrhée, des nausées ou des vomissements. Un patient (0,9 %) a nécessité un ajustement posologique. Dans le Après avoir pris 450 mg avec de la nourriture et 750 mg à jeun, aucun patient n'a présenté de diarrhée, de nausées ou de vomissements. a nécessité l'arrêt du médicament à l'étude. Dans la même étude, l'incidence et la

gravité des troubles gastro-intestinaux les effets indésirables du médicament ont été réduits chez les patients traités par céritinib 450 mg avec de la nourriture (diarrhée 59,3%, nausées 42,6%, vomissements 38,0 % ; 1,9% signalé un événement de niveau 3) comparé gros 750 mg à jeun (diarrhée 80,0 %, nausées 60,0 %, vomissements 65,5 % ; 17,3 % ont signalé un événement de grade 3). Les patients devraient être géré. géré comme recommandé dans les sections 4.2 et 4.4.

QT intervalle. intervalle prolongement

Un allongement de l'intervalle QTc a été observé chez des patients traités par céritinib. Dans les sept cliniques études, 9,7 % des patients traités par céritinib ont présenté des événements d'allongement de l'intervalle QT (quel que soit le grade), y compris événements de grade 3 ou 4 chez 2,1 % des patients. Ces événements ont nécessité une réduction ou une interruption de la dose dans 2,1 % de les patients et conduit. conduit cesser chez 0,2% des patients.

Le traitement par céritinib n'est pas recommandé chez les patients présentant un syndrome congénital du QT long ou OMS sont prise médicaments connus grand prolonger. prolonger le Intervalle QTc (voir rubriques 4.4 et 4.5).

Une prudence particulière doit être exercée lors de l'administration du céritinib à des patients présentant un risque accru de

expérimenter. expérimenter torsade de pointes pendant traitement avec un médicament allongeant l'intervalle QTc.

Les patients doivent être surveillés pour détecter un allongement de l'intervalle QT et pris en charge comme recommandé dans les rubriques 4.2 et 4.2.4.4.

Bradycardie

Dans les sept études cliniques, bradycardie et/ou bradycardie sinusale (fréquence cardiaque inférieure à 60 bpm) des événements (tous de grade 1) ont été rapportés chez 2,3 % des patients. Ces événements nécessitent une réduction de dose ou interruption chez 0,2% des patients. Aucun de ces événements n'a conduit à l'arrêt du traitement par le céritinib. Le utiliser de en même temps médicaments associé. associé avec bradycardie devrait. devrait beige soigneusement évalué.

Les patients qui développent des symptômes de bradycardie doivent être pris en charge comme recommandé dans les rubriques 4.2. et 4.4.

Interstitiel poumon maladie/pneumopathie

Des maladies pulmonaires interstitielles (MPI)/pneumopathies graves, potentiellement mortelles ou mortelles ont été observées chez patients traités par céritinib. Dans les sept études cliniques, tous les grades d'ILD/pneumopathie ont été atteints. rapportés chez

2,1 % des patients traités par céritinib, et des événements de grade 3 ou 4 ont été rapportés chez 1,2 % de malades. Ces événements ont nécessité une réduction ou une interruption de la dose chez 1,1 % des patients et ont conduit à arrêt chez 0,9% des patients. Patients présentant des symptômes pulmonaires évocateurs d'une PID/pneumonie devraient être surveillés. Les autres causes potentielles d'ILD/pneumopathie doivent être exclues (voir rubriques 4.2). et 4.4).

Hyperglycémie

Une hyperglycémie (tous grades confondus) a été rapportée chez 9,4 % des patients traités par céritinib au cours des sept Etudes cliniques; des événements de grade 3 ou 4 ont été rapportés chez 5,4 % des patients. Ces événements ont nécessité une dose réduction ou interruption chez 1,4 % des patients et a conduit à l'arrêt chez 0,1 % des patients. Le risque de hyperglycémie était plus haut imprimer patients avec diabète. diabète sucré et/ou stéroïdes concomitants utiliser.

Une surveillance de la glycémie à jeun est nécessaire avant le début du traitement par le céritinib et périodiquement. Comme révélé précédemment. L'administration de médicaments antihyperglycémiant doit être initié ou optimisé comme indiqué (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Rapports de soupçonné négatif réactions.réactions

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Il permet un contrôle continu de la balance bénéfice/risque du médicament. Soins de santé Les professionnels sont invités à déclarer tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration. répertorié à l'Annexe V .

4.9 Surdosage

Aucune expérience de surdosage chez l'homme n'a été rapportée. Des mesures générales de soutien devraient être initiées en tous cas. cas de surdosage.

4. PHARMACOLOGIQUE PROPRIÉTÉS

4.1 Pharmacodynamique propriétés. propriétés

Classe pharmacothérapeutique : agents antinéoplasiques, inhibiteurs de la kinase du lymphome anaplasique (ALK), ATC code: L01ED02.

Mécanisme de action.action

Le céritinib est un inhibiteur ALK hautement sélectif et puissant par voie orale. Le céritinib inhibe l'autophosphorylation de ALK, Médié par

Céritinib 150 mg

ALK phosphorylation de en aval signalisation protéines.protéines et
croissance de

Dépendant d'ALK cancer.cancer cellulesles deux *imprimer vitro* et *en vivo* .

La translocation ALK détermine l'expression de la protéine de fusion résultante et l'ALK aberrante qui en résulte signalisation dans le CPNPC. Dans la majorité des cas de CPNPC, EML4 est le partenaire de translocation d'ALK ; ce génère un EML4-ALK la fusion la protéine contenant le protéines kinases domaine de ALK fusionné au Partie N-terminale d'EML4. Le céritinib s'est révélé efficace contre l'activité EML4-ALK dans un Lignée cellulaire NSCLC (H2228), entraînant une inhibition de la prolifération cellulaire *in vitro* et une régression de tumeurs en dérivé du H2228 xénogreffes imprimer souris et rat.

Clinique efficacité et sécurité

CPNPC avancé précédemment ALK-positif - étude randomisée de phase 3 A2301 (ASCEND-4) L'efficacité et l'innocuité du céritinib pour le traitement des patients atteints d'un CPNPC ALK-positif avancé qui n'avez pas reçu de traitement anticancéreux systémique antérieur (y compris un inhibiteur d'ALK) avec le à l'exception du traitement néo-adjuvant ou adjuvant, a été démontrée dans le cadre d'une étude mondiale multicentrique, randomisée, phase ouverte 3 Étude A2301.

Au total, 376 patients ont été randomisés selon un rapport de 1 : 1 (stratifiés selon le statut de performance de l'OMS, avant chimiothérapie adjuvante/néoadjuvante et présence/absence de métastases cérébrales lors du dépistage) pour recevoir soit du

céritinib (750 mg par jour, à jeun) soit une chimiothérapie (selon le choix de l'investigateur - pémétrexed [500 mg/m²] plus cisplatine [75 mg/m²] ou carboplatine [ASC 5-6], administré tous les 21 jours).

Patients ayant terminé 4 cycles de chimiothérapie (induction) sans progression de la maladie a ensuite reçu du pémétrexed (500 mg/m²) comme traitement d'entretien en monothérapie tous les 21 jours. Cent quatre vingt neuf (189) patients ont été randomisés pour recevoir le céritinib et cent quatre vingt sept (187) ont été randomisés pour chimiothérapie.

L'âge médian était de 54 ans (intervalle : 22 à 81 ans) ; 78,5 % des patients avaient moins de 65 ans. UN au total, 57,4 % des patients étaient des femmes. 53,7 % de la population étudiée était de race blanche, 42,0 % d'Asie, 1,6 % de race noire et 2,6 % d'autres races. La majorité des patients présentaient un adénocarcinome (96,5 %) et souffraient soit n'avaient jamais fumé ou étaient d'anciens fumeurs (92,0 %). Le Groupe coopératif d'oncologie de l'Est (ECOG) l'indice de performance était de 0/1/2 chez 37,0 %/56,4 %/6,4 % des patients, et 32,2 % présentaient des métastases cérébrales à ligne de base. 59,5% de patients. patients avec cerveau.cerveau métastase à ligne de base. reçu non avant radiothérapie à le cerveau.cerveau. Patients présentant des métastases symptomatiques du SNC (système nerveux central) qui étaient neurologiquement instable ou avait nécessité des doses croissantes de stéroïdes dans les 2 semaines précédant le dépistage pour gérer SNC symptômes, ont été

exclus de l'étude.

Les patients ont été autorisés à poursuivre le traitement assigné à l'étude au-delà de la progression initiale en cas de bénéfice clinique continu selon l'avis de l'investigateur. Patients randomisés pour la chimiothérapie le bras pourrait passer au céritinib en cas de progression de la maladie définie par RECIST confirmée par aveugle indépendant revoir comité. comité (BIRC). Cent et cinq (105) malades dehors de le 145 patients (72,4 %) ayant arrêté le traitement dans le bras chimiothérapie ont ensuite reçu ALK inhibiteur comme d'abord thérapie antinéoplasique. De ces patients 81 reçu du céritinib.

Le médiane. médiane durée. durée de le suivi a été 19.7 mois mois (depuis randomisation grand couper date).

L'étude a atteint son objectif principal en démontrant une amélioration significative survie sans progression (SSP) par BIRC (voir Tableau 3 et Figure 1). Le bénéfice du céritinib en termes de SSP était cohérent par l'évaluation de l'investigateur et dans divers sous-groupes, notamment l'âge, le sexe, la race, fumeur classe, ECOG performance. statut et maladie accablé.

Les données de survie globale (SG) n'étaient pas matures avec 107 décès représentant environ 42,3 % des le épreuves requises pour la finale Analyse du système d'exploitation.

Les données d'efficacité de l'étude A2301 sont résumées dans le tableau 3 et les courbes de Kaplan-Meier pour la SSP et Système d'exploitation sont présentés dans Chiffre d'abord et la figure 2, respectivement.

Tableau 3 ASCEND-4 (Etude A2301) - Résultats d'efficacité chez les patients ayant déjà été traités ALK-positif CPNPC avancé

	Céritinib (N=189)	Chimiothérapie (N=187)
Sans progression survie		
(basé sur BIRC)		
Nombre de événements, n (%)	89 (47.1)	113 (60,4)
Médian, mois ^j (95 % CI)	16.6 (12, 27	8,1 (5,8,
	juin)	11.1)
HEURE (95 % CI) ⁱⁱⁱ	0,55 (0,42, 0,73)	
valeur p ^b	<0,001	
Dans l'ensemble survie ^c		
Nombre de événements, n (%)	48 (25 avril	59 (31
	juin)	
Médian, mois ^j (95 % CI)	NE (29.3, NE)	26.2 (22
	août, NE)	
Système d'exploitation taux à 24 mois ^j , % (95 % CI)	70,6 (62,2, 77,5)	58,2 (47,6,
	67,5)	
HEURE (IC à 95 %) ^a	0,73 (0,50,1,08)	
valeur p ^b	0,056	
Réponse tumorale (basée sur BIRC)		
Dans l'ensemble réponse	72,5% (65,5,	26,7% (20,5,
taux. réponse	78.7)	33.7)
taux. taux (95 % CI)		
Durée de réponse (basée sur BIRC)		
Nombre de intervenants	13	5
	7	0
Médian, mois ^j (95 % CI)	23.9 (16	11.1 (7.8,
	juin, NE)	16.4)
Sans événement taux. taux à 18 mois ^j , % (95 % CI)	59,0 (49,3,	30.4 (14.1,
	67,4)	48.6)

HR=danger rapport ; rapport ; IC=confiance intervalle; BIRC=Aveuglé

Indépendant Revoir Comité;

NE=pas estimable

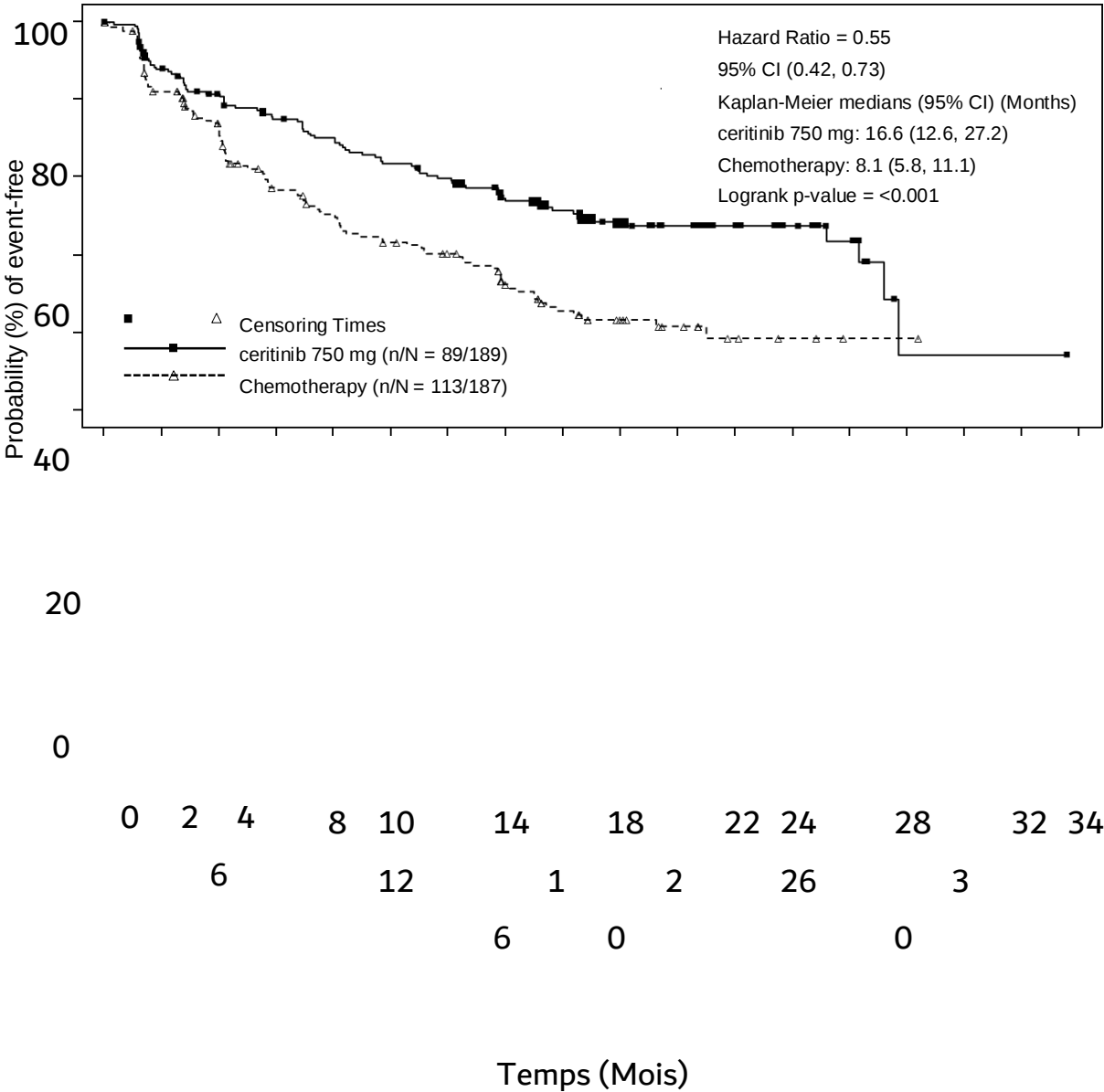
^{un} Basé sur la proportionnelle Cox dangers. stratifié analyse.

^b Basé sur le stratifié log-rank kiểm TRA.

^c L'analyse du système d'exploitation n'a pas été effectuée ajusté pour le les effets de croisement.

^d Estimé en utilisant le Kaplan-Meier méthode.

Chiffre 1 ASCEND-4 (Etude A2301) - Courbes de Kaplan-Meier de survie sans progression comme évalué par BIRC



Temps (Mois) 0 2 4 6 8 dix do 14 16 18 20 22 24 26 28 30 32 34

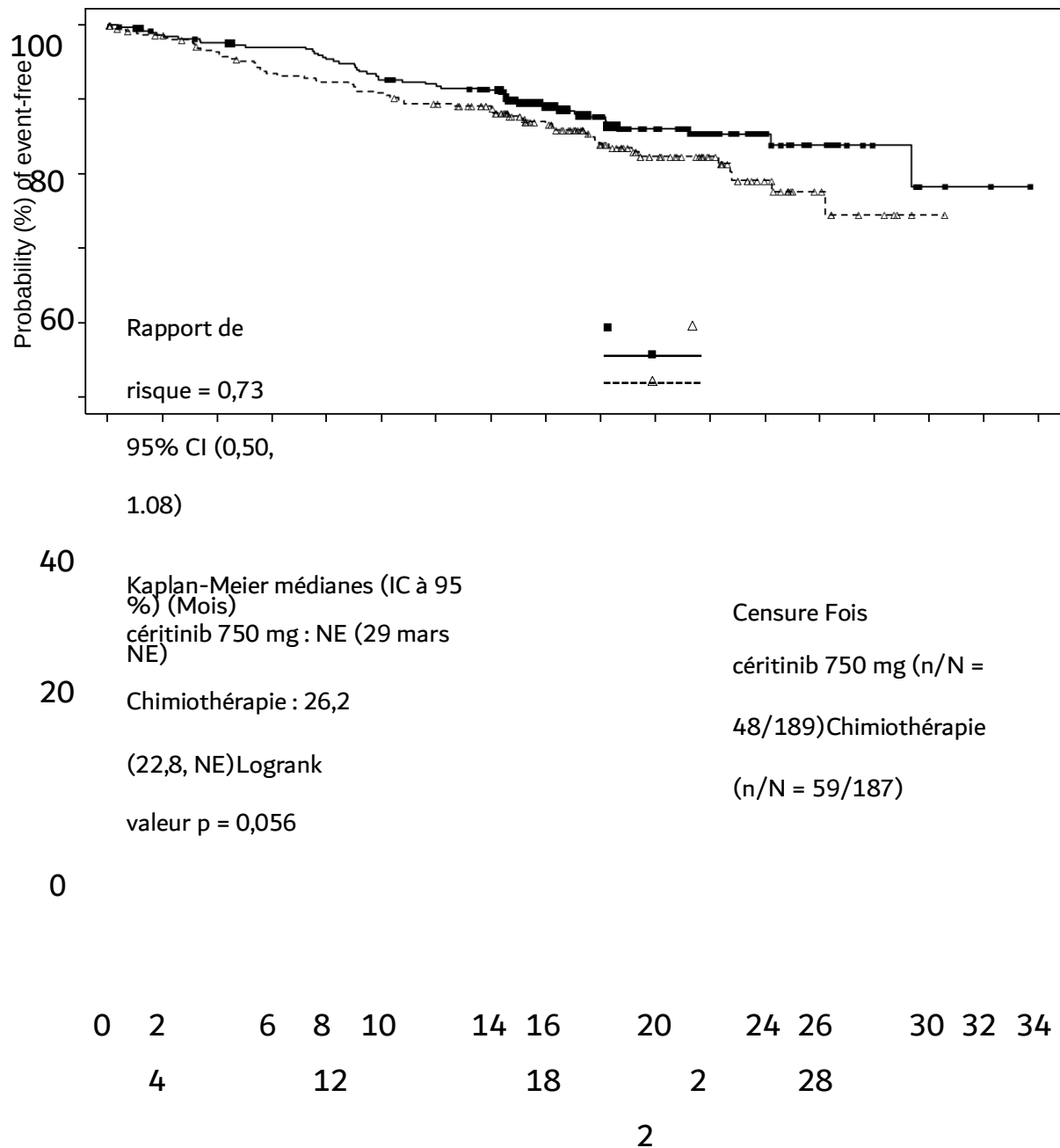
Non. de patients.
patients encore.
encore à risque

45

Céritinib 150 mg

						e													
céritinib 750	18	15	13	12	11	105	98	76	59	43	32	23	16	11	d'a	d'a	d'a	0	
mg	9	5	9	5	6										bor	bor	bor		
															d	d	d		
Chimiothérapi	18	13	11	82	71	60	53	35	24	16	11	5	3	d'a	d'a	0	0	0	
e	7	6	4											bor	bor				
														d	d				

Chiffre 2ASCENDRE -4 (Étude A2301)- Kaplan-Meier plot.plot de dans l'ensemble. dans l'ensemble survivre en traitement.traitement bras.bras



		Temps (Mois)																		
		Non. de patients. patients encore. encore à risque																		
Temps (Mois)		0	2	4	6	8	dix	do	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	3	
								uzi											4	
								èm												
								e												
céritinib 750 mg		18	18	17	17	16	15	15	13	103	77	56	39	26	18	6	3	2	0	
		9	0	5	1	5	5	0	8											
Chimiothérapie		18	17	16	15	14	14	13	12	97	69	49	35	19	dix	5	d'a	0	0	
		7	2	1	0	6	1	4	4								bor			
																	d			

Questionnaires sur les résultats rapportés par les patients (échelle des symptômes du cancer du poumon [LCSS], EORTC-QLQ-C30 [C30], EORTC QLQ-LC13 [LC13] et EQ-5D-5L) ont été complétés par 80 % ou plus des patients du bras céritinib et chimiothérapie pour tous les questionnaires à la plupart des moments au cours du le étudier.étudier.

Le céritinib prolonge considérablement le délai de détérioration pour le cancer du poumon prédéfini, en particulier symptômes d'intérêt de toux, douleur et dyspnée (critère composite LCSS : HR=0,61, IC 95% : 0,41, 0,90, médiane. médiane Temps grand Détérioration [TTD] NE [95% CI : 20 septembre NE] imprimer le céritinib bras.bras contre contre 18,4 mois [13,9, NE] imprimer la chimiothérapie bras, bras; LC13 : HR=0,48, 95% CI : 0,34, 0,69, médiane TTD 23,6 mois [IC 95 % : 20,7, NE] dans le bras céritinib versus 12,6 mois [IC 95 % : 8,9, 14,9] dans le bras chimiothérapie bras).

Les patients recevant du céritinib ont montré des améliorations significatives par rapport à la chimiothérapie en général. Qualité de Mesures de vie et de l'état de santé global (LCSS [$p<0,001$], QLQ-C30, [$p<0,001$] et indice EQ-5D-5L [$p<0,001$]).

Dans l'étude A2301, 44 patients présentant des métastases cérébrales mesurables au départ et au moins une métastase cérébrale post-inclusion cerveau.cerveau radiologique évaluation.évaluation (22 patients. patients imprimer le céritinib bras et 22 patients. patients imprimer le chimiothérapie bras) ont été évalués pour la réponse intracrânienne par un neuroradiologue BIRC selon RECIST 1.1 modifié (c'est-à-dire jusqu'à 5 lésions cérébrales). Le taux de réponse intracrânienne globale (OIRR) était plus élevé avec le céritinib (72,7%, IC à 95 % : 49,8, 89,3) comme par rapport à la chimiothérapie bras (27,3 %, 95 % CI : 10,7, 50,2).

La SSP médiane établie par BIRC à l'aide de RECIST 1.1 était plus longue dans le groupe céritinib que dans le groupe bras de chimiothérapie dans les deux sous-groupes de patients avec métastases cérébrales et sans métastases cérébrales. Le médiane. médiane PSF imprimer les patients avec cerveau.cerveau métastases était 10,7 mois (95 % CI : 8,1, 16,4) contre contre 6,7 mois (IC à 95 % : 4,1 ; 10,6) dans les bras céritinib et chimiothérapie, respectivement, avec HR=0,70 (IC à 95 % : 0,44, 1,12). La SSP médiane chez les patients sans métastases cérébrales

était de 26,3 mois (IC à 95 % :15,4, 27,7) versus 8,3 mois (IC 95 % : 6,0, 13,7) dans les bras céritinib et chimiothérapie, respectivement, avec HR=0,48 (IC à 95 % : 0,33, 0,69).

CPNPC avancé ALK-positif précédemment traité - étude randomisée de phase 3 A2303 (ASCEND-5) L'efficacité et l'innocuité du céritinib pour le traitement des patients atteints d'un CPNPC avancé ALK-positif qui ont déjà reçu un traitement par crizotinib, a été démontré dans une étude multicentrique mondiale, randomisée, étiquette ouverte phase 3 Étude A2303.

Au total, 231 patients atteints d'un CPNPC ALK positif avancé ayant déjà reçu un traitement par le crizotinib et la chimiothérapie (un ou deux protocoles comprenant un double traitement à base de platine) ont été inclus dans l'analyse. Cent quinze (115) patients ont été randomisés pour recevoir le céritinib et cent seize (116) ont été randomisés pour recevoir une chimiothérapie (soit du pémétréxed, soit du docétaxel). Soixante-treize (73) les patients ont reçu du docétaxel et 40 ont reçu du pémétréxed. Dans le bras céritinib, 115 patients ont été traités avec 750 mg une fois par jour à jeun. L'âge médian était de 54,0 ans (plage : 28 à 84 ans) ; 77,1% de les patients étaient âgés de moins de 65 ans. Au total, 55,8 % des patients étaient des femmes. 64,5% de l'étude la population était de race blanche, 29,4 % d'Asie, 0,4 % de Noirs et 2,6 % d'autres races. La majorité des patients souffraient d'un adénocarcinome (97,0 %) et n'avaient jamais fumé ou étaient d'anciens fumeurs (96,1 %). Le L'indice de performance ECOG était de 0/1/2 chez

46,3 %/47,6 %/6,1 % des patients respectivement, et 58,0 % avaient métastases cérébrales au départ. Tous les patients ont été traités auparavant par crizotinib. Tous sauf un patient reçu une chimiothérapie antérieure (y compris un doublet de platine) pour une maladie avancée ; 11,3% des les patients du bras céritinib et 12,1 % des patients du bras chimiothérapie ont été traités par deux avant schéma de chimiothérapie avancé.avancé maladie.

Les patients ont été autorisés à poursuivre le traitement assigné à l'étude au-delà de la progression initiale en cas de bénéfice clinique continu selon l'avis de l'investigateur. Patients randomisés pour la chimiothérapie le bras pourrait ensuite être croisé pour recevoir du céritinib une fois la progression de la maladie définie par RECIST confirmée par BIRC.

Le médiane. médiane durée.durée de suivi était 16,5 mois mois (à partir de la randomisation grand données. données couper date).

L'étude a atteint son objectif principal en démontrant une amélioration significative de la SSP en BIRC avec une réduction du risque estimée à 51 % dans le bras céritinib par rapport au bras chimiothérapie (voir Tableau 4 et Figure 3). Le bénéfice du céritinib en matière de SSP était constant dans divers sous-groupes, notamment âge, sexe, race, classe de fumeur, statut de performance ECOG et présence de métastases cérébrales ou antérieures réponse au crizotinib. Le bénéfice en matière de SSP a également été étayé

par l'évaluation d'un enquêteur local, et analyse de dans l'ensemble. dans l'ensemble réponse. réponse taux. taux (ORR) et la maladie contrôle. contrôle taux. taux (DCR).

Les données de SG étaient immatures avec 48 (41,7 %) événements dans le bras céritinib et 50 (43,1 %) événements dans le groupe bras chimiothérapie, correspondant à environ 50 % des événements requis pour la SG finale analyse. De plus, 81 patients (69,8 %) du bras chimiothérapie ont ensuite reçu du céritinib comme d'abord antinéoplasique thérapie après étudier le traitement cesser.

Les données d'efficacité de l'étude A2303 sont résumées dans le tableau 4 et les courbes de Kaplan-Meier pour la SSP et Système d'exploitation sont présentés dans Chiffre 3 et 4, respectivement.

Tableau 4 ASCEND-5 (étude A2303) – Résultats d'efficacité chez les patients ayant déjà été traités ALK-positif CPNPC métastasé/avancé

	Céritinib (N=115)	Chimiothérapie (N=116)
Durée de suivi		16,5
Médian (mois) (min – maximum)		(2 août – 30 septembre)
Sans progression survie (basé sur BIRC)		
Nombre de événements, n (%)	83 (72,2%)	89 (76,7%)
Médian, mois (95 % CI)	5.4 (4.1, 6.9)	1.6 (1.4, 2.8)
HEURE (95 % CI) ^{un}		0,49 (0,36, 0,67)
valeur p ^b		<0,001
Dans l'ensemble survie ^c		
Nombre de événements, n (%)	48 (41,7%)	50 (43,1%)
Médian, mois (95 % CI)	18.1 (13 avril, 23 septembre)	20.1 (11 septembre, 25 janvier)
HEURE (IC à 95 %) ^à		1,00 (0,67, 1,49)
valeur p ^b		0,496
Tumeur réponses (basé sur BIRC)		
Objectif réponse		39,1%
(30.2, 48,7)	6,9 % (3,0, 13,1)	Durée de
réponse		
Nombre de intervenants	4 5	8
Médian, mois ^j (95 % CI)	6.9 (5.4, 8.9)	8.3 (3.5, NE)
Sans événement probabilité. probabilité estimation à 9 mois ^j (95 % CI)	31,5% (16,7%, 47,3%)	45,7% (6,9%, 79,5%)

HR=danger rapport ; rapport ; IC=confiance intervalle; BIRC=Aveuglé

Indépendant Revoir Comité;

NE=pas estimable

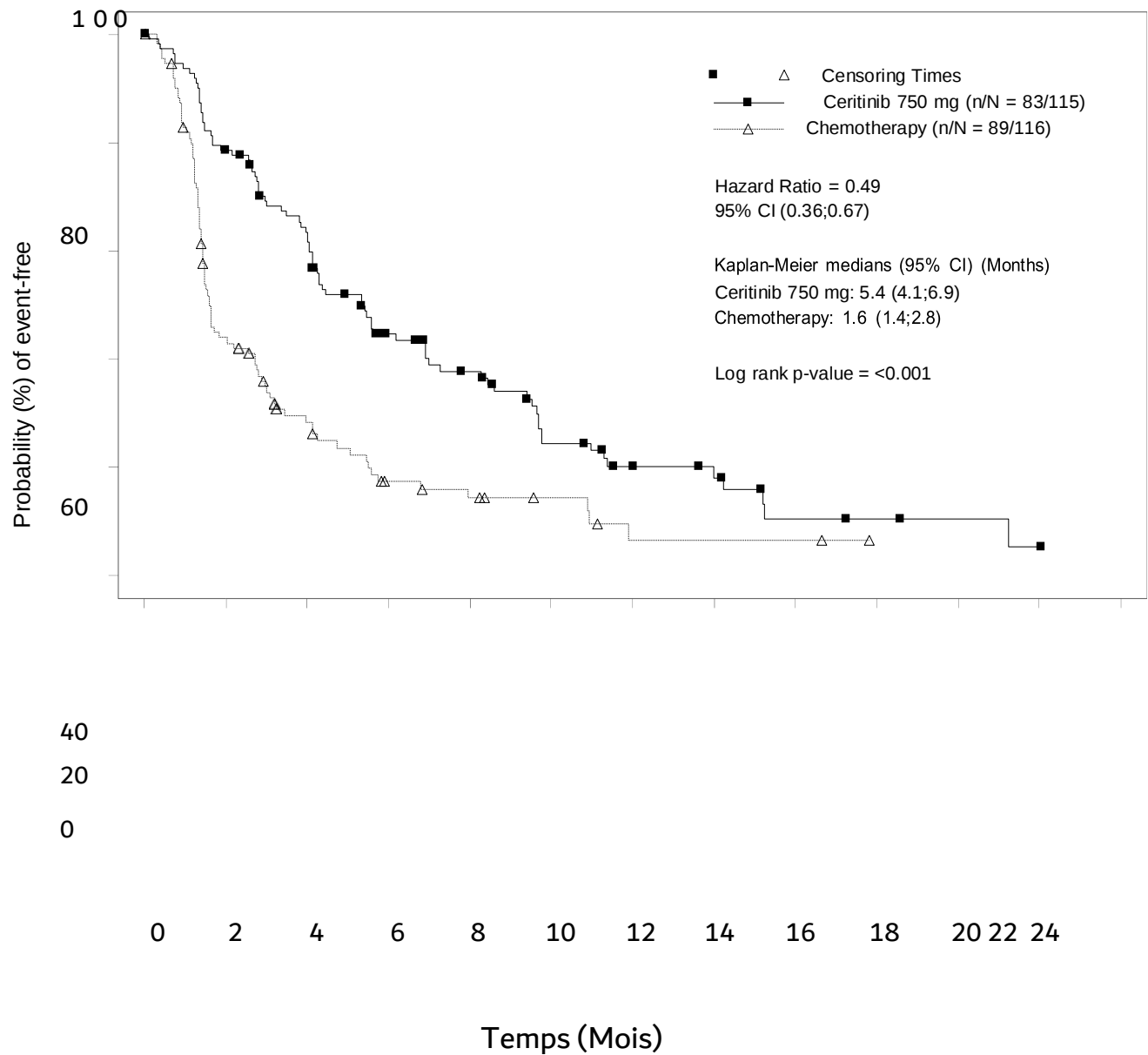
^{un} Basé sur le stratifié Barreur proportionnel dangers. analyse.

^b Basé sur le stratifié log-rank kiểm TRA.

^c Système d'exploitation analyse analyse était pas ajusté pour le possible confondant les effets de croix. croix sur.

^d Estimé en utilisant le Kaplan-Meier méthode.

Chiffre 3 ASCEND-5 (étude A2303) – Courbe de Kaplan-Meier de la survie sans progression évalué par BIRC

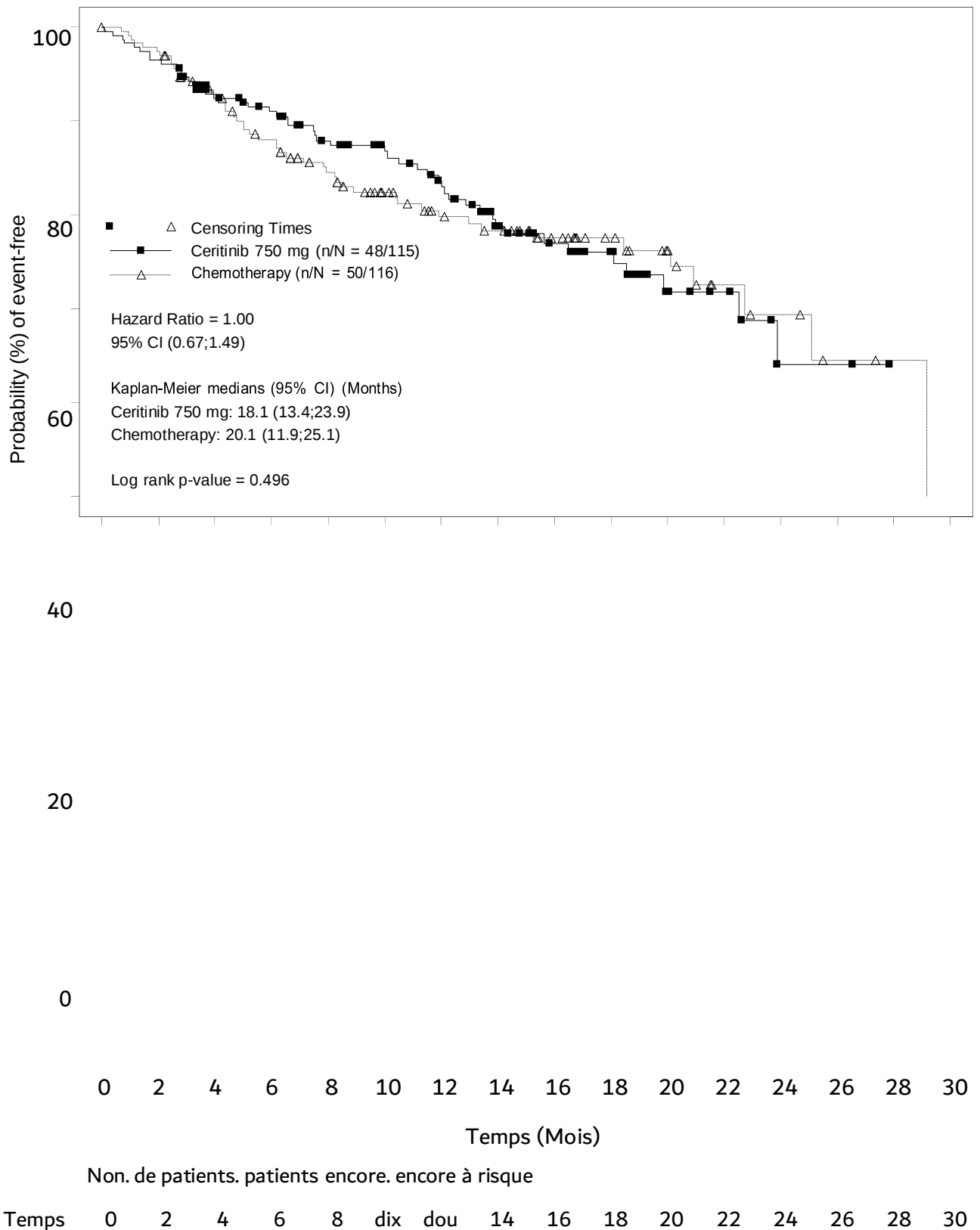


	Non. de patients. patients encore. encore à risque													
Temps (Mois)	0	2	4	6	8	dix	do u zi è m e	14	16	18	20	22	24	
Céritinib 750 mg	115	qua tre- vin gt sep t	6 8	4 0	tr en te et u n	18	do u zi è m e	9	4	3	2	d'ab ord	0	

Céritinib 150 mg

Chimiothérapie	116	45	26	d o uz iè m e	9	6	2	2	2	0	0	0	0
----------------	-----	----	----	------------------------------	---	---	---	---	---	---	---	---	---

Chiffre 4 ASCEND-5 (étude A2303) – Courbe de Kaplan-Meier de la survie globale par traitement bras.bras



Céritinib 150 mg

(Mois)							ziè me										
Céritinib 750 mg 5	11	107	92	83	71	soix ant e- et- un	52	37	28	23	13	8	2	2	0	0	
Chimiothérapie 6	11	109	91	78	66	53	43	39	29	22	17	7	5	2	d'a bor d	0	

Les questionnaires sur les résultats rapportés par les patients ont été collectés à l'aide des outils EORTC QLQ C30/LC13, LCSS et EQ-5D-5L. 75 % ou plus des patients des bras céritinib et chimiothérapie ont complété le LCSS questionnaires à la plupart des moments au cours de l'étude. Améliorations significatives ont été rapportés pour la majorité des symptômes spécifiques du cancer du poumon avec le céritinib par rapport à chimiothérapie (quatre scores LCSS sur six et 10 scores de symptômes QLQ-LC13 sur 12).

Céritinib temps prolongé et significatif pour se détériorer des symptômes spécifiques du cancer du poumon d'intérêt de toux, douleur et dyspnée (critère composite LCSS : HR = 0,40 ; IC à 95 % : 0,25, 0,65, délai médian Détérioration [DTT] 18,0 mois [IC 95 % : 13,4, NE] dans le bras céritinib versus 4,4 mois [IC 95 % : 13,4, NE] 1,6, 8,6] imprimer le chimiothérapie bras, bras; CL13 : HR = 0,34 ; 95% CI : 0,22, 0. 52, médiane. médiane TTD 11.1 mois mois [IC 95 % : 7,1, 14,2] dans le bras céritinib versus 2,1 mois [IC 95 % : 1,0, 5,6] dans le bras chimiothérapie bras). Le questionnaire EQ-5D a

montré une amélioration significative de l'état de santé global pour le céritinib chez comparaison grand le chimiothérapie.

Dans l'étude A2303, 133 patients présentant des métastases cérébrales à l'inclusion (66 patients dans le bras céritinib et 67 patients du bras chimiothérapie) ont été évalués pour la réponse intracrânienne par le neuro- radiologue (par modifié. modifié RECISTER 1.1 (c'est à dire en haut grand 5 lésions. imprimer le cerveau). Le OIRR imprimer patients. patients avec la maladie mesurable dans le cerveau au départ et au moins une évaluation post-base était plus élevée dans le groupe bras céritinib (35,3 %, IC à 95 % : 14,2, 61,7) par rapport au bras chimiothérapie (5,0 %, IC à 95 % : 0,1, 24,9). La SSP médiane établie par BIRC à l'aide de RECIST 1.1 était plus longue dans le groupe céritinib que dans le groupe bras de chimiothérapie dans les deux sous-groupes de patients avec métastases cérébrales et sans métastases cérébrales. Le médiane. médiane PSF imprimer patients. patients avec cerveau.cerveau les métastases étaient 4,4 mois mois (95 % CI : 3,4, 6,2) contre 1,5 mois (IC à 95 % : 1,3 ; 1,8) dans les bras céritinib et chimiothérapie, respectivement avec HR = 0,54 (IC à 95 % : 0,36, 0,80). La SSP médiane chez les patients sans métastases cérébrales était de 8,3 mois (IC à 95 % : 4,1, 14,0) contre 2,8 mois (IC à 95 % : 1,4, 4,1) dans les bras céritinib et chimiothérapie, respectivement avec HR=0,41 (IC à 95 % : 0,24, 0,69).

Dose optimisation Étude A2112 (ASCENDRE-8)

L'efficacité du céritinib 450 mg avec de la nourriture a été évaluée dans une dose multicentrique ouverte. optimisation étudier.étudier A2112 (ASCENDRE-8). UN total. total de 147 précédemment traité patients. patients avec

Un CPNPC localement avancé ou métastatique ALK-positif a été randomisé pour recevoir 450 mg de céritinib.une fois par jour avec de la nourriture (N = 73) ou 750 mg de céritinib une fois par jour à jeun (N = 74). Une clésecondaire.secondaire efficacité le point final était ORR selon RECISTER 1.1 comme évalué par BIRC.

Les caractéristiques de la population des patients précédemment traités avec ALK-positif localement CPNPC avancé ou métastatique dans les deux bras, 450 mg avec de la nourriture (N = 73) et 750 mg à jeun (N=74), étaient: âge moyen 54,3 et 51,3 ans, âge.âge moins de 65 (78,1% et 83,8%), femmes (56,2% et 47,3%), caucasien (49,3% et 54,1%), Asiatique (39,7% et 35,1%), jamais ou ancien fumeur (90,4% et 95,9 %), OMS PS 0 ou 1 (91,7 % et 91,9 %), histologie de l'adénocarcinome (98,6 % et 93,2 %), et métastases au cerveau (32,9% et 28,4%), respectivement.

Efficacité résultats. depuis ASCENDRE-8 sont résumé imprimer Tableau 5 ci-dessous.

Tableau 5 ASCEND-8 (Etude A2112) - Résultats d'efficacité chez les patients ayant déjà été traités ALK-positif

localement avancé ou CPNPC métastatique par BIRC

Efficacité Paramètres	Céritinib 450 mg avec nourriture.nourriture (N=73)	Céritinib 750 mg à jeun (N=74)
Dans l'ensemble Réponse Taux (ORR : CR+PR), n (%) (95 % CI) _{un}	57 (78.1) (66,9, 86.9)	56 (75,7) (64,3, 84.9)

CI : Confiance Intervalle

Réponse complète (CR), réponse partielle (PR) confirmée par des évaluations répétées effectuées non moins.moins charbon 4

semaines après critères de réponse étaient d'abord rencontré

Dans l'ensemble réponse.réponse taux. taux déterminé. déterminé basé.basé sur BIRC évaluation.évaluation selon RECIST 1.1
aExact binôme 95% confiance intervalle. intervalle

Un seul bras études X2101 et A2201

Utilisation du céritinib dans le traitement des patients atteints d'un CPNPC ALK-positif préalablement traité par un ALK l'inhibiteur était évalué en deux mondial, multicentrique, étiquette ouverte, phase à un seul bras 1/2 études (Étude X2101 et étudier A2201).

Imprimer étudier.étudier X2101 un total. total de 246 ALK-positif CPNPC patients. patients étaient traité à un céritinib dose.dose de 750 mg une fois par jour à jeun : 163 personnes ayant déjà reçu un traitement par un inhibiteur de l'ALK et 83 personnes étaient naïfs d'inhibiteurs d'ALK. Parmi les 163 patients atteints d'un CPNPC ALK-positif ayant déjà reçu traités par un inhibiteur d'ALK, l'âge médian était de 52 ans (intervalle : 24-80 ans) ; 86,5% étaient plus

jeune charbon 65 années et 54% étaient femelle. Le majorité de patients. patients étaient caucasien (66,3%) ou Asiatique (28,8%). 93,3 % souffraient d'un adénocarcinome et 96,9 % n'avaient jamais été ou étaient d'anciens fumeurs. Tous les patients ont été traités avec au moins un régime avant leur inscription à l'étude et 84,0 % avec deux ou plus régimes.

L'étude A2201 a porté sur 140 patients préalablement traités avec 1 à 3 lignes de produits cytotoxiques. chimiothérapie suivie d'un traitement par crizotinib, et qui avait ensuite progressé sous crizotinib. Le l'âge médian était de 51 ans (plage : 29-80 ans) ; 87,1 % des patients avaient moins de 65 ans et 50,0 % étaient des femmes. La majorité des patients étaient de race blanche (60,0 %) ou asiatiques (37,9 %). 92,1% de patients. patients avait un adénocarcinome. Les principales données d'efficacité des deux études sont résumées dans le tableau 6. Les données finales de survie globale (SG) sont les suivantes : présenté pour l'étude A2201. Pour Etude X2101, Système d'exploitation données. données étaient pas encore mûrir. mûrir à le l'heure de la analyse.

Tableau 6 CPNPC avancé ALK-positif - aperçu des résultats d'efficacité des études X2101 et A2201

	Etude X2101 céritinib 750 mg N=163	Etude A2201 céritinib 750 mg N=140
Durée de suivi	10.2	14.1

Médian (mois) (min – maximum)	(0,1 – 24,1)	(0,1 – 35,5)
Taux de réponse global		
Enquêteur (95 % CI)	56,4% (48,5, 64,2)	40,7% (32,5, 49,3)
BIRC (95 % CI)	46,0% (38,2, 54,0)	35,7% (27,8, 44,2)
Durée de réponse*		
Enquêteur (mois, 95% CI)	8,3 (6,8, 9,7)	10,6 (7,4, 14,7)
BIRC (mois, 95% CI)	8,8 (6,0, 13,1)	12,9 (9,3, 18,4)
Survie sans progression		
Enquêteur (mois, 95% CI)	6,9 (5,6, 8,7)	5,8 (5,4, 7,6)
BIRC (mois, 95% CI)	7,0 (5,7, 8,7)	7,4 (5,6, 10,9)
Dans l'ensemble survie (mois, 95% CI)	16,7 (14 août, NE)	15,6 (13 juin, 24 février)

NE = pas estimable

Étude X2101 : réponses évaluées à

l'aide de RECIST 1.0 Étude

A2201 : Réponses évalué en

utilisant RECISTER 1.1

*Comprend seulement.seulement patients. patients avec confirmé CR, RP

Dans les études X2101 et A2201, des métastases cérébrales ont été observées chez 60,1 % et 71,4 % des patients, respectivement. L'ORR, le DOR et la PFS (par évaluation BIRC) pour les patients présentant des métastases cérébrales à la ligne de base était dans aligner avec ceux signalé pour le dans l'ensemble. dans l'ensemble population.population de ces études.

Non-adénocarcinome histoire

Des informations limitées sont disponibles chez les patients atteints d'un CPNPC ALK-positif sans adénocarcinome histoire.

Âgé

Des données limitées sur l'efficacité sont disponibles chez les patients âgés. Aucune donnée d'efficacité n'est disponible chez les patients de plus 85 ans.

Pédiatrique population.population

L'Agence européenne des médicaments a renoncé à l'obligation de soumettre les résultats des études avec céritinib dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique atteinte du carcinome du poumon (à petites cellules et non à petites cellules) carcinome) (voir section.section 4.2 pour informations.informations en pédiatrie utiliser).

Pharmacocinétique propriétés. propriétés

Absorption

Les concentrations plasmatiques maximales (C_{max}) du céritinib sont atteintes environ 4 à 6 heures après une seule administration orale. administration chez les patients. L'absorption orale a été estimée à $\geq 25\%$ sur la base des pourcentages de métabolites.imprimer les

selles. Le absolu biodisponibilité de céritinib n'a pas été déterminé.

L'exposition systémique au céritinib était augmentée lorsqu'il était administré avec de la nourriture. Valeurs de l'ASC_{inf} du céritinib étaient environ 58 % et 73 % plus élevés (C_{max} environ 43 % et 41 % plus élevés) chez les personnes en bonne santé sujets lorsqu'une dose unique de 500 mg de céritinib était administrée avec un repas faible en gras (contenant environ 330 kcalories et 9 grammes de matières grasses) et un repas riche en matières grasses (contenant environ 1000 kcalories et 58 grammes de graisse), respectivement, par rapport avec le à jeun état.

Dans une étude d'optimisation de dose A2112 (ASCEND-8) chez des patients comparant le céritinib à 450 mg ou à 600 mg quotidiennement avec de la nourriture (environ 100 à 500 kcalories et 1,5 à 15 grammes de matières grasses) à 750 mg par jour sous à jeun (dose et condition alimentaire d'administration initialement autorisées), il n'y a pas eu différence significative significative dans l'exposition systémique à l'état d'équilibre du céritinib pour la dose de 450 mg avec bras alimentaire (N = 36) par rapport au bras 750 mg à jeun (N = 31), avec seulement de légères augmentations de l'état d'équilibre AUC (IC à 90 %) par 4 % (-13 %, 24 %) et C_{max} (90 % IC) de 3 % (-14 %, 22 %). Imprimer contraste, le ASC à l'état d'équilibre (IC à 90 %) et C_{max} (IC à 90 %) pour le bras 600 mg avec aliments (N=30) augmenté de 24 % (3 %, 49 %) et 25 % (4 %, 49 %), respectivement, par rapport au bras recevant

750 mg à jeun. Le maximum recommandé dose.dose de céritinib est 450 mg pris oralement une fois par jour avec de la nourriture (voir section.section 4.2).

Après administration orale unique de céritinib chez des patients, l'exposition plasmatique au céritinib, représentée par C_{max} _ et l'ASC en dernier lieu , augmentée proportionnellement à la dose sur la plage de doses de 50 à 750 mg sous traitement à jeun. conditions.

Contrairement aux données sur dose unique, la concentration avant dose (C_{min}) après une administration quotidienne répétée apparu grand augmentation d'une plus grande que proportionnelle à la dose manière.

Distribution

La liaison du céritinib aux protéines plasmatiques humaines *in vitro* est d'environ 97 % à une concentration de manière indépendante, de 50 ng/ml à 10 000 ng/ml. Le céritinib bénéficie également d'un léger traitement de faveur distribution aux globules rouges, par rapport au plasma, avec un rapport sang/plasma moyen *in vitro* de 1,35. Des études *in vitro* suggèrent que le céritinib est un substrat de la glycoprotéine P (P-gp), mais pas du cancer du sein protéine de résistance (BCRP) ou protéine multi-résistance 2 (MRP2). Le passif apparent *in vitro* perméabilité de le céritinib a été déterminé être faible.

Chez le rat, le céritinib traverse la barrière hémato-encéphalique intacte avec un rapport d'exposition cerveau-sang (ASC_{inf}) de à propos 15%. Il n'y a pas données liées à cerveau-sang exposition.exposition rapport. rapport chez les humains.

Biotransformation

in vitro démontrent que le CYP3A était la principale enzyme impliquée dans la clairance métabolique.de céritinib.

Après une administration orale unique de 750 mg de céritinib radioactif à jeun, le céritinib était le principal composant circulant du plasma humain. Au total, 11 métabolites ont été trouvés circulant dans plasmaticque à de faibles concentrations avec une contribution moyenne à l'ASC de la radioactivité $\leq 2,3 \%$ pour chaque métabolite. Principal biotransformation chemins identifié dans en bonne santé matières incluses la mono-oxygénation, O-désalkylation et N-formylation. Les voies de biotransformation secondaires impliquent les voies primaires les produits de biotransformation comprenaient la glucuronidation et la déshydrogénation. Ajout d'un groupe thiol grand Céritinib O-désalkylé a également été observée.

Élimination

Après des doses orales uniques de céritinib à jeun, la moyenne géométrique apparente du plasma La demi-vie terminale ($T_{1/2}$) du

céritinib variait de 31 à 41 heures chez les patients recevant une dose de 400 à 750 mg. L'administration orale quotidienne de céritinib permet d'atteindre l'état d'équilibre au bout d'environ 15 jours. et reste stable par la suite, avec un taux d'accumulation moyen géométrique de 6,2 après 3 semaines d'administration quotidienne dosage. Le géométrique signifier évidemment dégagement. dégagement (CL/F) de le céritinib était inférieur à l'état stable (33,2 litres/heure) après une dose orale quotidienne de 750 mg qu'après une dose orale unique de 750 mg (88,5 litres/heure), suggère que céritinib démontre une pharmacocinétique non linéaire sur temps temps.

La principale voie d'excrétion du céritinib et de ses métabolites est les selles. Récupération inchangée le céritinib dans les selles représente en moyenne 68 % de la dose orale. Seulement 1,3 % des doses orales administrées dose.dose est récupéré dans les urines.

Spécial populations

Hépatique déficience

L'effet de l'insuffisance hépatique sur la pharmacocinétique d'une dose unique de céritinib (750 mg sous à jeun) a été évalué chez des sujets atteints de troubles légers (classe A de Child-Pugh ; N = 8), modérés (classe Child-Pugh A ; N = 8), Pugh classe B ; N=7), ou une insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh ; N=7) et chez 8 sujets sains avec une fonction hépatique normale. La moyenne

géométrique AUC_{inf} ($ASC_{inf non liée}$) du céritinib était augmenté de 18 % (35 %) et de 2 % (22 %) chez les sujets présentant une insuffisance hépatique légère à modérée, respectivement, par rapport aux sujets avec hépatique normale fonction.

La moyenne géométrique de l' ASC_{inf} ($ASC_{inf non liée}$) du céritinib a été augmentée de 66 % (108 %) chez les sujets présentant une insuffisance hépatique sévère par rapport aux sujets ayant une fonction hépatique normale (voir rubrique 4.2). Une étude pharmacocinétique dédiée à l'état d'équilibre chez des patients présentant une insuffisance hépatique n'a pas été réalisée menée.

Rénal déficience

Aucune étude pharmacocinétique dédiée n'a été menée chez des patients présentant une insuffisance rénale. Basé selon les données disponibles, l'élimination du céritinib par voie rénale est éliminée (1,3 % d'une administration orale unique dose).

Basé sur une analyse pharmacocinétique de population de 345 patients présentant une insuffisance rénale légère (CL_{Cr} 60 à <90 ml/min), 82 patients présentant une insuffisance rénale modérée (CL_{Cr} 30 à <60 ml/min) et 546 patients avec une fonction rénale normale (≥ 90 ml/min), les expositions au céritinib étaient similaires chez les patients présentant des formes légères et insuffisance rénale

modérée et fonction rénale normale, ce qui suggère qu'aucun ajustement posologique n'est nécessaire imprimer patients. patients avec doux. doux grand modéré.modéré rénal. rénal déficience. Les patients avec sévère.sévère rénal. rénal déficience (CLcr <30 ml/min) étaient pas inclus imprimer le clinique.clinique des études de céritinib (voir paragraphe 4.2).

Les effets de âge, le sexe, et course

Les analyses pharmacocinétiques de population ont montré que l'âge, le sexe et la race n'avaient aucune signification significative. influence sur exposition au céritinib.

Cardiaque électrophysiologie

Le potentiel d'allongement de l'intervalle QT du céritinib a été évalué dans sept études cliniques portant sur céritinib. Des ECG en série ont été collectés après une dose unique et à l'état d'équilibre pour évaluer l'effet de céritinib sur l'intervalle QT chez 925 patients traités par céritinib 750 mg une fois par jour à jeun. UN valeur aberrante catégorique analyse analyse de ECG données. données manifestation nouveau QTc >500 msec imprimer 12 patients. patients (1,3%).

Cinquante-huit patients (6,3 %) présentaient une augmentation de l'intervalle QTc > 60 ms par rapport à la valeur initiale. Une tendance centrale L'analyse des données QTc à la concentration moyenne à l'état d'équilibre de l'étude A2301 a démontré que la limite supérieure de l'IC bilatéral à 90 % pour l'augmentation de

l'intervalle QTc par rapport à l'inclusion était de 15,3 ms avec le céritinib 750 mg à jeun. Une analyse pharmacocinétique a suggéré que le céritinib provoque des effets dépendants de la concentration. augmente imprimer QTc (voir section 4.4).

5.2 **Sécurité préclinique données. données**

Les études pharmacologiques de sécurité indiquent qu'il est peu probable que le céritinib interfère avec les fonctions vitales de l'organisme. systèmes respiratoire et nerveux central. Les données *in vitro* montrent que la CI50 pour l'effet inhibiteur de le céritinib sur le canal potassique hERG était de 0,4 micromolaire. Une étude de télémétrie *in vivo* chez le singe a montré une légère prolongation de l'intervalle QT chez 1 animal sur 4 après avoir reçu la dose la plus élevée de céritinib. ECG les études chez le singe après 4 ou 13 semaines d'administration de céritinib n'ont pas montré d'allongement de l'intervalle QT ou ECG anormaux.

Le test du micronoyau dans les cellules TK6 était positif. Aucun signe de mutagénicité ou de clastogénicité n'a été observé. observé dans d'autres études de génotoxicité *in vitro* et *in vivo* avec le céritinib. Le risque génotoxique est donc pas attendu chez les humains.

Cancérogénicité études avoir pas a été effectué. effectué avec céritinib.

Études de toxicologie de la reproduction (c'est-à-dire études de développement embryo-fœtal) chez des rats et des lapins gravides n'indique aucune fœtotoxicité ni tératogénicité après l'administration de céritinib au cours de l'organogenèse ; cependant, maternelle. mère plasma. exposition. exposition était moins. moins charbon qui a observé au recommandé humain dose. Officiel non clinique études sur le potentiel. effets de céritinib sur la fertilité a pas été menée.

La principale toxicité liée à l'administration de céritinib chez le rat et le singe était une inflammation du voies biliaires extra-hépatiques accompagnées d'une augmentation du nombre de neutrophiles dans le sang périphérique. Mixte inflammation cellulaire/neutrophile des canaux extra-hépatiques étendue au pancréas et/ou au duodénum à des doses plus élevées. Une toxicité gastro-intestinale a été observée chez les deux espèces, caractérisée par une perte de poids corporel, diminution de la consommation alimentaire, vomissements (singe), diarrhée et, à fortes doses, par histopathologie lésions, notamment érosion, inflammation de la muqueuse et macrophages mousseux dans les cryptes duodénales et sous-muqueuse. Le foie a également été affecté chez les deux espèces, à des expositions qui se rapprochent des résultats cliniques. expositions à le recommandé humain dose, et inclus minimal. minimal augmente imprimer foie. foie transaminases imprimer quelques animaux et vacuolisation de l'épithélium des voies biliaires intra-hépatiques. Macrophages

mousseux alvéolaires (phospholipidose confirmée) ont été observés dans les poumons des rats, mais pas chez les singes, et dans les ganglions lymphatiques des rats et des singes présentait des agrégats de macrophages. Effets sur les organes cibles montrés partiellement terminés récupération.

Des effets sur la thyroïde ont été observés chez le rat (légères augmentations de l'hormone stimulant la thyroïde et triiodothyronine/thyroxine T3/T4 concentrées sans corrélat microscopique) et singe (déplétion en colloïdes chez les mâles dans une étude de 4 semaines et chez un singe à forte dose avec des symptômes folliculaires diffus). hyperplasie cellulaire et augmentation de la thyroïdostimuline au cours d'une étude de 13 semaines). Comme ces effets non cliniques les effets étaient légers, variables et incohérents, la relation entre le céritinib et la glande thyroïde changements chez les animaux est clair.

5. PHARMACEUTIQUE PARTICULIERS

5.1 Liste de excipients

Gélules Non, c'est de la bouse

Cellulose microcristalline

Hydroxypropylcellulose,

Céritinib 150 mg

faiblement substituée

Glycolate d'amidon sodique

(type A) Magnésium

stéarate

Silice, colloïdal anhydre

Gélules coquille

Gélatine

Indigotine

(E132)

Dioxyde de

titane (E171)

Impression

encre

Vernis gomme laque

(blanchi, déciré) 45% Fer

oxyde noir (E172)

Propylène glycol

Ammonium

hydroxyde 28%

5.2 Incompatibilités

Pas en vigueur.

5.3 **Étagère la vie.la vie**

3 années.

5.4 **Spécial précautions pour stockage**

Ce médicinal. médicinal le produit ne exiger n'importe quel stockage spécial conditions.

5.5 **Nature et contenu du conteneur**

PVC/PCTFE (polychlorure de vinyle/polychlorotrifluoroéthylène) –
Plaquettes aluminium contenant 10 gélules.

Boîtes contenant 40, 90 ou 150 (3 boîtes

de 50) gélules. Pas tout tailles de

conditionnement peut être

commercialisé.

5.6 **Spécial précautions pour élimination**

Tout médicament non utilisé ou tout déchet doit être éliminé conformément aux réglementations locales.exigences.

ANNEXE II

- A. CONDITIONS OU RESTRICTIONS CONCERNANT FOURNIR ET UTILISER**
- B. AUTRES CONDITIONS ET EXIGENCES DE COMMERCIALISATION AUTORISATION**
- C. CONDITIONS OU RESTRICTIONS RELATIVES À LA SÉCURITÉ ETEFFICACE UTILISER DE LA MÉDICINAL PRODUIT**

A. CONDITIONS OU RESTRICTIONS CONCERNANT FOURNIR ET UTILISER

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I : Résumé du produit). Caractéristiques, section section 4.2).

B. AUTRES CONDITIONS ET EXIGENCES DE COMMERCIALISATION AUTORISATION

- **Périodique mise à jour de sécurité rapports. rapports (PSUR)**

Les conditions de soumission des PSUR pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence (liste EURD) prévues à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et tout mises à jour ultérieures publiées sur le site européen portail Web sur les médicaments.

C. CONDITIONS OU RESTRICTIONS RELATIVES À LA SÉCURITÉ ET EFFICACE UTILISER DE LA MÉDICINAL PRODUIT

- **Risque plan de gestion (PMR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché (AMM)

doit effectuer la pharmacovigilance requise activités et interventions détaillées dans le PGR convenu présenté dans le module 1.8.2 du commercialisation autorisation et tout accord subséquent mises à jour de le RMP.

Un RMP actualisé devrait être soumis :

- À le demande.demande de le européen Médicaments Agence;
- Chaque fois que le système de gestion des risques est modifié, notamment à la suite de nouvelles informations reçus pouvant entraîner une modification significative du profil bénéfice/risque ou résultant de un important.important (pharmacovigilance ou risque minimisation) jalonétant atteint.

ANNEXE III**ÉTIQUETAGE ET EMBALLER BROCHURE**

A. ÉTIQUETAGE

Céritinib 150 mg

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

CARTON OF UNIT PACK CONTAINING 40 OR 90 HARD CAPSULES

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

CERFRA 150 mg

gélules céritinib

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Chaque dur dur capsule contient. contient 150mg céritinib.

3. LIST OF EXCIPIENTS

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Dur capsule

40 dur dur gélules

90 dur dur gélules

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Lisez la notice avant

Céritinib 150 mg

utilisation. Voie orale

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN
--

Garder hors de la vue. vue et atteindre. atteindre des enfants.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY
--

8. EXPIRY DATE

EXP.

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Céritinib 150 mg

- | |
|---|
| <p>10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE</p> |
|---|

B. EMBALLER BROCHURE

Emballer dépliants : Information pour le patient**CERFRA 150 mg gélules**

céritinib

Lisez attentivement l'intégralité de cette notice avant de commencer à prendre ce médicament car il contient important.informations.informations pour toi.

- Garder ce brochure. Toi couture besoin. besoin lire il encore.
- Si Toi avoir n'importe quel. n'importe quel plus loin. plus loin des questions, des questions demander. demander ton médecin ou pharmacien.
- Ce médicament vous a été prescrit uniquement. Ne pas le transmettre à d'autres. Cela pourrait leur nuire, même si leur signes de maladie. sont le pareil que le vôtre.
- Si vous ressentez des effets secondaires, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Cela inclut tous les côtés possibles effets pas répertorié imprimer ce dépliant. Voir section.section 4.

Quoi est dans ce brochure

1. Quoi CERFRA est et qu'est-ce que c'est est utilisé pour
2. Quoi vous avez besoin grand savoir Avant toi prendre CERFRA
3. Comment grand prendre CERFRA
4. Possible côté effets
5. Comment conserver CERFRA
6. Contenu de le pack. pack et autre informations.informations

1. **Qu'est-ce que CERFRA et dans quel cas est-il utilisé**

Qu'est-ce que CERFRA est

CERFRA est un médicament anticancéreux qui contient le principe actif céritinib. Il est utilisé pour traiter les adultes atteints stades avancés d'une forme de cancer du poumon appelé cancer du poumon non à petites cellules (NSCLC). CERFRA est seulement donné. donné grand patients. patients dont maladie est exigible grand un défaut. défaut imprimer un gène appelé ALK (anaplasique lymphome kinase).

Comment CERFRA ça marche. ça marche

Chez les patients présentant des anomalies ALK, une protéine anormale est produite et stimule la croissance du cancer. cellules. CERFRA blocs. blocs le action. action de cela anormal. anormal la protéine et ainsi ralentit vers le bas le croissance. et se propager. de CPNPC.

Si vous avez des questions sur le fonctionnement de CERFRA ou sur la raison pour laquelle ce médicament vous a été prescrit, demander. demander votre médecin ou pharmacien. Quoi vous avez besoin savoir Avant toi prendre CERFRA

Exigible pas prends CERFRA

- si vous êtes allergique au céritinib ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans section. section 6).

Avertissements et précautions

Parler grand ton médecin ou pharmacien avant prise CERFRA :

- si tu as problèmes avec ton foie. foie.
- si Toi avoir problèmes.problèmes avec ton poumons ou problèmes.problèmes respiration.
- si vous avez des problèmes cardiaques, y compris une fréquence cardiaque réduite, ou si les résultats d'un L'électrocardiogramme (ECG) a montré que vous présentez une anomalie de l'activité électrique de ton coeur coeur connu. connu comme « QT prolongé intervalle".
- si Toi avoir du diabète (haut niveau de sucre imprimer ton sang).
- si Toi avoir problèmes avec ton pancréas.
- si Toi sont actuellement prise des stéroïdes.

Informez immédiatement votre médecin ou votre pharmacien si vous présentez l'un des signes ou symptômes suivants pendant traitement avec CERFRA :

- fatigue, démangeaisons cutanées, jaunissement de la peau ou du blanc des yeux, nausées (envie de vomir) ou vomissements, diminution de l'appétit, douleur du côté droit de l'abdomen (ventre), foncé ou brun urine, saignements ou ecchymoses plus facilement que la normale. Il peut s'agir de signes ou de symptômes de foie problèmes.
- toux nouvelle ou aggravée avec ou sans mucus, fièvre, douleur thoracique, difficulté à respirer ou essoufflement de souffle. souffle. Ces peut être des symptômes de poumon problèmes.
- douleur ou inconfort thoracique, modifications de votre rythme cardiaque (rapide ou lent), étourdissements, évanouissements, étourdissements, décoloration bleue des lèvres, essoufflement, gonflement des membres inférieurs ou peau. Ces peut être des

signes ou symptômes de cœur cœur problèmes.

- sévère.sévère diarrhée, nausée. nausée ou vomissement. Ces sont symptômes symptômes de digestif problèmes.
- soif excessive ou fréquence accrue des mictions. Il peut s'agir des symptômes d'un niveau élevé de sucre imprimer le du sang. du sang.

Ton médecin couture besoin. besoin grand ajustez votre traitement.traitement ou stop STOP CERFRA temporaire. temporaire ou en permanence.

Sang des tests. des tests pendant traitement.traitement avec CERFRA

Votre médecin doit effectuer des analyses de sang avant de commencer le traitement, toutes les 2 semaines pendant les trois premières mois de traitement et thérapie mensuelle. Le but de ces tests est de vérifier votre fonction hépatique. Votre médecin doit également effectuer des analyses de sang pour vérifier le fonctionnement de votre pancréas et le niveau de sucre dans ton du sang avant Toi commencer traitement avec CERFRA et régulièrement pendant traitement.

Enfants et adolescents

Le utiliser de CERFRA chez les enfants et adolescents jusqu'à 18 années de âge.âge est pas recommandé.

Autre médicaments et CERFRA

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicaments, y compris les médicaments obtenus sans ordonnance, tels que les vitamines ou les herbes suppléments, car ils pourraient interagir

avec CERFRA. Il est particulièrement important que vous ayez mentionné n'importe quel. n'importe quel de le suivant médicaments.

Médicaments le quel couture augmenter. augmenter le risque de côté effets avec CERFRA :

- médicaments utilisé. utilisé grand traiter. traiter SIDA/VIH (par exemple le ritonavir, saquinavir).
- médicaments utilisés pour traiter les infections. Ceux-ci incluent des médicaments qui traitent les infections fongiques (antifongiques tels que le kétoconazole, l'itraconazole, le voriconazole, le posaconazole) et les médicaments qui traiter. traiter certain types. types de bactérien. bactérien infection (les antibiotiques tels comme la télithromycine). Le suivant médicaments couture réduire. réduire le efficacité de CERFRA :
 - St. Jean moût, un à base de plantes médecine. médecine utilisé. utilisé grand traiter. traiter dépression.
 - médicaments utilisés pour arrêter les convulsions ou les convulsions (antiépileptiques tels que la phénytoïne, la carbamazépine ou phénobarbital).
 - médicaments utilisé. utilisé grand traiter. traiter tuberculose (par exemple la rifampicine, rifabutine).

CERFRA couture augmenter. augmenter le côté effets associé. associé avec le suivant médicaments:

- les médicaments utilisés pour traiter les battements cardiaques irréguliers ou d'autres problèmes cardiaques (par exemple, amiodarone, le disopyramide, procaïnamide, la quinidine, le sotalol, le dofétilide,

- ibutilide et digoxine).
- médicaments utilisés pour traiter les problèmes gastro-intestinaux (par exemple cisapride).
- médicaments utilisés pour traiter les problèmes de santé mentale (par exemple l'halopéridol, le dropéridol, pimozide).
- médicaments utilisés pour traiter la dépression (par exemple néfazodone).
- midazolam, un médicament utilisé pour traiter les convulsions aiguës ou comme sédatif avant ou pendant une intervention chirurgicale ou procédures médicales.
- warfarine et le dabigatran, médicaments utilisés pour prévenir les saignements caillots.
- le diclofénac, un médicament utilisé pour traiter la douleur articulaire et inflammation.
- l'alfentanil et le fentanyl, médicaments utilisés pour traiter la douleur sévère.
- la ciclosporine, le sirolimus et le tacrolimus, médicaments utilisés pour prévenir le rejet d'organe après transplantation.
- le dihydroergotamine et l'ergotamine, médicaments utilisés pour traiter la migraine.
- la dompéridone, un médicament utilisé pour traiter la nausée et vomissement.
- la moxifloxacine et la clarithromycine, médicaments utilisés pour traiter les infections bactériennes.
- la méthadone, un médicament utilisé pour traiter la douleur et pour le traitement de la dépendance aux opioïdes.
- la chloroquine et l'halofantrine, médicaments utilisés pour traiter le paludisme.
- le topotécan, un médicament utilisé pour traiter certains types de cancer.
- la colchicine, un médicament utilisé pour traiter la goutte.
- la pravastatine et la rosuvastatine, médicaments utilisés pour réduire le cholestérol.
- la sulfasalazine, un médicament utilisé pour traiter l'inflammation intestinale, la maladie de Crohn ou l'arthrite rhumatoïde.

Demandez à votre médecin ou à votre pharmacien si vous n'êtes pas sûr que votre médicament fasse partie des médicaments répertoriés.

au-dessus de.

Ces médicaments doivent être utilisés avec précaution ou peuvent devoir être évités pendant votre traitement par CERFRA. Si vous prenez l'un de ces produits, votre médecin devra peut-être vous prescrire un médicament alternatif.pour toi.

Vous devez également informer votre médecin si vous prenez déjà CERFRA et qu'un nouveau médicament vous en est prescrit. médecine.médecine que tu as pas déjà pris en même temps que CERFRA.

Oral contraceptifs

Si Toi prendre CERFRA alors que en utilisant contraceptifs oraux, le oral contraceptifs couture devenir inefficace.

CERFRA avec de la nourriture et des boissons

Vous ne devez pas manger de pamplemousse ni boire de jus de pamplemousse pendant le traitement. Cela peut faire le montant de CERFRA imprimer ton augmentation du sang à un nuisible niveau.

Grossesse et l'allaitement

Toi doit utiliser un très efficace méthode. méthode de naissance contrôle. contrôle pendant traitement avec CERFRA et pour 3 mois après l'arrêt du traitement. Discutez avec votre médecin des méthodes contraceptives possibles.bon pour vous.

CERFRA n'est pas recommandé pendant la grossesse, sauf si le bénéfice potentiel dépasse le bénéfice potentiel.risque pour le bébé.

Si vous êtes enceinte, pensez l'être ou envisagez d'avoir un bébé, demandez votre médecin vous donne des conseils avant de prendre ce médicament. Votre médecin discutera avec vous du potentiel des risques de prendre CERFRA pendant la grossesse.

CERFRA ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement. Vous et votre médecin déciderez ensemble si Toi devrait allaiter ou prendre CERFRA. Toi devrait. devrait pas faire les deux.

Conduite et en utilisant machines. machines

Vous devez faire particulièrement attention lorsque vous conduisez un véhicule ou utilisez des machines lorsque vous prenez CERFRA pendant que vous cousez.expérience.expérience visuel perturbations ou fatigue.

CERFRA contient. contient sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par gélule, soit essentiellement « sans sodium ».

2. Comment prends CERFRA

Prenez toujours ce médicament exactement comme votre médecin vous l'a indiqué. Vérifiez auprès de votre médecin si vous ne l'êtes pas bien sûr.

Quelle taille prendre

La dose recommandée est de 450 mg (trois gélules) à prendre une fois par jour avec de la nourriture, bien que votre médecin pourrait modifier cette recommandation si nécessaire. Votre médecin vous dira exactement combien de gélules Toi besoin de prendre. Ne

changez pas la dose sans parler fort votre médecin.

- Prenez CERFRA une fois par jour à peu près à la même heure chaque jour avec de la nourriture (par exemple une collation ou un repas complet). Si tu ne peux pas manger manger nourriture pendant prendre CERFRA, parle parle grand ton médecin.
- Avaler le capsules entières avec l'eau l'eau. Ne le faites pas mâcher ou écraser. écraser eux.
- Si vous avalez après avoir avalé les gélules de CERFRA, ne prenez plus de gélules jusqu'à ce que vous ayez suivant dose programmée.

Combien de temps pour prendre CERFRA

- le truc prendre du CERFRA pour comme longtemps. longtemps comme ton médecin raconte Toi.
- Il s'agit d'un traitement à long terme, pouvant durer plusieurs mois. Votre médecin vous surveillera état état grand regarde ça le le traitement est ayant l'effet désiré.

Si tu as des questions à propos comment longtemps. longtemps grand prends CERFRA, parler fort ton médecin ou pharmacien.

Si Toi prendre plus CERFRA que tu devrais

Si vous prenez accidentellement trop de gélules ou si quelqu'un d'autre prend accidentellement votre médicament, contact.contact un médecin ou hôpital pour conseil immédiatement. Traitement médical couture beige nécessaire.

Si Toi oublier oublier prendre CERFRA

Quoi faire si vous Oublier de prendre un la dose dépend sur comment longtemps. longtemps il c'est jusqu'à ce que ton suivant dose.

Céritinib 150 mg

- Si votre prochaine dose est imprimer douzième heures ou plus, prends le capsules oubliées comme dès que Toi souviens-toi. Alors prendre le suivant gélules à l'heure habituelle.
- Si votre prochaine dose est dans moins de 12 heures, sautez les gélules oubliées. Prenez ensuite les gélules suivantes à l'habitude temps temps.

Exigible pas prendre un double dose.dose pour compenser pour une dose oubliée.

Si tu stop STOP prise CERFRA

Exigible ne t'arrête pas prise ce médecine.médecine parler avant grand ton médecin.

Si Toi avoir n'importe quel. n'importe quel plus loin. plus loin des questions.des questions sur l'utilisation de ce médecine, demander. demander ton médecin.

3. **Possible côté effets**

Comme tous médicaments, ce médicament peut causer des effets, bien que pas tout le monde obtient eux.

ARRÊTEZ de prendre CERFRA et consultez immédiatement un médecin si vous ressentez l'un des symptômes suivants : lequel

peut être des signes d'une allergie réaction:

- Difficulté à respirer ou avaler
- Gonflement de la face, lèvres, langue ou la gorge.
- Grave démangeaison de la peau, avec une éruption cutanée ou des bosses

Quelques effets pourraient être sérieux.

Si vous avez l'un des effets suivants, n'importe quel, n'importe quel de le suivant effets, dire à votre médecin ou pharmacien immédiatement:

- Douleur ou inconfort thoracique, modifications de votre rythme cardiaque (rapide ou lent), étourdissements, évanouissements, décoloration bleue des lèvres, essoufflement, gonflement des membres inférieurs ou de la peau (potentiel des signes ou symptômes de problèmes cardiaques)
- Toux nouvelle ou aggravée avec ou sans mucus, fièvre, douleur thoracique, difficulté à respirer ou essoufflement de souffle (potentiel problèmes pulmonaires)
- Fatigue, démangeaisons cutanées, jaunissement de la peau ou du blanc des yeux, nausées (envie de vomir) ou vomissements, diminution de l'appétit, douleur du côté droit de l'abdomen

- (ventre), foncé ou brun urine, saignements ou ecchymoses plus facilement que la normale (signes ou symptômes potentiels de foie problèmes)
- Grave diarrhée, nausée. nausée ou vomissement
 - Excessif soif, augmenté. augmenté fréquence. fréquence de miction (symptômes de haut niveau de glucose imprimer le sang)
 - Grave supérieur. supérieur estomac. douleur. douleur (signe de inflammation de le pancréas, aussi connu. connu comme pancréatite)

Autre possible côté effets

D'autres effets secondaires sont répertoriés ci-dessous. Si ces effets secondaires s'aggravent, parlez-en à votre médecin ou pharmacien.

Très commun (peut affecter plus que d'abord imprimer 10 personnes):

- Fatigue (fatigue et asthénie)
- Résultats anormaux des analyses de sang visant à vérifier la fonction hépatique (taux élevés d'enzymes appelées alanine). aminotransférase et/ou aspartate aminotransférase et/ou gamma glutamyltransférase et/ou du sang. du sang phosphatase alcaline, haut les niveaux de bilirubine)
- Abdominal douleur. douleur
- Diminué appétit
- Poids diminué
- Constipation
- Éruption cutanée
- Anormal résultats. de du sang. du sang des tests. des tests grand vérifier rein fonction (haut niveau de créatinine)
- Brûlures d'estomac (potentiel signe de un trouble de le digestif tract)
- Réduction imprimer le numéro.numéro de sang rouge cellules, connu. connu comme l'anémie

Commun (peut affecter en haut grand 1 dans dix personnes):

- Vision problèmes.problèmes
- Faible niveau de phosphate imprimer le du sang. du sang (ce serait beige détecté. détecté pendant du sang. du sang essais)
- Taux élevé d'enzymes appelées lipase et/ou amylase dans le sang (cela sera détecté lors du sang. du sang essais)
- Significativement diminué l'urine l'urine flux. flux (potentiel signe de un rein problème)

Rapports de côté effets

Si vous ressentez des effets secondaires, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Cela inclut tous les effets secondaires possibles non répertorié dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration. énumérées à l'Annexe V . En signalant les effets secondaires, vous pouvez contribuer à fournir davantage d'informations sur la sécurité dece médecine.médecine.

4. Comment magasin. magasin CERFRA

- Garder ce médecine.médecine hors de le vue. vue et portée de les enfants.
- N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte et la plaquette après EXP. L'expiration la date fait référence à le dernier. dernier jour de que mois.mois.
- Ce médecine.médecine n'a pas exiger. exiger n'importe quel. n'importe quel spécial stockage conditions.
- N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez des dommages sur l'emballage ou s'il y a des signes de falsification.

Ne jetez aucun médicament au tout à l'égout ou avec les ordures

ménagères. Demandez à votre pharmacien comment jeter. jeter loin. loin médicaments vous ne plus utiliser. Ces mesures sera sera à l'aide protéger. protéger le environnement.

5. Contenu du pack et autres

informations Quoi CERFRA

contient

- Le actif substance. substance de CERFRA est céritinib. Chaque dur capsule contient. contient 150 mg de céritinib.
- Le autre ingrédients ingrédients sont:
 - Contenu de la capsule : silice colloïdale anhydre ;
hydroxypropylcellulose, faiblement substituée ; glycolate d'amidon sodique (type A) (voir « CERFRA contient du sodium » dans la rubrique 2) ; magnésium stéarate ;
cellulose, microcristalline.
 - Gélules coquille: Gélatine indigotine (E132) et titane dioxyde (E171).
- Encre d'impression : gomme laque (blanchie, décirée) 45%,
oxyde de fer noir (E172), propylène glycol et ammonium hydroxyde 28%.