ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 10/05/2018

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

▼Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Zykadia 150 mg capsule rigide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni capsula rigida contiene 150 mg di ceritinib.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsula rigida.

Capsula con il corpo bianco opaco e cappuccio blu opaco, con impresso "LDK 150MG" sul cappuccio e "NVR" sul corpo, contenente una polvere da bianca a quasi bianca.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Zykadia è indicato in monoterapia per il trattamento in prima linea di pazienti adulti con carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) positivo per la chinasi del linfoma anaplastico (ALK).

Zykadia è indicato in monoterapia per il trattamento di pazienti adulti con carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) positivo per la chinasi del linfoma anaplastico (ALK) in stadio avanzato, precedentemente trattati con crizotinib.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con Zykadia deve essere iniziato e supervisionato da un medico esperto nell'uso di medicinali antitumorali.

Test per l'ALK

È necessario un test dell'ALK accurato e validato al fine di selezionare i pazienti con NSCLC ALK positivo (vedere paragrafo 5.1).

Lo stato di NSCLC ALK positivo deve essere accertato prima di iniziare la terapia con Zykadia. La valutazione del NSCLC ALK positivo deve essere eseguita presso laboratori con dimostrata esperienza nell'uso della specifica tecnologia utilizzata.

Documento reso disponibile da AIFA il 10/05/2018

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

Posologia

La dose raccomandata di Zykadia è di 450 mg assunta per via orale una volta al giorno con cibo alla stessa ora ogni giorno.

La dose massima raccomandata con cibo è di 450 mg assunta per via orale una volta al giorno. Il trattamento può continuare fino a quando si osserva un beneficio clinico.

Se il paziente dimentica di assumere una dose, deve recuperarla a meno che la successiva non sia prevista entro le 12 ore.

Se si verifica vomito durante il corso del trattamento, il paziente non deve assumere una dose aggiuntiva, ma deve continuare con la dose successiva programmata.

Zykadia deve essere interrotto nei pazienti che non tollerano la dose di 150 mg al giorno assunta con cibo.

Aggiustamento della dose a causa di reazioni avverse
In base alla sicurezza e alla tollerabilità individuali, può essere necessaria una temporanea interruzione e/o la riduzione della dose di Zykadia. Se necessario a causa di una reazione avversa al farmaco (ADR) non elencata nella Tabella 1, la dose deve essere ridotta con decrementi di 150 mg al giorno. Deve essere considerata una precoce identificazione e gestione di ADRs con misure standard di supporto.

Nei pazienti trattati con Zykadia 450 mg con cibo, il 10% dei pazienti ha avuto un evento avverso che ha richiesto almeno una riduzione della dose e il 42% dei pazienti ha avuto un evento avverso che ha richiesto almeno una sospensione temporanea della dose. Il tempo mediano alla prima riduzione della dose a causa di una qualsiasi ragione è stato di 8 settimane.

La Tabella 1 riassume le raccomandazioni per l'interruzione, la riduzione o la sospensione della dose di Zykadia nella gestione di selezionate ADRs.

Tabella 1 Aggiustamento della dose di Zykadia e raccomandazioni per la gestione di ADRs

Criteri	**Dosaggio di Zykadia**
Nausea severa o intollerabile vomito o diarrea severi, nonostante una terapia antiemetica o antidiarroica ottimale	Sospendere Zykadia fino al miglioramento, quindi riprendere Zykadia riducendo la dose di 150 mg.
Aumento di alanina aminotransferasi (ALT) o di aspartato aminotransferasi (AST) >5 volte il limite superiore della norma (ULN) con concomitante bilirubina totale ≤2 volte il ULN	Sospendere Zykadia fino al raggiungimento del valore basale dei livelli di ALT/AST o a ≤3 volte il ULN, quindi riprendere riducendo la dose di 150 mg
Aumento di ALT o di AST >3 volte il ULN con aumento concomitante della birulibina totale >2 volte il ULN (in assenza di colestasi o emolisi)	Interrompere definitivamente Zykadia.
Malattia polmonare interstiziale (ILD)/polmonite di qualsiasi grado correlata al trattamento	Interrompere definitivamente Zykadia.
QT corretto per la frequenza cardiaca (QTc) >500 msec in almeno 2 distinti elettrocardiogrammi (ECGs)	Sospendere Zykadia fino al raggiungimento del valore basale o un QTc ≤480 msec, controllare e, se necessario, correggere gli elettroliti, quindi riprendere riducendo la dose di 150 mg.

Documento reso disponibile da AIFA il 10/05/2018
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

QTc >500 msec o variazioni >60 msec rispetto al basale e torsione di punta o tachicardia ventricolare polimorfa o segni/sintomi di aritmia grave	Interrompere definitivamente Zykadia.
Bradicardia[a] (sintomatica, che può essere severa e clinicamente significativa, che richiede un intervento medico)	Interrompere Zykadia fino al raggiungimento di bradicardia asintomatica (grado ≤1) o di una frequenza cardiaca di almeno 60 pulsazioni al minuto (bpm). Valutare l'uso concomitante di medicinali noti per causare bradicardia nonchè di medicinali anti-ipertensivi. Se viene identificato e sospeso un medicinale concomitante che possa aver contribuito, o se la sua dose viene aggiustata, riprendere Zykadia alla ultima dose somministrata dopo recupero ad una condizione di bradicardia asintomatica o di frequenza cardiaca di almeno 60 bpm. Se non viene identificato alcun medicinale concomitante che possa aver contribuito, o se i medicinali concomitanti che possono aver contribuito non vengono sospesi o modificati nella dose, riprendere Zykadia riducendo la dose di 150 mg dopo recupero ad una condizione di bradicardia asintomatica o di una frequenza cardiaca di almeno 60 bpm.
Bradicardia[a] (con conseguenze pericolose per la vita, in cui è indicato intervento urgente)	Interrompere definitivamente Zykadia se non viene identificato alcun medicinale concomitante che possa aver contribuito. Se viene identificato e sospeso un medicinale concomitante che possa avere contribuito, o se la sua dose viene aggiustata, riprendere Zykadia riducendo la dose di 150 mg dopo recupero ad una condizione di bradicardia asintomatica o di una frequenza cardiaca di almeno 60 bpm, con monitoraggi frequenti[b].
Iperglicemia persistente superiore a 250 mg/dl nonostante una terapia anti iperglicemica ottimale	Sospendere Zykadia fino a quando l'iperglicemia risulti adeguatamente controllata, quindi riprendere Zykadia riducendo la dose di 150 mg. Se non viene raggiunto un adeguato controllo del glucosio con una gestione medica ottimale, interrompere definitivamente Zykadia.
Aumento dei livelli di lipasi o amilasi di grado ≥3	Sospendere Zykadia fino a quando i livelli di lipasi o amilasi ritornino di grado ≤1, quindi riprendere riducendo la dose di 150 mg.
[a] Frequenza cardiaca inferiore a 60 pulsazioni al minuto (bpm) [b] Interrompere definitivamente in caso di recidiva.	

Potenti inibitori del CYP3A
Evitare l'uso concomitante di potenti inibitori del CYP3A durante il trattamento con Zykadia (vedere paragrafo 4.5). Se non può essere evitato l'uso concomitante di un potente inibitore del CYP3A, ridurre la dose approssimativamente di un terzo (dose non verificata clinicamente), arrotondando alla dose più vicina al multiplo della formulazione da 150 mg. I pazienti devono essere monitorati attentamente per la sicurezza.

Se è necessario un trattamento concomitante a lungo termine con un potente inibitore del CYP3A e il paziente tollera bene la dose ridotta, per evitare un potenziale sottodosaggio, la dose può essere aumentata di nuovo con un attento monitoraggio della sicurezza.

Documento reso disponibile da AIFA il 10/05/2018
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Dopo l'interruzione di un potente inibitore del CYP3A, riprendere alla dose assunta prima di iniziare il trattamento con il potente inibitore del CYP3A.

Popolazioni speciali

Compromissione renale
Non è stato effettuato uno studio dedicato di farmacocinetica in pazienti con compromissione renale. Tuttavia, sulla base dei dati disponibili, l'eliminazione di ceritinib per via renale è trascurabile. Pertanto non è necessario un aggiustamento della dose in pazienti con compromissione renale da lieve a moderata. Deve essere usata cautela in pazienti con compromissione renale severa in quanto non ci sono esperienze con ceritinib in questa popolazione (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione epatica
Non è stato effettuato uno studio dedicato di farmacocinetica in pazienti con compromissione epatica. Sulla base dei dati disponibili, ceritinib è eliminato principalmente attraverso il fegato. Non è necessario un aggiustamento della dose in pazienti con compromissione epatica lieve. Ceritinib non è raccomandato in pazienti con compromissione epatica da moderata a severa (vedere paragrafo 5.2).

Pazienti anziani (≥65 anni di età)
Dati limitati sulla sicurezza e sull'efficacia di ceritinib in pazienti di 65 anni e più anziani non suggeriscono che sia necessario un aggiustamento della dose in questi pazienti (vedere paragrafo 5.2). Non sono disponibili dati in pazienti di età superiore a 85 anni.

Popolazione pediatrica
La sicurezza e l'efficacia di ceritinib nei bambini e negli adolescenti di età fino a 18 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Zykadia è per uso orale. Le capsule devono essere assunte per via orale una volta al giorno con cibo, ogni giorno alla stessa ora. È importante che Zykadia sia assunto con il cibo per raggiungere l'esposizione appropriata. Per cibo si può intendere un pasto leggero o completo (vedere paragrafo 5.2).

Per i pazienti che sviluppano una condizione medica concomitante e non sono in grado di assumere Zykadia con il cibo, fare riferimento al paragrafo 4.5.

Le capsule devono essere deglutite intere con acqua e non devono essere masticate o frantumate.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Epatotossicità

Si sono verificati casi di epatotossicità nell'1,1% dei pazienti trattati con ceritinib negli studi clinici. Sono stati osservati aumenti di ALT di grado 3 o 4 nel 25% dei pazienti. La maggior parte dei casi sono stati gestiti con la sospensione temporanea e/o la riduzione della dose. Alcuni eventi hanno richiesto l'interruzione definitiva del trattamento.

Documento reso disponibile da AIFA il 10/05/2018
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

I pazienti devono essere monitorati con test di laboratorio della funzionalità epatica (compresi ALT, AST e birulibina totale) prima dell'inizio del trattamento, ogni 2 settimane durante i primi tre mesi di trattamento e in seguito mensilmente. Nei pazienti che sviluppano un aumento delle transaminasi deve essere effettuato un monitoraggio più frequente delle transaminasi epatiche e della birulibina totale secondo le indicazioni cliniche (vedere paragrafi 4.2 e 4.8). Ceritinib non è raccomandato nei pazienti con compromissione epatica da moderata a severa (vedere paragrafi 4.2 e 4.8).

Malattia polmonare interstiziale/Polmonite

Casi di ILD/polmonite gravi, pericolosi per la vita o fatali sono stati osservati in pazienti trattati con ceritinib negli studi clinici . La maggior parte di questi casi gravi/pericolosi per la vita sono migliorati o si sono risolti con l'interruzione del trattamento.

I pazienti devono essere monitorati per i sintomi polmonari indicativi di ILD/polmonite. Altre cause potenziali di ILD/polmonite devono essere escluse, e Zykadia deve essere interrotto definitivamente in pazienti con diagnosi di ILD/polmonite di qualsiasi grado correlata al trattamento (vedere paragrafi 4.2 e 4.8).

Prolungamento dell'intervallo QT

Nei pazienti trattati con ceritinib negli studi clinici è stato osservato un prolungamento QTc (vedere paragrafi 4.8 e 5.2), che può portare ad un aumentato rischio di tachiaritmie ventricolari (es. torsade de pointes) o morte improvvisa.

Deve essere evitato l'uso di Zykadia in pazienti con sindrome congenita del QT lungo. I benefici e i potenziali rischi di ceritinib devono essere considerati prima di iniziare la terapia in pazienti che hanno preesistente bradicardia (frequenza cardiaca inferiore a 60 battiti al minuto [bpm]), in pazienti che hanno una storia o una predisposizione per il prolungamento del QTc, in pazienti che stanno assumendo anti-aritmici o altri medicinali noti per prolungare l'intervallo QT e in pazienti con rilevante patologia cardiaca preesistente e/o disturbi elettrolitici. In questi pazienti è raccomandato il monitoraggio periodico con ECGs ed il monitoraggio periodico degli elettroliti (es. potassio) nei pazienti. In caso di vomito, diarrea, disidratazione o funzionalità renale compromessa, è necessario correggere gli elettroliti come clinicamente indicato. Zykadia deve essere interrotto definitivamente nei pazienti che sviluppano un QTc >500 msec o variazioni dal valore basale >60 msec e torsade de pointes o tachicardia ventricolare polimorfa o segni/sintomi di aritmia grave. Zykadia deve essere sospeso nei pazienti che sviluppano un QTc >500 msec in almeno due distinti ECGs fino al recupero del valore basale o di un QTc ≤480 msec, quindi il trattamento deve essere ripreso riducendo di 150 mg la dose (vedere paragrafi 4.2, 4.8 e 5.2).

Bradicardia

Sono stati osservati casi asintomatici di bradicardia (frequenza cardiaca inferiore a 60 bpm) in 21 pazienti su 925 (2,3%) trattati con ceritinib negli studi clinici.

L'uso di Zykadia in combinazione con altri agenti noti per causare bradicardia (es. betabloccanti, calcio antagonisti non-diidropiridinici, clonidina and digossina) deve essere per quanto possibile evitato. Frequenza cardiaca e pressione del sangue devono essere monitorate regolarmente. In caso di bradicardia sintomatica non pericolosa per la vita, Zykadia deve essere sospeso fino al recupero di bradicardia asintomatica o di frequenza cardiaca di almeno 60 bpm, l'uso concomitante di medicinali deve essere valutato e se necessario, la dose di Zykadia aggiustata. In caso di bradicardia pericolosa per la vita Zykadia deve essere interrotto definitivamente se non sono identificati medicinali concomitanti che possano aver contribuito; tuttavia se associato ad un medicinale concomitante noto per causare bradicardia o ipotensione, Zykadia deve essere sospeso fino al recupero ad una condizione di bradicardia asintomatica o di una frequenza cardiaca di almeno 60 bpm. Se la dose del medicinale concomitante può essere aggiustata o il trattamento con lo stesso interrotto, Zykadia deve essere ripreso riducendo la dose di 150 mg fino al recupero di una condizione di bradicardia asintomatica o di una frequenza di almeno 60 bpm, con un frequente monitoraggio (vedere paragrafi 4.2 e 4.8).

Documento reso disponibile da AIFA il 10/05/2018

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

Reazioni avverse gastrointestinali

In uno studio di ottimizzazione della dose, diarrea, nausea o vomito si sono verificati nel 74,2% di 89 pazienti trattati con Zykadia alla dose raccomandata di 450 mg assunta con il cibo principalmente con eventi di grado 1 (49,4%). Un paziente (1,1%) ha manifestato diarrea di grado 3. Sette pazienti (7,9%) hanno richiesto la sospensione temporanea del farmaco in studio a causa di diarrea o nausea. L'incidenza e la gravità delle reazioni avverse al farmaco gastrointestinali erano più elevate nei pazienti trattati con Zykadia 750 mg a digiuno (diarrea 76%, nausea 50%, vomito 56%, 12% ha riportato un evento di grado 3/4) rispetto a 450 mg con cibo (diarrea 56%, nausea 45%, vomito 35%, 1,1% ha riportato un evento di grado 3/4).

Nessun paziente ha richiesto una riduzione della dose o l'interruzione definitiva di Zykadia a causa di diarrea, nausea o vomito (vedere paragrafo 4.8).

I pazienti devono essere monitorati e gestiti utilizzando cure standard inclusi antidiarroici, antiemetici o infusione di liquidi, secondo indicazione clinica. Se necessario deve essere interrotto il trattamento o ridotta la dose (vedere paragrafi 4.2 e 4.8). Se si manifesta vomito durante il trattamento, i pazienti non devono assumere una dose addizionale, ma devono continuare con la successiva dose programmata.

Iperglicemia

In meno del 10% dei pazienti trattati con ceritinib negli studi clinici sono stati riportati casi di iperglicemia (di tutti i gradi); nel 5,4% dei pazienti l'iperglicemia è stata riportata di grado 3-4. Il rischio di iperglicemia era più alto nei pazienti con diabete mellito e/o uso concomitante di steroidi.

I valori di glicemia a digiuno devono essere monitorati nei pazienti prima dell'inizio del trattamento con Zykadia ed in seguito periodicamente secondo indicazione clinica. La terapia con medicinali anti-iperglicemici deve essere iniziata o ottimizzata come indicato (vedere paragrafi 4.2 e 4.8).

Aumenti della lipasi e/o amilasi

Nei pazienti trattati con ceritinib negli studi clinici sono stati osservati aumenti della lipasi e/o amilasi. I pazienti devono essere monitorati per l'aumento di lipasi e amilasi prima di iniziare il trattamento con Zykadia e in seguito periodicamente secondo indicazione clinica (vedere paragrafi 4.2 e 4.8). Sono stati riportati casi di pancreatite in pazienti trattati con ceritinib (vedere paragrafo 4.8).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Agenti che potrebbero aumentare le concentrazioni plasmatiche di ceritinib

Potenti inibitori del CYP3A
In soggetti sani, la co-somministrazione di una singola dose da 450 mg di ceritinib a digiuno con ketoconazolo (200 mg due volte al giorno per 14 giorni), un potente inibitore del CYP3A/P-gp, ha determinato un aumento del ceritinib rispettivamente di 2,9 volte e 1,2 volte nell'AUC_{inf} e della C_{max}, rispetto a quando il ceritinib è somministrato da solo. L'AUC di ceritinib allo steady-state a dosi ridotte dopo la co-somministrazione con 200 mg di ketoconazolo due volte al giorno per 14 giorni è stato ipotizzato da simulazioni essere simile allo steady-state di ceritinib somministrato da solo. Evitare l'uso concomitante di potenti inibitori del CYP3A durante il trattamento con Zykadia. Se non è possibile evitare l'uso concomitante di potenti inibitori del CYP3A (inclusi ma non solo, ritonavir, saquinavir, telitromicina, ketoconazolo, itraconazolo, voriconazolo, posaconazolo e nefazodone), la dose di ceritinib deve essere ridotta approssimativamente di un terzo arrotondando al più vicino multiplo della dose di 150 mg. Dopo l'interruzione della somministrazione di un potente inibitore del CYP3A, riprendere ceritinib alla dose assunta prima di iniziare il trattamento con il potente inibitore del CYP3A.

Documento reso disponibile da AIFA il 10/05/2018
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Inibitori del P-gp
Sulla base dei dati *in vitro*, ceritinib è un substrato del trasportatore di efflusso glicoproteina-P (P-gp). Se ceritinib è somministrato con medicinali che inibiscono la P-gp, è probabile un aumento della concentrazione di ceritinib. Deve essere usata cautela con l'uso concomitante di inibitori di P-gp e le ADRs devono essere attentamente monitorate.

Agenti che potrebbero diminuire la concentrazione di ceritinib nel plasma

Potenti induttori del CY3A e P-gp
In soggetti sani, la co-somministrazione di una singola dose di 750 mg di ceritinib a digiuno con rifampicina (600 mg al giorno per 14 giorni), un potente induttore del CYP3A/P-gp, ha determinato una riduzione rispettivamente del 70% e del 44% nell'AUC_{inf} e della C_{max}, rispetto a quando il ceritinib è stato somministrato da solo. La co-somministrazione di ceritinib con potenti induttori del CYP3A/P-gp riduce le concentrazioni plasmatiche di ceritinib. L'uso concomitante di potenti induttori del CYP3A deve essere evitato; questi includono, ma non solo, carbamazepina, fenobarbital, fenitoina, rifabutina, rifampicina ed Erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*). Deve essere usata cautela con l'uso concomitante di induttori di P-gp.

Agenti che influiscono sul pH gastrico
Ceritinib dimostra una solubilità pH-dipendente e diventa scarsamente solubile all'aumentare del pH *in vitro*. Agenti che riducono l'acidità (ad esempio, inibitori della pompa protonica, antagonisti del recettore H_2, antiacidi) possono alterare la solubilità di ceritinib e ridurne la biodisponibilità. La co-somministrazione di una singola dose di 750 mg a digiuno di ceritinib con un inibitore della pompa protonica (esomeprazolo) 40 mg al giorno per 6 giorni in volontari sani a digiuno ha comportato una diminuzione dell'AUC di ceritinib del 76% e della C_{max} del 79%. Lo studio sull'interazione farmaco-farmaco è stato progettato per osservare l'impatto dell'inibitore della pompa protonica nello scenario peggiore, ma nell'uso clinico l'impatto dell'inibitore della pompa protonica sull'esposizione al ceritinib risulta essere meno pronunciato. Non è stato condotto uno studio specifico per valutare l'effetto degli agenti che riducono l'acidità gastrica sulla biodisponibilità di ceritinib allo *steady state*. Si consiglia cautela rispetto all'uso concomitante di inibitori della pompa protonica, dal momento che l'esposizione di ceritinib può essere ridotta. Non ci sono dati riguardanti l'uso concomitante di H_2-bloccanti o antiacidi. Tuttavia, il rischio di una riduzione clinicamente rilevante della biodisponibilità di ceritinib è probabilmente inferiore in caso di uso concomitante di H_2-bloccanti somministrati 10 ore prima o 2 ore dopo la dose di ceritinib, e di antiacidi somministrati 2 ore prima o 2 ore dopo la dose di ceritinib.

Agenti le cui concentrazioni plasmatiche potrebbero essere alterate da ceritinib

Substrati del CY3A e CYP2C9
Sulla base dei dati *in vitro*, ceritinib inibisce competitivamente il metabolismo di un substrato del CYP3A, il midazolam, e un substrato del CYP2C9, il diclofenac. È stata anche osservata un'inibizione tempo-dipendente del CYP3A. Il valore della Cmax di ceritinib allo steady-state alla dose di 450 mg al giorno assunti con cibo può superare i valori di Ki per il CYP3A e per il CYP2C9, suggerendo che ceritinib può inibire la clearance di altri medicinali metabolizzati da questi enzimi a concentrazioni clinicamente rilevanti. Può essere necessaria la riduzione della dose per la co-somministrazione di medicinali che sono prevalentemente metabolizzati dal CYP3A e dal CYP2C9. Deve essere evitata la co-somministrazione di ceritinib con substrati del CYP3A noti per avere un ridotto indice terapeutico (es. astemizolo, cisapride, ciclosporina, ergotamina, fentanil, pimozide, quinidina, tacrolimus, alfentanil and sirolimus) e substrati del CYP2C9 noti per avere un ridotto indice terapeutico (es. fenitoina e warfarin).

Documento reso disponibile da AIFA il 10/05/2018
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Substrati del CYP2A6 e CYP2E1
Sulla base dei dati *in vitro* ceritinib, a concentrazioni clinicamente rilevanti, inibisce anche il CYP2A6 ed il CYP2E1. Pertanto, ceritinib può aumentare le concentrazioni plasmatiche di medicinali co-somministrati che sono prevalentemente metabolizzati da questi enzimi. Si deve usare cautela con l'uso concomitante di substrati del CYP2A6 e del CYP2E1 e le ADRs devono essere attentamente monitorate.

Un rischio per l'induzione di altri enzimi regolati da PXR a parte CYP3A4 non può essere completamente escluso. L'efficacia della somministrazione concomitante di contraccettivi orali può essere ridotta.

Agenti che sono substrati di trasportatori

Sulla base dei dati *in vitro*, ceritinib a concentrazioni clinicamente rilevanti, non inibisce il trasportatore di efflusso apicale MRP2, i trasportatori di captazione epatica OATP1B1 o OATP1B3, i trasportatori di anioni renali organici del riassorbimento OAT1 e OAT3, o i trasportatori di cationi renali del riassorbimento OCT1 o OCT2. Pertanto, interazioni cliniche tra medicinali come conseguenza di una inibizione di substrati per questi trasportatori mediata da ceritinib sono improbabili. Sulla base dei dati *in vitro*, si prevede che ceritinib inibisca P-gp e BCRP intestinali a concentrazioni clinicamente rilevanti. Pertanto, ceritinib può aumentare le concentrazioni plasmatiche di medicinali co-somministrati trasportati da queste proteine. Deve essere usata cautela con l'uso concomitante di substrati del BCRP (ad esempio rosuvastatina, topotecan, sulfasalazina) e di substrati del P-gp (digossina, dabigatran, colchicina, pravastatina) e monitorare attentamente le reazioni avverse (ADR).

Interazioni farmacodinamiche

Negli studi clinici stato osservato un prolungamento dell'intervallo QT con ceritinib. Pertanto, ceritinib deve essere usato con cautela in pazienti che hanno o possono manifestare un prolungamento dell'intervallo QT, inclusi quei pazienti che assumono medicinali anti-aritmici come quelli di classe I (ad esempio quinidina, procainamide, disopiramide) o di classe III (ad esempio amiodarone, sotalolo, dofetilide, ibutilide) o altri medicinali che possono portare ad un prolungamento dell'intervallo QT come astemizolo, domperidone, droperidolo, clorochina, alofantrina, claritromicina, aloperidolo, metadone, cisapride e moxifloxacina. Nel caso di combinazioni di tali medicinali è indicato il monitoraggio dell'intervallo QT (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Interazioni cibo/bevande

Zykadia deve essere assunto con cibo. La biodisponibilità di ceritinib aumenta in presenza di cibo.

Per i pazienti che sviluppano una condizione medica concomitante e non sono in grado di assumere Zykadia con il cibo, Zykadia può essere assunto a stomaco vuoto come regime di trattamento continuato alternativo, in cui non deve essere assunto alcun cibo per almeno due ore prima e un'ora dopo la somministrazione della dose. I pazienti non devono alternare tra il dosaggio a digiuno e con cibo. La dose deve essere regolata correttamente, cioè per i pazienti trattati con 450 mg o 300 mg con cibo, la dose deve essere aumentata rispettivamente a 750 mg o 450 mg a stomaco vuoto, (vedere paragrafo 5.2) e per i pazienti trattati con 150 mg con cibo il trattamento deve essere sospeso. Per il successivo aggiustamento della dose e le raccomandazioni sulla gestione delle ADR, si prega di seguire la tabella 1 (vedere paragrafo 4.2). La dose massima consentita a digiuno è di 750 mg (vedere paragrafo 5.2).

I pazienti devono essere istruiti ad evitare il polmelmo ed il succo di pompelmo in quanto possono inibire il CYP3A nella parete intestinale e possono aumentare la biodisponibilità di ceritinib.

Documento reso disponibile da AIFA il 10/05/2018
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile

Le donne in età fertile devono essere avvisate di utilizzare un metodo contraccettivo molto efficace durante l'assunzione di Zykadia e fino a 3 mesi dopo l'interruzione del trattamento (vedere paragrafo 4.5).

Gravidanza

I dati relativi all'uso di ceritinib in donne in gravidanza non ci sono o sono in numero limitato.

Gli studi sugli animali non sono sufficienti a dimostrare una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

Zykadia non deve essere usato durante la gravidanza a meno che le condizioni cliniche della donna rendano necessario il trattamento con ceritinib.

Allattamento

Non è noto se ceritinib/metaboliti siano escreti nel latte materno. Non può essere escluso un rischio per il neonato/bambino.

Si deve decidere se interrompere l'allattamento con latte materno o interrompere la terapia/astenersi dalla terapia con Zykadia tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna (vedere paragrafo 5.3).

Fertilità

Non è noto se Zykadia possa causare infertilità nei pazienti di sesso maschile e femminile (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Zykadia altera moderatamente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Durante il trattamento deve essere usata cautela quando si guidano veicoli o si usano macchinari poiché Zykadia può causare affaticamento o disturbi della visione.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse al medicinale (ADRs) descritte di seguito riflettono l'esposizione a Zykadia 750 mg una volta al giorno a digiuno di 925 pazienti con NSCLC ALK positivo in stadio avanzato raccolti da sette studi clinici compresi due studi di fase 3 (studi A2301 e A2303) randomizzati, con controllo attivo.

La durata mediana dell'esposizione a Zykadia 750 mg a digiuno è stata di 44,9 settimane (range: da 0,1 a 200,1 settimane).

Le ADRs con un'incidenza ≥10% in pazienti trattati con Zykadia 750 mg a digiuno sono state diarrea, nausea, vomito, stanchezza, alterazione dei test epatici di laboratorio, dolore addominale, diminuzione dell'appetito, diminuzione di peso, stipsi, aumento della creatinina nel sangue, eruzione cutanea, anemia e patologia dell'esofago.

Documento reso disponibile da AIFA il 10/05/2018

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

Le ADRs di grado 3-4 con un'incidenza ≥5% in pazienti trattati con Zykadia 750 mg a digiuno sono state alterazione dei test epatici di laboratorio, stanchezza, vomito, ipercalcemia, nausea e diarrea.

Nello studio di ottimizzazione della dose A2112 (ASCEND-8) in pazienti affetti da NSCLC ALK positivo in stadio avanzato sia precedentemente trattati sia non trattati, il profilo di sicurezza complessivo di Zykadia alla dose raccomandata di 450 mg con cibo (N=89) era coerente con Zykadia 750 mg a digiuno (N=90), fatta eccezione per una riduzione delle reazioni avverse al farmaco gastrointestinali, mentre si è ottenuta un'esposizione comparabile allo steady-state (vedere paragrafo 5.1 e sottoparagrafo "Reazioni avverse gastrointestinali" sotto).

Tabella delle ADRs

La Tabella 2 mostra la categoria di frequenza delle ADRs riportate per Zykadia in pazienti trattati alla dose di 750 mg a digiuno (N=925) in sette studi clinici. La frequenza delle ADR gastrointestinali selezionate (diarrea, nausea e vomito) si basa su pazienti trattati con una dose di 450 mg una volta al giorno con il cibo (N=89).

Le ADRs sono elencate secondo la classificazione per sistemi e organi MedDRA. All'interno di ciascuna classe di frequenza, le ADRs sono classificate per frequenza, quelle più frequenti per prime. In aggiunta, la corrispondente categoria di frequenza sono definite utilizzando la seguente convenzione (CIOMS III) è prevista anche per ciascuna ADR: molto comune (≥1/10); comune (≥1/100, <1/10); non comune (≥1/1.000, <1/100); raro (≥1/10.000, <1/1.000); molto raro (<1/10.000); e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 2 ADRs in pazienti trattati con Zykadia

Classificazione per organi e sistemi **Termine preferito**	**Zykadia** **N=925** **%**	**Categoria di frequenza**
Patologie del sistema emolinfopoietico		
Anemia	15,2	Molto comune
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		
Diminuzione dell'appetito	39,5	Molto comune
Iperglicemia	9,4	Comune
Ipofosfatemia	5,3	Comune
Patologie dell'occhio		
Disturbi della visione[a]	7,0	Comune
Patologie cardiache		
Pericardite[b]	5,8	Comune
Bradicardia[c]	2,3	Comune
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		
Polmonite[d]	2,1	Comune
Patologie gastrointestinali		
Diarrea[e]	56,2	Molto comune
Nausea[e]	44,9	Molto comune
Vomito[e]	34,8	Molto comune
Dolore addominale[f]	46,1	Molto comune
Stipsi	24,0	Molto comune
Patologia dell'esofago[g]	14,1	Molto comune
Pancreatite	0,5	Non comune
Patologie epatobiliari		
Alterazione dei test epatici di laboratorio[h]	2,2	Comune
Epatotossicità[i]	1,1	Comune

Documento reso disponibile da AIFA il 10/05/2018
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		
Eruzione cutanea[j]	19,6	Molto comune
Patologie renali e urinarie		
Insufficienza renale[k]	1,8	Comune
Compromissione renale[l]	1,0	Comune
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		
Stanchezza[m]	48,4	Molto comune
Esami diagnostici		
Alterazione dei test epatici di laboratorio[n]	60,5	Molto comune
Diminuzione del peso	27,6	Molto comune
Aumento della creatininemia	22,1	Molto comune
Prolungamento dell'intervallo QT	9,7	Comune
Aumento della lipasi	4,8	Comune
Aumento della amilasi	7,0	Comune

Inclusi casi riportati e raggruppati sotto i seguenti temini:

[a] Disturbi della visione (compromissione della visione, visione offuscata, fotopsia, corpi mobili vitreali, riduzione dell'acuità visiva, disturbi dell'accomodazione, presbiopia)

[b] Pericardite (versamento pericardico, pericardite)

[c] Bradicardia (bradicardia, bradicardia sinusale)

[d] Polmonite (malattia polmonare interstiziale, polmonite)

[e] La frequenza di queste ADR gastrointestinali selezionate (diarrea, nausea e vomito) si basa su pazienti trattati con una dose raccomandata di ceritinib di 450 mg con il cibo (N=89) nello studio A2112 (ASCEND-8) (vedere sottoparagrafo "Reazioni avverse gastrointestinali" sotto)

[f] Dolore addominale (dolore addominale, dolore addominale superiore, disagio addominale, disagio epigastrico)

[g] Patologia dell'esofago (dispepsia, malattia da reflusso gastro-esofageo, disfagia)

[h] Alterazioni dei test epatici di laboratorio (funzione epatica anormale, iperbilirubinemia)

[i] Epatotossicità (danno epatico farmaco indotto, epatite colestatica, danno epatocellulare, epatotossicità)

[j] Eruzione cutanea (eruzione cutanea, dermatite acneiforme, esantema maculo-papulare)

[k] Insufficienza renale (danno renale acuto, insufficienza renale)

[l] Compromissione renale (azotemia, compromissione renale)

[m] Stanchezza (stanchezza, astenia)

[n] Alterazioni dei test epatici di laboratorio (aumento dell'alanina aminotransferasi, aumento aspartato aminotransferasi, aumento della gamma-glutamiltransferasi, aumento della bilirubinemia, aumento delle transaminasi, aumento degli enzimi epatici, test della funzione epatica anormali, aumento dei valori dei test della funzione epatica, aumento della fosfatasi alcalina ematica)

Anziani (≥65 anni)

In sette studi clinici, 168 pazienti su 925 (18,2%) trattati con Zykadia avevano 65 anni o oltre. Il profilo di sicurezza nei pazienti di 65 anni o oltre è stato simile a quello dei pazienti con meno di 65 anni (vedere paragrafo 4.2). Non sono disponibili dati di sicurezza in pazienti di età superiore agli 85 anni.

Epatotossicità

Aumenti concomitanti di ALT o AST superiore a 3 × ULN e bilirubina totale superiore a 2 × ULN senza elevata fosfatasi alcalina sono stati osservati in meno dell'1% dei pazienti negli studi clinici con ceritinib. Sono stati osservati aumenti di ALT di grado 3 o 4 nel 25% dei pazienti trattati con ceritinib. Eventi di epatotossicità sono stati gestiti con sospensioni temporanee del trattamento o riduzioni della dose nel 40,6% dei pazienti. L'1% dei pazienti ha richiesto l'interruzione permanente del trattamento in studi clinici con ceritinib (vedere paragrafo 4.4). Ceritinib non è raccomandato nei pazienti con compromissione epatica moderata o severa (vedere paragrafo 4.2).

Documento reso disponibile da AIFA il 10/05/2018

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

Devono essere eseguiti test di laboratorio della funzionalità epatica, tra cui ALT, AST e bilirubina totale prima dell'inizio del trattamento, ogni 2 settimane durante i primi tre mesi di trattamento ed in seguito mensilmente, con test più frequenti per gli aumenti al grado 2, 3 o 4. I pazienti devono essere monitorati per anomalie dei test di laboratorio della funzionalità epatica e gestiti come raccomandato nei paragrafi 4.2 e 4.4.

Reazioni avverse gastrointestinali

Nausea, diarrea e vomito sono stati tra gli eventi gastrointestinali segnalati con maggiore frequenza. Nello studio di ottimizzazione della dose A2112 (ASCEND-8) in pazienti affetti da NSCLC ALK-positivo in stadio avanzato sia precedentemente trattati sia non trattati con la dose raccomandata di ceritinib 450 mg assunto con il cibo (N=89), sono stati osservati eventi avversi di diarrea, nausea e vomito principalmente di grado 1 (49,4%). Un evento di diarrea di grado 3 è stato riportato in un paziente (1,1%). Gli eventi gastrointestinali sono stati gestiti principalmente con trattamenti concomitanti con medicinali come anti emetici/anti-diarroici. Sette pazienti (7,9%) hanno richiesto la sospensione temporanea del farmaco in studio a causa di diarrea o nausea. Nessun paziente ha avuto diarrea, nausea o vomito che ha richiesto una riduzione della dose o l'interruzione definitiva del farmaco in studio. L'incidenza e la gravità delle reazioni avverse al farmaco gastrointestinali sono state ridotte per i pazienti trattati con Zykadia 450 mg con cibo (diarrea 56%, nausea 45%, vomito 35%, un evento di grado 3/4 riportato nell'1,1%) rispetto a 750 mg a digiuno (diarrea 76%, nausea 50%, vomito 56%, un evento di grado 3/4 riportato nel 12%). I pazienti devono essere gestiti come raccomandato nei paragrafi 4.2 e 4.4.

Prolungamento dell'intervallo QT

Nei pazienti trattati con ceritinib è stato osservato un prolungamento dell'intervallo QTc. Nei sette studi clinici, il 9,7% dei pazienti trattati con ceritinib ha avuto eventi di prolungamento del QT (qualsiasi grado), compresi eventi di grado 3 o 4 nel 2,1% dei pazienti. Questi eventi hanno richiesto la riduzione della dose o la sospensione temporanea del trattamento nel 2,1% dei pazienti e hanno comportato l'interruzione definitiva del trattamento nello 0,2% dei pazienti.

Il trattamento con ceritinib non è raccomandato nei pazienti con sindrome del QT lungo congenito o che stanno assumendo medicinali noti per prolungare l'intervallo QTc (vedere paragrafi 4.4 e 4.5). Deve essere usata un'attenzione particolare quando si somministra ceritinib a pazienti con un aumentato rischio di torsione di punta durante il trattamento con un medicinale che prolunga il QTc.

I pazienti devono essere monitorati per il prolungamento del QT e gestiti come raccomandato nei paragrafi 4.2 e 4.4.

Bradicardia

Nei sette studi clinici, sono stati riportati eventi di bradicardia (frequenza cardiaca inferiore a 60 bpm) e/o di bradicardia sinusale (tutti di grado 1) nell'2,3% dei pazienti. Questi eventi hanno richiesto una riduzione o sospensione temporanea della dose nello 0,2% dei pazienti. Nessuno di questi eventi ha determinato l'interruzione definitiva del trattamento con ceritinib. Deve essere attentamente valutato l'uso concomitante di medicinali associati a bradicardia. I pazienti che sviluppano bradicardia sintomatica devono essere gestiti come raccomandato nei paragrafi 4.2 e 4.4.

Documento reso disponibile da AIFA il 10/05/2018

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

Malattia polmonare interstiziale/Polmonite

In pazienti trattati con ceritinib sono state osservate malattia polmonare interstiziale (ILD)/polmonite gravi, pericolose per la vita o fatali. Nei sette studi clinici, ILD/polmonite di qualsiasi grado è stata riportata nel 2,1% dei pazienti trattati con ceritinib e eventi di grado 3 o 4 sono stati riportati nell'1,2% dei pazienti. Questi eventi hanno richiesto riduzione della dose o sospensione temporanea del trattamento nell'1,1% dei pazienti e hanno portato ad una interruzione definitiva del trattamento nello 0,9% dei pazienti. I pazienti devono essere monitorati per i sintomi polmonari indicativi di ILD/polmonite. Devono essere escluse altre cause potenziali di ILD/polmonite (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Iperglicemia

E' stata riportata iperglicemia (tutti i gradi) nel 9,4% dei pazienti trattati con ceritinib nei sette studi clinici; sono stati riportati eventi di grado 3 o 4 nel 5,4% dei pazienti. Questi eventi hanno richiesto riduzione della dose o sospensione temporane del trattamento nell'1,4% dei pazienti e hanno comportato l'interruzione definitiva del trattamento nello 0,1% dei pazienti. Il rischio di iperglicemia è stato più alto nei pazienti con diabete mellito e/o uso concomitante di steroidi. È richiesto il monitoraggio della glicemia a digiuno prima dell'inizio del trattamento con ceritinib e periodicamente come clinicamente indicato. La somministrazione di farmaci anti-iperglicemici deve essere iniziata o ottimizzata come indicato (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette il monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V.

4.9 Sovradosaggio

Non vi è esperienza di sovradosaggio nell'uomo. In tutti i casi di sovradosaggio, devono essere adottate le misure generali di supporto.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: agenti antineoplastici e immunomodulatori, codice ATC: L01XE28.

Meccanismo d'azione

Ceritinib è un inibitore orale altamente selettivo e potente del'ALK. Ceritinib inibisce l'auto fosforilazione dell'ALK, la fosforilazione ALK mediata di proteine di segnale a valle e la proliferazione delle cellule tumorali dipendenti dall'ALK sia *in vitro* sia *in vivo*.

La traslocazione dell'ALK determina l'espressione della risultante proteina di fusione e la conseguente attivazione aberrante di ALK nel NSCLC. Nella maggior parte dei casi di NSCLC, l'EML4 è il partner di traslocazione per l'ALK; questo genera una proteina di fusione EML4-ALK contenente il dominio della proteina chinasi dell'ALK saldata alla parte terminale N di EML4. Ceritinib ha dimostrato di essere efficace contro l'attività del'EML4-ALK in una linea di cellule NSCLC (H2228), con conseguente inibizione della proliferazione cellulare *in vitro* e regressione dei tumori in xenotrapianti H2228 nel topo e nel ratto.

Documento reso disponibile da AIFA il 10/05/2018

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

Efficacia clinica e sicurezza

NSCLC in stadio avanzato ALK positivo non precedentemente trattato – Studio A2301 (ASCEND-4) di fase 3 randomizzato
L'efficacia e la sicurezza di Zykadia per il trattamento di pazienti con NSCLC in stadio avanzato che non avevano ricevuto precedenti trattamenti sistemici con terapie antineoplastiche (incluso l'inibitore ALK), ad eccezione della terapia neo-adjuvante o adiuvante, sono state valutate in uno studio di fase 3 (A2301) multicentrico, randomizzato, in aperto.

Un totale di 376 pazienti sono stati randomizzati in un rapporto 1:1 (stratificato secondo la scala di valutazione del performance status dell'OMS, precedente chemioterapia adiuvante/neoadiuvante e la presenza/assenza di metastasi cerebrali durante lo screening) a ricevere ceritinib (750 mg al giorno, a digiuno) o chemioterapia (sulla base della scelta dello sperimentatore - pemetrexed [500 mg/m^2] più cisplatino [75 mg/m^2] o carboplatino [AUC 5-6] somministrato ogni 21 giorni). I pazienti che avevano completato 4 cicli di chemioterapia (induzione) senza progressione di malattia avevano ricevuto successivamente pemetrexed (500 mg/m^2) come singola terapia di mantenimento ogni 21 giorni. Centottantanove (189) pazienti sono stati randomizzati a ricevere ceritinib e centottantasette (187) sono stati randomizzati a ricevere chemioterapia.

L'età mediana era di 54 anni (range: da 22 a 81 anni); il 78,5% dei pazienti era più giovane di 65 anni. Un totale del 57,4% dei pazienti erano donne. Il 53,7% della popolazione studiata era caucasica, il 42,0% asiatica, l'1,6%, nera e il 2,6% altre razze. La maggioranza dei pazienti aveva un adenocarcinoma (96,5%) e non aveva mai fumato o erano ex fumatori (92,0%). Il performance status secondo la scala di valutazione Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) è stato 0/1/2 nel 37,0%/56,4%/6,4% dei pazienti e il 32,2% aveva metastasi cerebrali al basale. Il 59,5% dei pazienti con metastasi cerebrali al basale non erano pretrattati con radioterapia dell'encefalo. Sono stati esclusi dagli studi i pazienti con metastasi sintomatiche del sistema nervoso centrale (CNS) che erano neurologicamente instabili o che avevano richiesto un aumento della dose di steroidi entro le 2 settimane precedenti lo screening per gestire i sintomi al CNS.

I pazienti sono stati autorizzati a continuare il trattamento in studio assegnato oltre la progressione iniziale in caso di mantenimento del beneficio clinico in base al parere dello sperimentatore. I pazienti randomizzati al braccio della chemioterapia potevano passare a ceritinib alla progressione della malattia definita in base ai criteri RECIST confermata da un comitato di controllo indipendente in cieco (BIRC). Centocinque (105) su 145 pazienti (72,4%) che hanno interrotto il trattamento nel braccio della chemioterapia hanno ricevuto successivamente l'inibitore ALK come prima terapia antineoplastica. Di questi pazienti 81 hanno ricevuto ceritinib.

La durata mediana del follow-up è stata di 19,7 mesi (dalla randomizzazione alla data di cut-off).

Lo studio ha raggiunto il suo obiettivo primario dimostrando un miglioramento statisticamente significativo nella sopravvivenza libera da progressione (PFS) rilevato dal BIRC (vedere Tabella 3 e Figura 1). Il beneficio di ceritinib nella PFS era coerente con la valutazione dello sperimentatore e tra i vari sottogruppi inclusi età, sesso, razza, categoria di fumatore, performance status secondo l'ECOG e carico di malattia (burden).

I dati di sopravvivenza globale (OS) non erano maturi con 107 morti che rappresentavano circa il 42,3% degli eventi richiesti per l'analisi finale di OS.

Documento reso disponibile da AIFA il 10/05/2018
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

I dati sull'efficacia dello studio A2301 sono riassunti nella Tabella 3 e le curve Kaplan-Meier per PFS e OS sono mostrate rispettivamente nelle Figura 1 e 2

Tabella 3 ASCEND-4 (Studio A2301) – Risultati di efficacia in pazienti con NSCLC in stadio avanzato ALK positivo non precedentemente trattati

	Ceritinib (N=189)	Chemioterapia (N=187)
Sopravvivenza libera da progressione (basata su valutazione del BIRC)		
Numero di eventi, n (%)	89 (47,1)	113 (60,4)
Mediana, mesi[d] (95% IC)	16,6 (12,6; 27,2)	8,1 (5,8; 11,1)
HR (95% IC)[a]	0,55 (0,42; 0,73)	
Valore di p[b]	<0,001	
Sopravvivenza globale[c]		
Numero di eventi, n (%)	48 (25,4)	59 (31,6)
Mediana, mesi[d] (95% CI)	NE (29,3; NV)	26,2 (22,8; NV)
Tasso di OS a 24 mesi[d], % (95% IC)	70,6 (62,2; 77,5)	58,2 (47,6; 67,5)
HR (95% IC)[a]	0,73 (0,50; 1,08)	
Valore di p[b]	0,056	
Risposta del tumore (basata sulla valutazione del BIRC)		
Tasso di risposta globale (95% IC)	72,5% (65,5; 78,7)	26,7% (20,5; 33,7)
Durata della risposta (basata sulla valutazione del BIRC)		
Numero di risposte	137	50
Mediana, mesi[d] (95% IC)	23,9 (16,6; NV)	11,1 (7,8; 16,4)
Tasso libero da eventi a 18 mesi[d], % (95% IC)	59,0 (49,3; 67,4)	30,4 (14,1; 48,6)

HR=hazard ratio; IC=intervallo di confidenza; BIRC=(Blinded Independent Review Committee) Comitato revisore indipendente in cieco; NV= non valutabile

[a] In base all'analisi stratificata dei rischi proporzionali di Cox.

[b] In base al log-rank test stratificato.

[c] L'analisi della OS non è stata adeguata per gli effetti del crossover.

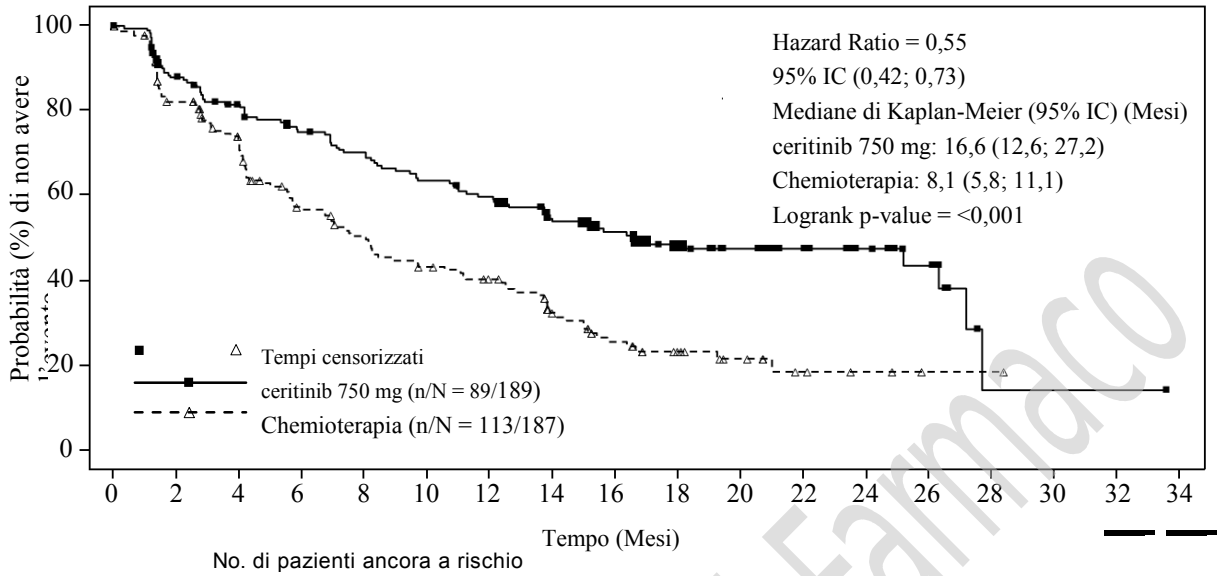
[d] Stimato usando il metodo di Kaplan-Meier.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 10/05/2018

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

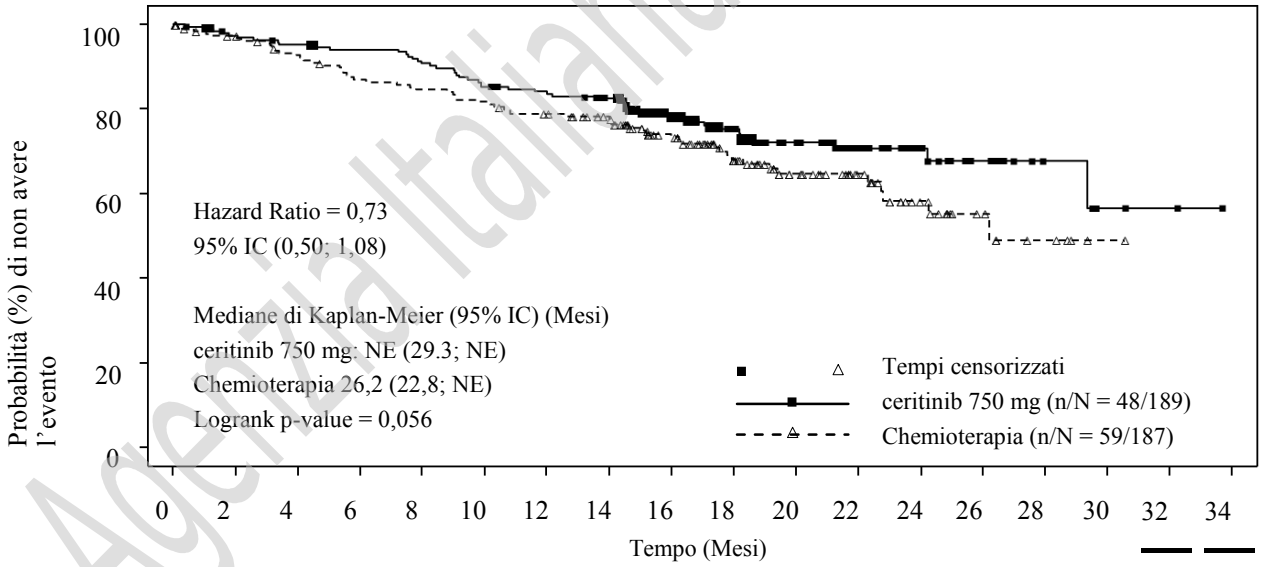
Figura 1 ASCEND-4 (Studio A2301) – Curve di Kaplan-Meier per la sopravvivenza libera da progressione come valutata dal BIRC



No. di pazienti ancora a rischio

Tempo (Mesi)	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34
ceritinib 750 mg	189	155	139	125	116	105	98	76	59	43	32	23	16	11	1	1	1	0
Chemioterapia	187	136	114	82	71	60	53	35	24	16	11	5	3	1	1	0	0	0

Figura 2 ASCEND-4 (Studio A2301)- Curve di Kaplan-Meier della sopravvivenza globale per braccio di trattamento



No. di pazienti ancora a rischio

Tempo (Mesi)	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34
ceritinib 750 mg	189	180	175	171	165	155	150	138	103	77	56	39	26	18	6	3	2	0
Chemioterapia	187	172	161	150	146	141	134	124	97	69	49	35	19	10	5	1	0	0

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 10/05/2018

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

I questionari di autovalutazione del paziente (Lung cancer symptom scale [LCSS], EORTC-QLQ-C30 [C30], EORTC QLQ-LC13 [LC13] e EQ-5D-5L) sono stati completati dall'80% o più dei pazienti nei bracci di trattamento con ceritinib e chemioterapia; tutti i questionari sono stati compilati alla maggior parte dei tempi di rilevazione previsti dallo studio.
Ceritinib ha significativamente prolungato il tempo di peggioramento per i sintomi specifici del cancro al polmone, quali tosse, dolore e dispnea (endpoint composito LCSS: HR=0,61, 95% CI: 0,41; 0,90, tempo mediano del peggioramento [TTD] NV [95 % CI: 20,9; NV] nel braccio ceritinib rispetto a 18,4 mesi [13,9; NV] nel braccio della chemioterapia; LC13: HR=0,48, 95% CI: 0,34; 0,69, TTD mediano 23,6 mesi [95% CI: 20,7; NV] nel braccio ceritinib rispetto ai 12,6 mesi [95% CI: 8,9; 14,9] nel braccio della chemioterapia).

I pazienti che assumevano ceritinib hanno mostrato miglioramenti significativi rispetto alla chemioterapia nella Qualità di Vita Generale e nello Stato di Salute Generale (LCSS [p<0,001], QLQ-C30 [p<0,001] e EQ-5D-5L [p<0,001]).

Nello studio A2301, 44 pazienti con metastasi cerebrali misurabili al basale e con almeno una valutazione radiologica dell'encefalo post-basale (22 pazienti nel braccio ceritinib e 22 pazienti nel braccio della chemioterapia) sono stati valutati dal neuro-radiologo del BIRC per la presenza di risposta secondo i criteri RECIST 1.1 modificati (per esempio fino a 5 lesioni encefaliche). Il tasso di risposta intracranica complessiva (OIRR) era più elevato con ceritinib (72,7%, 95% IC: 49,8; 89,3) rispetto al braccio della chemioterapia (27,3%, 95% IC: 10,7; 50,2).

La PFS mediana valutata da parte del BIRC utilizzando i criteri RECIST 1.1 era più lungo nel braccio ceritinib rispetto al braccio della chemioterapia in entrambi i sottogruppi di pazienti con metastasi cerebrali e senza metastasi cerebrali. La PFS mediana nei pazienti con metastasi cerebrali era rispettivamente di 10,7 mesi (95% IC: 8,1; 16,4) nel braccio dei pazienti trattati con ceritinib e di 6,7 mesi (95% IC: 4,1; 10,6) nel braccio dei pazienti trattati con chemioterapia [HR=0,70 (95% IC: 0,44; 1,12)]. La PFS mediana nei pazienti senza metastasi cerebrali era di 26,3 mesi (95% IC: 15,4; 27,7) rispetto a 8,3 mesi (95% IC: 6,0; 13,7) rispettivamente nei pazienti trattati nel braccio ceritinib verso quelli trattati nel braccio chemioterapia [HR=0,48 (95% IC: 0,33; 0,69)].

NSCLC in stadio avanzato ALK positivo precedentemente trattato – Studio A2303 (ASCEND-5) di fase 3 randomizzato
L'efficacia e la sicurezza di Zykadia per il trattamento di pazienti con NSCLC in stadio avanzato ALK-positivo che avevano ricevuto un precedente trattamento con crizotinib, sono state valutate in uno studio di fase 3 A2303 multicentrico, randomizzato, in aperto.

Nell'analisi sono stati inclusi 231 pazienti con NSCLC in stadio avanzato ALK positivo che avevano ricevuto un precedente trattamento con crizotinib e chemioterapia (uno o due regimi inclusa una doppietta a base di platino). Centoquindici (115) pazienti sono stati randomizzati a ricevere Zykadia e centosedici (116) sono stati randomizzati a ricevere chemioterapia (pemetrexed o docetaxel). Settantatre (73) pazienti hanno ricevuto docetaxel e 40 hanno ricevuto pemetrexed. Nel braccio ceritinib sono stati trattati 115 pazienti con 750 mg una volta al giorno a digiuno. L'età mediana era di 54,0 anni (range: da 28 a 84 anni); il 77,1% dei pazienti era più giovane di 65 anni. Un totale del 55,8% dei pazienti erano donne. Il 64,5% della popolazione studiata era caucasica, il 29,4% asiatica, l'0,4%, nera e il 2,6% altre razze. La maggioranza dei pazienti aveva un adenocarcinoma (97,0%) e non aveva mai fumato o erano ex fumatori (96,1%). Il performance status secondo la scala di valutazione ECOG è stato rispettivamente 0/1/2 nel 46,3%/47,6%/6,1% dei pazienti e il 58,0% aveva metastasi cerebrali al basale. Tutti i pazienti erano stati precedentemente trattati con crizotinib. Tutti tranne un paziente avevano ricevuto una precedente chemioterapia (incluso una doppietta a base di platino) per la malattia in stadio avanzato; l'11,3% dei pazienti nel braccio ceritinib e il 12,1% dei pazienti nel braccio della chemioterapia erano stati trattati con due precedenti regimi di chemioterapia per malattia in stadio avanzato.

Documento reso disponibile da AIFA il 10/05/2018
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

I pazienti sono stati autorizzati a continuare, oltre la progressione iniziale, il trattamento in studio assegnato in caso di mantenimento del beneficio clinico in base al parere dello sperimentatore. I pazienti randomizzati al braccio della chemioterapia potevano passare a Zykadia alla progressione della malattia definita in base ai criteri RECIST confermata dal BIRC.

La durata mediana del follow-up è stata di 16,5 mesi (dalla randomizzazione alla data di cut-off).

Lo studio ha raggiunto il suo obiettivo primario dimostrando un miglioramento statisticamente significativo nella PFS rilevato dal BIRC con una riduzione stimata del rischio del 51% nel braccio ceritinib rispetto al braccio della chemioterapia (vedere Tabella 4 e Figura 3). Il beneficio nella PFS del ceritinib era coerente tra i vari sottogruppi inclusi età, sesso, razza, condizione di fumatori, performance status ECOG e presenza di metastasi cerebrali o la precedente risposta a crizotinib. Il beneficio nella PFS è stato ulteriormente supportato dalla valutazione locale dello sperimentatore e dall'analisi del tasso di risposta globale (ORR) e il tasso di controllo della patologia (DCR).

I dati di sopravvivenza globale (OS) non erano maturi con 48 (41,7%) eventi nel braccio ceritinib e 50 (43,1%) eventi nel braccio con chemioterapia, corrispondenti approssimativamente al 50% degli eventi richiesti per l'analisi finale della OS. Inoltre, 81 pazienti (69,8%) nel braccio della chemioterapia avevano ricevuto successivamente Zykadia come prima terapia antineoplastica dopo la sospensione del trattamento dello studio.

I dati sull'efficacia dello studio A2303 sono riassunti nella Tabella 4 e le curve Kaplan-Meier per PFS e OS sono mostrate rispettivamente nelle Figure 3 e 4

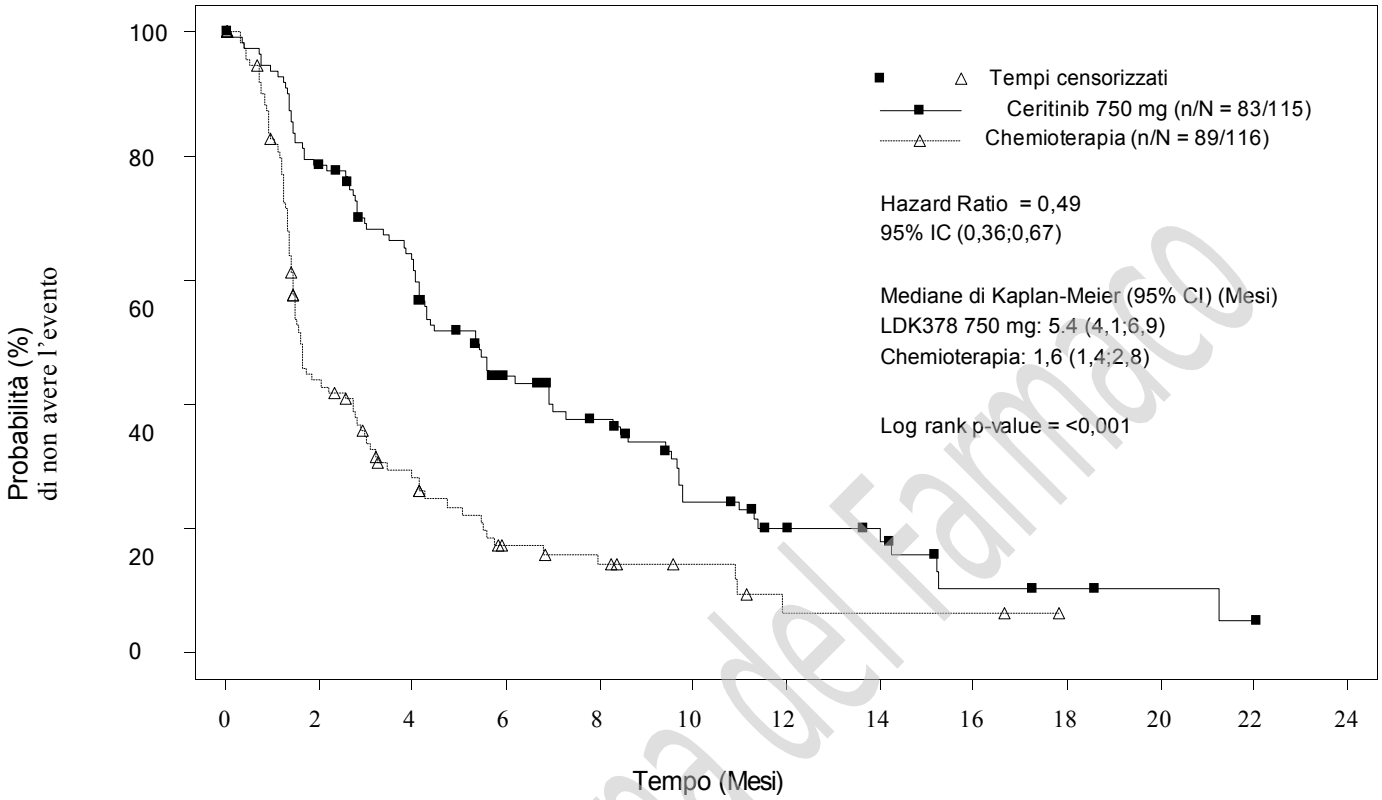
Tabella 4 ASCEND-5 (Studio A2303) – Risultati di efficacia in pazienti con NSCLC ALK positivo in stadio metastatico/avanzato precedentemente trattato

	Ceritinib (N=115)	Chemioterapia (N=116)
Durata del follow-up Mediana (mesi) (min – max)	16,5 (2,8 – 30,9)	
Sopravvivenza libera da progressione (basata su valutazione del BIRC)		
Numero di eventi, n (%)	83 (72,2%)	89 (76,7%)
Mediana, mesi (95% IC)	5,4 (4,1; 6,9)	1,6 (1,4; 2,8)
HR (95% CI)[a]	0,49 (0,36; 0,67)	
Valore di p[b]	<0,001	
Sopravvivenza globale[c]		
Numero di eventi, n (%)	48 (41,7%)	50 (43,1%)
Mediana, mesi (95% IC)	18,1 (13,4; 23,9)	20.1 (11,9; 25,1)
HR (95% IC)[a]	1,00 (0,67; 1,49)	
Valore di p[b]	0,496	
Risposte del tumore (basata su valutazione del BIRC)		
Tasso di risposta obiettiva (95% IC)	39,1% (30,2; 48,7)	6,9% (3,0; 13,1)
Durata della risposta		
Numero di risposte	45	8
Mediana, mesi[d] (95% IC)	6,9 (5,4; 8,9)	8.3 (3.5; NV)
Probabilità stimata di assenza di eventi a 9 mesi[d] (95% IC)	31,5% (16,7%; 47,3%)	45,7% (6,9%; 79,5%)

HR=hazard ratio; IC=intervallo di confidenza; BIRC=(Blinded Independent Review Committee) Comitato revisore indipendente in cieco; NV=non valutabile;
a in base all'analisi stratificata dei rischi proporzionali di Cox.
b In base al log-rank test stratificato.
c L'analisi OS non è stata adeguata per gli effetti del crossover.
d Stimato usando il metodo di Kaplan-Meier.

Documento reso disponibile da AIFA il 10/05/2018
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Figura 3 ASCEND-5 (Studio A2303) – Curve di Kaplan-Meier sulla sopravvivenza libera da progressione come valutata dal BIRC



No. di pazienti ancora a rischio

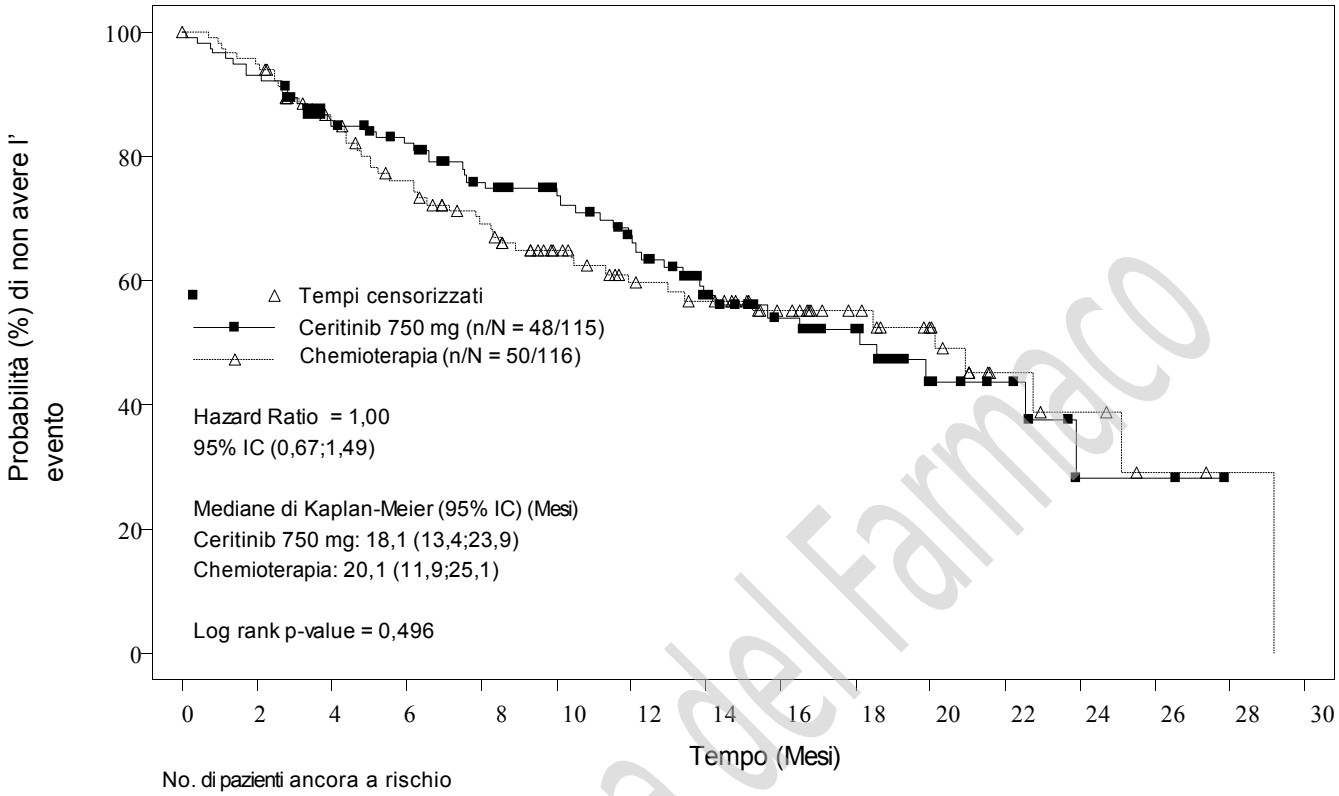
Tempo (Mesi)	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24
Ceritinib 750 mg	115	87	68	40	31	18	12	9	4	3	2	1	0
Chemioterapia	116	45	26	12	9	6	2	2	2	0	0	0	0

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 10/05/2018

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Figura 4 ASCEND-5 (Study A2303) – Curve di Kaplan-Meier della sopravvivenza globale nel braccio di trattamento



No. di pazienti ancora a rischio

Tempo (Mesi)	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30
Ceritinib 750 mg	115	107	92	83	71	61	52	37	28	23	13	8	2	2	0	0
Chemioterapia	116	109	91	78	66	53	43	39	29	22	17	7	5	2	1	0

I questionari di autovalutazione del paziente sono stati raccolti utilizzando l'EORTC QLQ C30 / LC13, LCSS e EQ 5D-5L. Il 75% o più dei pazienti nel braccio ceritinib e nel braccio della chemioterapia hanno completato i questionari LCSS alla maggior parte dei tempi di rilevazione previsti dallo studio. Sono stati riportati significativi miglioramenti per la maggior parte dei sintomi specifici del cancro polmonare per Zykadia rispetto alla chemioterapia (quattro su sei LCSS e 10 su 12 QLQ-LC13 dei punteggi dei sintomi). Ceritinib ha significativamente prolungato il tempo di peggioramento per i sintomi specifici del cancro al polmone, quali tosse, dolore e dispnea (endpoint composito LCSS: HR=0,40, 95% IC: 0,25; 0,65, Tempo mediano del peggioramento [TTD] 18,0 mesi [95% IC : 13,4; NV] nel braccio ceritinib rispetto a 4,4 mesi [95% IC: 1,6; 8,6] nel braccio chemioterapia; LC13: HR=0,34; 95% IC: 0,22; 0,52; TTD mediano 11,1 mesi [95% IC: 7.1, 14,2] nel braccio ceritinib rispetto a 2,1 mesi [95% IC: 1,0; 5,6] nel braccio chemioterapia. Il questionario EQ-5D ha mostrato un significativo miglioramento generale dello stato di salute per Zykadia rispetto alla chemioterapia.

Nello studio A2303, 133 pazienti con metastasi cerebrali al basale (66 pazienti nel braccio di Zykadia e 67 pazienti nel braccio della chemioterapia) sono stati valutati per la risposta intracranica dal neuro-radiologo del BIRC secondo i criteri RECIST modificati1.1 (per esempio fino a 5 lesioni nel cervello). L'OIRR in pazienti con malattia misurabile nel cervello al basale e almeno una valutazione post-basale era più alta nel braccio ceritinib (35,3%, 95% IC: 14,2; 61,7) rispetto al braccio della chemioterapia (5,0%, 95% IC: 0,1; 24,9). La PFS mediana da parte del BIRC utilizzando i criteri RECIST 1.1 era più lunga nel braccio ceritinib rispetto al braccio della chemioterapia in entrambi i sottogruppi dei pazienti con metastasi al cervello e senza metastasi al cervello. La PFS mediana nei pazienti con metastasi al cervello era rispettivamente 4,4 mesi (95% IC: 3,4; 6,2) rispetto ai 1,5 mesi (95% IC: 1,3; 1,8) nei bracci ceritinib e chemioterapia con HR=0,54 (95% IC: 0,36; 0,80). La PFS mediana nei pazienti senza metastasi cerebrali era rispettivamente di 8,3 mesi (95% IC: 4,1; 14,0) rispetto a 2,8 mesi (95% IC: 1,4; 4,1) nei bracci ceritinib e chemioterapia con HR=0,41 (95% IC: 0,24; 0,69).

Documento reso disponibile da AIFA il 10/05/2018
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Studio di ottimizzazione della dose A2112 (ASCEND-8)
L'efficacia di Zykadia 450 mg assunto con cibo è stata valutata nello studio di ottimizzazione della dose multicentrico, in aperto A2112 (ASCEND-8). Un totale di 81 pazienti con NSCLC ALK positivo localmente avanzato o metastatico, non precedentemente trattati, sono stati randomizzati a ricevere Zykadia 450 mg una volta al giorno con cibo (N=41) o Zykadia 750 mg una volta al giorno a digiuno (N=40). Un endpoint secondario chiave di efficacia era l'ORR in accordo con i criteri RECIST 1.1 secondo valutazione del BIRC.

Le caratteristiche della popolazione tra i due bracci erano: età media 53 anni, età inferiore a 65 (79%), donne (57%), caucasici (54%), asiatici (33%), mai stati fumatori o ex fumatori (95%), WHO PS 0 o 1 (93%), istologia adenocarcinoma (94%), e metastasi cerebrali (33%).

I risultati di efficacia dallo studio ASCEND-8 sono riassunti nella tabella 5 di seguito.

Tabella 5 ASCEND-8 (Studio A2112) – Risultati di efficacia in pazienti precedentemente non trattati con NSCLC ALK positivo localmente avanzato o metastatico valutato da BIRC

Parametro di efficacia	Ceritinib 450 mg con cibo (N=41)	Ceritinib 750 mg a digiuno (N=40)
Tasso di risposta globale (ORR: CR+PR), n (%) (95% CI)[a]	32 (78,0) (62,4, 89,4)	28 (70,0) (53,5, 83,4)

CI: Intervallo di Confidenza
Risposta Completa (CR), Risposta Parziale (PR) confermata da valutazioni ripetute eseguite non meno di 4 settimane dopo che i criteri di risposta sono stati soddisfatti per la prima volta
Tasso di risposta globale determinato sulla base della valutazione BIRC per lo studio RECIST 1.1
[a]Intervallo di confidenza binomiale esatto al 95%

Studi a braccio singolo X2101 e A2201
L'uso di Zykadia nel trattamento di pazienti con NSCLC positivo all'ALK precedentemente trattati con un inibitore ALK è stato studiato in due studi globali, multicentrici, in aperto, a braccio singolo, fase 1/2 (Studio X2101 e Studio A2201).

Nello studio X2101 un totale di 246 pazienti con NSCLC ALK positivo sono stati trattati con Zykadia alla dose di 750 mg una volta al giorno a digiuno: 163 avevano ricevuto in precedenza un trattamento con inibitori dell'ALK e 83 erano naive al trattamento con inibitori dell'ALK. Dei 163 pazienti con NSCLC ALK positivo che avevano ricevuto un precedente trattamento con un inibitore di ALK, l'età media era di 52 anni (range: 24-80 anni); l'86,5% era di età inferiore ai 65 anni e il 54% era di sesso femminile. La maggior parte dei pazienti erano caucasici (66,3%) o asiatici (28,8%). Il 93,3% aveva un adenocarcinoma e il 96,9% non era mai stato un fumatore o era un ex fumatore. Tutti i pazienti sono stati trattati con almeno un trattamento prima dell'arruolamento nello studio e l'84,0% con due o più trattamenti.

Lo Studio A2201 ha coinvolto 140 pazienti che erano stati trattati in precedenza con 1-3 linee di chemioterapia citotossica seguite da un trattamento con crizotinib e che avevano poi proseguito il trattamento con crizotinib.L'età mediana era di 51 anni (range: 29-80 anni); l'87,1% dei pazienti era di età inferiore ai 65 anni e il 50,0% era di sesso femminile. La maggior parte dei pazienti erano caucasici (60,0%) o asiatici (37,9%). Il 92,1% dei pazienti aveva un adenocarcinoma.

Documento reso disponibile da AIFA il 10/05/2018
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

I dati principali di efficacia per entrambi gli studi sono riassunti nella Tabella 6. I dati finali di sopravvivenza globale (OS) sono stati presentati per lo Studio A2201. Per lo Studio X2101, i dati di OS non erano ancora pronti al momento dell'analisi.

Tabella 6 NSCLC avanzato ALK positivo - panoramica dei risultati di efficacia dagli studi X2101 e A2201

	Studio X2101 ceritinib 750 mg N=163	Studio A2201 ceritinib 750 mg N=140
Durata del follow-up Mediana (mesi) (min – max)	10,2 (0,1 – 24,1)	14,1 (0,1 – 35,5)
Tasso di risposta globale		
Sperimentatore 95% IC)	56,4% (48,5; 64,2)	40,7% (32,5; 49,3)
BIRC (95% IC)	46,0% (38,2; 54,0)	35,7% (27,8; 44,2)
Durata della risposta*		
Sperimentatore (mesi, 95% IC)	8,3 (6,8; 9,7)	10,6 (7,4; 14,7)
BIRC (mesi, 95% IC)	8,8 (6,0; 13,1)	12,9 (9,3; 18,4)
Sopravvivenza libera da progressione		
Sperimentatore (mesi, 95% IC)	6,9 (5,6; 8,7)	5,8 (5,4; 7,6)
BIRC (mesi, 95% CI)	7,0 (5,7; 8,7)	7,4 (5,6; 10,9)
Sopravvivenza globale (mesi, 95% IC)	16,7 (14,8; NV)	15,6 (13,6; 24,2)

NV = non valutabile
Studio X2101: Risposte valutate usando RECIST 1.0
Studio A2201: Risposte valutate usando RECIST 1.1
*Include solo i pazienti con CR, PR confermate

Negli Studi X2101 e A2201 erano state osservate metastasi cerebrali rispettivamente nel 60,1%, e 71,4% dei pazienti. La valutazione dell'ORR, del DOR e del PFS (da parte del BIRC) per i pazienti con metastasi cerebrali al basale è in linea con quella riportata per la popolazione globale di questi studi.

Istologia diversa da adenocarcinoma

Sono disponibili informazioni limitate in pazienti con NSCLC ALK-positivo con un'istologia diversa da adenocarcinoma.

Anziani

Nei pazienti anziani sono disponibili dati limitati di efficacia. Non sono disponibili dati di efficacia in pazienti di età superiore a 85 anni.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con Zykadia in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per il carcinoma del polmone (carcinoma a piccole cellule e non a piccole cellule) (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

Documento reso disponibile da AIFA il 10/05/2018
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

I livelli plasmatici di picco (C_{max}) di ceritinib nei pazienti sono stati raggiunti approssimativamente dalle 4 alle 6 ore dopo una singola somministrazione orale. In base alla percentuale di metaboliti nelle feci, l'assorbimento orale è stato stimato essere ≥25%. La biodisponibilità assoluta di ceritinib non è stata determinata.

L'esposizione sistemica di ceritinib è risultata aumentata quando viene somministrato con il cibo. I valori dell'AUC_{inf} di ceritinib erano approssimativamente il 58% e il 73% più alti (C_{max} approssimativamente il 43% e il 41% più alti) in soggetti sani quando una singola dose di ceritinib 500 mg era stata somministrata rispettivamente con un pasto poco ricco di grassi (contenente approssimativamente 330 kcalorie e 9 grammi di grassi) e un pasto molto ricco di grassi (contenente approssimativamente 1000 kcalorie e 58 grammi di grassi), rispetto alla condizione di digiuno.

In uno studio di ottimizzazione della dose nei pazienti (A2112 -ASCEND-8) volto a confrontare Zykadia 450 mg o 600 mg assunto una volta al giorno con cibo (approssimativamente da 100 a 500 kcalorie e da 1,5 a 15 grammi di grassi) rispetto a 750 mg a digiuno (dose e condizioni alimentari di somministrazione inizialmente autorizzate), non c'è stata alcuna differenza clinicamente significativa nell'esposizione sistemica allo steady-state di ceritinib per il braccio 450 mg con cibo (N=36) rispetto al braccio 750 mg a digiuno(N=31), con solo piccoli incrementi di AUC (90% IC) allo steady-state del 4% (-13%, 24%) e C_{max} (90% IC del 3% (-14%, 22%). Al contrario, l'AUC (90% IC) e C_{max} (90% IC) allo steady-state per il braccio 600 mg con cibo (N=30) sono aumentate rispettivamente del 24% (3%, 49%) e del 25% (4%, 49%) rispetto al braccio 750 mg a digiuno. La dose massima raccomandata di Zykadia è di 450 mg per via orale una volta al giorno con cibo (vedere paragrafo 4.2).

Nei pazienti dopo una singola somministrazione orale di ceritinib, l'esposizione plasmatica a ceritinib, come rappresentato dalla C_{max} e dall'AUC_{last}, è aumentata proporzionalmente alla dose nell'intervallo di dose da 50 a 750 mg a digiuno. In contrasto con i dati di una singola dose, la concentrazione pre-dose (C_{min}) dopo somministrazioni giornaliere ripetute sembra aumentare in misura maggiore rispetto a quello proporzionale alla dose.

Distribuzione

Il legame di ceritinib alle proteine plasmatiche umane *in vitro* è per il 97% indipendente dalla concentrazione, da 50 ng/ml a 10.000 ng/ml. Ceritinib ha anche una distribuzione lievemente maggiore nei globuli rossi, rispetto al plasma, con un rapporto medio sangue-plasma *in vitro* di 1.35. Studi i*n vitro* suggeriscono che ceritinib sia un substrato per la glicoproteina-P (P-gp), ma non della proteina della resistenza del cancro al seno (BCRP) o della proteina multi-resistenza 2 (MRP2). La permeabilità passiva di ceritinib *in vitro* si è dimostrata bassa.

Nei ratti, ceritinib attraversa la barriera emato-encefalica con un rapporto di esposizione tra cervello e sangue (AUC_{inf}) di circa il 15%. Non ci sono dati relativi alla barriera emato-encefalica nell'uomo.

Documento reso disponibile da AIFA il 10/05/2018

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

Biotrasformazione

Studi *in vitro* hanno dimostrato che il CYP3A era il principale enzima coinvolto nella clearence metabolica di ceritinib.

In seguito a una somministrazione orale di ceritinib radioattivo alla dose di 750 mg a digiuno, ceritinib era il principale componente in circolazione del plasma umano. Sono stati trovati in circolo nel plasma a bassi livelli un totale di 11 metaboliti con il contributo medio per la radioattività dell'AUC ≤2.3% per ogni metabolita. Le principali vie di biotrasformazione identificate in pazienti sani includono monoossigenazione, O-dealchilazione e N-formilazione. Le vie secondarie di biotrasformazione che coinvolgono i prodotti della biotrasformazione primaria includono glucoronidazione e deidrogenazione. È stata osservata l'aggiunta di un gruppo tiolico al ceritinib O-dealchilato.

Eliminazione

In seguito ad una singola dose orale di ceritinib a digiuno, la media geometrica dell'emivita terminale plasmatica apparente ($T_{½}$) di ceritinib variava da 31 a 41 ore nei pazienti nell'intervallo di dose da 400 a 750 mg. La dose orale giornaliera di ceritinib ha portato al raggiungimento dello steady-state in circa 15 giorni ed è rimasta stabile in seguito, con una media geometrica del tasso di accumulo della dose giornaliera di 6,2 dopo 3 settimane. La media geometrica della clearance apparente (CL/F) di ceritinib è stata inferiore allo steady-state (33,2 litri/ora) dopo la dose orale giornaliera di 750 mg che dopo una singola dose orale di 750 mg (88,5 litri/ora), suggerendo che ceritinib dimostra una farmacocinetica non lineare nel tempo.

Ceritinib ed i suoi metaboliti sono escreti principalmente attraverso le feci. Dopo somministrazione orale, una media del 68% di ceritinib immodificato è recuperato nelle feci . Solo l'1,3% della dose orale somministrata è stata ritrovata nelle urine.

Popolazioni speciali

Compromissione epatica
Non è stato condotto uno studio specifico di farmacocinetica nei pazienti con compromissione della funzione epatica. Sulla base dei dati disponibili, ceritinib viene eliminato principalmente per via epatica. Pertanto, la compromissione della funzione epatica può aumentare le concentrazioni plasmatiche di ceritinib.

Sulla base di un'analisi di farmacocinetica di popolazione su 140 pazienti con compromissione epatica lieve (bilirubina totale ≤ULN e AST >ULN o bilirubina totale >1,0 a 1.5 volte ULN e qualsiasi AST) e 832 pazienti con funzione epatica normale (bilirubina totale ≤ULN e AST ≤ULN), le esposizioni a ceritinib nei pazienti con compromissione epatica lieve e funzionalità epatica normale erano simili. Sulla base dei risultati delle analisi farmacocinetiche di popolazione per i pazienti con compromissione epatica lieve non è raccomandato un aggiustamento della dose. La farmacocinetica di ceritinib non è stata studiata nei pazienti con compromissione epatica da moderata a severa. Ceritinib non è raccomandato in questi pazienti (vedere paragrafo 4.2).

Compromissione renale
Non è stato condotto uno studio specifico di farmacocinetica nei pazienti con compromissione renale. Sulla base dei dati disponibili, l'eliminazione di ceritinib per via renale è trascurabile (1,3% di una singola dose orale somministrata).

Sulla base di un'analisi farmacocinetica di popolazione su 345 pazienti con compromissione renale lieve (CLcr da 60 a <90 ml/min), 82 pazienti con compromissione renale lieve (CLcr da 30 a <60 ml/min) e 546 pazienti con funzione renale normale (≥90 ml/min), le esposizioni a ceritinib erano simili nei pazienti con compromissione renale lieve e moderata e funzione renale normale, suggerendo che nei pazienti con compromissione renale lieve e moderata non è necessario un aggiustamento della dose. Pazienti con compromissione renale severa (CLcr <30 ml/min) non sono stati inclusi negli studi clinici di Zykadia (vedere paragrafo 4.2).

Documento reso disponibile da AIFA il 10/05/2018
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Effetti di età, sesso e razza
Analisi farmacocinetiche di popolazione hanno mostrato che età, sesso e razza non hanno avuto un'influenza clinicamente significativa sull'esposizione al ceritinib.

Elettrofisiologia cardiaca
L'effetto potenziale di ceritinib sul prolungamento dell'intervallo QT è stato valutato in sette studi clinici con Zykadia. Sono stati raccolti una serie di ECGs dopo una singola dose ed allo steady-state per valutare l'effetto di ceritinib sull'intervallo QT in 925 pazienti trattati con Zykadia 750 mg una volta al giorno a digiuno. Un'analisi centrale dei dati degli ECG ha dimostrato nuovi QTc >500 msec in 12 pazienti (1,3%). In 58 pazienti (6,3%) è stato osservato un aumento del QTc >60 msec rispetto al valore basale. Un'analisi della tendenza centrale dei dati QTc alla concentrazione media allo stato stazionario basata sui dati raccolti nello Studio A2301 ha dimostrato che il limite superiore del 90% dell'IC a 2-code per l'aumento del QTc rispetto al basale era 15,3 msec con Zykadia 750 mg a digiuno. Un'analisi farmacocinetica ha suggerito che ceritinib causa aumenti nel QTc dipendenti dalla concentrazione (vedere paragrafo 4.4).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Studi di sicurezza farmacologica indicano che è improbabile che ceritinib interferisca con le funzioni vitali del sistema respiratorio e del sistema nervoso centrale. Dati *in vitro* mostrano che l'IC50 per l'effetto inibitore di ceritinib sul canale del potassio hERG era 0,4 micromoli. Uno studio *in vivo* su scimmie monitorate per telemetria ha mostrato un modesto prolungamento dell'intervallo QT in 1 dei 4 animali dopo aver ricevuto la dose più alta di ceritinib. Studi ECG nelle scimmie dopo 4 o 13 settimane di trattamento con ceritinib non hanno mostrato un prolungamento dell'intervallo QT o ECGs anormali.

Il test del micronucleo in cellule TK6 è stato positivo. Nessun segno di mutagenicità o clastogenicità è stato osservato in altri studi di genotossicità *in vitro* e *in vivo* con with ceritinib. Pertanto, negli esseri umani, non è da attendersi un rischio di genotossicità.

Non sono stati eseguiti studi di carcinogenicità con ceritinib.

Studi di tossicologia riproduttiva (es. studi sullo sviluppo. embrio-fetale) in femmine gravide di ratti e conigli non hanno indicato nessuna fetotossicità o teratogenicità dopo il trattamento con ceritinib durante l'organogenesi; tuttavia, l'esposizione plasmatica materna è stata inferiore a quella osservata alla dose umana raccomandata. Non sono stati condotti studi formali non clinici sui potenziali effetti di ceritinib sulla fertilità.

La principale tossicità attribuita alla somministrazione di ceritinib nei ratti e nelle scimmie è stata infiammazione dei dotti biliari extraepatici accompagnata da un aumento della conta dei neutrofili nel sangue periferico. Ad alte dosi l'infiammazione mista cellulare/neutrofilica dei dotti biliari extraepatici si è estesa al pancreas e/o al duodeno. In entrambe le specie è stata osservata tossicità gastointestinale caratterizzata da perdita di peso corporeo, diminuzione del consumo di cibo, emesi (scimmie), diarrea e, ad alte dosi, da lesioni istopatologiche incluse erosione, infiammazione delle mucose e macrofagi schiumosi nelle cripte e nella sottomucosa duodenale. In entrambe le specie è stato anche interessato il fegato, ad esposizioni che si avvicinano alle esposizioni cliniche alla dose umana raccomandata, ed erano inclusi aumenti minimi delle transaminasi epatiche in alcuni animali e vacuolizzazione dell'epitelio del dotto biliare intraepatico. Sono stati osservati macrofagi schiumosi alveolari (fosfolipidosi confermata) nei polmoni dei ratti, ma non nelle scimmie, i linfonodi dei ratti e delle scimmie avevano aggregati di macrofagi. Gli effetti su organi bersagio hanno evidenziato una guarigione da parziale a completa.

Documento reso disponibile da AIFA il 10/05/2018
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Sono stati osservati effetti sulla funzionalità tiroidea sia nel ratto (lievi aumenti di ormone stimolante la tiroide e delle concentrazioni di T3 / T4 triiodotironina / tiroxina senza correlazioni microscopiche) sia nella scimmia (esaurimento di colloide nei maschi in uno studio a 4 settimane e una scimmia trattata ad alte dosi con diffusa iperplasia follicolare e aumento di ormone stimolante la tiroide in uno studio a 13 settimane). Poiché questi effetti non clinici sono stati lievi, variabili e inconsistenti, il rapporto tra ceritinib e i cambiamenti della funzionalità tiroidea negli animali non è chiaro.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Contenuto delle capsule

Cellulosa microcristallina
Idrossipropilcellulosa a bassa sostituzione
Sodio amido glicolato (tipo A)
Magnesio stearato
Silicio colloidale anidro

Involucro delle capsule

Gelatina
Indigotina (E132)
Titanio diossido (E171)

Inchiostro per la stampa

Smalto Shellac (sbiancato, de-cerato) 45%
Ossido di ferro nero (E172)
Glicole propilenico
Ammonio idrossido 28%

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

PVC/policlorotrifluoroetilene (PCTFE) – blisters alluminio contenenti 10 capsule rigide.

Confezione multipla contenente 40, 90 o 150 (3 confezioni da 50) capsule rigide.

E’ possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Documento reso disponibile da AIFA il 10/05/2018
Esula dalla competenza dell’AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all’AIC dei medicinali e, pertanto, l’Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Regno Unito

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/15/999/001-003

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 06 maggio 2015
Data del rinnovo più recente: 22 marzo 2017

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: http://www.ema.europa.eu

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 10/05/2018

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

ALLEGATO II

A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 10/05/2018

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Norimberga
Germania

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:
- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 10/05/2018
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).