

מרץ 2022

רופא/ה נכבד/ה, רוקח/ת נכבד/ה,

**Zykadia 150mg, Hard gelatin capsules** הנדון:

**זיקאדיה 150 מ"ג, כמוסות ג'לטין קשות**

ברצוננו להודיעכם על עדכון משטר המינון של התכשיר הנדון ועל עדכונים נוספים בעלונים לרופא ולצרכן.

**התכשיר רשום בישראל להתוויה הבאה:**

ZYKADIA is indicated for the treatment of patients with metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) whose tumors are anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive.

**המרכיב הפעיל: CERITINIB**

**עדכון משטר המינון ושינויים מהותיים בעלונים לרופא ולצרכן מפורטים בעמודים הבאים.**

העלונים בגרסתם המלאה נשלחו לפרסום במאגר התרופות שבאתר משרד הבריאות, וניתן לקבלם מודפסים על-ידי פניה לבעל הרישום.

בברכה,  
אסתר תירוש

רוקחת ממונה

שינויים מהותיים בעלון לרופא

## 2.2 Recommended dosage

The recommended dosage of ZYKADIA is 450 mg orally once daily with food until disease progression or unacceptable toxicity. [see Clinical Pharmacology (12.3)].

If a dose of ZYKADIA is missed, make up that dose unless the next dose is due within 12 hours.

If vomiting occurs during the course of treatment, do not administer an additional dose and continue with the next scheduled dose of ZYKADIA.

## 2.3 Dosage Modifications for Adverse Reactions

Recommendations for dose modifications of ZYKADIA for adverse reactions are provided in Table 2.

Discontinue ZYKADIA for patients unable to tolerate 150 mg daily with food.

**Table 1: ZYKADIA Dose Reduction Increments**

Dose Reduction Schedule	Dose Level
Starting dose	450 mg taken orally once daily with food
First dose reduction	300 mg taken orally once daily with food
Second dose reduction	150 mg taken orally once daily with food

.....

## 2.4 Dosage Modification for patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh C)

For patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh C), reduce the ZYKADIA dose by approximately one-third, rounded to the nearest multiple of the 150 mg dosage strength [see Use in Specific Populations (8.6), Clinical Pharmacology (12.3)].

.....

## 4 CONTRAINDICATIONS

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 11.

## 5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

### 5.1 Gastrointestinal Adverse Reactions

Severe gastrointestinal adverse reactions occurred in patients treated with ZYKADIA 750 mg under fasted conditions (see Adverse Reactions 6.1). Diarrhea, nausea, vomiting, or abdominal pain occurred in 95% of 925 patients, including severe cases (Grade 3 or 4) in 14% of patients treated with ZYKADIA across clinical studies. Diarrhea, nausea, vomiting, or abdominal pain leading to dose interruptions or reductions occurred in 36% of patients and leading to treatment discontinuation occurred in 1.6% of patients.

The incidence and severity of gastrointestinal adverse reactions were reduced for patients treated with

ZYKADIA 450 mg with food in a dose optimization study (ASCEND-8). Diarrhea, nausea, vomiting, or abdominal pain occurred in 79% of 108 patients treated with ZYKADIA at the recommended dose of 450 mg with food. Of these, 53% were Grade 1 events and 24% were Grade 2 events. One patient (0.9%) experienced Grade 3 diarrhea, and one patient (0.9%) experienced Grade 3 vomiting. One patient (0.9%) required dose adjustment due to vomiting. Eleven (10%) patients had diarrhea, nausea, vomiting, or abdominal pain that required at least one dose interruption.

Monitor and manage patients using standard of care, including antidiarrheals, antiemetics, or fluid replacement, as indicated. Withhold ZYKADIA if gastrointestinal adverse reaction is severe or intolerable and is not responsive to antiemetics or antidiarrheals. Upon improvement, resume ZYKADIA at a reduced dose [see *Dosage and Administration (2.3)*].

....

#### **5.4 QT Interval Prolongation**

QTc interval prolongation, which may lead to an increased risk for ventricular tachyarrhythmia (e.g., torsades de pointes) or sudden death, occurred in patients treated with ZYKADIA [see *Adverse Reactions (6.1)*]. Across clinical studies, 6% of 919 patients with at least one post-baseline electrocardiogram (ECG) assessment had an increase from baseline of QTc >60 msec. Approximately 1.3% of patients taking ZYKADIA 750 mg under fasted conditions were found to have a QTc >500 msec. ZYKADIA causes concentration-dependent increases in the QTc interval [see *Clinical Pharmacology (12.2)*]. Across clinical studies, 0.2% of patients discontinued ZYKADIA due to QTc prolongation.

When possible, avoid use of ZYKADIA in patients with congenital long QT syndrome. Conduct periodic monitoring with ECGs and electrolytes in patients with congestive heart failure, bradyarrhythmias, electrolyte abnormalities, or those who are taking medications that are known to prolong the QTc interval. Based on the severity of the adverse reaction, withhold ZYKADIA, with resumption at a reduced dose, or permanently discontinue ZYKADIA [see *Dosage and Administration (2.3)*].

#### **5.5 Hyperglycemia**

Hyperglycemia occurred in patients treated with ZYKADIA [see *Adverse Reactions (6.1)*]. Across clinical studies, Grade 3 or 4 hyperglycemia, based on laboratory values, occurred in 13% of 925 patients.

Monitor fasting serum glucose prior to the start of ZYKADIA treatment and periodically thereafter as clinically indicated. Initiate or optimize anti hyperglycemic medications as indicated. Based on the severity of the adverse reaction, withhold ZYKADIA with resumption at a reduced dose, or permanently discontinue ZYKADIA [see *Dosage and Administration (2.3)*].

#### **5.6 Bradycardia**

Bradycardia occurred in patients treated with ZYKADIA [see *Adverse Reactions (6.1)*]. Across clinical studies, sinus bradycardia, defined as a heart rate < 50 beats per minute, was noted as a new finding in 1.1% of 925 patients.

Bradycardia was reported as an adverse reaction in 1% of patients. No patient required discontinuation and 0.1% required interruption with subsequent dose reduction for bradycardia.

Avoid using ZYKADIA in combination with other products known to cause bradycardia (e.g., beta-blockers, non-dihydropyridine calcium channel blockers, clonidine, and digoxin) to the extent possible. Monitor heart rate and blood pressure regularly. Based on the severity of the adverse reaction, withhold ZYKADIA with resumption at a reduced dose upon resolution of bradycardia, or permanently discontinue ZYKADIA [see *Dosage and Administration (2.3)*].

.....

## 6.4 Clinical Trials Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

The data in the Warnings and Precautions section reflect exposure to ZYKADIA 750 mg once daily under fasted conditions in 925 patients with ALK-positive NSCLC across seven clinical studies, including ASCEND-4 and ASCEND-1, described below, a randomized active-controlled study, two single arm studies, and two dose-escalation studies. The majority of patients enrolled in these studies had received prior treatment with chemotherapy and/or crizotinib for NSCLC. Among these 925 patients, the most common adverse reactions ( $\geq 25\%$  incidence) were diarrhea, nausea, vomiting, fatigue, abdominal pain, decreased appetite, and weight loss. Approximately 45% of patients initiating treatment with ZYKADIA 750 mg under fasted conditions had an adverse reaction that required at least one dose reduction and 66% of patients had an adverse reaction that required at least one dose interruption. The median time to first dose reduction due to any reason was 7 weeks.

### Dose Optimization Study: Dosing Regimen of 450 mg Daily with Food

In ASCEND-8, a dose optimization study, ZYKADIA 450 mg daily with food (N = 108) was compared to 750 mg daily under fasted conditions (N = 110) in both previously treated and untreated patients with ALK-positive NSCLC. The overall safety profile of ZYKADIA 450 mg with food was consistent with ZYKADIA 750 mg fasted, except for a reduction in gastrointestinal adverse reactions, while achieving comparable steady-state exposure [see *Clinical Pharmacology (12.3)*]. The most common adverse reactions ( $\geq 25\%$  incidence) in the 450 mg with food arm were diarrhea, nausea, abdominal pain, vomiting, and fatigue. The incidence and severity of gastrointestinal adverse reactions (diarrhea 59%, nausea 43%, and vomiting 38%) were reduced for patients treated with ZYKADIA 450 mg with food; Grade  $\geq 3$  adverse reactions were reported in two patients (1.9%): Grade 3 diarrhea and Grade 3 vomiting in one patient each [see *Warnings and Precautions (5.1)*].

In patients treated with ZYKADIA 450 mg with food, 24% of patients had an adverse reaction that required at least one dose reduction and 56% of patients had an adverse reaction that required at least one dose interruption. The median time to first dose reduction due to any reason was 8 weeks.

...

Additional clinically significant adverse reactions occurring in 2% or more of patients treated with ZYKADIA 750 mg under fasted conditions included: vision disorder (4%; comprised of vision impairment, blurred vision, photopsia, accommodation disorder, presbyopia, reduced visual acuity, or vitreous floaters), bradycardia (4%), ILD/pneumonitis (2%), hepatotoxicity (2%) and renal failure (2%). In addition, the adverse reaction of photosensitivity was reported in 1.1% of patients.

...

Tables 5 and 6 summarize adverse reactions and laboratory abnormalities, respectively, in ASCEND-1.

...

Additional clinically significant adverse reactions occurring in 2% or more of patients treated with ZYKADIA 750 mg under fasted conditions included neuropathy (17%; comprised of paresthesia, muscular weakness, gait disturbance, peripheral neuropathy, hypoesthesia, peripheral sensory neuropathy, dysesthesia, neuralgia, peripheral motor neuropathy, hypotonia, or polyneuropathy), vision disorder (9%; comprised of vision impairment, blurred vision, photopsia, accommodation disorder, presbyopia, or reduced visual acuity), prolonged QT interval (4%), and bradycardia (3%). In addition, the adverse reaction of photosensitivity was reported in 1.2% of patients.

....

## **7 DRUG INTERACTIONS**

### **7.4 Effect of Other Drugs on ZYKADIA**

#### Strong CYP3A Inhibitors

A strong CYP3A4/P-gp inhibitor (ketoconazole) increased the systemic exposure of ceritinib [see *Clinical Pharmacology (12.3)*] **which may increase the incidence and severity of adverse reactions of ZYKADIA**. Avoid concurrent use of strong CYP3A inhibitors during treatment with ZYKADIA. If concurrent use of strong CYP3A inhibitors is unavoidable, reduce the ZYKADIA dose [see *Dosage and Administration (2.4)*]. Do not consume grapefruit and grapefruit juice as they may inhibit CYP3A.

#### Strong CYP3A Inducers

A strong CYP3A4/P-gp inducer (rifampin) decreased the systemic exposure of ceritinib [see *Clinical Pharmacology (12.3)*], **which may decrease the efficacy of ZYKADIA**. Avoid concurrent use of strong CYP3A inducers during treatment with ZYKADIA.

### **7.5 Effect of ZYKADIA on Other Drugs**

#### CYP3A Substrates

Ceritinib increased the systemic exposure of a sensitive CYP3A substrate (midazolam) [see *Clinical Pharmacology (12.3)*]. Avoid coadministration of ZYKADIA with sensitive CYP3A substrates. If concomitant use is unavoidable, consider dose reduction of the sensitive CYP3A substrate(s). If ZYKADIA is coadministered with other CYP3A substrates, refer to the CYP3A substrate labeling for dosage recommendation with strong CYP3A inhibitors.

#### CYP2C9 Substrates

Ceritinib increased the systemic exposure of a CYP2C9 substrate (warfarin) [see *Clinical Pharmacology (12.3)*]. Increase the frequency of INR monitoring if coadministration with warfarin is unavoidable as the anti-coagulant effect of warfarin may be enhanced.

Avoid coadministration of ZYKADIA with CYP2C9 substrates for which minimal concentration changes may lead to serious toxicities. If concomitant use of such CYP2C9 substrates is unavoidable, consider dose reduction for the coadministered CYP2C9 substrates. **7.3 Drugs That Prolong QT Interval**

**ZYKADIA causes concentration-dependent increases in the QTc interval. When possible, avoid coadministration of ZYKADIA with other products with a known potential to prolong the QTc interval [see *Warnings and Precautions (5.4)*, *Clinical Pharmacology (12.2)*].**

### **7.4 Drugs That Cause Bradycardia**

**ZYKADIA can cause bradycardia. When possible, avoid coadministration of ZYKADIA with other products known to cause bradycardia [see *Warnings and Precautions (5.6)*, *Clinical Pharmacology (12.2)*].**

....

## **8.6 Females and Males of Reproductive Potential**

### Pregnancy Testing

Verify pregnancy status in females of reproductive potential prior to initiating ZYKADIA [see Use in Specific Populations (8.1)].

### Contraception

ZYKADIA can cause fetal harm when administered to a pregnant woman [see Use in Specific Populations (8.1)].

#### *Females*

Advise females of reproductive potential to use effective contraception during treatment with ZYKADIA and for 6 months following completion of therapy.

#### *Males*

Based on the potential for genotoxicity, advise males with female partners of reproductive potential to use condoms during treatment with ZYKADIA and for 3 months following completion of therapy [see Nonclinical Toxicology (13.1)].

.....

## **8.9 Hepatic Impairment**

For patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh C), reduce the dose of ZYKADIA [see Dosage and Administration (2.5)]. No dose adjustment is recommended for patients with mild (Child-Pugh A) or moderate (Child-Pugh B) hepatic impairment.

...

## **12.2 Pharmacodynamics**

### Cardiac Electrophysiology

Twelve of 919 patients (1.3%) treated with ZYKADIA 750 mg once daily under fasted conditions with at least one post-baseline ECG assessment were found to have a QTc > 500 msec and 58 patients (6%) had an increase from baseline QTc > 60 msec. In ASCEND-4, a central tendency analysis of the QTc data at average steady-state concentrations demonstrated that the upper bound of the 2-sided 90% CI for QTc was 15.3 msec at ZYKADIA 750 mg once daily under fasted conditions. A pharmacokinetic / pharmacodynamic analysis suggested concentration-dependent QTc interval prolongation [see Warnings and Precautions (5.4)].

Ten of 925 patients (1.1%) had bradycardia defined as < 50 beats/ per minute [see Warnings and Precautions (5.6)].

...

**אזהרות מיוחדות הנוגעות לשימוש בתרופה לפני שאתה לוקח את זיקאדיה, ידע את הרופא על מצבך הרפואי, כולל אם:**

- יש לך בעיות כבד
- יש לך בעיות בריאות או בעיות נשימה
- יש לך סוכרת או רמות גבוהות של סוכר בדם
- יש לך בעיות לב, כולל מצב הנקרא תסמונת long QT
- יש/היתה לך דלקת בלב (פנקריאטיטיס)
- את בהיריון, מתכננת היריון או מניקה (ראי גם בהמשך בסעיף "היריון והנקה").
- אתה גבר ויש לך בת זוג שיכולה להיכנס להיריון (ראה גם בהמשך בסעיף "היריון והנקה").

זיקאדיה עלולה לגרום לבעיות במערכת העיכול, רעילות בכבד, מחלת ריאות, הארכה של מרווח QT, רמות סוכר גבוהות בדם, קצב לב איטי (ברדיקרדיה), דלקת בלב (פנקריאטיטיס) – ראה פירוט בפרק 4 "תופעות לוואי".

**סיכון לרגישות לאור השמש (רגישות לאור).** הימנע משהות בשמש במהלך הטיפול בזיקאדיה. עורך עלול להיות רגיש לשמש ואתה עלול להיכוות יותר בקלות. עליך להשתמש במסנן קרינה וללבוש בגדים המכסים את עורך על מנת להגן מכויות שמש.

...

#### בדיקות ומעקב

הרופא צריך לערוך לך בדיקות דם לפחות פעם בחודש על מנת לבדוק את הכבד כל עוד אתה נוטל זיקאדיה. הרופא יבדוק את רמות הסוכר בדם לפני שאתה מתחיל את הטיפול בזיקאדיה ובהתאם לצורך במהלך הטיפול. הרופא צריך לערוך לך בדיקות דם כדי לבדוק את רמות הליפאז והעמילאז לפני שאתה מתחיל את הטיפול בזיקאדיה ובהתאם לצורך במהלך הטיפול. הרופא עשוי לבדוק לך את הלב, **לחץ הדם** והריאות במהלך הטיפול בזיקאדיה.

...

#### תגובות בין תרופתיות

**אם אתה לוקח או אם לקחת לאחרונה תרופות אחרות כולל תרופות ללא מרשם ותוספי תזונה, ספר על כך לרופא או לרוקח.** במיוחד אם אתה לוקח:

#### השפעת תרופות אחרות על זיקאדיה

מעכבים חזקים של CYP3A

- מעכבים חזקים של CYP3A4/P-gp (לדוגמה ריטונביר, קטוקונזול, טליתרומיצין) מעלים את הריכוז של סירטיניב, דבר העלול להגביר את השכיחות והחומרה של תופעות הלוואי של זיקאדיה. יש להימנע משימוש במעכבי CYP3A חזקים במהלך השימוש בזיקאדיה. אם לא ניתן להימנע משימוש משולב, הרופא יפחית את המינון של זיקאדיה.

משפעלים חזקים של CYP3A

משפעלים חזקים של CYP3A4/P-gp (לדוגמה ריפמפיין, קרבמזפיין, פניטואין, St. John's Wort) מפחיתים את הריכוז של סירטיניב, דבר העלול להפחית את היעילות של זיקאדיה. יש להימנע משימוש במשפעלי CYP3A חזקים במהלך השימוש בזיקאדיה.

#### השפעת זיקאדיה על תרופות אחרות

ובסטריטים של CYP3A

סריטיניב מעלה את הריכוז של סובטרטים הרגישים ל CYP3A (לדוגמה מידזולם). יש להימנע ממתן משולב של זיקאדיה עם סובטרט רגיש ל CYP3A. אם לא ניתן להימנע ממתן משולב, הרופא ישקול הפחתת מינון של הסובטרט הרגיש ל CYP3A.

סובטרטים של CYP2C9  
סריטיניב מעלה את הריכוז של סובטרטים ל CYP2C9 (לדוגמה וארפרין). יש להגביר את תדירות ניטור INR אם שימוש משולב של וארפרין עם זיקאדיה הוא בלתי נמנע שכן ההשפעה הנוגדת קרישה של וארפרין עלולה להיות מוגברת.  
יש להימנע ממתן משולב של זיקאדיה עם סובטרטים ל CYP2C9 שבהם שינויים קטנים בריכוז עלולים להוביל לרעילות חמורה. אם לא ניתן להימנע ממתן משולב, הרופא ישקול הפחתת מינון של הסובטרט הרגיש ל CYP2C9.

תרופות המאריכות מקטע QT  
זיקאדיה מאריכה את מקטע ה-QT כתלות בריכוז. יש להימנע ממתן זיקאדיה יחד עם תרופות אחרות הידועות כמאריכות את מקטע ה-QT. תרופות הגורמות לברדיקרדיה  
זיקאדיה עלולה לגרום לברדיקרדיה (קצב לב איטי). יש להימנע ממתן זיקאדיה יחד עם תרופות אחרות אשר עלולות לגרום לברדיקרדיה.

שימוש בתרופה ומזון  
יש ליטול זיקאדיה עם מזון.  
אין לשתות מיץ אשכוליות או לאכול אשכוליות במהלך טיפול בזיקאדיה. זה עלול להעלות את כמות זיקאדיה בדם לרמה מזיקה.

### 3. כיצד תשתמש בתרופה?

יש להשתמש בתכשיר תמיד לפי הוראות הרופא. עליך לבדוק עם הרופא אם אינך בטוח בנוגע למינון ואופן הטיפול בתכשיר. המינון ואופן הטיפול יקבעו על ידי הרופא בלבד. המינון המקובל בדרך כלל הוא 450 מ"ג ליום. ייתכן שהרופא ישנה את המינון או יפסיק את השימוש בתרופה בעקבות תופעות לוואי. חולים עם הפרעה חמורה בכבד יקבלו מינון נמוך יותר של זיקאדיה.

#### תופעות לוואי

כמו בכל תרופה, השימוש בזיקאדיה עלול לגרום לתופעות לוואי בחלק מהמשתמשים. אל תיבהל למקרא רשימת תופעות הלוואי. ייתכן שלא תסבול מאף אחת מהן.

#### זיקאדיה עלולה לגרום לתופעות לוואי חמורות, הכוללות:

**בעיות לב.** זיקאדיה עלולה לגרום לפעילות לב מאוד איטיות, מאוד מהירות או לא תקינות. הרופא עשוי לבדוק לך את הלב במהלך הטיפול בזיקאדיה. ידע את הרופא מיד אם אתה מרגיש כאב חדש בחזה או אי נוחות, סחרחורת או תחושת סחרור, אם אתה מתעלף או יש לך פעימות לב לא תקינות, **הלמות לב (פלפיטציות)**. ידע את הרופא אם אתה מתחיל ליטול או יש לך שינוי בתרופות ללב או ללחץ דם.

#### תופעות לוואי נוספות

#### תופעות לוואי שכיחות מאוד (עלולות להופיע ביותר מ-1 מתוך 10 משתמשים):

עצירות, צרבת (סימן לבעיה אפשרית בוושט), עייפות, כאב בחזה שמקורו אינו בלב, כאב גב, כאב בגפיים, כאב בשרירים ו/או בעצמות, גרד, חום, ירידה בתיאבון, ירידה במשקל, שיעול, כאב ראש, סחרחורת, **הארכה של מרווח QT**, פריחה, אנמיה (ירידה במספר תאי דם אדומים), ניטרופניה (ירידה במספר תאי דם לבנים), טרומבוציטופניה (ירידה במספר טסיות הדם), תוצאות לא תקינות של תפקודי כבד בבדיקות הדם (עלייה ברמות האנזימים מסוג אלנין אמינוטרנספראז (ALT) ו/או אספרטאט אמינוטרנספראז (AST) ו/או גמא גלואטאמיטרנספראז (GGT) ו/או אלקלין פוספאטז, רמות גבוהות של בילירובין), תוצאות לא תקינות של תפקודי כליות בבדיקות הדם (רמה גבוהה של קריאטינין), רמה נמוכה של פוספאט בדם, רמות גבוהות של עמילאז וליפאז בדם ( אנזימי לבלב).



תופעות לוואי שכיחות (עלולות להופיע ב-1-10 משתמשים מתוך 100):  
הפרעות בראייה, נזירופתיה, אי ספיקת כליות, התייבשות, פרכוסים, דלקת קרום הלב (פריקרדיטיס).