

**BILAG I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

## **1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Zykadia 150 mg hårde kapsler

## **2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver hård kapsel indeholder 150 mg ceritinib.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## **3. LÆGEMIDDELFORM**

Hård kapsel.

Kapsel med hvid, uigennemsigtig underdel og blå, uigennemsigtig overdel, i formatet 00 (cirka længde: 23,3 mm), der er præget med "LDK 150MG" på overdelen og "NVR" på underdelen indeholdende et hvidt til næsten hvidt pulver.

## **4. KLINISKE OPLYSNINGER**

### **4.1 Terapeutiske indikationer**

Zykadia som monoterapi er indiceret til førstelinjebehandling af voksne patienter med anaplastisk lymfomkinase (ALK)-positiv fremskreden ikke-småcellet lungecancer (NSCLC).

Zykadia som monoterapi er indiceret til behandling af voksne patienter med anaplastisk lymfomkinase (ALK)-positiv fremskreden ikke-småcellet lungecancer (NSCLC), der tidligere har været behandlet med crizotinib.

### **4.2 Dosering og administration**

Behandlingen med ceritinib bør initieres og overvåges af en læge med erfaring i anvendelse af anticancerlægemidler.

#### ALK-test

En præcis og valideret ALK-test er nødvendig for udvælgelsen af ALK-positive NSCLC-patienter (se pkt. 5.1).

ALK-positiv NSCLC-status skal fastslås før initiering af ceritinib-behandling. Vurdering af ALK-positiv NSCLC bør udføres af laboratorier med demonstreret færdighed i den specifikke teknologi, der anvendes.

#### Dosering

Den anbefalede dosis af ceritinib er 450 mg oralt én gang daglig taget sammen med mad og på samme tid hver dag.

Den maksimale anbefalede daglige dosis sammen med mad er 450 mg oralt én gang daglig. Behandlingen bør fortsætte, så længe der observeres en gavnlig klinisk effekt.

Hvis en dosis glemmes, skal patienten tage den, med mindre den næste dosis skal tages inden for 12 timer.

Hvis der forekommer opkastning under behandlingen, skal patienten ikke tage en yderligere dosis, men bør fortsætte med den næste planlagte dosis.

Ceritinib skal seponeres hos patienter, der ikke tolererer en dosis på 150 mg daglig taget sammen med mad.

#### Dosisjustering som følge af bivirkninger

Det kan være nødvendigt med midlertidig dosisafbrydelse og/eller dosisreduktion af ceritinib på baggrund af individuel sikkerhed og tolerabilitet. Hvis dosisreduktion er nødvendig på grund af en bivirkning, som ikke er listet i tabel 1, skal dette gøres ved trinvis reduktion á 150 mg daglig. Tidlig identifikation og behandling af bivirkninger med understøttende standardplejeforanstaltninger bør overvejes.

Hos patienter behandlet med ceritinib 450 mg taget sammen med mad, oplevede 24,1 % af patienterne bivirkninger, som nødvendiggjorde mindst én dosisreduktion, og 55,6 % af patienterne oplevede bivirkninger, som nødvendiggjorde mindst én afbrydelse af behandlingen. Median tid til første dosisreduktion var ca. 9,7 uger.

Tabel 1 opsummerer anbefalinger for dosisafbrydelse, -reduktion eller seponering af ceritinib ved behandling af udvalgte bivirkninger.

**Tabel 1    Anbefalinger vedrørende dosisjustering af ceritinib og behandling af bivirkninger**

<b>Kriterier</b>	<b>Ceritinib-dosering</b>
Svær eller uudholdelig kvalme, opkastning eller diarré på trods af optimal behandling mod kvalme og diarré.	Pausér ceritinib indtil bedring. Genoptag derefter ceritinib med en dosis, der er reduceret med 150 mg.
Alaninaminotransferase (ALAT)- eller aspartataminotransferase (ASAT)-stigning >5 gange den øvre normalgrænse (ULN) med samtidig totalbilirubin ≤2 gange ULN	Pausér ceritinib indtil bedring til <i>baseline</i> ALT/AST niveau eller til ≤3 gange ULN. Genoptag derefter med en dosis, der er reduceret med 150 mg.
ALAT eller ASAT forhøjet >3 gange ULN med samtidigt forhøjet totalbilirubin >2 gange ULN (i fravær af kolestase eller hæmolyse)	Seponér ceritinib permanent.
Alle grader af behandlingsrelateret interstitiel lungesygdom (ILD)/pneumonitis	Seponér ceritinib permanent.
QT korregeret for hjertefrekvens (QTc) >500 msek. på mindst 2 separate elektrokardiogrammer (EKG'er)	Pausér ceritinib indtil bedring til <i>baseline</i> eller til QTc ≤480 msek. Kontrollér og korriger om nødvendigt elektrolytter. Genoptag derefter med en dosis, der er reduceret med 150 mg.
QTc >500 msek. eller >60 msek. ændring fra <i>baseline</i> og torsade de pointes eller polymorf ventrikulær takykardi eller tegn/symptomer på alvorlig arytm	Seponér ceritinib permanent.

Bradykardi <sup>a</sup> (symptomatisk, kan være alvorlig og klinisk signifikant, medicinsk intervention indiceret)	Pausér ceritinib indtil bedring til asymptomatisk (grad ≤1) bradykardi eller til en hjerterefrekvens på 60 slag pr. minut (bpm) eller derover. Samtidig brug af lægemidler, som vides at forårsage bradykardi, samt antihypertensiva bør evalueres. Hvis et medvirkende lægemiddel, der tages samtidig, identificeres og seponeres, eller dets dosis justeres, skal ceritinib genoptages med den tidligere dosis efter bedring til asymptomatisk bradykardi eller til en hjerterefrekvens på 60 bpm eller derover. Hvis der ikke identificeres noget medvirkende lægemiddel, der tages samtidig, eller hvis medvirkende lægemidler, der tages samtidig, ikke seponeres eller dosisreduceres, skal ceritinib genoptages med en dosisreduktion på 150 mg efter bedring til asymptomatisk bradykardi eller til en hjerterefrekvens på 60 bpm eller derover.
Bradykardi <sup>a</sup> (livstruende konsekvenser, akut intervention indiceret)	Seponér ceritinib permanent, hvis der ikke identificeres noget medvirkende lægemiddel, der tages samtidig. Hvis et medvirkende lægemiddel, der tages samtidig, identificeres og seponeres, eller dets dosis justeres, skal ceritinib genoptages med en dosisreduktion på 150 mg efter bedring til asymptomatisk bradykardi eller til en hjerterefrekvens på 60 bpm eller derover og med hyppig monitorering <sup>b</sup> .
Vedvarende hyperglykæmi på mere end 250 mg/dl på trods af optimal antihyperglykæmisk behandling	Pausér ceritinib, indtil hyperglykæmien er under tilstrækkelig kontrol. Genoptag derefter ceritinib med dosisreduktion på 150 mg. Hvis tilstrækkelig glucosekontrol ikke kan opnås med optimal medicinsk behandling, skal ceritinib seponeres permanent.
Forhøjet lipase eller amylase ≥ grad 3	Pausér ceritinib, indtil lipase eller amylase vender tilbage til grad ≤1. Genoptag derefter med dosisreduktion på 150 mg.
<sup>a</sup> Hjerterefrekvens under 60 slag pr. minut (bpm)	
<sup>b</sup> Seponér permanent i tilfælde af recidiv.	

#### *Potente CYP3A-hæmmere*

Samtidig behandling med potente CYP3A-hæmmere bør undgås (se pkt. 4.5). Hvis samtidig behandling med en potent CYP3A-hæmmer ikke kan undgås, bør dosis af ceritinib reduceres med ca. en tredjedel (dosis ikke klinisk verificeret), afrundet til den nærmeste dosis, som 150 mg-styrken går op i. Patienter skal monitoreres for bivirkninger.

Hvis langvarig samtidig behandling med en potent CYP3A-hæmmer er nødvendig og patienten tolererer den reducerede dosis, kan dosis muligvis øges igen med nøje monitorering for bivirkninger for at undgå potentiel underbehandling.

Efter ophør af behandling med en potent CYP3A-hæmmer, fortsættes med den dosis, der blev taget før behandling med den potente CYP3A-hæmmer startede.

### *CYP3A-substrater*

Når ceritinib administreres samtidig med andre lægemidler, bør Produktresuméet for det andet lægemiddel konsulteres angående rekommendationer vedrørende samtidig behandling med CYP3A4-hæmmere.

Samtidig administration af ceritinib med substrater, som primært metaboliseres via CYP3A eller CYP3A-substrater, der vides at have et snævert terapeutisk indeks (fx alfuzosin, amiodaron, cisaprid, ciclosporin, dihydroergotamin, ergotamin, fentanyl, pimoqid, quetiapin, quinidin, lovastatin, simvastatin, sildenafil, midazolam, triazolam, tacrolimus, alfentanil og sirolimus), bør undgås. Hvis muligt, bør der anvendes alternative lægemidler, der er mindre følsomme overfor CYP3A4-hæmmere. Hvis samtidig administration af lægemidler, der er CYP3A-substrater med et snævert terapeutisk indeks, ikke kan undgås, bør der overvejes dosisreduktion af disse.

### *Særlige populationer*

#### *Nedsat nyrefunktion*

Der er ikke udført et specifikt farmakokinetisk studie hos patienter med nedsat nyrefunktion. Ifølge de tilgængelige data er elimination af ceritinib via nyrerne dog ubetydelig. Dosisjustering er derfor ikke nødvendig hos patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion. Der skal udvises forsigtighed hos patienter med svært nedsat nyrefunktion, da der ikke er erfaring med ceritinib hos denne population (se pkt. 5.2).

#### *Nedsat leverfunktion*

Ifølge de tilgængelige data elimineres ceritinib primært via leveren. Der skal udvises særlig forsigtighed, når patienter med svært nedsat leverfunktion behandles. Dosis skal reduceres med ca. en tredjedel, afrundet til den nærmeste dosis, som 150 mg-styrken går op i (se pkt. 4.4 og 5.2). Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med let til moderat nedsat leverfunktion.

#### *Ældre ( $\geq 65$ år)*

De begrænsede data om ceritinibs sikkerhed og virkning hos patienter i alderen 65 år og derover tyder ikke på, at dosisjustering er nødvendig hos ældre patienter (se pkt. 5.2). Der findes ingen tilgængelige data for patienter over 85 år.

#### *Pædiatrisk population*

Ceritinibs sikkerhed og virkning hos børn og unge i alderen op til 18 år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

### Administration

Ceritinib er til oral anvendelse. Kapslerne skal administreres oralt én gang daglig sammen med mad på samme tidspunkt hver dag. Det er vigtigt, at ceritinib tages sammen med mad for at opnå en passende optagelse. Mad kan variere fra et let til et fuldt måltid (se pkt. 5.2). Kapslerne skal synkes hele med vand og må ikke tygges eller knuses.

Se pkt. 4.5 vedrørende patienter, der udvikler en samtidig sygdomstilstand og ikke kan tage ceritinib sammen med mad.

### **4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

## 4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

### Levertoksicitet

Tilfælde af levertoksicitet forekom hos 1,1 % af de patienter, der fik ceritinib i kliniske studier. ALAT-stigninger til grad 3 eller 4 blev observeret hos 25 % af patienterne. Størstedelen af tilfældene kunne håndteres med dosisafbrydelse og/eller dosisreduktion. Få af hændelserne krævede seponering af behandlingen.

Patienter skal monitoreres med laboratorietests af leverfunktionen (inklusive ALAT, ASAT og totalbilirubin) før behandlingen påbegyndes, hver anden uge i de første tre måneder af behandlingen og månedligt derefter. Hos patienter, der udvikler transaminasestigninger, skal der udføres hyppigere monitorering af levertransaminaser og totalbilirubin som klinisk indiceret (se pkt. 4.2 og 4.8). Særlig forsigtighed skal udvises, når patienter med svært nedsat leverfunktion behandles, og dosis skal justeres (se pkt. 4.2). Begrænset erfaring i denne patientgruppe viste en forværring af den underliggende tilstand (hepatisk encefalopati) i 2 ud af 10 fastende patienter eksponeret for 750 mg enkeltdosis af ceritinib (se pkt. 4.2, 4.8 og 5.2). Andre forhold ud over studiebehandlingen kan have påvirket de observerede hændelser med hepatisk encefalopati, men en sammenhæng mellem studiebehandlingen og de observerede hændelser kan ikke fuldstændig udelukkes. Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med let til moderat nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2).

### Interstitiel lungesygdom/pneumonitis

Svær, livstruende eller fatal ILD/pneumonitis blev observeret hos patienter, der blev behandlet med ceritinib i kliniske studier. I de fleste af disse alvorlige/livstruende tilfælde bedredes eller forsvandt symptomerne ved afbrydelse af behandlingen.

Patienter skal monitoreres for lungesyntomer, der tyder på ILD/pneumonitis. Andre potentielle årsager til ILD/pneumonitis skal udelukkes, og ceritinib bør seponeres permanent hos patienter, der får konstateret enhver grad af behandlingsrelateret ILD/pneumonitis (se pkt. 4.2 og 4.8).

### Forlængelse af QT-interval

QTc-forlængelse er observeret i kliniske studier hos patienter, der blev behandlet med ceritinib (se pkt. 4.8 og 5.2), hvilket kan medføre øget risiko for ventrikulære takyarytmier (fx torsade de pointes) eller pludselig død.

Brug af ceritinib hos patienter med medfødt lang QT-syndrom skal undgås. Fordele og potentielle risici bør overvejes før behandling initieres hos patienter med eksisterende bradykardi (hjerterefrekvens under 60 slag pr. minut [bpm]), patienter med anamnese eller prædisposition for QT-forlængelse, patienter, der tager antiarytmika eller andre lægemidler, som vides at forlænge QT-intervallet samt patienter med relevant eksisterende hjertesygdom og/eller elektrolytforstyrrelser. Periodisk monitorering med EKG'er og periodisk monitorering af elektrolytter (fx kalium) anbefales hos disse patienter. I tilfælde af opkastning, diarré, dehydrering eller nedsat nyrefunktion skal elektrolytter korrigeres som klinisk indiceret. Ceritinib skal seponeres permanent hos patienter, der udvikler ændringer af QTc >500 msek. eller >60 msek. fra *baseline* og torsade de pointes eller polymorf ventrikulær takykardi eller tegn/symptomer på alvorlig arytmie. Ceritinib skal seponeres hos patienter, der udvikler QTc >500 msek. i mindst to separate EKG'er indtil bedring til *baseline* eller QTc ≤480 msek. Derefter genoptages behandlingen med en dosisreduktion på 150 mg (se pkt. 4.2, 4.8 og 5.2).

## Bradykardi

Asymptomatiske tilfælde af bradykardi (hjerterefrekvens under 60 bpm) er observeret hos 21 ud af 925 (2,3 %) patienter, der blev behandlet med ceritinib i kliniske studier.

Brug af ceritinib i kombination med andre lægemidler, der vides at forårsage bradykardi (fx betablokkere, non-dihydropyridin-calciumkanalblokkere, klonidin og digoxin), skal så vidt muligt undgås. Hjerterefrekvens og blodtryk skal monitoreres regelmæssigt. I tilfælde af symptomatisk bradykardi, som ikke er livstruende, skal ceritinib pauseres indtil bedring til asymptomatisk bradykardi eller til en hjerterefrekvens på 60 bpm eller derover, brug af samtidige lægemidler skal evalueres og ceritinib-dosen justeres om nødvendigt. I tilfælde af livstruende bradykardi skal ceritinib seponeres permanent, hvis der ikke identificeres medvirkende lægemidler, der tages samtidig. Hvis bradykardien er forbundet med et lægemiddel, der tages samtidig og som vides at forårsage bradykardi eller hypotension, skal ceritinib pauseres indtil bedring til asymptomatisk bradykardi eller til en hjerterefrekvens på 60 bpm eller derover. Hvis det lægemiddel, der tages samtidig, kan justeres eller seponeres, skal behandling med ceritinib genoptages med en dosisreduktion på 150 mg efter bedring til asymptomatisk bradykardi eller til en hjerterefrekvens på 60 bpm eller derover og med hyppig monitorering (se pkt. 4.2 og 4.8).

## Gastrointestinale bivirkninger

Diarré, kvalme eller opkastning forekom hos 76,9 % af 108 patienter behandlet med ceritinib ved den anbefalede dosis på 450 mg taget sammen med mad i et dosis-optimeringsforsøg og var hovedsageligt grad 1 bivirkninger (52,8 %) og grad 2 bivirkninger (22,2 %). To patienter (1,9 %) oplevede hver en grad 3 bivirkning (henholdsvis diarré og opkastning). Ni patienter (8,3 %) havde behov for midlertidig afbrydelse af studiemedicinen på grund af diarré, kvalme eller opkastning. En patient (0,9 %) havde behov for dosisjustering grundet opkastning. I samme studie var forekomsten og alvorligheden af gastrointestinale bivirkninger højere hos patienter, der fik behandling med 750 mg ceritinib, fastende (diarré 80,0 %, kvalme 60,0 %, opkastning 65,5 %; 17,3 % rapporterede bivirkninger af grad 3) sammenlignet med 450 mg sammen med mad (diarré 59,3 %, kvalme 42,6 %, opkastning 38,0 %; 1,9 % rapporterede bivirkninger af grad 3).

I dette dosis-optimeringsstudie havde gruppen, der fik en dosis på 450 mg taget sammen med mad, og gruppen, der fastende fik en dosis på 750 mg, ikke noget behov for behandlingsstop af ceritinib på grund af diarré, kvalme eller opkastning (se pkt. 4.8).

Patienter skal monitoreres og behandles med standardpleje, herunder midler mod diarré og kvalme eller væskeerstatning, som klinisk indiceret. Dosisafbrydelse og dosisreduktion iværksættes efter behov (se pkt. 4.2 og 4.8). Hvis opkastning forekommer i løbet af behandlingen, skal patienten ikke tage en ekstra dosis, men skal fortsætte behandlingen ved næste planlagte dosis.

## Hyperglykæmi

Tilfælde af hyperglykæmi (alle grader) er blevet indberettet hos færre end 10 % af de patienter, der blev behandlet med ceritinib i kliniske studier. Hyperglykæmi af grad 3-4 blev indberettet hos 5,4 % af patienterne. Risikoen for hyperglykæmi var højere hos patienter med diabetes mellitus og/eller ved samtidig brug af steroider.

Patienter skal monitoreres for fasteplasmagluose før behandling med ceritinib påbegyndes og periodisk derefter som klinisk indiceret. Anti-hyperglykæmiske lægemidler skal initieres eller optimeres som indiceret (se pkt. 4.2 og 4.8).

## Forhøjet lipase og/eller amylase

I kliniske studier er der set forhøjet lipase og/eller amylase hos patienter, der blev behandlet med ceritinib. Patienter skal monitoreres for forhøjet lipase og amylase, før behandling med ceritinib påbegyndes og periodisk derefter som klinisk indiceret (se pkt. 4.2 og 4.8). Der er rapporteret tilfælde af pankreatitis hos patienter, som blev behandlet med ceritinib (se pkt. 4.8).

## Natriumindhold

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. kapsel, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

## **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

### Lægemidler, der kan øge plasmakoncentrationen af ceritinib

#### Potente CYP3A-hæmmere

Hos raske forsøgspersoner medførte samtidig administration af en enkelt dosis ceritinib på 450 mg fastende og den potente CYP3A/P-gp-hæmmer ketoconazol (200 mg to gange dagligt i 14 dage), at ceritinibs  $AUC_{inf}$  og  $C_{max}$  steg henholdsvis 2,9 og 1,2 gange sammenlignet med administration af ceritinib alene. *Steady state* AUC for ceritinib ved reducerede doser efter samtidig behandling med ketoconazol 200 mg 2 gange dagligt i 14 dage blev ved simuleringer bestemt til at være svarende til *steady state* AUC for ceritinib alene. Samtidig brug af potente CYP3A-hæmmere bør undgås under behandling med ceritinib. Hvis samtidig brug af potente CYP3A-hæmmere ikke kan undgås (herunder, men ikke begrænset til, ritonavir, saquinavir, telithromycin, ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol og nefazodon), bør dosis af ceritinib reduceres med ca. en tredjedel, afrundet til den nærmeste dosis 150 mg-styrken går op i. Efter ophør af behandling med en potent CYP3A-hæmmer bør ceritinib fortsættes i den dosis, der blev taget før behandling med den potente CYP3A-hæmmer startede.

#### P-gp-hæmmere

Baseret på *in vitro*-data er ceritinib substrat for effluxtransporteren P-glycoprotein (P-gp). Hvis ceritinib administreres sammen med lægemidler, der hæmmer P-gp, vil ceritinib-koncentrationen sandsynligvis stige. Der skal udvises forsigtighed ved samtidig brug af P-gp-hæmmere, og bivirkninger skal monitoreres omhyggeligt.

### Lægemidler, der kan nedsætte plasmakoncentrationen af ceritinib

#### Potente CYP3A og P-gp induktorer

Hos raske forsøgspersoner medførte samtidig administration af en enkelt dosis på 750 mg ceritinib fastende og den potente CYP3A/P-gp-induktor rifampicin (600 mg dagligt i 14 dage) at ceritinibs  $AUC_{inf}$  og  $C_{max}$  faldt henholdsvis 70 % og 44 % sammenlignet med administration af ceritinib alene. Samtidig administration af ceritinib og potente CYP3A/P-gp-induktorer nedsætter plasmakoncentrationen af ceritinib. Samtidig brug af potente CYP3A-induktorer bør undgås, herunder, men ikke begrænset til, carbamazepin, phenobarbital, phenytoin, rifabutin, rifampicin og perikum (*Hypericum perforatum*).



### Lægemidler, der påvirker pH-værdien i mavesækken

Ceritinib udviser pH-afhængig opløselighed og bliver svært opløseligt ved stigning i pH *in vitro*. Syrereducerende lægemidler (fx protonpumpehæmmere, H<sub>2</sub>-receptorantagonister, antacida) kan ændre opløseligheden af ceritinib og reducere dets biotilgængelighed. Samtidig administration af en enkelt dosis på 750 mg ceritinib fastende og en protonpumpehæmmer (esomeprazol) 40 mg dagligt i 6 dage hos raske, fastende forsøgspersoner nedsatte AUC og C<sub>max</sub> for ceritinib med henholdsvis 76 % og 79 %. Lægemiddelinteraktionsstudiet blev designet til at undersøge indflydelsen af en protonpumpehæmmer i værste tilfælde, men i klinisk praksis viser det sig, at protonpumpehæmmeren påvirker ceritinib-eksponering i mindre grad. Der er ikke udført et specifikt studie, der evaluerer mavesyrereducerende lægemidlers effekt på biotilgængeligheden af ceritinib ved *steady state*. Det anbefales at udvise forsigtighed ved samtidig behandling med protonpumpehæmmere, da eksponeringen af ceritinib kan blive reduceret. Der findes ingen data for samtidig behandling med H<sub>2</sub>-blokkere eller antacida. Dog er risikoen for klinisk relevant nedsat biotilgængelighed af ceritinib muligvis mindre ved samtidig behandling med H<sub>2</sub>-blokkere, hvis de administreres 10 timer før eller 2 timer efter ceritinib, og med antacida, hvis de administreres 2 timer før eller 2 timer efter ceritinib.

### Lægemidler, hvis plasmakoncentration kan ændres af ceritinib

#### CYP3A- og CYP2C9-substrater

Baseret på *in vitro*-data er ceritinib kompetitiv hæmmer af metabolismen af CYP3A-substratet midazolam og CYP2C9-substratet diclofenac. Tidsafhængig hæmning af CYP3A blev også observeret.

Ceritinib er blevet klassificeret som en potent CYP3A4-hæmmer *in vivo* og kan potentielt interagere med lægemidler, som metaboliseres via CYP3A, hvilket kan føre til øgede serum koncentrationer af det andet lægemiddel. Samtidig administration af en enkelt dosis midazolam (et sensitivt CYP3A-substrat) efter 3 ugers behandling af patienter med ceritinib (750 mg daglig, fastende) øgede AUC<sub>inf</sub> (90% CI) for midazolam med 5,4 gange (4,6; 6,3) sammenlignet med midazolam alene. Samtidig administration af ceritinib og substrater, der hovedsageligt metaboliseres via CYP3A eller CYP3A-substrater, der vides at have et snævert terapeutisk indeks (fx alfuzosin, amiodaron, cisaprid, ciclosporin, dihydroergotamin, ergotamin, fentanyl, pimozid, quetiapin, quinidin, lovastatin, simvastatin, sildenafil, midazolam, triazolam, tacrolimus, alfentanil og sirolimus), bør undgås. Hvis muligt, bør der anvendes alternative lægemidler, der er mindre følsomme overfor CYP3A-hæmmere. Hvis samtidig administration af lægemidler, som er CYP3A-substrater med et snævert terapeutisk indeks, ikke kan undgås, bør der overvejes dosisreduktion af disse.

Ceritinib er blevet klassificeret som en svag CYP2C9-hæmmer *in vivo*. Samtidig administration af en enkelt dosis warfarin (et CYP2C9-substrat) efter 3 ugers behandling af patienter med ceritinib (750 mg dagligt, fastende) øgede AUC<sub>inf</sub> for S-warfarin (90% CI) med 54% (36%, 75%) sammenlignet med warfarin alene. Samtidig administration af ceritinib med substrater, der hovedsageligt metaboliseres af CYP2C9 eller CYP2C9-substrater, der vides at have et snævert terapeutisk indeks (fx phenytoin og warfarin) bør undgås. Hvis dette ikke kan undgås, bør der overvejes dosisreduktion af samtidigt administrerede lægemidler, som er CYP2C9-substrater med et snævert terapeutisk indeks. En øget monitoreringsfrekvens for international normaliseret ratio (INR) bør overvejes, såfremt samtidig behandling med warfarin ikke kan undgås.

#### CYP2A6- og CYP2E1-substrater

Baseret på *in vitro*-data hæmmer ceritinib også CYP2A6 og CYP2E1 i klinisk relevante koncentrationer. Ceritinib kan derfor potentielt øge plasmakoncentrationerne af samtidigt administrerede lægemidler, der hovedsageligt metaboliseres af disse enzymer. Der skal udvises forsigtighed ved samtidig brug af CYP2A6- og CYP2E1-substrater, og bivirkninger skal monitoreres omhyggeligt.

Risiko for induktion af andre PXR-regulerede enzymer ud over CYP3A4 kan ikke helt udelukkes. Virkningen af samtidig administration af orale kontraktiva kan være nedsat.

## Lægemidler, der er substrater for transportproteiner

Baseret på *in vitro*-data hæmmer ceritinib ikke den apikale effluxtransporter MRP2, hepatiske optagstransportere OATP1B1 eller OATP1B3, renale, organisk anion-optagstransportere OAT1 og OAT3 eller organiske kation-optagstransportere OCT1 eller OCT2 i klinisk relevante koncentrationer. Forekomst af kliniske lægemiddelinteraktioner som følge af ceritinib-medieret hæmning af substrater for disse transportere er derfor ikke sandsynlig. Baseret på *in vitro*-data forventes ceritinib at hæmme intestinal P-gp og BCRP i klinisk relevante koncentrationer. Ceritinib kan derfor potentielt øge plasmakoncentrationen af samtidigt administrerede lægemidler, der transporteres af disse proteiner. Der bør udvises forsigtighed ved samtidig brug af BCRP-substrater (fx rosuvastatin, topotecan, sulfasalazin) og P-gp-substrater (digoxin, dabigatran, colchicin, pravastatin) og der skal monitoreres for bivirkninger.

## Farmakodynamiske interaktioner

I kliniske studier blev der observeret QT-forlængelse med ceritinib. Ceritinib bør derfor anvendes med forsigtighed hos patienter, der har eller kan udvikle forlængelse af QT-intervallet, herunder patienter, der tager antiarytmiske lægemidler, såsom klasse I (fx quinidin, procainamid, disopyramid) eller klasse III (fx amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid) antiarytmika eller andre lægemidler, der kan forårsage QT-forlængelse, såsom domperidon, droperidol, chloroquin, halofantrin, clarithromycin, haloperidol, methadon, cisaprid og moxifloxacin. Monitorering af QT-intervallet er indiceret ved kombinationsbehandling med denne type lægemidler (se pkt. 4.2 og 4.4).

## Interaktion med mad og drikkevarer

Ceritinib skal indtages i forbindelse med mad. Ceritinibs biotilgængelighed stiger i tilstedeværelse af mad.

Hos patienter, der udvikler en samtidig medicinsk tilstand og ikke kan tage ceritinib sammen med mad, kan ceritinib tages på tom mave som alternativt kontinuerende behandlingsregime, hvor mad ikke må indtages i mindst to timer før og en time efter dosis. Patienter bør ikke veksle mellem fastende dosering og dosering sammen med mad. Dosis skal justeres korrekt, dvs. hos patienter, der behandles med 450 mg eller 300 mg sammen med mad, skal dosis øges til henholdsvis 750 mg eller 450 mg, taget på tom mave (se pkt. 5.2) og hos patienter, der behandles med 150 mg sammen med mad, skal behandlingen seponeres. Følg tabel 1 (se pkt. 4.2) vedrørende efterfølgende dosisjustering og håndtering som følge af bivirkninger. Den maksimale tilladte dosis i faste er 750 mg (se pkt. 5.2).

Patienterne skal instrueres i at undgå grapefrugt og grapefrugtjuice, da det kan hæmme CYP3A i tarmvæggen og dermed øge ceritinibs biotilgængelighed.

## **4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

### Kvinder i den fertile alder/Kontrception

Kvinder i den fertile alder bør rådes til at anvende yderst effektiv kontrception mens de tager ceritinib og i op til 3 måneder efter behandlingens ophør (se pkt. 4.5).

### Graviditet

Der er ingen eller utilstrækkelige data fra anvendelse af ceritinib til gravide kvinder.

Data fra dyreforsøg er utilstrækkelige hvad angår reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

Ceritinib bør ikke anvendes under graviditeten, medmindre kvindens kliniske tilstand kræver behandling med ceritinib.

## Amning

Det er ukendt, om ceritinib/metabolitter udskilles i human modermælk. En risiko for nyfødte/spædbørn kan ikke udelukkes.

Det skal besluttes, om amning eller behandling med ceritinib skal ophøre, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for moderen (se pkt. 5.3).

## Fertilitet

Ceritinibs potentiale for at forårsage infertilitet hos mandlige og kvindelige patienter er ukendt (se pkt. 5.3).

### **4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Zykadia påvirker i mindre grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Patienter skal udvise forsigtighed, når de fører motorkøretøj eller betjener maskiner, da de kan opleve træthed eller synsforstyrrelser.

### **4.8 Bivirkninger**

#### Resumé af sikkerhedsprofilen

Nedenstående bivirkninger afspejler eksponering af ceritinib 750 mg dagligt fastende hos 925 patienter med ALK-positiv fremskreden NSCLC i syv kliniske studier inklusive to randomiserede, kontrollerede fase 3-studier (studierne A2301 og A2303).

Den mediane varighed af eksponeringen for ceritinib 750 mg fastende var 44,9 uger (interval: 0,1 til 200,1 uger).

Bivirkninger med en forekomst  $\geq 10$  % hos patienter behandlet med ceritinib 750 mg fastende var diarré, kvalme, opkastning, træthed, unormale leverfunktionstests, mavesmerter, nedsat appetit, vægttab, obstipation, forhøjet blodkreatinin, udslæt, anæmi og øsofagussygdom.

Bivirkninger af grad 3-4 med en forekomst på  $\geq 5$  % hos patienter behandlet med ceritinib 750 mg fastende var unormale leverfunktionstests, træthed, opkastning, hyperglykæmi, kvalme og diarré.

I dosis-optimeringsstudiet A2112 (ASCEND-8), for både tidligere behandlede og ubehandlede patienter med ALK-positiv avanceret NSCLC, var den overordnede sikkerhedsprofil af ceritinib ved den anbefalede dosis på 450 mg med mad (N=108) sammenlignelig med ceritinib 750 mg fastende (N=110), bortset fra en reduktion af de gastrointestinale bivirkninger, mens der blev opnået sammenlignelig *steady-state* optagelse (se pkt. 5.1 og afsnittet "Gastrointestinale bivirkninger" nedenfor).

## Skematisk liste over bivirkninger

Tabel 2 viser frekvenskategorier for bivirkninger indberettet for ceritinib hos patienter, der blev behandlet med en startdosis på 750 mg fastende (N=925) fra syv kliniske studier. Frekvensen af udvalgte gastrointestinale bivirkninger (diarré, kvalme og opkastning) er baseret på patienter, som er behandlet med en dosis på 450 mg en gang daglig sammen med mad (N=108).

Bivirkningerne er opstillet efter MedDRA-systemorganklasse. Inden for hver systemorganklasse er bivirkningerne opstillet efter hyppighed, med de hyppigste bivirkninger først. Derudover er der for hver bivirkning også angivet den tilsvarende frekvenskategori som følger konventionen (CIOMS III): meget almindelig ( $\geq 1/10$ ); almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ); ikke almindelig ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ); sjælden ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ); meget sjælden ( $< 1/10.000$ ); og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver frekvensgruppe er bivirkningernes rækkefølge angivet efter faldende sværhedsgrad.

**Tabel 2 Bivirkninger hos patienter i behandling med ceritinib**

Systemorganklasse	Ceritinib N=925 %	Hyppighed
<b>Blod og lymfesystem</b>		
Anæmi	15,2	Meget almindelig
<b>Metabolisme og ernæring</b>		
Nedsat appetit	39,5	Meget almindelig
Hyperglykæmi	9,4	Almindelig
Hypofosfatæmi	5,3	Almindelig
<b>Øjne</b>		
Synsforstyrrelser <sup>a</sup>	7,0	Almindelig
<b>Hjerte</b>		
Perikarditis <sup>b</sup>	5,8	Almindelig
Bradykardi <sup>c</sup>	2,3	Almindelig
<b>Luftveje, thorax og mediastinum</b>		
Pneumonitis <sup>d</sup>	2,1	Almindelig
<b>Mave-tarm-kanalen</b>		
Diarré <sup>e</sup>	59,3	Meget almindelig
Kvalme <sup>e</sup>	42,6	Meget almindelig
Opkastning <sup>e</sup>	38,0	Meget almindelig
Mavesmerter <sup>f</sup>	46,1	Meget almindelig
Obstipation	24,0	Meget almindelig
Øsofagussygdom <sup>g</sup>	14,1	Meget almindelig
Pankreatitis	0,5	Ikke almindelig
<b>Lever og galdeveje</b>		
Unormale resultater af leverfunktionstests <sup>h</sup>	2,2	Almindelig
Levertoksicitet <sup>i</sup>	1,1	Almindelig
<b>Hud og subkutane væv</b>		
Udslæt <sup>j</sup>	19,6	Meget almindelig
<b>Nyrer og urinveje</b>		
Nyresvigt <sup>k</sup>	1,8	Almindelig
Nedsat nyrefunktion <sup>l</sup>	1,0	Almindelig
<b>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet</b>		
Træthed <sup>m</sup>	48,4	Meget almindelig

<b>Undersøgelser</b>		
Unormale resultater af leverlaboratorietests <sup>n</sup>	60,5	Meget almindelig
Vægttab	27,6	Meget almindelig
Forhøjet blodkreatinin	22,1	Meget almindelig
QT-forlængelse i EKG	9,7	Almindelig
Forhøjet lipase	4,8	Almindelig
Forhøjet amylase	7,0	Almindelig
Inkluderer tilfælde indberettet inden for de samlede betegnelser:		
<sup>a</sup>	Synsforstyrrelser (nedsat syn, sløret syn, fotopsi, mouches volantes, nedsat synsskarphed, akkomodationslidelse, presbyopi)	
<sup>b</sup>	Perikarditis (perikardieeffusion, perikarditis)	
<sup>c</sup>	Bradykardi (bradykardi, sinusbradykardi)	
<sup>d</sup>	Pneumonitis (interstitiel lungesygdom, pneumonitis)	
<sup>e</sup>	Frekvensen af disse udvalgte bivirkninger (diarré, kvalme og opkastning) er baseret på patienter, som er behandlet med den anbefalede dosis ceritinib på 450 mg taget med mad (N=108) i studiet A2112 (ASCEND-8) (se afsnittet "Gastrointestinale bivirkninger" nedenfor)	
<sup>f</sup>	Mavesmerter (mavesmerter, øvre mavesmerter, maveubehag, epigastrisk ubehag)	
<sup>g</sup>	Øsofagussygdom (dyspepsi, gastroøsofageal refluksygdom, dysphagi)	
<sup>h</sup>	Unormale resultater af leverfunktionstests (unormal leverfunktion, hyperbilirubinæmi)	
<sup>i</sup>	Levertoksicitet (lægemiddelinduceret leverskade, kolestatisk hepatitis, hepatocellulær skade, levertoksicitet)	
<sup>j</sup>	Udslæt (udslæt, acneiform dermatitis, maculopapulært udslæt)	
<sup>k</sup>	Nyresvigt (akut nyreskade, nyresvigt)	
<sup>l</sup>	Nedsat nyrefunktion (azotæmi, nedsat nyrefunktion)	
<sup>m</sup>	Træthed (træthed, asteni)	
<sup>n</sup>	Unormale resultater af leverlaboratorietests (forhøjet alaninaminotransferase, forhøjet aspartataminotransferase, forhøjet gamma-glutamyltransferase, forhøjet blodbilirubin, forhøjede transaminaser, forhøjede leverenzymer, unormal leverfunktionstest, stigning i leverfunktionstest, forhøjet alkalisk fosfatase i blodet)	

### Ældre (>65 år)

På tværs af syv kliniske studier var 168 ud af 925 patienter (18,2 %), som blev behandlet med ceritinib, 65 år eller ældre. Sikkerhedsprofilen hos patienter i alderen 65 år eller derover lignede sikkerhedsprofilen hos patienter på under 65 år (se pkt. 4.2). Der findes ingen sikkerhedsdata for patienter over 85 år.

### Levertoksicitet

Samtidig forhøjet ALAT eller ASAT på mere end 3× ULN og totalbilirubin på mere end 2× ULN uden forhøjet alkalisk fosfatase blev observeret hos mindre end 1 % af patienterne i kliniske studier med ceritinib. ALAT-stigninger til grad 3 eller 4 blev observeret hos 25 % af patienterne, der fik ceritinib. Levertoksiske bivirkninger blev håndteret med dosisafbrydelse eller –reduktion hos 40,6 % af patienterne. 1 % af patienterne krævede permanent seponering af behandling i kliniske studier med ceritinib (se pkt. 4.2 og 4.4).

Der skal udføres leverlaboratorietests inkl. ALAT, ASAT og totalbilirubin før initiering af behandling med ceritinib, hver anden uge i de første tre måneders behandling samt månedligt derefter med mere hyppig kontrol ved grad 2, 3 og 4-stigninger. Patienter skal monitoreres for unormale resultater af leverlaboratorietests og behandles som anbefalet i pkt. 4.2 og 4.4.

## Gastrointestinale bivirkninger

Kvalme, diarré og opkastning var blandt de hyppigst rapporterede gastrointestinale bivirkninger. I dosis-optimeringsstudiet A2112 (ASCEND-8), for både tidligere behandlede og ubehandlede patienter med ALK-positiv avanceret NSCLC, ved den anbefalede dosis på 450 mg ceritinib taget med mad (N=108), var bivirkningerne diarré, kvalme og opkastning hovedsageligt af grad 1 (52,8 %) og grad 2 (22,2 %). Grad 3 bivirkninger med diarré og opkastning blev begge rapporteret for to forskellige patienter (1,9 %). Gastrointestinale bivirkninger blev håndteret primært med anden samtidig behandling, som fx antiemetiske lægemidler eller lægemidler mod diarré. Ni patienter (8,3 %) havde behov for midlertidig afbrydelse af studiemedicinen på grund af diarré, kvalme eller opkastning. En patient (0,9 %) havde behov for dosisjustering. I gruppen, der fik dosis på 450 mg taget sammen med mad, og i gruppen, der fastende fik 750 mg, havde ingen patienter behov for behandlingsstop af studiemedicinen på grund af diarré, kvalme eller opkastning. I det samme studie var incidensen og sværheden af de gastrointestinale bivirkninger reduceret for patienter, der blev behandlet med ceritinib 450 mg med mad (diarré 59,3 %, kvalme 42,6 %, opkastning 38,0 %; 1,9 % rapporterede en grad 3 bivirkning) sammenlignet med 750 mg fastende (diarré 80,0 %, kvalme 60,0 %, opkastning 65,5 %; 17,3 % rapporterede en grad 3 bivirkning). Patienter skal behandles som anbefalet i pkt. 4.2 og 4.4.

## Forlængelse af QT-interval

QTc-forlængelse blev observeret hos patienter, der blev behandlet med ceritinib. På tværs af de syv kliniske studier havde 9,7 % af patienterne, der blev behandlet med ceritinib QT-forlængelse (alle grader), inkl. grad 3 eller 4 hos 2,1 % af patienterne. Disse bivirkninger krævede dosisreduktion eller – afbrydelse hos 2,1 % af patienterne og seponering hos 0,2 % af patienterne.

Behandling med ceritinib anbefales ikke til patienter med medfødt lang QT-syndrom eller patienter, der tager lægemidler, der vides at forlænge QT-intervallet (se pkt. 4.4 og 4.5). Der skal udvises særlig forsigtighed når ceritinib administreres til patienter med øget risiko for at opleve torsade de pointes i løbet af behandlingen med et QTc-forlængende lægemiddel.

Patienter skal monitoreres for QT-forlængelse og behandles som anbefalet i pkt. 4.2 og 4.4.

## Bradykardi

På tværs af de syv kliniske studier blev bradykardi og/eller sinus-bradykardi (hjerterefrekvens under 60 bpm, alle af grad 1) rapporteret hos 2,3 % af patienterne. Disse bivirkninger krævede afbrydelse eller reduktion af dosis hos 0,2 % af patienterne. Ingen af disse bivirkninger førte til seponering af behandling med ceritinib. Samtidig behandling med lægemidler der associeres med bradykardi skal evalueres nøje. Patienter, der udvikler symptomatisk bradykardi skal behandles som anbefalet i pkt. 4.2 og 4.4.

## Interstitiel lungesygdom/pneumonitis

Svær, livstruende eller dødelig interstitiel lungesygdom (ILD)/pneumonitis blev observeret hos patienter, der blev behandlet med ceritinib. På tværs af de syv kliniske studier er der rapporteret ILD/pneumonitis (alle grader) hos 2,1 % af patienterne, der blev behandlet med ceritinib og grad 3 og 4 hos 1,2 % af patienterne. Disse bivirkninger krævede dosisreduktion eller –afbrydelse hos 1,1 % af patienterne og seponering hos 0,9 % af patienterne. Patienter, der har symptomer med indikation på ILD/pneumonitis, skal monitoreres. Andre potentielle årsager til ILD/pneumonitis bør udelukkes (se pkt. 4.2. og 4.4).

## Hyperglykæmi

Hyperglykæmi (alle grader) blev rapporteret hos 9,4 % af patienterne, der blev behandlet med ceritinib på tværs af de syv kliniske studier; grad 3 eller 4 blev rapporteret hos 5,4 % af patienterne. Disse bivirkninger krævede dosisreduktion eller –afbrydelse hos 1,4 % af patienterne og seponering hos 0,1 % af patienterne. Risikoen for hyperglykæmi var højere hos patienter med diabetes mellitus og/eller ved samtidig brug af steroider. Fasteplasmagluucose skal monitoreres før initiering af behandling med ceritinib og periodisk derefter som klinisk indiceret. Behandling med anti-hyperglykæmiske lægemidler skal initieres eller optimeres som indiceret (se pkt. 4.2 og 4.4).

## Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

## **4.9 Overdosering**

Der er ingen rapporteret erfaring med overdosering hos mennesker. Generel understøttende behandling skal iværksættes i alle tilfælde af overdosering.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: antineoplastiske midler, anaplastiske lymfom kinase (ALK) hæmmere, ATC-kode: L01ED02.

### Virkningsmekanisme

Ceritinib er en oral, stærkt selektiv og potent ALK-hæmmer. Ceritinib hæmmer autofosforylering af ALK, ALK-medieret fosforylering af *downstream*-signalproteiner og proliferation af ALK-afhængige cancerceller både *in vitro* og *in vivo*.

ALK-translokation bestemmer ekspressionen af det resulterende fusionsprotein og deraf følgende afvigende ALK-signaler ved NSCLC. I de fleste NSCLC-tilfælde er EML4 translokationspartner for ALK. Dette genererer et EML4-ALK-fusionsprotein, som indeholder ALK's proteinkinase-domæne fusioneret til den N-terminale del af EML4. Det blev påvist, at ceritinib var effektiv mod EML4-ALK-aktivitet i en NSCLC-cellelinje (H2228), hvilket medførte hæmning af celleproliferation *in vitro* og regression af tumorer i H2228-afledte xenografter hos mus og rotter.

## Klinisk virkning og sikkerhed

### Tidligere ubehandlet ALK-positiv fremskreden NSCLC – randomiseret fase 3-studie A2301 (ASCEND-4)

Virksomheden og sikkerheden af ceritinib til behandling af patienter med fremskreden ALK-positiv NSCLC, som ikke tidligere har fået systemisk anti-cancerbehandling (inklusive ALK-hæmmer) med undtagelse af neo-adjuverende eller adjuverende behandling, blev påvist i et globalt, multicenter-, randomiseret, *open-label* fase 3-studie; A2301.

I alt blev 376 patienter randomiseret i en 1:1-ratio (stratificeret for WHO *performance status*, tidligere adjuverende/neoadjuverende kemoterapi og tilstedeværelse/fravær af hjernemetastaser ved screening) til enten ceritinib (750 mg daglig, faste) eller kemoterapi (baseret på investigators valg: pemetrexed [500 mg/m<sup>2</sup>] plus cisplatin [75 mg/m<sup>2</sup>] eller carboplatin [AUC 5-6], administreret hver 21. dag). Patienter, der færdiggjorde 4 serier med kemoterapi (induktion) uden progressiv sygdom, fik efterfølgende pemetrexed (500 mg/m<sup>2</sup>) som enkeltstof i vedligeholdelsesbehandling hver 21. dag. Ethundredeogfirs (189) patienter blev randomiseret til ceritinib og ethundredeogsyvogfirs (187) blev randomiseret til kemoterapi.

Median-alderen var 54 år (interval: 22 til 81 år). 78,5 % af patienterne var yngre end 65 år. I alt var 57,4 % af patienterne kvinder. 53,7 % af studiepopulationen var kaukasiske, 42,0 % asiatiske, 1,6 % sorte og 2,6 % andre racer. Størstedelen af patienterne havde adenocarcinom (96,5 %) og havde enten aldrig røget eller var tidligere rygere (92,0 %). *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) *performance status* var 0/1/2 hos 37,0 %/56,4 %/6,4 % af patienterne og 32,2 % havde hjernemetastaser ved *baseline*. 59,5 % af patienterne med hjernemetastaser ved *baseline* havde ikke tidligere fået strålebehandling i hjernen. Patienter med symptomatiske CNS (centralnervesystemet)-metastaser, som var neurologisk ustabile, eller havde behov for forhøjede doser af steroider inden for to uger før screening for at håndtere CNS-symptomer, blev ekskluderet fra studiet.

Patienter kunne fortsætte forsøgsbehandlingen efter initial progression, hvis der ifølge investigators vurdering fortsat var klinisk gavn af behandlingen. Patienter, der var randomiseret til kemoterapi-armen kunne krydse over til ceritinib ved RECIST-defineret sygdomsprogression, som var bekræftet af BIRC (blinded independent review committee). Ethundredeogfem (105) patienter ud af de 145 patienter (72,4 %), som afbrød behandling i kemoterapi-armen, fik efterfølgende ALK-hæmmer som første anti-neoplastiske behandling. 81 af disse patienter fik ceritinib.

Den mediane opfølgingsvarighed var 19,7 måneder (fra randomisering til skæringstidspunktet).

Studiet mødte sit primære formål og demonstrerede statistisk signifikant forbedring i progressionsfri overlevelse (PFS), vurderet af BIRC (se tabel 3 og figur 1). PFS-fordelen af ceritinib var konsistent for investigators vurdering og på tværs af de forskellige undergrupper inkl. alder, køn, race, rygerklasser, ECOG *performance status* og sygdomsbyrde.

Data for samlet overlevelse (OS) var ikke moden med 107 dødsfald, som udgør ca. 42,3 % af de nødvendige hændelser for den endelige OS-analyse.

Effektdata fra studie A2301 er opsummeret i tabel 3 og Kaplan-Meier-kurver for PFS og OS er vist i henholdsvis figur 1 og figur 2.



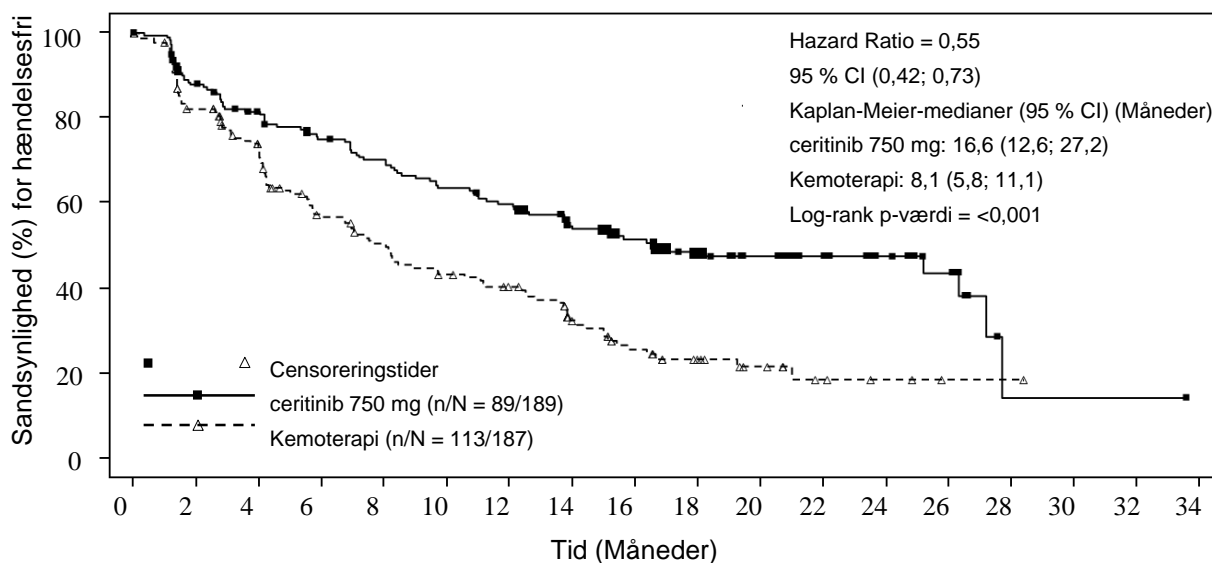
**Tabel 3 ASCEND-4 (Studie A2301) – Effektræsultater hos patienter med tidligere ubehandlet ALK-positiv, fremskreden NSCLC**

	Ceritinib (N=189)	Kemoterapi (N=187)
<b>Progressionsfri overlevelse (baseret på BIRC)</b>		
Antal hændelser, n (%)	89 (47,1)	113 (60,4)
Median, måneder <sup>d</sup> (95 % CI)	16,6 (12,6; 27,2)	8,1 (5,8; 11,1)
HR (95 % CI) <sup>a</sup>	0,55 (0,42; 0,73)	
p-værdi <sup>b</sup>	<0,001	
<b>Samlet overlevelse<sup>c</sup></b>		
Antal hændelser, n (%)	48 (25,4)	59 (31,6)
Median, måneder <sup>d</sup> (95 % CI)	NE (29,3; NE)	26,2 (22,8; NE)
OS-rate ved 24 måneder <sup>d</sup> , % (95 % CI)	70,6 (62,2, 77,5)	58,2 (47,6; 67,5)
HR (95 % CI) <sup>a</sup>	0,73 (0,50; 1,08)	
p-værdi <sup>b</sup>	0,056	
<b>Tumorrespons (baseret på BIRC)</b>		
Samlet responsrate (95 % CI)	72,5 % (65,5; 78,7)	26,7 % (20,5; 33,7)
<b>Responsvarighed (baseret på BIRC)</b>		
Antal respondenter	137	50
Median, måneder <sup>d</sup> (95 % CI)	23,9 (16,6; NE)	11,1 (7,8; 16,4)
Hændelsesfri rate ved 18 måneder <sup>d</sup> , % (95 % CI)	59,0 (49,3, 67,4)	30,4 (14,1; 48,6)

HR=hazard ratio; CI=konfidensinterval; BIRC=Blinded Independent Review Committee;  
NE=ikke estimerbar

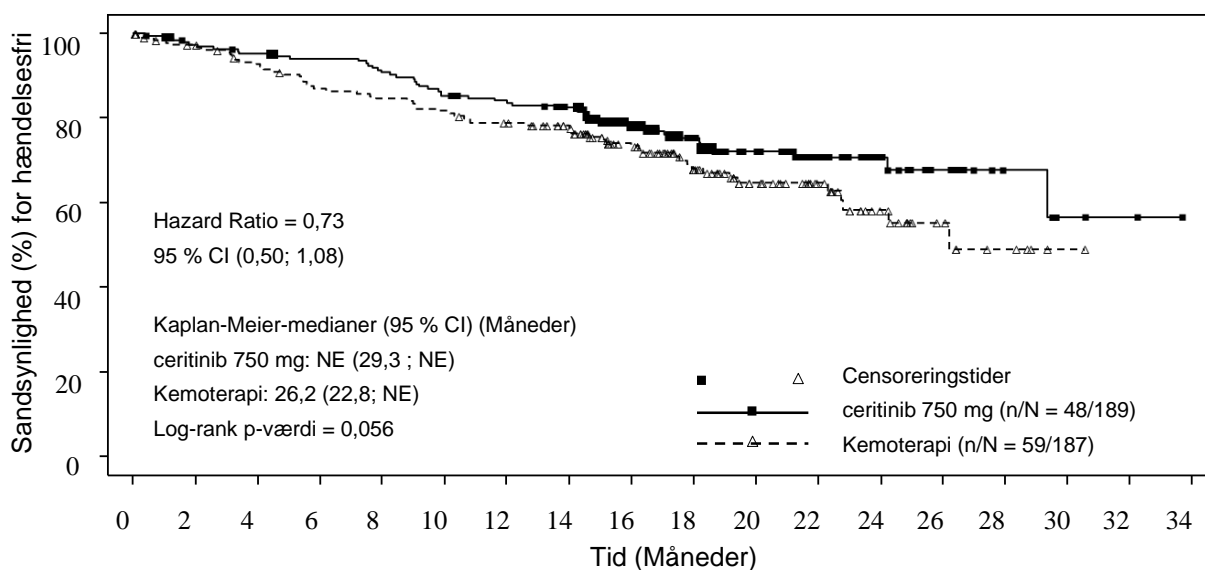
<sup>a</sup> Baseret på Cox-proportional, hazard-stratificeret analyse.  
<sup>b</sup> Baseret på stratificeret log-rank test.  
<sup>c</sup> OS-analyse var ikke justeret for effekterne af overkrydsning.  
<sup>d</sup> Estimeret ved brug af Kaplan-Meier-metoden.

**Figur 1 ASCEND-4 (Studie A2301) - Kaplan-Meier-kurver for progressionsfri overlevelse, vurderet af BIRC**



Tid (Måneder)	Antal patienter fortsat i risiko																	
	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
Kemoterapi	187	136	114	82	71	60	53	35	24	16	11	5	3	1	1	0	0	0

**Figur 2 ASCEND-4 (Studie A2301) - Kaplan-Meier plot af samlet overlevelse efter behandlingsarm**



	Antal patienter fortsat i risiko																	
Tid (Måneder)	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
Kemoterapi	187	172	161	150	146	141	134	124	97	69	49	35	19	10	5	1	0	0

Spørgeskemaer vedrørende patientrapporterede resultater (*Lung cancer symptom scale* [LCSS], EORTC-QLQ-C30 [C30], EORTC QLQ-LC13 [LC13] og EQ-5D-5L) blev færdiggjort af 80 % eller flere af patienterne i ceritinib- og kemoterapi-armene for alle spørgeskemaer på de fleste tidspunkter i løbet af studiet.

Ceritinib forlængede tid til forværring af de præspecificerede lungecancerspecifikke symptomer hoste, smerter og dyspnø signifikant (sammensat endepunkt LCSS: HR=0,61, 95 % CI: 0,41; 0,90, median tid til forværring [TTD] NE [95 % CI: 20,9; NE] i ceritinib-armen *versus* 18,4 måneder [13,9; NE] i kemoterapi-armen; LC13: HR=0,48, 95 % CI: 0,34; 0,69, median TTD 23,6 måneder [95 % CI: 20,7; NE] i ceritinib-armen *versus* 12,6 måneder [95 % CI: 8,9; 14,9] i kemoterapi-armen).

Patienter, der fik ceritinib, viste signifikante forbedringer over kemoterapi i målinger for generel livskvalitet og global sundhedsstatus (LCSS [ $p < 0,001$ ], QLQ-C30 [ $p < 0,001$ ] samt i EQ-5D-5L-indekset [ $p < 0,001$ ]).

I studie A2301 blev 44 patienter med målbare hjernemetastaser ved *baseline* og mindst en post-*baseline* radiologisk undersøgelse af hjernen (22 patienter i ceritinib-armen og 22 patienter i kemoterapi-armen) vurderet for intrakranielt respons af en BIRC neuroradiolog ifølge modificeret RECIST 1.1 (dvs. op til 5 læsioner i hjernen). Den samlede intrakranielle responsrate (OIRR) var højere med ceritinib (72,7 %, 95 % CI: 49,8; 89,3) sammenlignet med kemoterapi-armen (27,3 %, 95 % CI: 10,7; 50,2).

Den mediane PFS, vurderet af BIRC ved brug af RECIST 1.1, var længere i ceritinib-armen sammenlignet med kemoterapi-armen i begge undergrupper af patienter med hjernemetastaser og uden hjernemetastaser. Den mediane PFS hos patienter med hjernemetastaser var 10,7 måneder (95 % CI: 8,1; 16,4) *versus* 6,7 måneder (95 % CI: 4,1; 10,6) i henholdsvis ceritinib- og kemoterapi-armene med HR=0,70 (95 % CI: 0,44; 1,12). Den mediane PFS hos patienter uden hjernemetastaser var 26,3 måneder (95 % CI: 15,4; 27,7) *versus* 8,3 måneder (95 % CI: 6,0; 13,7) i henholdsvis ceritinib- og kemoterapi-armene med HR=0,48 (95 % CI: 0,33; 0,69).

Tidligere behandlet ALK-positiv, fremskreden NSCLC – randomiseret fase 3-studie A2303 (ASCEND-5)

Effekten og sikkerheden af ceritinib til behandling af ALK-positive, fremskredne NSCLC-patienter, som tidligere havde fået behandling med crizotinib, blev påvist i et globalt, multicenter-, randomiseret, *open-label* fase 3-studie; A2303.

I alt blev 231 patienter med fremskreden ALK-positiv NSCLC, som tidligere havde fået behandling med crizotinib og kemoterapi (et eller to regimer inkl. en platin-baseret dublet) inkluderet i analysen. Ethundredeogfemten (115) patienter blev randomiseret til ceritinib og ethundredeogseksten (116) blev randomiseret til kemoterapi (enten pemetrexed eller docetaxel). Treoghalvfjerds (73) patienter fik docetaxel og 40 fik pemetrexed. I ceritinib-armen fik 115 patienter behandling med 750 mg en gang daglig fastende. Median-alderen var 54,0 år (interval: 28 til 84 år). 77,1 % af patienterne var yngre end 65 år. I alt var 55,8 % af patienterne kvinder. 64,5 % af studiepopulationen var kaukasiske, 29,4 % asiatiske, 0,4 % sorte og 2,6 % andre racer. Størstedelen af patienterne havde adenocarcinom (97,0 %) og havde enten aldrig røget eller var tidligere rygere (96,1 %). ECOG *performance status* var 0/1/2 hos henholdsvis 46,3 %/47,6 %/6,1 % af patienterne og 58,0 % havde hjernemetastaser ved *baseline*. Alle patienter var tidligere behandlet med crizotinib. Alle, undtagen en patient, var tidligere behandlet med kemoterapi (inkl. en platin-dublet) for fremskreden sygdom. 11,3 % af patienterne i ceritinib-armen og 12,1 % af patienterne i kemoterapi-armen blev behandlet med to tidligere kemoterapi-regimer for fremskreden sygdom.

Patienter kunne fortsætte forsøgsbehandlingen efter initial progression, hvis der ifølge investigators vurdering fortsat var klinisk gavn af behandlingen. Patienter, der var randomiseret til kemoterapi-armen kunne krydse over til ceritinib ved RECIST-defineret sygdomsprogression, som var bekræftet af BIRC.

Den mediane opfølgingsvarighed var 16,5 måneder (fra randomisering til dataskæringsdatoen).

Studiet mødte sit primære formål og demonstrerede statistisk signifikant forbedring i PFS, vurderet af BIRC, med en estimeret risikoreduktion på 51 % i ceritinib-armen sammenlignet med kemoterapi-armen (se tabel 4 og figur 3). PFS-fordelen af ceritinib var konsistent på tværs af de forskellige undergrupper inkl. alder, køn, race, rygerklasse, ECOG *performance status* og tilstedeværelse af hjernemetastaser eller tidligere respons af crizotinib. PFS-fordelen blev yderligere understøttet af lokal investigatorvurdering samt samlet responsrate (ORR)- og sygdomskontrolrate (DCR)-analyse.

OS-data var ikke modne med 48 (41,7 %) hændelser i ceritinib-armen og 50 (43,1 %) hændelser i kemoterapiarmen, svarende til ca. 50 % af de nødvendige hændelser for den endelige OS-analyse. Desuden fik 81 patienter (69,8 %) i kemoterapi-armen efterfølgende ceritinib som første anti-neoplastiske behandling efter ophør med forsøgsbehandling.

Effektdata fra studie A2303 er opsummeret i tabel 4 og Kaplan-Meier-kurver for henholdsvis PFS og OS er vist i figur 3 og 4.

**Tabel 4 ASCEND-5 (Studie A2303) – Effektræsultater hos patienter med tidligere behandlet ALK-positiv, metastatisk/fremskreden NSCLC**

	Ceritinib (N=115)	Kemoterapi (N=116)
Opfølgingsvarighed		16,5
Median (måneder) (min – max)		(2,8 – 30,9)
Progressionsfri overlevelse (baseret på BIRC)		
Antal hændelser, n (%)	83 (72,2 %)	89 (76,7 %)
Median, måneder (95 % CI)	5,4 (4,1; 6,9)	1,6 (1,4; 2,8)
HR (95 % CI) <sup>a</sup>	0,49 (0,36; 0,67)	
p-værdi <sup>b</sup>	<0,001	
Samlet overlevelse <sup>c</sup>		
Antal hændelser, n (%)	48 (41,7 %)	50 (43,1 %)
Median, måneder (95 % CI)	18,1 (13,4; 23,9)	20,1 (11,9; 25,1)
HR (95 % CI) <sup>a</sup>	1,00 (0,67; 1,49)	
p-værdi <sup>b</sup>	0,496	
Tumorrespons (baseret på BIRC)		
Objektiv responsrate (95 % CI)	39,1 % (30,2; 48,7)	6,9 % (3,0; 13,1)
Responsvarighed		
Antal respondenter	45	8
Median, måneder <sup>d</sup> (95 % CI)	6,9 (5,4; 8,9)	8,3 (3,5; NE)
Hændelsesfri sandsynlighed ved 9 måneder <sup>d</sup> (95 % CI)	31,5 % (16,7 %; 47,3 %)	45,7 % (6,9 %; 79,5 %)

HR=hazard ratio; CI=konfidensinterval; BIRC=*Blinded Independent Review Committee*; NE=ikke estimerbar

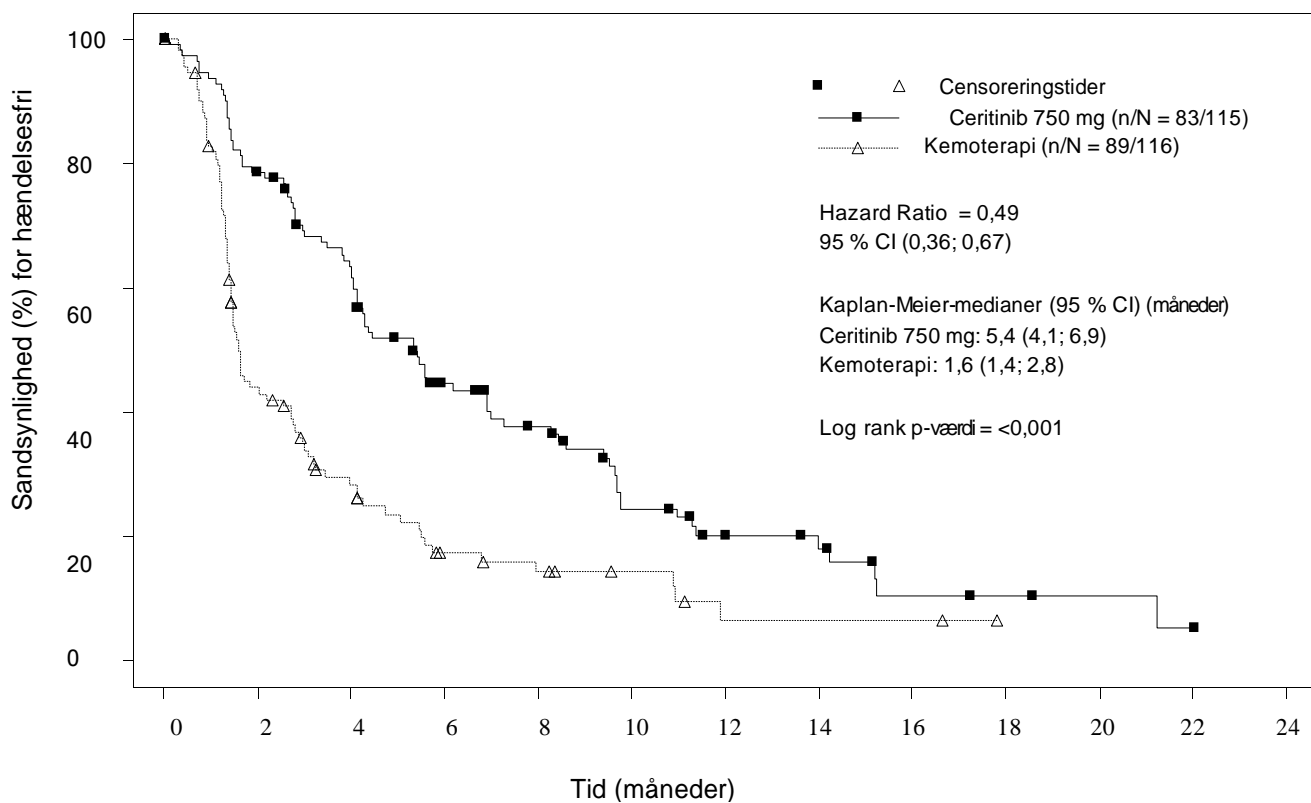
<sup>a</sup> Baseret på den stratificerede Cox-proportionale hazard-analyse.

<sup>b</sup> Baseret på den stratificerede log-rank test.

<sup>c</sup> OS-analyse var ikke justeret for potentielle konfunderende effekter af overkrydsning.

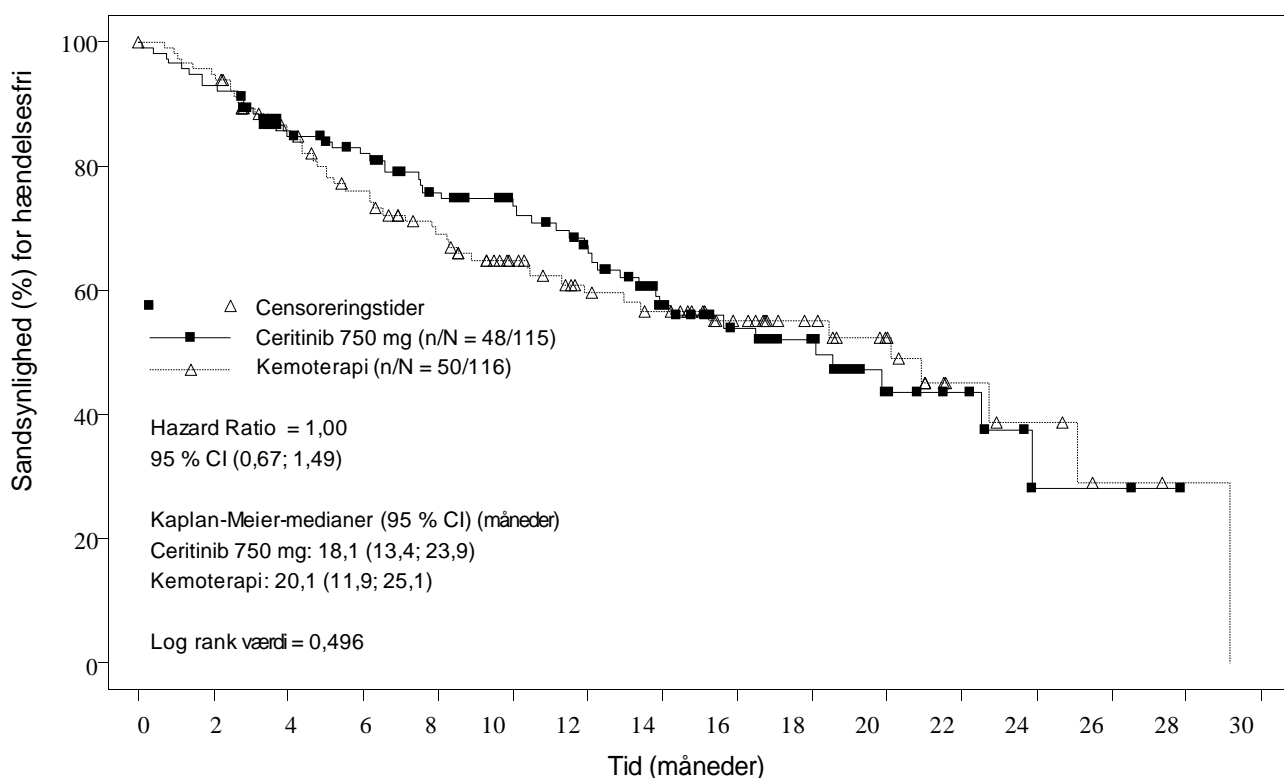
<sup>d</sup> Estimeret ved brug af Kaplan-Meier-metoden.

**Figure 3 ASCEND-5 (Studie A2303) – Kaplan-Meier plot af progressionsfri overlevelse, vurderet af BIRC**



Tid (måneder)	Antal patienter fortsat i risiko												
	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
Kemoterapi	116	45	26	12	9	6	2	2	2	0	0	0	0

**Figure 4 ASCEND-5 (Studie A2303) – Kaplan-Meier plot af samlet overlevelse efter behandlingsarm**



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

Spørgeskemaer vedrørende patientrapporterede resultater blev indsamlet ved brug af EORTC QLQ C30/LC13, LCSS og EQ-5D-5L. 75 % eller flere af patienterne i ceritinib- og kemoterapi-armene færdiggjorde LCSS-spørgeskemaerne på de fleste tidspunkter i løbet af studiet. Der blev rapporteret signifikante forbedringer af størstedelen af lungecancerspecifikke symptomer for ceritinib sammenlignet med kemoterapi (fire ud af seks LCSS- og 10 ud af 12 QLQ-LC13-symptomscorer). Ceritinib forlængede tiden til forværring af de lungecancerspecifikke symptomer hoste, smerter og dyspnø signifikant (sammensat endepunkt LCSS: HR=0,40; 95 % CI: 0,25; 0,65, median tid til forværring [TTD] 18 måneder [95 % CI: 13,4; NE] i ceritinib-armen *versus* 4,4 måneder [95 % CI: 1,6; 8,6] i kemoterapi-armen; LC13: HR=0,34; 95 % CI: 0,22; 0,52, median TTD 11,1 måneder [95 % CI: 7,1; 14,2] i ceritinib-armen *versus* 2,1 måneder [95 % CI: 1,0; 5,6] i kemoterapi-armen. EQ-5D-spørgeskemaet viste en signifikant forbedring af overordnet sundhedsstatus for ceritinib i sammenligning med kemoterapi.

I studie A2303 blev 133 patienter med hjernemetastaser ved *baseline* (66 patienter i ceritinib-armen og 67 patienter i kemoterapi-armen) vurderet for intrakranielt respons af en BIRC neuroradiolog ifølge modificeret RECIST 1.1 (dvs. op til 5 læsioner i hjernen). OIRR hos patienter med målbar sygdom i hjernen ved *baseline* og mindst en post-*baseline*-vurdering var højere i ceritinib-armen (35,3 %, 95 % CI: 14,2; 61,7) sammenlignet med kemoterapi-armen (5,0 %, 95 % CI: 0,1; 24,9). Den mediane PFS, vurderet af BIRC ved brug af RECIST 1.1, var længere i ceritinib-armen sammenlignet med kemoterapi-armen i begge undergrupper af patienter med hjernemetastaser og uden hjernemetastaser. Den mediane PFS hos patienter med hjernemetastaser var 4,4 måneder (95 % CI: 3,4; 6,2) *versus* 1,5 måneder (95 % CI: 1,3; 1,8) i henholdsvis ceritinib- og kemoterapi-armen med HR=0,54 (95 % CI: 0,36; 0,80). Den mediane PFS hos patienter uden hjernemetastaser var 8,3 måneder (95 % CI: 4,1; 14,0) *versus* 2,8 måneder (95 % CI: 1,4; 4,1) i henholdsvis ceritinib- og kemoterapi-armen med HR=0,41 (95 % CI: 0,24; 0,69).

### Dosisoptimeringsstudie A2112 (ASCEND-8)

Virksomheden af ceritinib 450 mg med mad blev evalueret i et multicenter, *open-label*, dosisoptimeringsstudie A2112 (ASCEND-8). I alt 147 tidligere ubehandlede patienter med ALK-positiv lokalt avanceret eller metastatisk NSCLC blev randomiseret til at få ceritinib 450 mg en gang daglig med mad (N=73) eller ceritinib 750 mg en gang daglig fastende (N=74). Et sekundært endepunkt var effekt målt ved ORR i henhold til RECIST 1.1, evalueret via BIRC.

Populationskarakteristika hos de tidligere ubehandlede patienter med ALK-positiv lokalt avanceret eller metastatisk NSCLC i de to arme, 450 mg med mad (N=73) og 750 mg, fastende (N=74), var henholdsvis: gennemsnitsalder 54,3 og 51,3 år, alder under 65 (78,1 % og 83,8 %), kvinder (56,2 % og 47,3 %), kaukasiske (49,3 % og 54,1 %), asiatiske (39,7 % og 35,1 %), aldrig rygere eller tidligere rygere (90,4 % og 95,9 %), WHO PS 0 eller 1 (91,7 % og 91,9 %), adenocarcinom histologi (98,6 % og 93,2 %) og metastaser i hjernen (32,9 % og 28,4 %).

Effektresultaterne fra ASCEND-8 er opsummeret i tabel 5 herunder.

**Tabel 5 ASCEND-8 (Studie A2112) – Effektresultater hos patienter med tidligere ubehandlet ALK-positiv lokalt avanceret eller metastatisk NSCLC i henhold til BIRC**

Effektparameter	Ceritinib 450 mg med mad (N=73)	Ceritinib 750 mg fastende (N=74)
Responstrate (ORR: CR+PR), n (%) (95% CI) <sup>a</sup>	57 (78,1) (66,9; 86,9)	56 (75,7) (64,3; 84,9)

CI: Konfidensinterval

Komplet respons (CR), partielt respons (PR) bekræftet ved gentaget vurdering udført ikke mindre end 4 uger efter responskriteriet blev mødt første gang

Responstrate er bestemt ved hjælp af BIRC vurdering i henhold til RECIST 1.1

<sup>a</sup>Det nøjagtige binomiale 95% konfidensinterval

### Enkeltarmsstudierne X2101 og A2201

Anvendelse af ceritinib i behandlingen af ALK-positive NSCLC-patienter, der tidligere har været behandlet med en ALK-hæmmer blev undersøgt i to globale, multicenter-, *open-label*, enkeltarmede, fase-1/2-studier (Studie X2101 og Studie A2201).

I studie X2101 blev i alt 246 ALK-positive NSCLC-patienter behandlet med en ceritinib-dosis på 750 mg fastende: 163 havde tidligere fået behandling med en ALK-hæmmer og 83 var ALK-hæmmer behandlingsnaive. For de 163 ALK-positive NSCLC-patienter, der havde fået tidligere behandling med en ALK-hæmmer, var medianalderen 52 år (interval: 24-80 år). 86,5 % var yngre end 65 år og 54 % var kvinder. Størstedelen af patienterne var kaukasier (66,3 %) eller asiater (28,8 %). 93,3 % havde adenocarcinom og 96,9 % havde enten aldrig været eller var tidligere rygere. Alle patienterne havde fået behandling med mindst et regime før inkludering i studiet og 84,0 % med to eller flere regimer.

Studie A2201 involverede 140 patienter, der tidligere var blevet behandlet med 1-3 cytotoxiske kemoterapilinjeringer efterfulgt af behandling med crizotinib, og som var progredieret på crizotinib. Medianalderen var 51 år (interval: 29-80 år). 87,1 % af patienterne var yngre end 65 år og 50,0 % af patienterne var kvinder. Størstedelen af patienterne var kaukasier (60,0 %) eller asiater (37,9 %). 92,1 % af patienterne havde adenocarcinom.

Hoveddata for effekt fra begge studier er opsummeret i tabel 6. De endelige data for samlet overlevelse (OS) er præsenteret for studie A2201. For studie X2101 var OS data endnu ikke modne ved tidspunktet for analysen.

**Tabel 6 ALK-positiv fremskreden NSCLC - oversigt over effektresultaterne fra Studie X2101 og A2201**

	Study X2101 ceritinib 750 mg N=163	Study A2201 ceritinib 750 mg N=140
Opfølgingsvarighed	10,2	14,1
Median (måneder) (min.-maks.)	(0,1-24,1)	(0,1-35,5)
Samlet responsrate		
Investigator (95 % CI)	56,4 % (48,5; 64,2)	40,7 % (32,5; 49,3)
BIRC (95 % CI)	46,0 % (38,2; 54,0)	35,7 % (27,8; 44,2)
Responsvarighed*		
Investigator (måneder, 95 % CI)	8,3 (6,8; 9,7)	10,6 (7,4; 14,7)
BIRC (måneder, 95 % CI)	8,8 (6,0; 13,1)	12,9 (9,3; 18,4)
Progressionsfri overlevelse		
Investigator (måneder, 95 % CI)	6,9 (5,6; 8,7)	5,8 (5,4; 7,6)
BIRC (måneder, 95 % CI)	7,0 (5,7; 8,7)	7,4 (5,6; 10,9)
Samlet overlevelse (OS) (måneder, 95 % CI)	16,7 (14,8; NE)	15,6 (13,6; 24,2)

NE = kan ikke estimeres (not estimable)  
 Studie X2101: Respons vurderet ifølge RECIST 1.0  
 Studie A2201: Respons vurderet ifølge RECIST 1.1  
 \*Omfatter kun patienter med bekræftet CR, PR

I Studie X2101 og A2201 sås hjernemetastaser hos henholdsvis 60,1 % og 71,4 % af patienterne. ORR, DOR og PFS (vurderet af BIRC) for patienter med hjernemetastaser ved *baseline* svarede til dem, der blev rapporteret for den overordnede population i disse studier.

#### Ikke-adenocarcinom-histologi

Der er begrænset information tilgængelig om ALK-positive NSCLC-patienter med ikke-adenocarcinom-histologi.

#### Ældre

Der er begrænsede data tilgængelig vedrørende effekt hos ældre patienter. Der findes ingen effektdata for patienter over 85 år.

#### Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med ceritinib i alle undergrupper af den pædiatriske population med lungecarcinom (småcellet og ikke-småcellet carcinom) (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).



## 5.2 Farmakokinetiske egenskaber

### Absorption

Peak-plasmakoncentrationer ( $C_{max}$ ) af ceritinib opnås ca. 4 til 6 timer efter en enkelt oral administration til patienter. Oral absorption blev estimeret til  $\geq 25$  % baseret på procentdelen af metabolitter i fæces. Ceritinibs absolutte biotilgængelighed er ikke bestemt.

Systemisk eksponering for ceritinib blev øget, når det blev administreret samtidig med mad. Ceritinibs  $AUC_{inf}$ -værdier var ca. 58 % og 73 % højere ( $C_{max}$  ca. 43 % og 41 % højere) for raske forsøgspersoner, når en enkelt dosis 500 mg ceritinib blev administreret med henholdsvis et fedtfattigt måltid (indeholdende ca. 330 kilokalorier og 9 gram fedt) og et fedtholdigt måltid (indeholdende ca. 1000 kilokalorier og 58 g fedt), sammenlignet med fastende.

I et dosisoptimeringsstudie A2112 (ASCEND-8) der sammenlignede ceritinib 450 mg eller 600 mg daglig taget med mad (ca. 100 til 500 kilokalorier og 1,5 til 15 g fedt) med 750 mg daglig fastende (først godkendte dosis og administrationsmetode i forhold til mad), var der ingen klinisk meningsfuld forskel i systemisk *steady-state* optagelse af ceritinib i armen for 450 mg med mad (N=36) sammenlignet med armen for 750 mg fastende (N=31), med kun en lille stigning i *steady-state* AUC (90 % CI) på 4 % (-13 %, 24 %) og  $C_{max}$  (90 % CI) på 3 % (-14 %, 22 %). I modsætning til dette var AUC (90 % CI) og  $C_{max}$  (90 % CI) i armen for 600 mg taget med mad (N=30) øget med henholdsvis 24 % (3 %, 49 %) og 25 % (4 %, 49 %) sammenlignet med armen for 750 mg fastende. Den højeste anbefalede dosis af ceritinib er 450 mg taget en gang daglig sammen med mad (se pkt. 4.2).

Efter en enkelt oral administration af ceritinib til patienter steg plasmaeksponeringen for ceritinib, repræsenteret ved  $C_{max}$  og  $AUC_{last}$ , dosisproportionalt over dosisområdet 50 til 750 mg fastende. I modsætning til enkelt dosisdata syntes prædosis-koncentrationen ( $C_{min}$ ) efter gentagen daglig dosering at stige på en måde, der var større end dosisproportional.

### Fordeling

Binding af ceritinib til humane plasmaproteiner *in vitro* er ca. 97 % og sker på en koncentrationsafhængig måde fra 50 ng/ml til 10.000 ng/ml. Ceritinib har også en let tendens til at foretrække binding til røde blodlegemer i forhold til plasma, med en middel blod/plasmaratio *in vitro* på 1,35. *In vitro*-studier tyder på, at ceritinib er et substrat for P-glycoprotein (P-gp), men ikke for *breast cancer resistance protein* (BCRP) eller *multi-resistance protein 2* (MRP2). Ceritinibs tilsyneladende passive permeabilitet *in vitro* blev bestemt til at være lav.

Hos rotter krydser ceritinib den intakte blod-hjernebarriere med en hjerne/blod-eksponeringsratio ( $AUC_{inf}$ ) på ca. 15 %. Der er ingen tilgængelige data med hensyn til hjerne/blod-eksponering hos mennesker.

### Biotransformation

*In vitro*-studier har vist, at CYP3A er det vigtigste enzym involveret i den metaboliske clearance af ceritinib.

Efter en enkelt dosis oral administration á 750 mg radioaktiv ceritinib fastende var ceritinib den cirkulerende hovedkomponent i human plasma. Der blev fundet i alt 11 cirkulerende metabolitter i plasma i lave koncentrationer med et middelbidrag til radioaktivitet AUC på  $\leq 2,3$  % for hver metabolit. De vigtigste biotransformationsveje, der er identificeret hos raske forsøgspersoner, omfatter mono-oxygenering, O-dealkylering og N-formylering. De sekundære biotransformationsveje, der involverer de primære biotransformationsprodukter, omfatter glucuronidering og dehydrogenering. Tilføjelse af en thiol-gruppe til O-dealkyleret ceritinib blev også observeret.

## Elimination

Efter orale enkeltdoser af ceritinib fastende lå ceritinibs geometriske, gennemsnitlige tilsyneladende plasmahalveringstid ( $T_{1/2}$ ) på mellem 31 og 41 timer hos patienter i dosisområdet 400 til 750 mg. Daglig oral dosering med ceritinib medførte opnåelse af *steady state* efter ca. 15 dage og forbliver stabil derefter med en geometrisk, gennemsnitlig akkumuleringsratio på 6,2 efter 3 ugers daglig dosering. Den geometriske, gennemsnitlige tilsyneladende clearance (CL/F) af ceritinib var lavere ved *steady state* (33,2 liter/time) efter 750 mg daglig oral dosering end efter en enkelt oral dosis på 750 mg (88,5 liter/timer), hvilket tyder på, at ceritinib udviser non-lineær farmakokinetik over tid.

Den primære udskillelsesvej for ceritinib og dets metabolitter er i fæces. Genfinding af uændret ceritinib i fæces udgør i gennemsnit 68 % af en oral dosis. Kun 1,3 % af den administrerede orale dosis genfindes i urinen.

## Særlige populationer

### *Nedsat leverfunktion*

Effekten af nedsat leverfunktion på enkeltdosis-farmakokinetikken for ceritinib (750 mg fastende) blev vurderet for forsøgspersoner med let (Child-Pugh klasse A, N=8), moderat (Child-Pugh klasse B, N=7) eller svært (Child-Pugh klasse C, N=7) nedsat leverfunktion og hos 8 raske forsøgspersoner med normal leverfunktion. Det geometriske gennemsnit af  $AUC_{inf}$  (ubundet  $AUC_{inf}$ ) af ceritinib blev øget med henholdsvis 18 % (35 %) og 2 % (22 %) hos forsøgspersoner med let og moderat nedsat leverfunktion sammenlignet med forsøgspersoner med normal leverfunktion.

Den geometriske middelværdi af  $AUC_{inf}$  (ubundet  $AUC_{inf}$ ) af ceritinib blev forøget med 66 % (108 %) hos forsøgspersoner med svært nedsat leverfunktion sammenlignet med forsøgspersoner med normal leverfunktion (se pkt. 4.2). Der er ikke udført et specifikt *steady-state* farmakokinetisk studie hos patienter med nedsat leverfunktion.

### *Nedsat nyrefunktion*

Der er ikke udført et specifikt farmakokinetisk studie hos patienter med nedsat nyrefunktion. Baseret på de tilgængelige data er elimination af ceritinib via nyrerne ubetydelig (1,3 % efter administration af en enkelt oral dosis).

Baseret på en farmakokinetisk populationsanalyse af 345 patienter med let nedsat nyrefunktion (CL<sub>Cr</sub> 60 til <90 ml/min), 82 patienter med moderat nedsat nyrefunktion (CL<sub>Cr</sub> 30 til <60 ml/min) og 546 patienter med normal nyrefunktion ( $\geq 90$  ml/min) var eksponeringen for ceritinib tilsvarende hos patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion og normal nyrefunktion, hvilket tyder på, at dosisjustering ikke er nødvendigt hos patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion. Patienter med svært nedsat nyrefunktion (CL<sub>Cr</sub> <30 ml/min) blev ikke inkluderet i de kliniske studier af ceritinib (se pkt. 4.2).

### *Effekt af alder, køn og race*

Farmakokinetiske populationsanalyser har vist, at alder, køn og race ikke har nogen klinisk relevant indflydelse på eksponeringen for ceritinib.

### *Kardioelektrofysiologi*

Ceritinibs potentiale for QT-intervalforlængelse blev vurderet i syv kliniske studier med ceritinib. Der blev indsamlet serielle EKG'er efter en enkelt dosis og ved *steady state* for at evaluere ceritinibs virkning på QT-intervallet hos 925 patienter behandlet med ceritinib 750 mg en gang daglig fastende. En kategorisk afvigelsesanalyse af EKG-data viste et nyt QTc >500 msek. hos 12 patienter (1,3 %). Der var 58 patienter (6,3 %) med en QTc-forøgelse fra *baseline* >60 msek. En central tendens-analyse af QTc-data ved gennemsnitlig *steady state*-koncentration fra Studie A2301 viste, at den øvre grænse for det 2-sidede 90 % CI for QTc-stigning i forhold til *baseline* var 15,3 msek. for ceritinib 750 mg fastende. En farmakokinetisk analyse tydede på, at ceritinib forårsager koncentrationsafhængige stigninger i QTc (se pkt. 4.4).

### 5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Sikkerhedsfarmakologiske studier indikerede, at ceritinib sandsynligvis ikke påvirker vitale funktioner i respirations- og centralnervesystemet. *In vitro*-data viste, at IC50 for ceritinibs hæmmende virkning på hERG-kaliumkanalen var 0,4 mikromolær. Et *in vivo* telemetrisk studie med aber viste en beskedent QT-forlængelse hos 1 af 4 dyr efter administration af den højeste dosis ceritinib. EKG-studier med aber efter 4 eller 13-ugers dosering med ceritinib har ikke vist QT-forlængelse eller unormale EKG'er.

Mikronukleustesten i TK6-celler var positiv. Der blev ikke observeret tegn på mutagenicitet eller klastogenicitet i andre *in vitro*- og *in vivo*-genotoksicitetsstudier med ceritinib. En genotoksisk risiko forventes derfor ikke hos mennesker.

Der er ikke udført karcinogenicitetsstudier med ceritinib.

Reproduktionstoksikologiske studier (dvs. studier af embryo-føtal udvikling) hos gravide rotter og kaniner viste ingen føtotoksicitet eller teratogenicitet efter dosering med ceritinib under organogenesen. Den materielle plasmaeksposering var dog mindre end den, der blev observeret ved den anbefalede humane dosis. Der er ikke udført formelle non-kliniske studier af ceritinibs potentielle virkning på fertilitet.

Den væsentligste toksicitet, der var relateret til administration af ceritinib til rotter og aber, var inflammation i de ekstrahepatiske galdegange ledsaget af forhøjede neutrofilantal i det perifere blod. Blandet celle-/neutrofilinflammation i de ekstrahepatiske galdegange bredte sig til pankreas og/eller duodenum ved højere doser. Der blev observeret gastrointestinal toksicitet hos begge arter, karakteriseret ved vægttab, nedsat fødeindtagelse, emesis (abe), diarré og ved høje doser histopatologiske læsioner, herunder erosion, slimhindebetændelse og skum-makrofager i den duodenale krypt og submucosa. Leveren blev også påvirket hos begge arter ved eksponeringer, der svarer til kliniske eksponeringer ved den anbefalede humane dosis, herunder minimale forhøjelser af levertransaminaser hos nogle få dyr og vakuolisering af det intrahepatiske galdegangsepitel. Alveolære skum-makrofager (bekræftet fosfolipidose) sås i lungerne hos rotter, men ikke hos aber, og lymfeknuderne havde makrofag-aggregater hos både rotter og aber. Målorganeffekt viste partiel til komplet bedring.

Der blev observeret påvirkning af thyroidea hos både rotter (let forhøjede thyroideastimulerende hormon- og triiodothyronin/thyroxin T3/T4-koncentrationer uden mikroskopisk korrelat) og aber (forekomst af kolloid hos hanner i et 4-ugers studie og en abe på høj dosis med diffus follikelcellehyperplasi og forhøjet thyroidea-stimulerende hormon i et 13-ugers studie). Da disse non-kliniske påvirkninger var milde, variable og inkonsistente, er sammenhængen mellem ceritinib og thyroidea-ændringer hos dyr uklar.

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpemidler**

#### Kapselindhold

Cellulose, mikrokrySTALLINSK  
Hydroxypropylcellulose, lavsubstitueret  
Natriumstivelseglycolat (type A)  
Magnesiumstearat  
Silica, kolloid vandfri

#### Kapslen

Gelatine  
Indigotin (E132)  
Titandioxid (E171)

#### Trykfarve

Shellac-glasur (bleget, afvokset) 45 %  
Jernoxid, sort (E172)  
Propylenglycol  
Ammoniumhydroxid 28 %

### **6.2 Uforlideligheder**

Ikke relevant.

### **6.3 Opbevaringstid**

3 år.

### **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

### **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

PVC/PCTFE (polyvinylchlorid/polychlorotrifluorethylen) – Aluminiumblister indeholdende 10 hårde kapsler.

Pakninger bestående af 40, 90 eller 150 (3 pakninger med 50) hårde kapsler.

PVC/PE/PVDC (polyvinylchlorid/polyethylen/polyvinylidenchlorid) – Aluminiumblister indeholdende 10 hårde kapsler.

Pakninger bestående af 90 eller 150 (3 pakninger med 50) hårde kapsler.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

### **6.6 Regler for bortskaffelse**

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

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

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 6. maj 2015  
Dato for seneste fornyelse: 16. februar 2022

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>

## **1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Zykadia 150 mg filmovertrukne tabletter

## **2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver filmovertrukket tablet indeholder 150 mg ceritinib.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## **3. LÆGEMIDDELFORM**

Filmovertrukket tablet (tablet)

Lyseblå, rund, bikonvex filmovertrukket tablet med skrå kanter, uden delekærv, præget med "NVR" på den ene side og "ZY1" på den anden side. Cirka diameter: 9,1 mm.

## **4. KLINISKE OPLYSNINGER**

### **4.1 Terapeutiske indikationer**

Zykadia som monoterapi er indiceret til førstelinjebehandling af voksne patienter med anaplastisk lymfomkinase (ALK)-positiv fremskreden ikke-småcellet lungecancer (NSCLC).

Zykadia som monoterapi er indiceret til behandling af voksne patienter med anaplastisk lymfomkinase (ALK)-positiv fremskreden ikke-småcellet lungecancer (NSCLC), der tidligere har været behandlet med crizotinib.

### **4.2 Dosering og administration**

Behandlingen med ceritinib bør initieres og overvåges af en læge med erfaring i anvendelse af anticancerlægemidler.

#### ALK-test

En præcis og valideret ALK-test er nødvendig for udvælgelsen af ALK-positiv NSCLC-patienter (se pkt. 5.1).

ALK-positiv NSCLC-status skal fastslås før initiering af ceritinib-behandling. Vurdering af ALK-positiv NSCLC bør udføres af laboratorier med demonstreret færdighed i den specifikke teknologi, der anvendes.

#### Dosering

Den anbefalede dosis af ceritinib er 450 mg oralt én gang daglig taget sammen med mad og på samme tid hver dag.

Den maksimale anbefalede daglige dosis sammen med mad er 450 mg oralt én gang daglig. Behandlingen bør fortsætte, så længe der observeres en gavnlig klinisk effekt.

Hvis en dosis glemmes, skal patienten tage den, med mindre den næste dosis skal tages inden for 12 timer.

Hvis der forekommer opkastning under behandlingen, skal patienten ikke tage en yderligere dosis, men bør fortsætte med den næste planlagte dosis.

Ceritinib skal seponeres hos patienter, der ikke tolererer en dosis på 150 mg daglig taget sammen med mad.

#### Dosisjustering som følge af bivirkninger

Det kan være nødvendigt med midlertidig dosisafbrydelse og/eller dosisreduktion af ceritinib på baggrund af individuel sikkerhed og tolerabilitet. Hvis dosisreduktion er nødvendig på grund af en bivirkning, som ikke er listet i tabel 1, skal dette gøres ved trinvis reduktion á 150 mg daglig. Tidlig identifikation og behandling af bivirkninger med understøttende standardplejeforanstaltninger bør overvejes.

Hos patienter behandlet med ceritinib 450 mg taget sammen med mad, oplevede 24,1 % af patienterne bivirkninger, som nødvendiggjorde mindst én dosisreduktion, og 55,6 % af patienterne oplevede bivirkninger, som nødvendiggjorde mindst én afbrydelse af behandlingen. Median tid til første dosisreduktion var ca. 9,7 uger.

Tabel 1 opsummerer anbefalinger for dosisafbrydelse, -reduktion eller seponering af ceritinib ved behandling af udvalgte bivirkninger.

**Tabel 2    Anbefalinger vedrørende dosisjustering af ceritinib og behandling af bivirkninger**

<b>Kriterier</b>	<b>Ceritinib-dosering</b>
Svær eller uudholdelig kvalme, opkastning eller diarré på trods af optimal behandling mod kvalme og diarré.	Pausér ceritinib indtil bedring. Genoptag derefter ceritinib med en dosis, der er reduceret med 150 mg.
Alaninaminotransferase (ALAT)- eller aspartataminotransferase (ASAT)-stigning >5 gange den øvre normalgrænse (ULN) med samtidig totalbilirubin ≤2 gange ULN	Pausér ceritinib indtil bedring til <i>baseline</i> ALT/AST niveau eller til ≤3 gange ULN. Genoptag derefter med en dosis, der er reduceret med 150 mg.
ALAT eller ASAT forhøjet >3 gange ULN med samtidigt forhøjet totalbilirubin >2 gange ULN (i fravær af kolestase eller hæmolyse)	Seponér ceritinib permanent.
Alle grader af behandlingsrelateret interstitiel lungesygdom (ILD)/pneumonitis	Seponér ceritinib permanent.
QT korrigeret for hjertefrekvens (QTc) >500 msec. på mindst 2 separate elektrokardiogrammer (EKG'er)	Pausér ceritinib indtil bedring til <i>baseline</i> eller til QTc ≤480 msec. Kontrollér og korriger om nødvendigt elektrolytter. Genoptag derefter med en dosis, der er reduceret med 150 mg.
QTc >500 msec. eller >60 msec. ændring fra <i>baseline</i> og torsade de pointes eller polymorf ventrikulær takykardi eller tegn/symptomer på alvorlig arythmi	Seponér ceritinib permanent.

Bradykardi <sup>a</sup> (symptomatisk, kan være alvorlig og klinisk signifikant, medicinsk intervention indiceret)	Pausér ceritinib indtil bedring til asymptomatisk (grad $\leq 1$ ) bradykardi eller til en hjerterefrekvens på 60 slag pr. minut (bpm) eller derover. Samtidig brug af lægemidler, som vides at forårsage bradykardi, samt antihypertensiva bør evalueres. Hvis et medvirkende lægemiddel, der tages samtidig, identificeres og seponeres, eller dets dosis justeres, skal ceritinib genoptages med den tidligere dosis efter bedring til asymptomatisk bradykardi eller til en hjerterefrekvens på 60 bpm eller derover. Hvis der ikke identificeres noget medvirkende lægemiddel, der tages samtidig, eller hvis medvirkende lægemidler, der tages samtidig, ikke seponeres eller dosisreduceres, skal ceritinib genoptages med en dosisreduktion på 150 mg efter bedring til asymptomatisk bradykardi eller til en hjerterefrekvens på 60 bpm eller derover.
Bradykardi <sup>a</sup> (livstruende konsekvenser, akut intervention indiceret)	Seponér ceritinib permanent, hvis der ikke identificeres noget medvirkende lægemiddel, der tages samtidig. Hvis et medvirkende lægemiddel, der tages samtidig, identificeres og seponeres, eller dets dosis justeres, skal ceritinib genoptages med en dosisreduktion på 150 mg efter bedring til asymptomatisk bradykardi eller til en hjerterefrekvens på 60 bpm eller derover og med hyppig monitorering <sup>b</sup> .
Vedvarende hyperglykæmi på mere end 250 mg/dl på trods af optimal antihyperglykæmisk behandling	Pausér ceritinib, indtil hyperglykæmien er under tilstrækkelig kontrol. Genoptag derefter ceritinib med dosisreduktion på 150 mg. Hvis tilstrækkelig glucosekontrol ikke kan opnås med optimal medicinsk behandling, skal ceritinib seponeres permanent.
Forhøjet lipase eller amylase $\geq$ grad 3	Pausér ceritinib, indtil lipase eller amylase vender tilbage til grad $\leq 1$ . Genoptag derefter med dosisreduktion på 150 mg.
<sup>a</sup> Hjerterefrekvens under 60 slag pr. minut (bpm)	
<sup>b</sup> Seponér permanent i tilfælde af recidiv.	

#### *Potente CYP3A-hæmmere*

Samtidig behandling med potente CYP3A-hæmmere bør undgås (se pkt. 4.5). Hvis samtidig behandling med en potent CYP3A-hæmmer ikke kan undgås, bør dosis af ceritinib reduceres med ca. en tredjedel (dosis ikke klinisk verificeret), afrundet til den nærmeste dosis, som 150 mg-styrken går op i. Patienter skal monitoreres for bivirkninger.

Hvis langvarig samtidig behandling med en potent CYP3A-hæmmer er nødvendig og patienten tolererer den reducerede dosis, kan dosis muligvis øges igen med nøje monitorering for bivirkninger for at undgå potentiel underbehandling.

Efter ophør af behandling med en potent CYP3A-hæmmer, fortsættes med den dosis, der blev taget før behandling med den potente CYP3A-hæmmer startede.



### *CYP3A-substrater*

Når ceritinib administreres samtidig med andre lægemidler, bør Produktresuméet for det andet lægemiddel konsulteres angående rekommendationer vedrørende samtidig behandling med CYP3A4-hæmmere.

Samtidig administration af ceritinib med substrater, som primært metaboliseres via CYP3A eller CYP3A-substrater, der vides at have et snævert terapeutisk indeks (fx alfuzosin, amiodaron, cisaprid, ciclosporin, dihydroergotamin, ergotamin, fentanyl, pimoqid, quetiapin, quinidin, lovastatin, simvastatin, sildenafil, midazolam, triazolam, tacrolimus, alfentanil og sirolimus), bør undgås. Hvis muligt, bør der anvendes alternative lægemidler, der er mindre følsomme overfor CYP3A4-hæmmere. Hvis samtidig administration af lægemidler, der er CYP3A-substrater med et snævert terapeutisk indeks, ikke kan undgås, bør der overvejes dosisreduktion af disse.

### *Særlige populationer*

#### *Nedsat nyrefunktion*

Der er ikke udført et specifikt farmakokinetisk studie hos patienter med nedsat nyrefunktion. Ifølge de tilgængelige data er elimination af ceritinib via nyrerne dog ubetydelig. Dosisjustering er derfor ikke nødvendig hos patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion. Der skal udvises forsigtighed hos patienter med svært nedsat nyrefunktion, da der ikke er erfaring med ceritinib hos denne population (se pkt. 5.2).

#### *Nedsat leverfunktion*

Ifølge de tilgængelige data elimineres ceritinib primært via leveren. Der skal udvises særlig forsigtighed, når patienter med svært nedsat leverfunktion behandles. Dosis skal reduceres med ca. en tredjedel, afrundet til den nærmeste dosis, som 150 mg-styrken går op i (se pkt. 4.4 og 5.2). Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med let til moderat nedsat leverfunktion.

#### *Ældre (≥65 år)*

De begrænsede data om ceritinibs sikkerhed og virkning hos patienter i alderen 65 år og derover tyder ikke på, at dosisjustering er nødvendig hos ældre patienter (se pkt. 5.2). Der findes ingen tilgængelige data for patienter over 85 år.

#### *Pædiatrisk population*

Ceritinibs sikkerhed og virkning hos børn og unge i alderen op til 18 år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

### Administration

Ceritinib er til oral anvendelse. Tabletterne skal administreres oralt én gang daglig sammen med mad på samme tidspunkt hver dag. Det er vigtigt, at ceritinib tages sammen med mad for at opnå en passende optagelse. Mad kan variere fra et let til et fuldt måltid (se pkt. 5.2). Tabletterne skal synkes hele med vand og må ikke tygges eller knuses.

Se pkt. 4.5 vedrørende patienter, der udvikler en samtidig sygdomstilstand og ikke kan tage ceritinib sammen med mad.

### **4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

## 4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

### Levertoksicitet

Tilfælde af levertoksicitet forekom hos 1,1 % af de patienter, der fik ceritinib i kliniske studier. ALAT-stigninger til grad 3 eller 4 blev observeret hos 25 % af patienterne. Størstedelen af tilfældene kunne håndteres med dosisafbrydelse og/eller dosisreduktion. Få af hændelserne krævede seponering af behandlingen.

Patienter skal monitoreres med laboratorietests af leverfunktionen (inklusive ALAT, ASAT og totalbilirubin) før behandlingen påbegyndes, hver anden uge i de første tre måneder af behandlingen og månedligt derefter. Hos patienter, der udvikler transaminasestigninger, skal der udføres hyppigere monitorering af levertransaminaser og totalbilirubin som klinisk indiceret (se pkt. 4.2 og 4.8). Særlig forsigtighed skal udvises, når patienter med svært nedsat leverfunktion behandles, og dosis skal justeres (se pkt. 4.2). Begrænset erfaring i denne patientgruppe viste en forværring af den underliggende tilstand (hepatisk encefalopati) i 2 ud af 10 fastende patienter eksponeret for 750 mg enkeltdosis af ceritinib (se pkt. 4.2, 4.8 og 5.2). Andre forhold ud over studiebehandlingen kan have påvirket de observerede hændelser med hepatisk encefalopati, men en sammenhæng mellem studiebehandlingen og de observerede hændelser kan ikke fuldstændig udelukkes. Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med let til moderat nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2).

### Interstitiel lungesygdom/pneumonitis

Svær, livstruende eller fatal ILD/pneumonitis blev observeret hos patienter, der blev behandlet med ceritinib i kliniske studier. I de fleste af disse alvorlige/livstruende tilfælde bedredes eller forsvandt symptomerne ved afbrydelse af behandlingen.

Patienter skal monitoreres for lungesymptommer, der tyder på ILD/pneumonitis. Andre potentielle årsager til ILD/pneumonitis skal udelukkes, og ceritinib bør seponeres permanent hos patienter, der får konstateret enhver grad af behandlingsrelateret ILD/pneumonitis (se pkt. 4.2 og 4.8).

### Forlængelse af QT-interval

QTc-forlængelse er observeret i kliniske studier hos patienter, der blev behandlet med ceritinib (se pkt. 4.8 og 5.2), hvilket kan medføre øget risiko for ventrikulære takyarytmier (fx torsade de pointes) eller pludselig død.

Brug af ceritinib hos patienter med medfødt lang QT-syndrom skal undgås. Fordele og potentielle risici bør overvejes før behandling initieres hos patienter med eksisterende bradykardi (hjerterefrekvens under 60 slag pr. minut [bpm]), patienter med anamnese eller prædisposition for QT-forlængelse, patienter, der tager antiarytmika eller andre lægemidler, som vides at forlænge QT-intervallet samt patienter med relevant eksisterende hjertesygdom og/eller elektrolytforstyrrelser. Periodisk monitorering med EKG'er og periodisk monitorering af elektrolytter (fx kalium) anbefales hos disse patienter. I tilfælde af opkastning, diarré, dehydrering eller nedsat nyrefunktion skal elektrolytter korrigeres som klinisk indiceret. Ceritinib skal seponeres permanent hos patienter, der udvikler ændringer af QTc >500 msek. eller >60 msek. fra *baseline* og torsade de pointes eller polymorf ventrikulær takykardi eller tegn/symptomer på alvorlig arythmi. Ceritinib skal seponeres hos patienter, der udvikler QTc >500 msek. i mindst to separate EKG'er indtil bedring til *baseline* eller QTc ≤480 msek. Derefter genoptages behandlingen med en dosisreduktion på 150 mg (se pkt. 4.2, 4.8 og 5.2).

### Bradykardi

Asymptomatiske tilfælde af bradykardi (hjerterefrekvens under 60 bpm) er observeret hos 21 ud af 925 (2,3 %) patienter, der blev behandlet med ceritinib i kliniske studier.

Brug af ceritinib i kombination med andre lægemidler, der vides at forårsage bradykardi (fx betablokkere, non-dihydropyridin-calciumkanalblokkere, klonidin og digoxin), skal så vidt muligt undgås. Hjerterefrekvens og blodtryk skal monitoreres regelmæssigt. I tilfælde af symptomatisk bradykardi, som ikke er livstruende, skal ceritinib pauseres indtil bedring til asymptomatisk bradykardi eller til en hjerterefrekvens på 60 bpm eller derover, brug af samtidige lægemidler skal evalueres og ceritinib-dosen justeres om nødvendigt. I tilfælde af livstruende bradykardi skal ceritinib seponeres permanent, hvis der ikke identificeres medvirkende lægemidler, der tages samtidig. Hvis bradykardien er forbundet med et lægemiddel, der tages samtidig og som vides at forårsage bradykardi eller hypotension, skal ceritinib pauseres indtil bedring til asymptomatisk bradykardi eller til en hjerterefrekvens på 60 bpm eller derover. Hvis det lægemiddel, der tages samtidig, kan justeres eller seponeres, skal behandling med ceritinib genoptages med en dosisreduktion på 150 mg efter bedring til asymptomatisk bradykardi eller til en hjerterefrekvens på 60 bpm eller derover og med hyppig monitorering (se pkt. 4.2 og 4.8).

### Gastrointestinale bivirkninger

Diarré, kvalme eller opkastning forekom hos 76,9 % af 108 patienter behandlet med ceritinib ved den anbefalede dosis på 450 mg taget sammen med mad i et dosis-optimeringsforsøg og var hovedsageligt grad 1 bivirkninger (52,8 %) og grad 2 bivirkninger (22,2 %). To patienter (1,9 %) oplevede hver en grad 3 bivirkning (henholdsvis diarré og opkastning). Ni patienter (8,3 %) havde behov for midlertidig afbrydelse af studiemedicinen på grund af diarré, kvalme eller opkast. En patient (0,9 %) havde behov for dosisjustering grundet opkast. I samme studie var forekomsten og alvorligheden af gastrointestinale bivirkninger højere hos patienter, der fik behandling med 750 mg ceritinib, fastende (diarré 80,0 %, kvalme 60,0 %, opkastning 65,5 %; 17,3 % rapporterede bivirkninger af grad 3) sammenlignet med 450 mg sammen med mad (diarré 59,3 %, kvalme 42,6 %, opkastning 38,0 %; 1,9 % rapporterede bivirkninger af grad 3).

I dette dosis-optimeringsstudie havde gruppen, der fik en dosis på 450 mg taget sammen med mad, og gruppen, der fastende fik en dosis på 750 mg, ikke noget behov for behandlingsstop af ceritinib på grund af diarré, kvalme eller opkastning (se pkt. 4.8).

Patienter skal monitoreres og behandles med standardpleje, herunder midler mod diarré og kvalme eller væskeerstatning, som klinisk indiceret. Dosisafbrydelse og dosisreduktion iværksættes efter behov (se pkt. 4.2 og 4.8). Hvis opkastning forekommer i løbet af behandlingen, skal patienten ikke tage en ekstra dosis, men skal fortsætte behandlingen ved næste planlagte dosis.

### Hyperglykæmi

Tilfælde af hyperglykæmi (alle grader) er blevet indberettet hos færre end 10 % af de patienter, der blev behandlet med ceritinib i kliniske studier. Hyperglykæmi af grad 3-4 blev indberettet hos 5,4 % af patienterne. Risikoen for hyperglykæmi var højere hos patienter med diabetes mellitus og/eller ved samtidig brug af steroider.

Patienter skal monitoreres for fasteplasmagluucose før behandling med ceritinib påbegyndes og periodisk derefter som klinisk indiceret. Anti-hyperglykæmiske lægemidler skal initieres eller optimeres som indiceret (se pkt. 4.2 og 4.8).

### Forhøjet lipase og/eller amylase

I kliniske studier er der set forhøjet lipase og/eller amylase hos patienter, der blev behandlet med ceritinib. Patienter skal monitoreres for forhøjet lipase og amylase, før behandling med ceritinib påbegyndes og periodisk derefter som klinisk indiceret (se pkt. 4.2 og 4.8). Der er rapporteret tilfælde af pankreatitis hos patienter, som blev behandlet med ceritinib (se pkt. 4.8).

## Natriumindhold

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. filmovertrukket tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

## **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

### Lægemidler, der kan øge plasmakoncentrationen af ceritinib

#### Potente CYP3A-hæmmere

Hos raske forsøgspersoner medførte samtidig administration af en enkelt dosis ceritinib på 450 mg fastende og den potente CYP3A/P-gp-hæmmer ketoconazol (200 mg to gange dagligt i 14 dage), at ceritinibs  $AUC_{inf}$  og  $C_{max}$  steg henholdsvis 2,9 og 1,2 gange sammenlignet med administration af ceritinib alene. *Steady state* AUC for ceritinib ved reducerede doser efter samtidig behandling med ketoconazol 200 mg 2 gange dagligt i 14 dage blev ved simuleringer bestemt til at være svarende til *steady state* AUC for ceritinib alene. Samtidig brug af potente CYP3A-hæmmere bør undgås under behandling med ceritinib. Hvis samtidig brug af potente CYP3A-hæmmere ikke kan undgås (herunder, men ikke begrænset til, ritonavir, saquinavir, telithromycin, ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol og nefazodon), bør dosis af ceritinib reduceres med ca. en tredjedel, afrundet til den nærmeste dosis 150 mg-styrken går op i. Efter ophør af behandling med en potent CYP3A-hæmmer bør ceritinib fortsættes i den dosis, der blev taget før behandling med den potente CYP3A-hæmmer startede.

#### P-gb-hæmmere

Baseret på *in vitro*-data er ceritinib substrat for effluxtransporteren P-glycoprotein (P-gp). Hvis ceritinib administreres sammen med lægemidler, der hæmmer P-gp, vil ceritinib-koncentrationen sandsynligvis stige. Der skal udvises forsigtighed ved samtidig brug af P-gp-hæmmere, og bivirkninger skal monitoreres omhyggeligt.

### Lægemidler, der kan nedsætte plasmakoncentrationen af ceritinib

#### Potente CYP3A og P-gb induktorer

Hos raske forsøgspersoner medførte samtidig administration af en enkelt dosis på 750 mg ceritinib fastende og den potente CYP3A/P-gp-induktor rifampicin (600 mg dagligt i 14 dage) at ceritinibs  $AUC_{inf}$  og  $C_{max}$  faldt henholdsvis 70 % og 44 % sammenlignet med administration af ceritinib alene. Samtidig administration af ceritinib og potente CYP3A/P-gp-induktorer nedsætter plasmakoncentrationen af ceritinib. Samtidig brug af potente CYP3A-induktorer bør undgås, herunder, men ikke begrænset til, carbamazepin, phenobarbital, phenytoin, rifabutin, rifampicin og perikum (*Hypericum perforatum*).

#### Lægemidler, der påvirker pH-værdien i mavesækken

Ceritinib udviser pH-afhængig opløselighed og bliver svært opløseligt ved stigning i pH *in vitro*. Syrereducerende lægemidler (fx protonpumpehæmmere,  $H_2$ -receptorantagonister, antacida) kan ændre opløseligheden af ceritinib og reducere dets biotilgængelighed. Samtidig administration af en enkelt dosis på 750 mg ceritinib fastende og en protonpumpehæmmer (esomeprazol) 40 mg dagligt i 6 dage hos raske, fastende forsøgspersoner nedsatte AUC og  $C_{max}$  for ceritinib med henholdsvis 76 % og 79 %. Lægemiddelinteraktionsstudiet blev designet til at undersøge indflydelsen af en protonpumpehæmmer i værste tilfælde, men i klinisk praksis viser det sig, at protonpumpehæmmeren påvirker ceritinib-eksponering i mindre grad. Der er ikke udført et specifikt studie, der evaluerer mavesyrereducerende lægemidlers effekt på biotilgængeligheden af ceritinib ved *steady state*. Det anbefales at udvise forsigtighed ved samtidig behandling med protonpumpehæmmere, da eksponeringen af ceritinib kan blive reduceret. Der findes ingen data for samtidig behandling med  $H_2$ -blokkere eller antacida. Dog er risikoen for klinisk relevant nedsat biotilgængelighed af ceritinib muligvis mindre ved samtidig behandling med  $H_2$ -blokkere, hvis de administreres 10 timer før eller 2 timer efter ceritinib, og med antacida, hvis de administreres 2 timer før eller 2 timer efter ceritinib.

## Lægemidler, hvis plasmakoncentration kan ændres af ceritinib

### CYP3A- og CYP2C9-substrater

Baseret på *in vitro*-data er ceritinib kompetitiv hæmmer af metabolismen af CYP3A-substratet midazolam og CYP2C9-substratet diclofenac. Tidsafhængig hæmning af CYP3A blev også observeret.

Ceritinib er blevet klassificeret som en potent CYP3A4-hæmmer *in vivo* og kan potentielt interagere med lægemidler, som metaboliseres via CYP3A, hvilket kan føre til øgede serum koncentrationer af det andet lægemiddel. Samtidig administration af en enkelt dosis midazolam (et sensitivt CYP3A-substrat) efter 3 ugers behandling af patienter med ceritinib (750 mg daglig, fastende) øgede AUC<sub>inf</sub> (90% CI) for midazolam med 5,4 gange (4,6; 6,3) sammenlignet med midazolam alene. Samtidig administration af ceritinib og substrater, der hovedsageligt metaboliseres via CYP3A eller CYP3A-substrater, der vides at have et snævert terapeutisk indeks (fx alfuzosin, amiodaron, cisaprid, ciclosporin, dihydroergotamin, ergotamin, fentanyl, pimozid, quetiapin, quinidin, lovastatin, simvastatin, sildenafil, midazolam, triazolam, tacrolimus, alfentanil og sirolimus), bør undgås. Hvis muligt, bør der anvendes alternative lægemidler, der er mindre følsomme overfor CYP3A4-hæmmere. Hvis samtidig administration af lægemidler, der er CYP3A-substrater med et snævert terapeutisk indeks, ikke kan undgås, bør der overvejes dosisreduktion af disse.

Ceritinib er blevet klassificeret som en svag CYP2C9-hæmmer *in vivo*. Samtidig administration af en enkelt dosis warfarin (et CYP2C9-substrat) efter 3 ugers behandling af patienter med ceritinib (750 mg dagligt, fastende) øgede AUC<sub>inf</sub> for S-warfarin (90% CI) med 54% (36%, 75%) sammenlignet med warfarin alene. Samtidig administration af ceritinib med substrater, der hovedsageligt metaboliseres af CYP2C9 eller CYP2C9-substrater, der vides at have et snævert terapeutisk indeks (fx phenytoin og warfarin) bør undgås. Hvis dette ikke kan undgås, bør der overvejes dosisreduktion af samtidigt administrerede lægemidler, som er CYP2C9-substrater med et snævert terapeutisk indeks. En øget monitoreringsfrekvens for international normaliseret ratio (INR) bør overvejes, såfremt samtidig behandling med warfarin ikke kan undgås.

### CYP2A6- og CYP2E1-substrater

Baseret på *in vitro*-data hæmmer ceritinib også CYP2A6 og CYP2E1 i klinisk relevante koncentrationer. Ceritinib kan derfor potentielt øge plasmakoncentrationerne af samtidigt administrerede lægemidler, der hovedsageligt metaboliseres af disse enzymer. Der skal udvises forsigtighed ved samtidig brug af CYP2A6- og CYP2E1-substrater, og bivirkninger skal monitoreres omhyggeligt.

Risiko for induktion af andre PXR-regulerede enzymer ud over CYP3A4 kan ikke helt udelukkes. Virkningen af samtidig administration af orale kontraktiva kan være nedsat.

## Lægemidler, der er substrater for transportproteiner

Baseret på *in vitro*-data hæmmer ceritinib ikke den apikale effluxtransporter MRP2, hepatiske optagstransportere OATP1B1 eller OATP1B3, renale, organisk anion-optagstransportere OAT1 og OAT3 eller organiske kation-optagstransportere OCT1 eller OCT2 i klinisk relevante koncentrationer. Forekomst af kliniske lægemiddelinteraktioner som følge af ceritinib-medieret hæmning af substrater for disse transportere er derfor ikke sandsynlig. Baseret på *in vitro*-data forventes ceritinib at hæmme intestinal P-gp og BCRP i klinisk relevante koncentrationer. Ceritinib kan derfor potentielt øge plasmakoncentrationen af samtidigt administrerede lægemidler, der transporteres af disse proteiner. Der bør udvises forsigtighed ved samtidig brug af BCRP-substrater (fx rosuvastatin, topotecan, sulfasalazin) og P-gp-substrater (digoxin, dabigatran, colchicin, pravastatin) og der skal monitoreres for bivirkninger.

## Farmakodynamiske interaktioner

I kliniske studier blev der observeret QT-forlængelse med ceritinib. Ceritinib bør derfor anvendes med forsigtighed hos patienter, der har eller kan udvikle forlængelse af QT-intervallet, herunder patienter, der tager antiarytmiske lægemidler, såsom klasse I (fx quinidin, procainamid, disopyramid) eller klasse III (fx amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid) antiarytmika eller andre lægemidler, der kan forårsage QT-forlængelse, såsom domperidon, droperidol, chloroquin, halofantrin, clarithromycin, haloperidol, methadon, cisaprid og moxifloxacin. Monitorering af QT-intervallet er indiceret ved kombinationsbehandling med denne type lægemidler (se pkt. 4.2 og 4.4).

## Interaktion med mad og drikkevarer

Ceritinib skal indtages i forbindelse med mad. Ceritinibs biotilgængelighed stiger i tilstedeværelse af mad.

Hos patienter, der udvikler en samtidig medicinsk tilstand og ikke kan tage ceritinib sammen med mad, kan ceritinib tages på tom mave som alternativt kontinuerende behandlingsregime, hvor mad ikke må indtages i mindst to timer før og en time efter dosis. Patienter bør ikke veksle mellem fastende dosering og dosering sammen med mad. Dosis skal justeres korrekt, dvs. hos patienter, der behandles med 450 mg eller 300 mg sammen med mad, skal dosis øges til henholdsvis 750 mg eller 450 mg, taget på tom mave (se pkt. 5.2) og hos patienter, der behandles med 150 mg sammen med mad, skal behandlingen seponeres. Følg tabel 1 (se pkt. 4.2) vedrørende efterfølgende dosisjustering og håndtering som følge af bivirkninger. Den maksimale tilladte dosis i faste er 750 mg (se pkt. 5.2).

Patienterne skal instrueres i at undgå grapefrugt og grapefrugtjuice, da det kan hæmme CYP3A i tarmvæggen og dermed øge ceritinibs biotilgængelighed.

## **4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

### Kvinder i den fertile alder/Kontraktion

Kvinder i den fertile alder bør rådes til at anvende yderst effektiv kontraktion mens de tager ceritinib og i op til 3 måneder efter behandlingens ophør (se pkt. 4.5).

### Graviditet

Der er ingen eller utilstrækkelige data fra anvendelse af ceritinib til gravide kvinder.

Data fra dyreforsøg er utilstrækkelige hvad angår reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

Ceritinib bør ikke anvendes under graviditeten, medmindre kvindens kliniske tilstand kræver behandling med ceritinib.

### Amning

Det er ukendt, om ceritinib/metabolitter udskilles i human modermælk. En risiko for nyfødte/spædbørn kan ikke udelukkes.

Det skal besluttes, om amning eller behandling med ceritinib skal ophøre, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for moderen (se pkt. 5.3).

### Fertilitet

Ceritinibs potentiale for at forårsage infertilitet hos mandlige og kvindelige patienter er ukendt (se pkt. 5.3).

#### 4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Zykadia påvirker i mindre grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Patienter skal udvise forsigtighed, når de fører motorkøretøj eller betjener maskiner, da de kan opleve træthed eller synsforstyrrelser.

#### 4.8 Bivirkninger

##### Resumé af sikkerhedsprofilen

Nedenstående bivirkninger afspejler eksponering af ceritinib 750 mg dagligt fastende hos 925 patienter med ALK-positiv fremskreden NSCLC i syv kliniske studier inklusive to randomiserede, kontrollerede fase 3-studier (studierne A2301 og A2303).

Den mediane varighed af eksponeringen for ceritinib 750 mg fastende var 44,9 uger (interval: 0,1 til 200,1 uger).

Bivirkninger med en forekomst  $\geq 10$  % hos patienter behandlet med ceritinib 750 mg fastende var diarré, kvalme, opkastning, træthed, unormale leverfunktionstests, mavesmerter, nedsat appetit, vægttab, obstation, forhøjet blodkreatinin, udslæt, anæmi og øsofagussygdom.

Bivirkninger af grad 3-4 med en forekomst på  $\geq 5$  % hos patienter behandlet med ceritinib 750 mg fastende var unormale leverfunktionstests, træthed, opkastning, hyperglykæmi, kvalme og diarré.

I dosis-optimeringsstudiet A2112 (ASCEND-8), for både tidligere behandlede og ubehandlede patienter med ALK-positiv avanceret NSCLC, var den overordnede sikkerhedsprofil af ceritinib ved den anbefalede dosis på 450 mg med mad (N=108) sammenlignelig med ceritinib 750 mg fastende (N=110), bortset fra en reduktion af de gastrointestinale bivirkninger, mens der blev opnået sammenlignelig *steady-state* optagelse (se pkt. 5.1 og afsnittet "Gastrointestinale bivirkninger" nedenfor).

##### Skematisk liste over bivirkninger

Tabel 2 viser frekvenskategorier for bivirkninger indberettet for ceritinib hos patienter, der blev behandlet med en startdosis på 750 mg fastende (N=925) fra syv kliniske studier. Frekvensen af udvalgte gastrointestinale bivirkninger (diarré, kvalme og opkastning) er baseret på patienter, som er behandlet med en dosis på 450 mg en gang daglig sammen med mad (N=108).

Bivirkningerne er opstillet efter MedDRA-systemorganklasse. Inden for hver systemorganklasse er bivirkningerne opstillet efter hyppighed, med de hyppigste bivirkninger først. Derudover er der for hver bivirkning også angivet den tilsvarende frekvenskategori som følger konventionen (CIOMS III): meget almindelig ( $\geq 1/10$ ); almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ); ikke almindelig ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ); sjælden ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ); meget sjælden ( $< 1/10.000$ ); og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver frekvensgruppe er bivirkningernes rækkefølge angivet efter faldende sværhedsgrad.

**Tabel 2 Bivirkninger hos patienter i behandling med ceritinib**

Systemorganklasse	Ceritinib N=925 %	Hyppighed
<b>Blod og lymfesystem</b>		
Anæmi	15,2	Meget almindelig
<b>Metabolisme og ernæring</b>		
Nedsat appetit	39,5	Meget almindelig
Hyperglykæmi	9,4	Almindelig
Hypofosfatæmi	5,3	Almindelig

<b>Øjne</b>		
Synsforstyrrelser <sup>a</sup>	7,0	Almindelig
<b>Hjerte</b>		
Perikarditis <sup>b</sup>	5,8	Almindelig
Bradykardi <sup>c</sup>	2,3	Almindelig
<b>Luftveje, thorax og mediastinum</b>		
Pneumonitis <sup>d</sup>	2,1	Almindelig
<b>Mave-tarm-kanalen</b>		
Diarré <sup>e</sup>	59,3	Meget almindelig
Kvalme <sup>e</sup>	42,6	Meget almindelig
Opkastning <sup>e</sup>	38,0	Meget almindelig
Mavesmerter <sup>f</sup>	46,1	Meget almindelig
Obstipation	24,0	Meget almindelig
Øsofagussygdom <sup>g</sup>	14,1	Meget almindelig
Pankreatitis	0,5	Ikke almindelig
<b>Lever og galdeveje</b>		
Unormale resultater af leverfunktionstests <sup>h</sup>	2,2	Almindelig
Levertoksicitet <sup>i</sup>	1,1	Almindelig
<b>Hud og subkutane væv</b>		
Udslæt <sup>j</sup>	19,6	Meget almindelig
<b>Nyrer og urinveje</b>		
Nyresvigt <sup>k</sup>	1,8	Almindelig
Nedsat nyrefunktion <sup>l</sup>	1,0	Almindelig
<b>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet</b>		
Træthed <sup>m</sup>	48,4	Meget almindelig
<b>Undersøgelser</b>		
Unormale resultater af leverlaboratorietests <sup>n</sup>	60,5	Meget almindelig
Vægttab	27,6	Meget almindelig
Forhøjet blodkreatinin	22,1	Meget almindelig
QT-forlængelse i EKG	9,7	Almindelig
Forhøjet lipase	4,8	Almindelig
Forhøjet amylase	7,0	Almindelig
Inkluderer tilfælde indberettet inden for de samlede betegnelser:		
<sup>a</sup>	Synsforstyrrelser (nedsat syn, sløret syn, fotopsi, mouches volantes, nedsat synsskarphed, akkomodationslidelse, presbyopi)	
<sup>b</sup>	Perikarditis (perikardieeffusion, perikarditis)	
<sup>c</sup>	Bradykardi (bradykardi, sinusbradykardi)	
<sup>d</sup>	Pneumonitis (interstitiel lungesygdom, pneumonitis)	
<sup>e</sup>	Frekvensen af disse udvalgte bivirkninger (diarré, kvalme og opkastning) er baseret på patienter, som er behandlet med den anbefalede dosis ceritinib på 450 mg taget med mad (N=108) i studiet A2112 (ASCEND-8) (se afsnittet "Gastrointestinale bivirkninger" nedenfor)	
<sup>f</sup>	Mavesmerter (mavesmerter, øvre mavesmerter, maveubehag, epigastrisk ubehag)	
<sup>g</sup>	Øsofagussygdom (dyspepsi, gastroøsofageal refluksygdom, dysphagi)	
<sup>h</sup>	Unormale resultater af leverfunktionstests (unormal leverfunktion, hyperbilirubinæmi)	
<sup>i</sup>	Levertoksicitet (lægemiddelinduceret leverskade, kolestatisk hepatitis, hepatocellulær skade, levertoksicitet)	
<sup>j</sup>	Udslæt (udslæt, acneiform dermatitis, maculopapulært udslæt)	
<sup>k</sup>	Nyresvigt (akut nyreskade, nyresvigt)	
<sup>l</sup>	Nedsat nyrefunktion (azotæmi, nedsat nyrefunktion)	
<sup>m</sup>	Træthed (træthed, asteni)	
<sup>n</sup>	Unormale resultater af leverlaboratorietests (forhøjet alaninaminotransferase, forhøjet aspartataminotransferase, forhøjet gamma-glutamyltransferase, forhøjet blodbilirubin, forhøjede transaminaser, forhøjede leverenzymer, unormal leverfunktionstest, stigning i leverfunktionstest, forhøjet alkalisk fosfatase i blodet)	



### Ældre ( $\geq 65$ år)

På tværs af syv kliniske studier var 168 ud af 925 patienter (18,2 %), som blev behandlet med ceritinib, 65 år eller ældre. Sikkerhedsprofilen hos patienter i alderen 65 år eller derover lignede sikkerhedsprofilen hos patienter på under 65 år (se pkt. 4.2). Der findes ingen sikkerhedsdata for patienter over 85 år.

### Levertoksicitet

Samtidig forhøjet ALAT eller ASAT på mere end  $3 \times$  ULN og totalbilirubin på mere end  $2 \times$  ULN uden forhøjet alkalisk fosfatase blev observeret hos mindre end 1 % af patienterne i kliniske studier med ceritinib. ALAT-stigninger til grad 3 eller 4 blev observeret hos 25 % af patienterne, der fik ceritinib. Levertoksiske bivirkninger blev håndteret med dosisafbrydelse eller –reduktion hos 40,6 % af patienterne. 1 % af patienterne krævede permanent seponering af behandling i kliniske studier med ceritinib (se pkt. 4.2 og 4.4).

Der skal udføres leverlaboratorietests inkl. ALAT, ASAT og totalbilirubin før initiering af behandling med ceritinib, hver anden uge i de første tre måneders behandling samt månedligt derefter med mere hyppig kontrol ved grad 2, 3 og 4-stigninger. Patienter skal monitoreres for unormale resultater af leverlaboratorietests og behandles som anbefalet i pkt. 4.2 og 4.4.

### Gastrointestinale bivirkninger

Kvalme, diarré og opkastning var blandt de hyppigst rapporterede gastrointestinale bivirkninger. I dosis-optimeringsstudiet A2112 (ASCEND-8), for både tidligere behandlede og ubehandlede patienter med ALK-positiv avanceret NSCLC, ved den anbefalede dosis på 450 mg ceritinib taget med mad (N=108), var bivirkningerne diarré, kvalme og opkastning hovedsageligt af grad 1 (52,8 %) og grad 2 (22,2 %). Grad 3 bivirkninger med diarré og opkastning blev begge rapporteret for to forskellige patienter (1,9 %). Gastrointestinale bivirkninger blev håndteret primært med anden samtidig behandling, som fx antiemetiske lægemidler eller lægemidler mod diarré. Ni patienter (8,3 %) havde behov for midlertidig afbrydelse af studiemedicinen på grund af diarré, kvalme eller opkastning. En patient (0,9 %) havde behov for dosisjustering. I gruppen, der fik dosis på 450 mg taget sammen med mad og i gruppen, der fastende fik 750 mg, havde ingen patienter behov for behandlingsstop af studiemedicinen på grund af diarré, kvalme eller opkastning. I det samme studie var incidensen og sværheden af de gastrointestinale bivirkninger reduceret for patienter, der blev behandlet med ceritinib 450 mg med mad (diarré 59,3 %, kvalme 42,6 %, opkastning 38,0 %; 1,9 % rapporterede en grad 3 bivirkning) sammenlignet med 750 mg fastende (diarré 80,0 %, kvalme 60,0 %, opkastning 65,5 %; 17,3 % rapporterede en grad 3 bivirkning). Patienter skal behandles som anbefalet i pkt. 4.2 og 4.4.

### Forlængelse af QT-interval

QTc-forlængelse blev observeret hos patienter, der blev behandlet med ceritinib. På tværs af de syv kliniske studier havde 9,7 % af patienterne, der blev behandlet med ceritinib QT-forlængelse (alle grader), inkl. grad 3 eller 4 hos 2,1 % af patienterne. Disse bivirkninger krævede dosisreduktion eller –afbrydelse hos 2,1 % af patienterne og seponering hos 0,2 % af patienterne.

Behandling med ceritinib anbefales ikke til patienter med medfødt lang QT-syndrom eller patienter, der tager lægemidler, der vides at forlænge QT-intervallet (se pkt. 4.4 og 4.5). Der skal udvises særlig forsigtighed når ceritinib administreres til patienter med øget risiko for at opleve torsade de pointes i løbet af behandlingen med et QTc-forlængende lægemiddel.

Patienter skal monitoreres for QT-forlængelse og behandles som anbefalet i pkt. 4.2 og 4.4.

### Bradykardi

På tværs af de syv kliniske studier blev bradykardi og/eller sinus-bradykardi (hjerterefrekvens under 60 bpm, alle af grad 1) rapporteret hos 2,3 % af patienterne. Disse bivirkninger krævede afbrydelse eller reduktion af dosis hos 0,2 % af patienterne. Ingen af disse bivirkninger førte til seponering af behandling med ceritinib. Samtidig behandling med lægemidler der associeres med bradykardi skal evalueres nøje. Patienter, der udvikler symptomatisk bradykardi skal behandles som anbefalet i pkt. 4.2 og 4.4.

### Interstitiel lungesygdom/pneumonitis

Svær, livstruende eller dødelig interstitiel lungesygdom (ILD)/pneumonitis blev observeret hos patienter, der blev behandlet med ceritinib. På tværs af de syv kliniske studier er der rapporteret ILD/pneumonitis (alle grader) hos 2,1 % af patienterne, der blev behandlet med ceritinib og grad 3 og 4 hos 1,2 % af patienterne. Disse bivirkninger krævede dosisreduktion eller –afbrydelse hos 1,1 % af patienterne og seponering hos 0,9 % af patienterne. Patienter, der har symptomer med indikation på ILD/pneumonitis, skal monitoreres. Andre potentielle årsager til ILD/pneumonitis bør udelukkes (se pkt. 4.2. og 4.4).

### Hyperglykæmi

Hyperglykæmi (alle grader) blev rapporteret hos 9,4 % af patienterne, der blev behandlet med ceritinib på tværs af de syv kliniske studier; grad 3 eller 4 blev rapporteret hos 5,4 % af patienterne. Disse bivirkninger krævede dosisreduktion eller –afbrydelse hos 1,4 % af patienterne og seponering hos 0,1 % af patienterne. Risikoen for hyperglykæmi var højere hos patienter med diabetes mellitus og/eller ved samtidig brug af steroider. Fasteplasmagluucose skal monitoreres før initiering af behandling med ceritinib og periodisk derefter som klinisk indiceret. Behandling med anti-hyperglykæmiske lægemidler skal initieres eller optimeres som indiceret (se pkt. 4.2 og 4.4).

### Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem](#) anført i [Appendiks V](#).

## **4.9 Overdosering**

Der er ingen rapporteret erfaring med overdosering hos mennesker. Generel understøttende behandling skal iværksættes i alle tilfælde af overdosering.

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: antineoplastiske midler, anaplastiske lymfom kinase (ALK) hæmmere, ATC-kode: L01ED02.

#### Virkningsmekanisme

Ceritinib er en oral, stærkt selektiv og potent ALK-hæmmer. Ceritinib hæmmer autofosforylering af ALK, ALK-medieret fosforylering af *downstream*-signalproteiner og proliferation af ALK-afhængige cancerceller både *in vitro* og *in vivo*.

ALK-translokation bestemmer ekspressionen af det resulterende fusionsprotein og deraf følgende afvigende ALK-signalering ved NSCLC. I de fleste NSCLC-tilfælde er EML4 translokationspartner for ALK. Dette genererer et EML4-ALK-fusionsprotein, som indeholder ALK's proteinkinase-domæne fusioneret til den N-terminale del af EML4. Det blev påvist, at ceritinib var effektiv mod EML4-ALK-aktivitet i en NSCLC-cellelinje (H2228), hvilket medførte hæmning af celleproliferation *in vitro* og regression af tumorer i H2228-afledte xenografter hos mus og rotter.

#### Klinisk virkning og sikkerhed

##### Tidligere ubehandlet ALK-positiv fremskreden NSCLC – randomiseret fase 3-studie A2301 (ASCEND-4)

Virningen og sikkerheden af ceritinib til behandling af patienter med fremskreden ALK-positiv NSCLC, som ikke tidligere har fået systemisk anti-cancerbehandling (inklusive ALK-hæmmer) med undtagelse af neo-adjuverende eller adjuverende behandling, blev påvist i et globalt, multicenter-, randomiseret, *open-label* fase 3-studie; A2301.

I alt blev 376 patienter randomiseret i en 1:1-ratio (stratificeret for WHO *performance status*, tidligere adjuverende/neoadjuverende kemoterapi og tilstedeværelse/fravær af hjernemetastaser ved screening) til enten ceritinib (750 mg daglig, fastende) eller kemoterapi (baseret på investigators valg: pemetrexed [500 mg/m<sup>2</sup>] plus cisplatin [75 mg/m<sup>2</sup>] eller carboplatin [AUC 5-6], administreret hver 21. dag). Patienter, der færdiggjorde 4 serier med kemoterapi (induktion) uden progressiv sygdom, fik efterfølgende pemetrexed (500 mg/m<sup>2</sup>) som enkeltstof i vedligeholdelsesbehandling hver 21. dag. Ethundredeogfirs (189) patienter blev randomiseret til ceritinib og ethundredeogsyvogfirs (187) blev randomiseret til kemoterapi.

Median-alderen var 54 år (interval: 22 til 81 år). 78,5 % af patienterne var yngre end 65 år. I alt var 57,4 % af patienterne kvinder. 53,7 % af studiepopulationen var kaukasiske, 42,0 % asiatiske, 1,6 % sorte og 2,6 % andre racer. Størstedelen af patienterne havde adenocarcinom (96,5 %) og havde enten aldrig røget eller var tidligere rygere (92,0 %). *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) *performance status* var 0/1/2 hos 37,0 %/56,4 %/6,4 % af patienterne og 32,2 % havde hjernemetastaser ved *baseline*. 59,5 % af patienterne med hjernemetastaser ved *baseline* havde ikke tidligere fået strålebehandling i hjernen. Patienter med symptomatiske CNS (centralnervesystemet)-metastaser, som var neurologisk ustabile, eller havde behov for forhøjede doser af steroider inden for to uger før screening for at håndtere CNS-symptomer, blev ekskluderet fra studiet.

Patienter kunne fortsætte forsøgsbehandlingen efter initial progression, hvis der ifølge investigators vurdering fortsat var klinisk gavn af behandlingen. Patienter, der var randomiseret til kemoterapi-armen kunne krydse over til ceritinib ved RECIST-defineret sygdomsprogression, som var bekræftet af BIRC (blinded independent review committee). Ethundredeogfem (105) patienter ud af de 145 patienter (72,4 %), som afbrød behandling i kemoterapi-armen, fik efterfølgende ALK-hæmmer som første anti-neoplastiske behandling. 81 af disse patienter fik ceritinib.

Den mediane opfølgingsvarighed var 19,7 måneder (fra randomisering til skæringstidspunktet).

Studiet mødte sit primære formål og demonstrerede statistisk signifikant forbedring i progressionsfri overlevelse (PFS), vurderet af BIRC (se tabel 3 og figur 1). PFS-fordelen af ceritinib var konsistent for investigators vurdering og på tværs af de forskellige undergrupper inkl. alder, køn, race, rygerklasser, ECOG *performance status* og sygdomsbyrde.

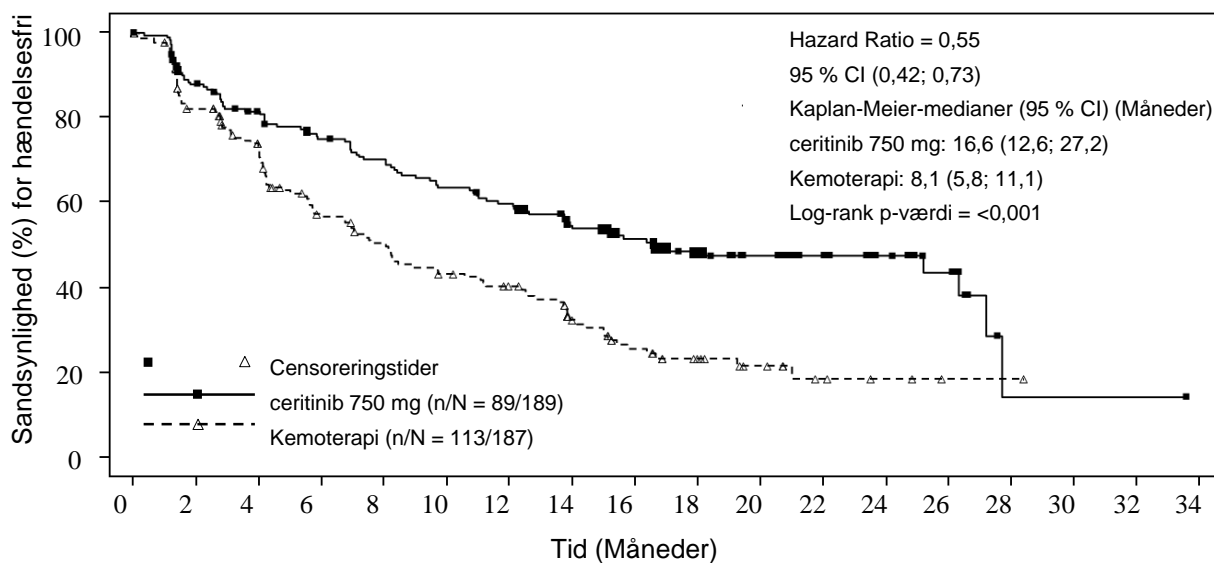
Data for samlet overlevelse (OS) var ikke moden med 107 dødsfald, som udgør ca. 42,3 % af de nødvendige hændelser for den endelige OS-analyse.

Effektdata fra studie A2301 er opsummeret i tabel 3 og Kaplan-Meier-kurver for PFS og OS er vist i henholdsvis figur 1 og figur 2.

**Tabel 3 ASCEND-4 (Studie A2301) – Effektræsultater hos patienter med tidligere ubehandlet ALK-positiv, fremskreden NSCLC**

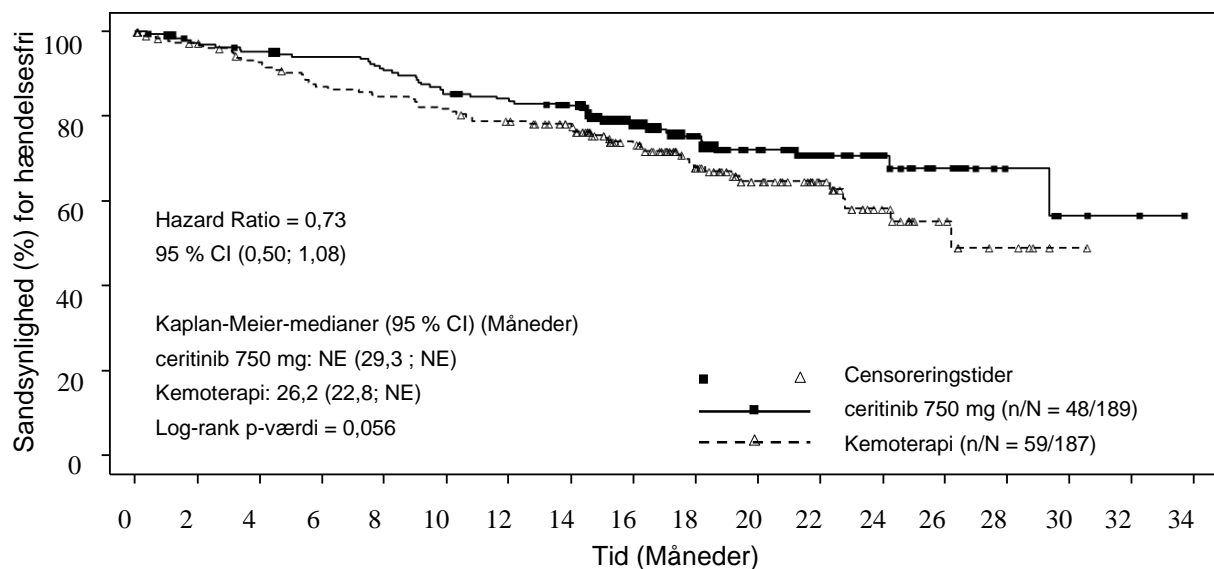
	Ceritinib (N=189)	Kemoterapi (N=187)
Progressionsfri overlevelse (baseret på BIRC)		
Antal hændelser, n (%)	89 (47,1)	113 (60,4)
Median, måneder <sup>d</sup> (95 % CI)	16,6 (12,6; 27,2)	8,1 (5,8; 11,1)
HR (95 % CI) <sup>a</sup>	0,55 (0,42; 0,73)	
p-værdi <sup>b</sup>	<0,001	
Samlet overlevelse <sup>c</sup>		
Antal hændelser, n (%)	48 (25,4)	59 (31,6)
Median, måneder <sup>d</sup> (95 % CI)	NE (29,3; NE)	26,2 (22,8; NE)
OS-rate ved 24 måneder <sup>d</sup> , % (95 % CI)	70,6 (62,2, 77,5)	58,2 (47,6; 67,5)
HR (95 % CI) <sup>a</sup>	0,73 (0,50; 1,08)	
p-værdi <sup>b</sup>	0,056	
Tumorrespons (baseret på BIRC)		
Samlet responsrate (95 % CI)	72,5 % (65,5; 78,7)	26,7 % (20,5; 33,7)
Responsvarighed (baseret på BIRC)		
Antal respondenter	137	50
Median, måneder <sup>d</sup> (95 % CI)	23,9 (16,6; NE)	11,1 (7,8; 16,4)
Hændelsesfri rate ved 18 måneder <sup>d</sup> , % (95 % CI)	59,0 (49,3, 67,4)	30,4 (14,1; 48,6)
HR=hazard ratio; CI=konfidensinterval; BIRC=Blinded Independent Review Committee; NE=ikke estimerbar		
<sup>a</sup> Baseret på Cox-proportional, hazard-stratificeret analyse.		
<sup>b</sup> Baseret på stratificeret log-rank test.		
<sup>c</sup> OS-analyse var ikke justeret for effekterne af overkrydsning.		
<sup>d</sup> Estimeret ved brug af Kaplan-Meier-metoden.		

**Figur 1 ASCEND-4 (Studie A2301) - Kaplan-Meier-kurver for progressionsfri overlevelse, vurderet af BIRC**



Tid (Måneder)	Antal patienter fortsat i risiko																	
	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
Kemoterapi	187	136	114	82	71	60	53	35	24	16	11	5	3	1	1	0	0	0

**Figur 2 ASCEND-4 (Studie A2301) - Kaplan-Meier plot af samlet overlevelse efter behandlingsarm**



Tid (Måneder)	Antal patienter fortsat i risiko																	
	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
Kemoterapi	187	172	161	150	146	141	134	124	97	69	49	35	19	10	5	1	0	0

Spørgeskemaer vedrørende patientrapporterede resultater (*Lung cancer symptom scale* [LCSS], EORTC-QLQ-C30 [C30], EORTC QLQ-LC13 [LC13] og EQ-5D-5L) blev færdiggjort af 80 % eller flere af patienterne i ceritinib- og kemoterapi-armene for alle spørgeskemaer på de fleste tidspunkter i løbet af studiet.

Ceritinib forlængede tid til forværring af de præspecificerede lungecancerspecifikke symptomer hoste, smerter og dyspnø signifikant (sammensat endepunkt LCSS: HR=0,61, 95 % CI: 0,41; 0,90, median tid til forværring [TTD] NE [95 % CI: 20,9; NE] i ceritinib-armen *versus* 18,4 måneder [13,9; NE] i kemoterapi-armen; LC13: HR=0,48, 95 % CI: 0,34; 0,69, median TTD 23,6 måneder [95 % CI: 20,7; NE] i ceritinib-armen *versus* 12,6 måneder [95 % CI: 8,9; 14,9] i kemoterapi-armen).

Patienter, der fik ceritinib, viste signifikante forbedringer over kemoterapi i målinger for generel livskvalitet og global sundhedsstatus (LCSS [ $p < 0,001$ ], QLQ-C30 [ $p < 0,001$ ] samt i EQ-5D-5L-indekset [ $p < 0,001$ ]).

I studie A2301 blev 44 patienter med målbare hjernemetastaser ved *baseline* og mindst en post-*baseline* radiologisk undersøgelse af hjernen (22 patienter i ceritinib-armen og 22 patienter i kemoterapi-armen) vurderet for intrakranielt respons af en BIRC neuroradiolog ifølge modificeret RECIST 1.1 (dvs. op til 5 læsioner i hjernen). Den samlede intrakranielle responsrate (OIRR) var højere med ceritinib (72,7 %, 95 % CI: 49,8; 89,3) sammenlignet med kemoterapi-armen (27,3 %, 95 % CI: 10,7; 50,2).

Den mediane PFS, vurderet af BIRC ved brug af RECIST 1.1, var længere i ceritinib-armen sammenlignet med kemoterapi-armen i begge undergrupper af patienter med hjernemetastaser og uden hjernemetastaser. Den mediane PFS hos patienter med hjernemetastaser var 10,7 måneder (95 % CI: 8,1; 16,4) *versus* 6,7 måneder (95 % CI: 4,1; 10,6) i henholdsvis ceritinib- og kemoterapi-armene med HR=0,70 (95 % CI: 0,44; 1,12). Den mediane PFS hos patienter uden hjernemetastaser var 26,3 måneder (95 % CI: 15,4; 27,7) *versus* 8,3 måneder (95 % CI: 6,0; 13,7) i henholdsvis ceritinib- og kemoterapi-armene med HR=0,48 (95 % CI: 0,33; 0,69).

#### Tidligere behandlet ALK-positiv, fremskreden NSCLC – randomiseret fase 3-studie A2303 (ASCEND-5)

Effekten og sikkerheden af ceritinib til behandling af ALK-positive, fremskredne NSCLC-patienter, som tidligere havde fået behandling med crizotinib, blev påvist i et globalt, multicenter-, randomiseret, *open-label* fase 3-studie; A2303.

I alt blev 231 patienter med fremskreden ALK-positiv NSCLC, som tidligere havde fået behandling med crizotinib og kemoterapi (et eller to regimer inkl. en platin-baseret dublet) inkluderet i analysen. Ethundredeogfemten (115) patienter blev randomiseret til ceritinib og ethundredeogseksten (116) blev randomiseret til kemoterapi (enten pemetrexed eller docetaxel). Treoghalvfjerds (73) patienter fik docetaxel og 40 fik pemetrexed. I ceritinib-armen fik 115 patienter behandling med 750 mg en gang daglig fastende. Median-alderen var 54,0 år (interval: 28 til 84 år). 77,1 % af patienterne var yngre end 65 år. I alt var 55,8 % af patienterne kvinder. 64,5 % af studiepopulationen var kaukasiske, 29,4 % asiatiske, 0,4 % sorte og 2,6 % andre racer. Størstedelen af patienterne havde adenocarcinom (97,0 %) og havde enten aldrig røget eller var tidligere rygere (96,1 %). ECOG *performance status* var 0/1/2 hos henholdsvis 46,3 %/47,6 %/6,1 % af patienterne og 58,0 % havde hjernemetastaser ved *baseline*. Alle patienter var tidligere behandlet med crizotinib. Alle, undtagen en patient, var tidligere behandlet med kemoterapi (inkl. en platin-dublet) for fremskreden sygdom. 11,3 % af patienterne i ceritinib-armen og 12,1 % af patienterne i kemoterapi-armen blev behandlet med to tidligere kemoterapi-regimer for fremskreden sygdom.

Patienter kunne fortsætte forsøgsbehandlingen efter initial progression, hvis der ifølge investigators vurdering fortsat var klinisk gavn af behandlingen. Patienter, der var randomiseret til kemoterapi-armen kunne krydse over til ceritinib ved RECIST-defineret sygdomsprogression, som var bekræftet af BIRC.

Den mediane opfølgingsvarighed var 16,5 måneder (fra randomisering til dataskæringsdatoen).

Studiet mødte sit primære formål og demonstrerede statistisk signifikant forbedring i PFS, vurderet af BIRC, med en estimeret risikoreduktion på 51 % i ceritinib-armen sammenlignet med kemoterapi-armen (se tabel 4 og figur 3). PFS-fordelen af certinib var konsistent på tværs af de forskellige undergrupper inkl. alder, køn, race, rygerklasse, ECOG *performance status* og tilstedeværelse af hjernemetastaser eller tidligere respons af crizotinib. PFS-fordelen blev yderligere understøttet af lokal investigatorvurdering samt samlet responsrate (ORR)- og sygdomskontrolrate (DCR)-analyse.

OS-data var ikke modne med 48 (41,7 %) hændelser i ceritinib-armen og 50 (43,1 %) hændelser i kemoterapiarmen, svarende til ca. 50 % af de nødvendige hændelser for den endelige OS-analyse. Desuden fik 81 patienter (69,8 %) i kemoterapi-armen efterfølgende certinib som første anti-neoplastiske behandling efter ophør med forsøgsbehandling.

Effektdata fra studie A2303 er opsummeret i tabel 4 og Kaplan-Meier-kurver for henholdsvis PFS og OS er vist i figur 3 og 4.

**Tabel 4 ASCEND-5 (Studie A2303) – Effekresultater hos patienter med tidligere behandlet ALK-positiv, metastatisk/fremskreden NSCLC**

	Ceritinib (N=115)	Kemoterapi (N=116)
Opfølgingsvarighed		16,5
Median (måneder) (min – max)		(2,8 – 30,9)
Progressionsfri overlevelse (baseret på BIRC)		
Antal hændelser, n (%)	83 (72,2 %)	89 (76,7 %)
Median, måneder (95 % CI)	5,4 (4,1; 6,9)	1,6 (1,4; 2,8)
HR (95 % CI) <sup>a</sup>	0,49 (0,36; 0,67)	
p-værdi <sup>b</sup>	<0,001	
Samlet overlevelse <sup>c</sup>		
Antal hændelser, n (%)	48 (41,7 %)	50 (43,1 %)
Median, måneder (95 % CI)	18,1 (13,4; 23,9)	20,1 (11,9; 25,1)
HR (95 % CI) <sup>a</sup>	1,00 (0,67; 1,49)	
p-værdi <sup>b</sup>	0,496	
Tumorrespons (baseret på BIRC)		
Objektiv responsrate (95 % CI)	39,1 % (30,2; 48,7)	6,9 % (3,0; 13,1)
Responsvarighed		
Antal respondenter	45	8
Median, måneder <sup>d</sup> (95 % CI)	6,9 (5,4; 8,9)	8,3 (3,5; NE)
Hændelsesfri sandsynlighed ved 9 måneder <sup>d</sup> (95 % CI)	31,5 % (16,7 %; 47,3 %)	45,7 % (6,9 %; 79,5 %)

HR=hazard ratio; CI=konfidensinterval; BIRC=*Blinded Independent Review Committee*; NE=ikke estimerbar

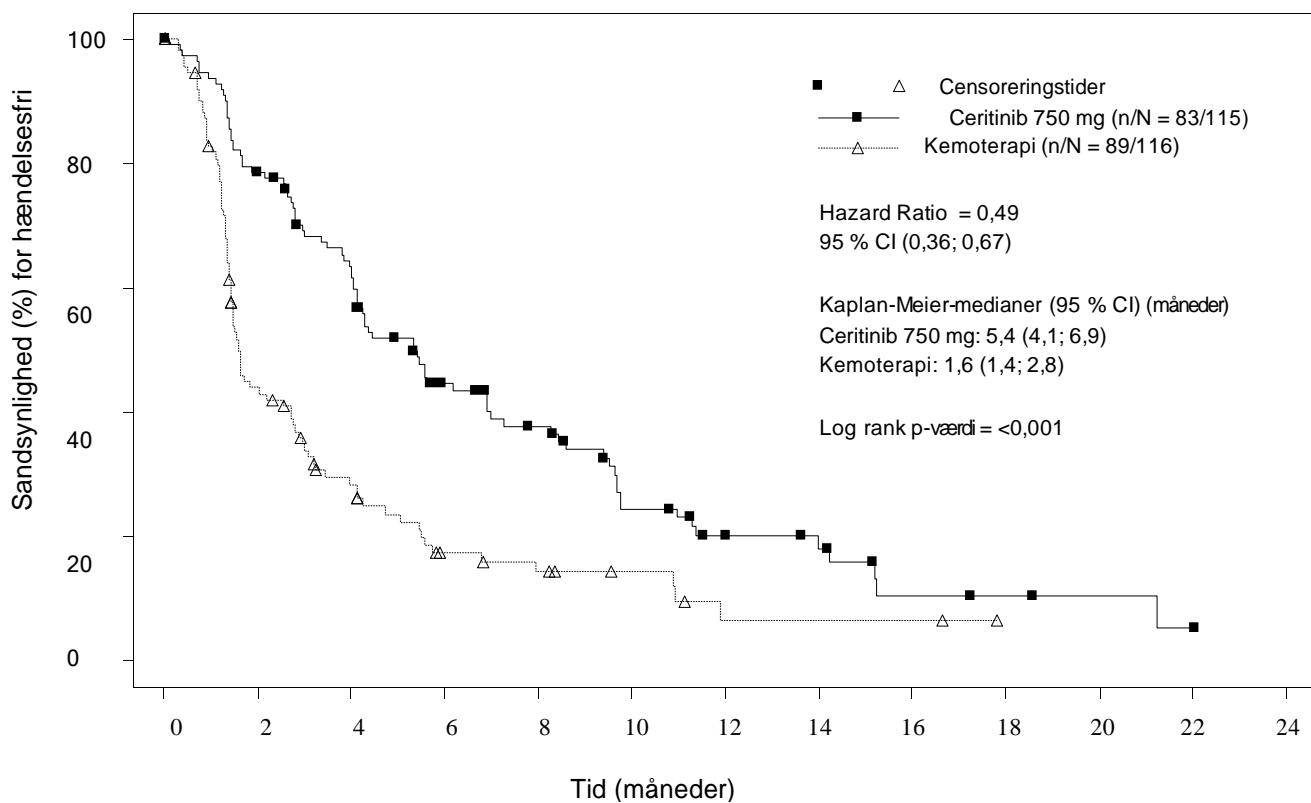
<sup>a</sup> Baseret på den stratificerede Cox-proportionale hazard-analyse.

<sup>b</sup> Baseret på den stratificerede log-rank test.

<sup>c</sup> OS-analyse var ikke justeret for potentielle konfunderende effekter af overkrydsning.

<sup>d</sup> Estimeret ved brug af Kaplan-Meier-metoden.

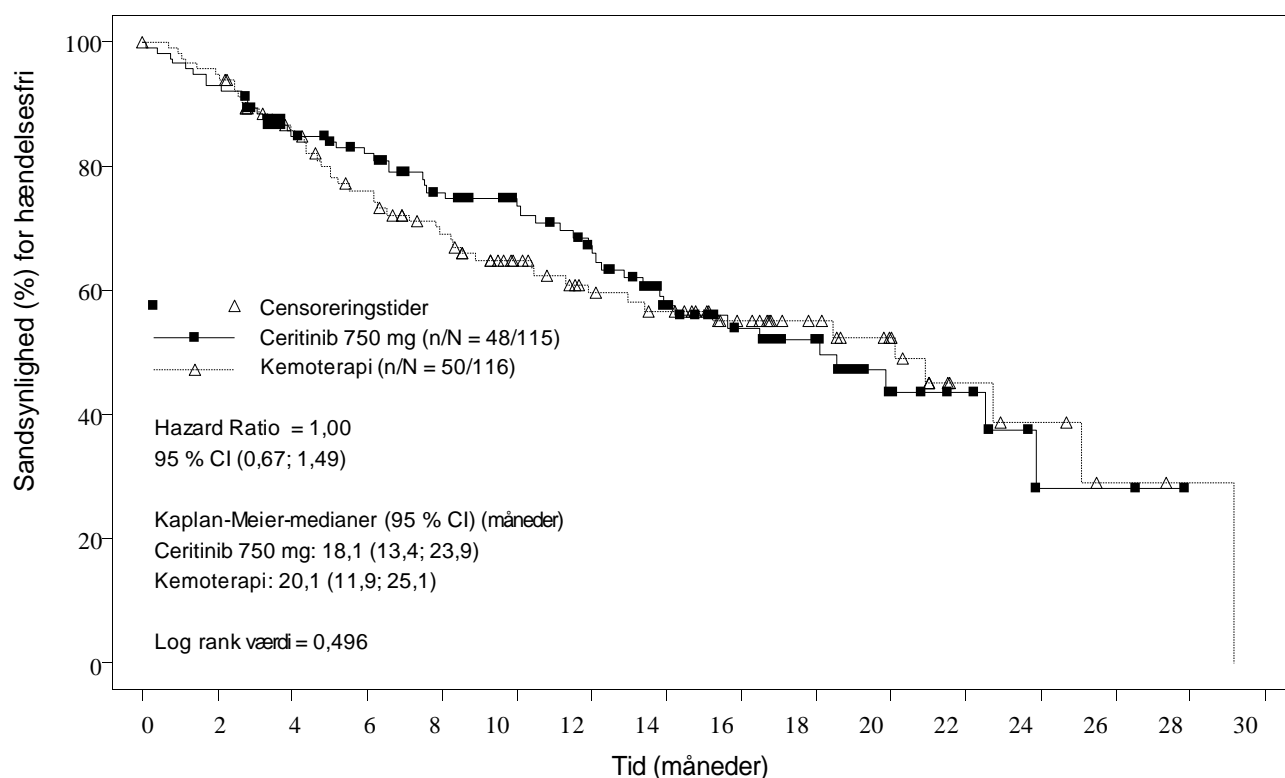
**Figure 3 ASCEND-5 (Studie A2303) – Kaplan-Meier plot af progressionsfri overlevelse, vurderet af BIRC**



Tid (måneder)	Antal patienter fortsat i risiko												
	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
Kemoterapi	116	45	26	12	9	6	2	2	2	0	0	0	0



**Figure 4 ASCEND-5 (Studie A2303) – Kaplan-Meier plot af samlet overlevelse efter behandlingsarm**



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

Spørgeskemaer vedrørende patientrapporterede resultater blev indsamlet ved brug af EORTC QLQ C30/LC13, LCSS og EQ-5D-5L. 75 % eller flere af patienterne i ceritinib- og kemoterapi-armene færdiggjorde LCSS-spørgeskemaerne på de fleste tidspunkter i løbet af studiet. Der blev rapporteret signifikante forbedringer af størstedelen af lungecancerspecifikke symptomer for ceritinib sammenlignet med kemoterapi (fire ud af seks LCSS- og 10 ud af 12 QLQ-LC13-symptomscorer). Ceritinib forlængede tiden til forværring af de lungecancerspecifikke symptomer hoste, smerter og dyspnø signifikant (sammensat endepunkt LCSS: HR=0,40; 95 % CI: 0,25; 0,65, median tid til forværring [TTD] 18 måneder [95 % CI: 13,4; NE] i ceritinib-armen *versus* 4,4 måneder [95 % CI: 1,6; 8,6] i kemoterapi-armen; LC13: HR=0,34; 95 % CI: 0,22; 0,52, median TTD 11,1 måneder [95 % CI: 7,1; 14,2] i ceritinib-armen *versus* 2,1 måneder [95 % CI: 1,0; 5,6] i kemoterapi-armen. EQ-5D-spørgeskemaet viste en signifikant forbedring af overordnet sundhedsstatus for ceritinib i sammenligning med kemoterapi.

I studie A2303 blev 133 patienter med hjernemetastaser ved *baseline* (66 patienter i ceritinib-armen og 67 patienter i kemoterapi-armen) vurderet for intrakranielt respons af en BIRC neuroradiolog ifølge modificeret RECIST 1.1 (dvs. op til 5 læsioner i hjernen). OIRR hos patienter med målbar sygdom i hjernen ved *baseline* og mindst en post-*baseline*-vurdering var højere i ceritinib-armen (35,3 %, 95 % CI: 14,2; 61,7) sammenlignet med kemoterapi-armen (5,0 %, 95 % CI: 0,1; 24,9). Den mediane PFS, vurderet af BIRC ved brug af RECIST 1.1, var længere i ceritinib-armen sammenlignet med kemoterapi-armen i begge undergrupper af patienter med hjernemetastaser og uden hjernemetastaser. Den mediane PFS hos patienter med hjernemetastaser var 4,4 måneder (95 % CI: 3,4; 6,2) *versus* 1,5 måneder (95 % CI: 1,3; 1,8) i henholdsvis ceritinib- og kemoterapi-armen med HR=0,54 (95 % CI: 0,36; 0,80). Den mediane PFS hos patienter uden hjernemetastaser var 8,3 måneder (95 % CI: 4,1; 14,0) *versus* 2,8 måneder (95 % CI: 1,4; 4,1) i henholdsvis ceritinib- og kemoterapi-armen med HR=0,41 (95 % CI: 0,24; 0,69).

### Dosisoptimeringsstudie A2112 (ASCEND-8)

Virksomheden af ceritinib 450 mg med mad blev evalueret i et multicenter, *open-label*, dosisoptimeringsstudie A2112 (ASCEND-8). I alt 147 tidligere ubehandlede patienter med ALK-positiv lokalt avanceret eller metastatisk NSCLC blev randomiseret til at få ceritinib 450 mg en gang daglig med mad (N=73) eller ceritinib 750 mg en gang daglig fastende (N=74). Et sekundært endepunkt var effekt målt ved ORR i henhold til RECIST 1.1, evalueret via BIRC.

Populationskarakteristika hos de tidligere ubehandlede patienter med ALK-positiv lokalt avanceret eller metastatisk NSCLC i de to arme, 450 mg med mad (N=73) og 750 mg, fastende (N=74), var henholdsvis: gennemsnitsalder 54,3 og 51,3 år, alder under 65 (78,1 % og 83,8 %), kvinder (56,2 % og 47,3 %), kaukasiske (49,3 % og 54,1 %), asiatiske (39,7 % og 35,1 %), aldrig rygere eller tidligere rygere (90,4 % og 95,9 %), WHO PS 0 eller 1 (91,7 % og 91,9 %), adenocarcinom histologi (98,6 % og 93,2 %) og metastaser i hjernen (32,9 % og 28,4 %).

Effektresultaterne fra ASCEND-8 er opsummeret i tabel 5 herunder.

**Tabel 5 ASCEND-8 (Studie A2112) – Effektresultater hos patienter med tidligere ubehandlet ALK-positiv lokalt avanceret eller metastatisk NSCLC i henhold til BIRC**

Effektparameter	Ceritinib 450 mg med mad (N=73)	Ceritinib 750 mg fastende (N=74)
Responstrate (ORR: CR+PR), n (%) (95% CI) <sup>a</sup>	57 (78,1) (66,9; 86,9)	56 (75,7) (64,3; 84,9)

CI: Konfidensinterval

Komplet respons (CR), partielt respons (PR) bekræftet ved gentaget vurdering udført ikke mindre end 4 uger efter responskriteriet blev mødt første gang

Responstrate er bestemt ved hjælp af BIRC vurdering i henhold til RECIST 1.1

<sup>a</sup>Det nøjagtige binomiale 95% konfidensinterval

### Enkeltarmsstudierne X2101 og A2201

Anvendelse af ceritinib i behandlingen af ALK-positive NSCLC-patienter, der tidligere har været behandlet med en ALK-hæmmer blev undersøgt i to globale, multicenter-, *open-label*, enkeltarmede, fase-1/2-studier (Studie X2101 og Studie A2201).

I studie X2101 blev i alt 246 ALK-positive NSCLC-patienter behandlet med en ceritinib-dosis på 750 mg fastende: 163 havde tidligere fået behandling med en ALK-hæmmer og 83 var ALK-hæmmer behandlingsnaive. For de 163 ALK-positive NSCLC-patienter, der havde fået tidligere behandling med en ALK-hæmmer, var medianalderen 52 år (interval: 24-80 år). 86,5 % var yngre end 65 år og 54 % var kvinder. Størstedelen af patienterne var kaukasier (66,3 %) eller asiater (28,8 %). 93,3 % havde adenocarcinom og 96,9 % havde enten aldrig været eller var tidligere rygere. Alle patienterne havde fået behandling med mindst et regime før inkludering i studiet og 84,0 % med to eller flere regimer.

Studie A2201 involverede 140 patienter, der tidligere var blevet behandlet med 1-3 cytotoxiske kemoterapilinjeringer efterfulgt af behandling med crizotinib, og som var progredieret på crizotinib. Medianalderen var 51 år (interval: 29-80 år). 87,1 % af patienterne var yngre end 65 år og 50,0 % af patienterne var kvinder. Størstedelen af patienterne var kaukasier (60,0 %) eller asiater (37,9 %). 92,1 % af patienterne havde adenocarcinom.

Hoveddata for effekt fra begge studier er opsummeret i tabel 6. De endelige data for samlet overlevelse (OS) er præsenteret for studie A2201. For studie X2101 var OS data endnu ikke modne ved tidspunktet for analysen.

**Tabel 6 ALK-positiv fremskreden NSCLC - oversigt over effektresultaterne fra Studie X2101 og A2201**

	Study X2101 ceritinib 750 mg N=163	Study A2201 ceritinib 750 mg N=140
Opfølgingsvarighed	10,2	14,1
Median (måneder) (min.-maks.)	(0,1-24,1)	(0,1-35,5)
Samlet responsrate		
Investigator (95 % CI)	56,4 % (48,5; 64,2)	40,7 % (32,5; 49,3)
BIRC (95 % CI)	46,0 % (38,2; 54,0)	35,7 % (27,8; 44,2)
Responsvarighed*		
Investigator (måneder, 95 % CI)	8,3 (6,8; 9,7)	10,6 (7,4; 14,7)
BIRC (måneder, 95 % CI)	8,8 (6,0; 13,1)	12,9 (9,3; 18,4)
Progressionsfri overlevelse		
Investigator (måneder, 95 % CI)	6,9 (5,6; 8,7)	5,8 (5,4; 7,6)
BIRC (måneder, 95 % CI)	7,0 (5,7; 8,7)	7,4 (5,6; 10,9)
Samlet overlevelse (OS) (måneder, 95 % CI)	16,7 (14,8; NE)	15,6 (13,6; 24,2)

NE = kan ikke estimeres (not estimable)  
 Studie X2101: Respons vurderet ifølge RECIST 1.0  
 Studie A2201: Respons vurderet ifølge RECIST 1.1  
 \*Omfatter kun patienter med bekræftet CR, PR

I Studie X2101 og A2201 sås hjernemetastaser hos henholdsvis 60,1 % og 71,4 % af patienterne. ORR, DOR og PFS (vurderet af BIRC) for patienter med hjernemetastaser ved *baseline* svarede til dem, der blev rapporteret for den overordnede population i disse studier.

#### Ikke-adenocarcinom-histologi

Der er begrænset information tilgængelig om ALK-positive NSCLC-patienter med ikke-adenocarcinom-histologi.

#### Ældre

Der er begrænsede data tilgængelig vedrørende effekt hos ældre patienter. Der findes ingen effektdata for patienter over 85 år.

#### Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med ceritinib i alle undergrupper af den pædiatriske population med lungecarcinom (småcellet og ikke-småcellet carcinom) (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaber

### Absorption

Peak-plasmakoncentrationer ( $C_{max}$ ) af ceritinib opnås ca. 4 til 6 timer efter en enkelt oral administration til patienter. Oral absorption blev estimeret til  $\geq 25\%$  baseret på procentdelen af metabolitter i fæces. Ceritinibs absolutte biotilgængelighed er ikke bestemt.

Systemisk eksponering for ceritinib blev øget, når det blev administreret samtidig med mad. Ceritinibs  $AUC_{inf}$ -værdier var ca. 39 % og 64 % højere ( $C_{max}$  ca. 42 % og 58 % højere) for raske forsøgspersoner, når en enkelt dosis 750 mg ceritinib (tablet) blev administreret med henholdsvis et fedtfattigt måltid (indeholdende ca. 330 kilokalorier og 9 gram fedt) og et fedtholdigt måltid (indeholdende ca. 1000 kilokalorier og 58 g fedt), sammenlignet med fastende.

I et dosisoptimeringsstudie A2112 (ASCEND-8) der sammenlignede ceritinib 450 mg eller 600 mg daglig taget med mad (ca. 100 til 500 kilokalorier og 1,5 til 15 g fedt) med 750 mg daglig fastende (først godkendte dosis og administrationsmetode i forhold til mad), var der ingen klinisk meningsfuld forskel i systemisk *steady-state* optagelse af ceritinib i armen for 450 mg med mad (N=36) sammenlignet med armen for 750 mg fastende (N=31), med kun en lille stigning i *steady-state* AUC (90 % CI) på 4 % (-13 %, 24 %) og  $C_{max}$  (90 % CI) på 3 % (-14 %, 22 %). I modsætning til dette var AUC (90 % CI) og  $C_{max}$  (90 % CI) i armen for 600 mg taget med mad (N=30) øget med henholdsvis 24 % (3 %, 49 %) og 25 % (4 %, 49 %) sammenlignet med armen for 750 mg fastende. Den højeste anbefalede dosis af ceritinib er 450 mg taget en gang daglig sammen med mad (se pkt. 4.2).

Efter en enkelt oral administration af ceritinib til patienter steg plasmaeksponeringen for ceritinib, repræsenteret ved  $C_{max}$  og  $AUC_{last}$ , dosisproportionalt over dosisområdet 50 til 750 mg fastende. I modsætning til enkelt dosisdata syntes prædosis koncentrationen ( $C_{min}$ ) efter gentagen daglig dosering at stige på en måde, der var større end dosisproportional.

### Fordeling

Binding af ceritinib til humane plasmaproteiner *in vitro* er ca. 97 % og sker på en koncentrationsafhængig måde fra 50 ng/ml til 10.000 ng/ml. Ceritinib har også en let tendens til at foretrække binding til røde blodlegemer i forhold til plasma, med en middel blod/plasmaratio *in vitro* på 1,35. *In vitro*-studier tyder på, at ceritinib er et substrat for P-glycoprotein (P-gp), men ikke for *breast cancer resistance protein* (BCRP) eller *multi-resistance protein 2* (MRP2). Ceritinibs tilsyneladende passive permeabilitet *in vitro* blev bestemt til at være lav.

Hos rotter krydser ceritinib den intakte blod-hjernebarriere med en hjerne/blod-eksponeringsratio ( $AUC_{inf}$ ) på ca. 15 %. Der er ingen tilgængelige data med hensyn til hjerne/blod-eksponering hos mennesker.

### Biotransformation

*In vitro*-studier har vist, at CYP3A er det vigtigste enzym involveret i den metaboliske clearance af ceritinib.

Efter en enkelt dosis oral administration á 750 mg radioaktiv ceritinib fastende var ceritinib den cirkulerende hovedkomponent i human plasma. Der blev fundet i alt 11 cirkulerende metabolitter i plasma i lave koncentrationer med et middelbidrag til radioaktivitet AUC på  $\leq 2,3\%$  for hver metabolit. De vigtigste biotransformationsveje, der er identificeret hos raske forsøgspersoner, omfatter mono-oxygenering, O-dealkylering og N-formylering. De sekundære biotransformationsveje, der involverer de primære biotransformationsprodukter, omfatter glucuronidering og dehydrogenering. Tilføjelse af en thiol-gruppe til O-dealkyleret ceritinib blev også observeret.

## Elimination

Efter orale enkeltdoser af ceritinib fastende lå ceritinibs geometriske, gennemsnitlige tilsyneladende plasmahalveringstid ( $T_{1/2}$ ) på mellem 31 og 41 timer hos patienter i dosisområdet 400 til 750 mg. Daglig oral dosering med ceritinib medførte opnåelse af *steady state* efter ca. 15 dage og forbliver stabil derefter med en geometrisk, gennemsnitlig akkumuleringsratio på 6,2 efter 3 ugers daglig dosering. Den geometriske, gennemsnitlige tilsyneladende clearance (CL/F) af ceritinib var lavere ved *steady state* (33,2 liter/time) efter 750 mg daglig oral dosering end efter en enkelt oral dosis på 750 mg (88,5 liter/timer), hvilket tyder på, at ceritinib udviser non-lineær farmakokinetik over tid.

Den primære udskillelsesvej for ceritinib og dets metabolitter er i fæces. Genfinding af uændret ceritinib i fæces udgør i gennemsnit 68 % af en oral dosis. Kun 1,3 % af den administrerede orale dosis genfindes i urinen.

## Særlige populationer

### *Nedsat leverfunktion*

Effekten af nedsat leverfunktion på enkeltdosis-farmakokinetikken for ceritinib (750 mg fastende) blev vurderet for forsøgspersoner med let (Child-Pugh klasse A, N=8), moderat (Child-Pugh klasse B, N=7) eller svært (Child-Pugh klasse C, N=7) nedsat leverfunktion og hos 8 raske forsøgspersoner med normal leverfunktion. Det geometriske gennemsnit af  $AUC_{inf}$  (ubundet  $AUC_{inf}$ ) af ceritinib blev øget med henholdsvis 18 % (35 %) og 2 % (22 %) hos forsøgspersoner med let og moderat nedsat leverfunktion sammenlignet med forsøgspersoner med normal leverfunktion.

Den geometriske middelværdi af  $AUC_{inf}$  (ubundet  $AUC_{inf}$ ) af ceritinib blev forøget med 66 % (108 %) hos forsøgspersoner med svært nedsat leverfunktion sammenlignet med forsøgspersoner med normal leverfunktion (se pkt. 4.2). Der er ikke udført et specifikt *steady-state* farmakokinetisk studie hos patienter med nedsat leverfunktion.

### *Nedsat nyrefunktion*

Der er ikke udført et specifikt farmakokinetisk studie hos patienter med nedsat nyrefunktion. Baseret på de tilgængelige data er elimination af ceritinib via nyrerne ubetydelig (1,3 % efter administration af en enkelt oral dosis).

Baseret på en farmakokinetisk populationsanalyse af 345 patienter med let nedsat nyrefunktion (CLcr 60 til <90 ml/min), 82 patienter med moderat nedsat nyrefunktion (CLcr 30 til <60 ml/min) og 546 patienter med normal nyrefunktion ( $\geq 90$  ml/min) var eksponeringen for ceritinib tilsvarende hos patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion og normal nyrefunktion, hvilket tyder på, at dosisjustering ikke er nødvendigt hos patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion. Patienter med svært nedsat nyrefunktion (CLcr <30 ml/min) blev ikke inkluderet i de kliniske studier af ceritinib (se pkt. 4.2).

### *Effekt af alder, køn og race*

Farmakokinetiske populationsanalyser har vist, at alder, køn og race ikke har nogen klinisk relevant indflydelse på eksponeringen for ceritinib.

### *Kardioelektrofysiologi*

Ceritinibs potentiale for QT-intervalforlængelse blev vurderet i syv kliniske studier med ceritinib. Der blev indsamlet serielle EKG'er efter en enkelt dosis og ved *steady state* for at evaluere ceritinibs virkning på QT-intervallet hos 925 patienter behandlet med ceritinib 750 mg en gang daglig fastende. En kategorisk afvigelsesanalyse af EKG-data viste et nyt QTc >500 msek. hos 12 patienter (1,3 %). Der var 58 patienter (6,3 %) med en QTc-forøgelse fra *baseline* >60 msek. En central tendens-analyse af QTc-data ved gennemsnitlig *steady state*-koncentration fra Studie A2301 viste, at den øvre grænse for det 2-sidede 90 % CI for QTc-stigning i forhold til *baseline* var 15,3 msek. for ceritinib 750 mg fastende. En farmakokinetisk analyse tydede på, at ceritinib forårsager koncentrationsafhængige stigninger i QTc (se pkt. 4.4).

### 5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Sikkerhedsfarmakologiske studier indikerede, at ceritinib sandsynligvis ikke påvirker vitale funktioner i respirations- og centralnervesystemet. *In vitro*-data viste, at IC50 for ceritinibs hæmmende virkning på hERG-kaliumkanalen var 0,4 mikromolær. Et *in vivo* telemetrisk studie med aber viste en beskedent QT-forlængelse hos 1 af 4 dyr efter administration af den højeste dosis ceritinib. EKG-studier med aber efter 4 eller 13-ugers dosering med ceritinib har ikke vist QT-forlængelse eller unormale EKG'er.

Mikronukleustesten i TK6-celler var positiv. Der blev ikke observeret tegn på mutagenicitet eller klastogenicitet i andre *in vitro*- og *in vivo*-genotoksicitetsstudier med ceritinib. En genotoksisk risiko forventes derfor ikke hos mennesker.

Der er ikke udført karcinogenicitetsstudier med ceritinib.

Reproduktionstoksikologiske studier (dvs. studier af embryo-føtal udvikling) hos gravide rotter og kaniner viste ingen føtotoksicitet eller teratogenicitet efter dosering med ceritinib under organogenesen. Den materielle plasmaeksposering var dog mindre end den, der blev observeret ved den anbefalede humane dosis. Der er ikke udført formelle non-kliniske studier af ceritinibs potentielle virkning på fertilitet.

Den væsentligste toksicitet, der var relateret til administration af ceritinib til rotter og aber, var inflammation i de ekstrahepatiske galdegange ledsaget af forhøjede neutrofilantal i det perifere blod. Blandet celle-/neutrofilinflammation i de ekstrahepatiske galdegange bredte sig til pankreas og/eller duodenum ved højere doser. Der blev observeret gastrointestinal toksicitet hos begge arter, karakteriseret ved vægttab, nedsat fødeindtagelse, emesis (abe), diarré og ved høje doser histopatologiske læsioner, herunder erosion, slimhindebetændelse og skum-makrofager i den duodenale krypt og submucosa. Leveren blev også påvirket hos begge arter ved eksponeringer, der svarer til kliniske eksponeringer ved den anbefalede humane dosis, herunder minimale forhøjelser af levertransaminaser hos nogle få dyr og vakuolisering af det intrahepatiske galdegangsepitel. Alveolære skum-makrofager (bekræftet fosfolipidose) sås i lungerne hos rotter, men ikke hos aber, og lymfeknuderne havde makrofag-aggregater hos både rotter og aber. Målorganeffekt viste partiel til komplet bedring.

Der blev observeret påvirkning af thyroidea hos både rotter (let forhøjede thyroideastimulerende hormon- og triiodothyronin/thyroxin T3/T4-koncentrationer uden mikroskopisk korrelat) og aber (forekomst af kolloid hos hanner i et 4-ugers studie og en abe på høj dosis med diffus follikelcellehyperplasi og forhøjet thyroidea-stimulerende hormon i et 13-ugers studie). Da disse non-kliniske påvirkninger var milde, variable og inkonsistente, er sammenhængen mellem ceritinib og thyroidea-ændringer hos dyr uklar.

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpemidler**

#### Tabletkerne

Cellulose, mikrokrySTALLINSK  
Hydroxypropylcellulose, lavsubstitueret  
Povidon  
Croscarmellosenatrium  
Magnesiumstearat  
Silica, kolloid vandfri

#### Filmovertræk

Hypromellose  
Titandioxid (E171)  
Macrogol  
Talcum  
Indigotin (E132)

### **6.2 Uforligneligheder**

Ikke relevant.

### **6.3 Opbevaringstid**

3 år.

### **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

### **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

PVC/PCTFE (polyvinylchlorid/polychlorotrifluorethylen) – Aluminiumblister indeholdende 21 filmovertrukne tabletter.

Pakninger bestående af 84 filmovertrukne tabletter (4 blistere pr. pakning).

### **6.6 Regler for bortskaffelse**

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/15/999/004

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 6. maj 2015  
Dato for seneste fornyelse: 16. februar 2022

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>



## **BILAG II**

- A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG FOR  
BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER  
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR  
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED  
HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF  
LÆGEMIDLET**

## **A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE**

Navn og adresse på den fremstiller (de fremstillere), der er ansvarlig(e) for batchfrigivelse

### 150 mg hårde kapsler

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

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

Novartis Pharma GmbH  
Roonstraße 25  
D-90429 Nürnberg  
Tyskland

### 150 mg filmovertrukne tabletter

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC  
Verovškova ulica 57  
1000 Ljubljana  
Slovenien

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

Novartis Pharma GmbH  
Roonstraße 25  
D-90429 Nürnberg  
Tyskland

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

## **B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

## **C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og offentliggjort alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

## **D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

**BILAG III**  
**ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL**

## **A. ETIKETERING**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**KARTON TIL ENKELTPAKNING MED 40 ELLER 90 HÅRDE KAPSLER**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Zykadia 150 mg hårde kapsler  
ceritinib

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver hård kapsel indeholder 150 mg ceritinib.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Hård kapsel

40 hårde kapsler  
90 hårde kapsler

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

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

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Zykadia 150 mg

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC  
SN  
NN

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**YDRE KARTON TIL PAKNING (INKLUSIVE BLUE BOX) MED 150 (3 PAKNINGER MED 50) HÅRDE KAPSLER**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Zykadia 150 mg hårde kapsler  
ceritinib

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver hård kapsel indeholder 150 mg ceritinib.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Hård kapsel

150 (3 pakninger med 50) hårde kapsler.

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**



**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

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

150 (3 pakninger af 50) hårde kapsler (PVC/PCTFE/alu)  
150 (3 pakninger af 50) hårde kapsler (PVC/PE/PVDC/alu)

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Zykadia 150 mg

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC  
SN  
NN

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**KARTON TIL DELPAKNING (UDEN BLUE BOX) MED 50 HÅRDE KAPSLER**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Zykadia 150 mg hårde kapsler  
ceritinib

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver hård kapsel indeholder 150 mg ceritinib.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Hård kapsel

50 hårde kapsler. Må ikke sælges separat.

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE  
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

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

150 (3 pakninger af 50) hårde kapsler (PVC/PCTFE/alu)  
150 (3 pakninger af 50) hårde kapsler (PVC/PE/PVDC/alu)

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING****15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Zykadia 150 mg

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE****18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBAR DATA**

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**

**BLISTER**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Zykadia 150 mg hårde kapsler  
ceritinib

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Novartis Europharm Limited

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. ANDET**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**KARTON**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Zykadia 150 mg fillovertrukne tabletter  
ceritinib

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver tablet indeholder 150 mg ceritinib.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Fillovertrukket tablet

84 fillovertrukne tabletter

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE  
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/15/999/004

84 filmovertrukne tabletter

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING****15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Zykadia 150 mg

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC  
SN  
NN

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**

**BLISTER**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Zykadia 150 mg tabletter  
ceritinib

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Novartis Europharm Limited

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. ANDET**

## **B. INDLÆGSSEDDEL**



## Indlægsseddel: Information til patienten

### Zykadia 150 mg hårde kapsler ceritinib

**Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.**

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på [www.indlaegsseddel.dk](http://www.indlaegsseddel.dk).

#### Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Zykadia
3. Sådan skal du tage Zykadia
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

#### 1. Virkning og anvendelse

##### Hvad Zykadia er

Zykadia er en kræftmedicin, der indeholder det aktive stof ceritinib. Det bruges til at behandle voksne, der har fremskredne stadier af en type lungekræft kaldet ikke-småcellet lungekræft (NSCLC). Zykadia gives kun til patienter, hvis sygdom skyldes en defekt i et gen kaldet ALK (anaplastisk lymfomkinase).

##### Hvordan Zykadia virker

Hos patienter med ALK-defekter produceres et unormalt protein, som stimulerer væksten af kræftcellerne. Zykadia blokerer virkningen af det unormale protein og nedsætter dermed hastigheden af vækst og spredning af NSCLC.

Hvis du har spørgsmål til, hvordan Zykadia virker, eller hvorfor det er ordineret til dig, skal du spørge lægen eller apotekspersonalet.

#### 2. Det skal du vide, før du begynder at tage Zykadia

##### Tag ikke Zykadia

- hvis du er allergisk over for ceritinib eller et af de øvrige indholdsstoffer i Zykadia (angivet i punkt 6).

## **Advarsler og forsigtighedsregler**

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du tager Zykadia:

- hvis du har leverproblemer.
- hvis du har lungeproblemer eller vejrtrækningsproblemer.
- hvis du har hjerteproblemer, herunder nedsat hjertefrekvens, eller hvis resultaterne fra et elektrokardiogram (EKG, hjertediagram) har vist, at du har en unormal elektrisk aktivitet i hjertet, som kaldes ”forlænget QT-interval”.
- hvis du har sukkersyge (højt blodsukker).
- hvis du har problemer med bugspytkirtlen.
- hvis du på nuværende tidspunkt tager steroider.

Fortæl det straks til lægen eller apotekspersonalet, hvis du får et eller flere af følgende symptomer under behandlingen med Zykadia:

- træthed, hudkløe, gulfarvning af huden eller det hvide i øjnene, kvalme eller opkastning, nedsat appetit, smerter i højre side af maven, mørk eller brun urin, blødning eller tendens til blå mærker i højere grad end normalt. Dette kan være tegn eller symptomer på leverproblemer.
- nyopstået eller forværret hoste med eller uden slim, feber, brystsmerter, vejrtrækningsbesvær eller kortåndethed. Dette kan være symptomer på lungeproblemer.
- brystsmerter eller -ubehag, ændringer i hjerterytmen (hurtig eller langsom), ørhed, besvimelse, svimmelhed, blå misfarvning af læberne, kortåndethed, hævelse af benene eller huden. Dette kan være tegn eller symptomer på hjerteproblemer.
- kraftig diarré, kvalme eller opkastning. Dette kan være symptomer på fordøjelsesproblemer.
- overdreven tørst eller hyppigere vandladning. Dette kan være symptomer på for højt blodsukker.

Din læge vil måske justere din behandling eller afbryde behandlingen med Zykadia midlertidigt eller permanent.

## **Blodprøver under behandlingen med Zykadia**

Din læge vil tage blodprøver, før du begynder på behandlingen, hver anden uge i de første tre måneder af behandlingen og derefter månedligt. Formålet med disse prøver er at kontrollere din leverfunktion. Din læge vil også tage blodprøver for at kontrollere dit blodsukker, og hvordan din bugspytkirtel fungerer, før du begynder på behandlingen med Zykadia og regelmæssigt under behandlingen.

## **Børn og unge**

Børn og unge op til 18 år bør ikke behandles med Zykadia.

## **Brug af anden medicin sammen med Zykadia**

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager anden medicin, for nylig har taget anden medicin eller planlægger at tage anden medicin. Det gælder også medicin, som ikke er købt på recept, som fx vitaminer eller naturlægemidler, da de kan påvirke virkningen af Zykadia. Det er særlig vigtigt, at du nævner følgende medicin.

Medicin, som kan øge risikoen for bivirkninger ved Zykadia:

- medicin, der bruges til behandling af AIDS/HIV (fx ritonavir, saquinavir).
- medicin, der bruges til behandling af infektioner, herunder medicin til behandling af svampeinfektioner (midler mod svamp, som fx ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol) og medicin til behandling af visse typer bakterieinfektioner (antibiotika, som fx telithromycin).

Følgende medicin kan nedsætte Zykadias virkning:

- Perikum, naturmedicin til behandling af depression.
- medicin, der bruges til at stoppe krampeanfald (anti-epileptika, som fx phenytoin, carbamazepin eller phenobarbital).
- medicin, der bruges til behandling af tuberkulose (fx rifampicin, rifabutin).

Zykadia kan øge de bivirkninger, der er forbundet med følgende medicin:

- medicin, der bruges til behandling af uregelmæssig hjerterytme eller andre hjerteproblemer (fx amiodaron, disopyramid, procainamid, quinidin, sotalol, dofetilid, ibutilid og digoxin).
- medicin, der bruges til behandling af maveproblemer (fx cisaprid).
- medicin, der bruges til behandling af psykiske problemer (fx haloperidol, droperidol, pimozid).
- medicin, der bruges til behandling af depression (fx nefazodon).
- midazolam, der bruges til behandling af akutte krampeanfald eller som beroligende medicin før eller under operationer eller medicinske indgreb.
- warfarin og dabigatran, der bruges til forebyggelse af blodpropper.
- diclofenac, der bruges til behandling af ledsmerter og betændelse.
- alfentanil og fentanyl, der bruges til behandling af stærke smerter.
- ciclosporin, sirolimus og tacrolimus, der bruges ved organtransplantation til at forebygge, at det transplanterede organ afstødes.
- dihydroergotamin og ergotamin, der bruges til behandling af migræne.
- domperidon, der bruges til behandling af kvalme og opkastning.
- moxifloxacin og clarithromycin, der bruges til behandling af bakterieinfektioner.
- methadon, der bruges til behandling af smerter og til behandling af opioid-afhængighed.
- chloroquin og halofantrin, der bruges til behandling af malaria.
- topotecan, der bruges til at behandle visse former for kræft.
- colchicin, der bruges til at behandle urinsyregigt.
- pravastatin og rosuvastatin, der bruges til at sænke kolesterolniveauet.
- sulfasalazin, der bruges til at behandle inflammatorisk tarmsygdom eller kronisk leddegigt.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis du er i tvivl om din medicin er et af de ovenstående lægemidler.

Disse lægemidler skal anvendes med forsigtighed eller skal muligvis undgås under din behandling med Zykadia. Hvis du tager et eller flere af dem, vil din læge muligvis ordinere et andet lægemiddel til dig.

Du skal også fortælle det til lægen, hvis du allerede tager Zykadia, og du får ordineret et nyt lægemiddel, som du ikke tidligere har taget sammen med Zykadia.

### **Orale præventionsmidler (p-piller)**

Hvis du tager Zykadia, mens du bruger p-piller, kan p-pillerne blive virkningsløse.

### **Brug af Zykadia sammen med mad og drikke**

Du må ikke spise grapefrugt eller drikke grapefrugtjuice under behandlingen. Det kan få mængden af Zykadia i dit blod til at stige til et skadeligt niveau.

### **Graviditet og amning**

Du skal bruge yderst sikker prævention under behandlingen med Zykadia og i 3 måneder efter behandlingens ophør. Tal med din læge om, hvilken præventionsform der er den rigtige for dig.

Zykadia bør ikke anvendes under graviditet, medmindre den mulige gavnlige virkning opvejer den mulige risiko for barnet. Hvis du er gravid, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge til råds, før du tager dette lægemiddel. Din læge vil fortælle dig om de mulige risici ved at tage Zykadia under graviditeten.

Du må ikke bruge Zykadia, hvis du ammer. Du og din læge vil sammen beslutte, om du skal amme eller tage Zykadia. Du må ikke gøre begge dele.

### **Trafik- og arbejdssikkerhed**

Du skal være meget forsigtig med at køre bil og betjene maskiner, når du tager Zykadia, da du kan opleve synsforstyrrelser eller træthed.

### **Zykadia indeholder natrium**

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. kapsel, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

## **3. Sådan skal du tage Zykadia**

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen.

### **Så meget skal du tage**

- Den anbefalede dosis er 450 mg (tre kapsler) én gang daglig sammen med mad. Dog kan din læge ændre denne anbefaling, hvis det er nødvendigt. Din læge vil fortælle dig helt nøjagtigt, hvor mange kapsler du skal tage. Du må ikke ændre dosis uden at tale med din læge.
- Tag Zykadia én gang om dagen på omtrent samme tidspunkt hver dag sammen med mad (fx en snack eller et hovedmåltid). Tal med din læge, hvis du ikke kan spise mad, når du tager Zykadia.
- Synk kapslerne hele med vand. De må ikke tygges eller knuses.
- Hvis du kaster op efter, at du har sunket Zykadia-kapslerne, må du ikke tage flere kapsler før næste planlagte dosis.

### **Hvor længe skal du tage Zykadia**

- Bliv ved med at tage Zykadia, så længe som lægen har sagt, at du skal.
- Dette er en langtidsbehandling, som kan vare i flere måneder. Din læge vil holde øje med din tilstand for at se, om behandlingen virker, som den skal.

Hvis du har spørgsmål om, hvor længe du skal tage Zykadia, skal du tale med din læge eller apotekspersonalet.

### **Hvis du har taget for meget Zykadia**

Hvis du ved et uheld har taget for mange kapsler, eller hvis nogen ved et uheld har taget din medicin, skal du straks kontakte en læge eller et hospital. Behandling kan være nødvendig.

### **Hvis du har glemt at tage Zykadia**

Hvad du skal gøre, hvis du har glemt at tage en dosis afhænger af, hvor længe der er til den næste dosis.

- Hvis den næste dosis er om 12 timer eller mere, skal du tage de glemte kapsler så snart du husker det. Tag derefter de næste kapsler på det sædvanlige tidspunkt.
- Hvis den næste dosis er om mindre end 12 timer, skal du ikke tage de glemte kapsler. Tag derefter de næste kapsler på det sædvanlige tidspunkt.

Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

### **Hvis du holder op med at tage Zykadia**

Stop ikke med at tage denne medicin, før du har talt med din læge.

Spørg lægen, hvis der er noget, du er i tvivl om.

#### 4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

**STOP med at tage Zykadia og søg omgående læge, hvis du oplever noget af følgende, som kan være tegn på en allergisk reaktion:**

- Problemer med at trække vejret eller synke
- Hævelse af ansigt, læber, tunge eller hals
- Stærk hudkløe med rødt udslæt og knopper

#### **Nogle bivirkninger kan være alvorlige**

Hvis du oplever en eller flere af følgende bivirkninger, skal du straks fortælle det til lægen eller apotekspersonalet:

- Brystsmerter eller -ubehag, ændringer i hjerterytmen (hurtig eller langsom), ørhed, besvimelse, svimmelhed, blå misfarvning af læberne, kortåndethed, hævelse af benene eller huden (mulige tegn eller symptomer på hjerteproblemer)
- Nyopstået eller forværret hoste med eller uden slim, feber, brystsmerter, vejrtrækningsbesvær eller kortåndethed (mulige tegn på lungeproblemer)
- Træthed, kløende hud, gulfarvning af huden eller det hvide i øjnene, kvalme eller opkastning, nedsat appetit, smerter i højre side af maven, mørk eller brun urin, blødning eller tendens til blå mærker i højere grad end normalt (mulige tegn eller symptomer på leverproblemer)
- Kraftig diarré, kvalme eller opkastning
- Overdreven tørst, hyppigere vandladning (symptomer på højt blodsukker)
- Kraftige smerter i den øvre del af maven (tegn på betændelse i bugspytkirtlen, også kaldet pankreatitis)

#### **Andre bivirkninger**

Andre bivirkninger er anført herunder. Hvis disse bivirkninger bliver alvorlige, skal du fortælle det til lægen eller apotekspersonalet.

**Meget almindelig** (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer):

- Træthed (udmattelse og kraftsløshed)
- Unormale blodprøveresultater ved måling af din leverfunktion (høje værdier af et enzym kaldet alaninaminotransferase og/eller aspartataminotransferase og/eller gamma-glutamyltransferase og/eller alkalisk fosfatase i blodet, høje bilirubin-værdier)
- Mavesmerter
- Nedsat appetit
- Vægttab
- Forstoppelse
- Udslæt
- Unormale blodprøveresultater ved måling af din nyrefunktion (høj kreatinin-værdi)
- Halsbrand (muligt tegn på forstyrrelser i fordøjelseskanalen)
- Fald i antallet af røde blodceller kaldet anæmi

**Almindelig** (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer):

- Synsproblemer
- Lav fosfat-værdi i blodet (dette vil blive opdaget i en blodprøve)
- Højt niveau af enzymerne lipase og/eller amylase i blodet (dette vil blive opdaget i en blodprøve)
- Væsentligt nedsat urinmængde (muligt tegn på et nyreproblem)

### **Indberetning af bivirkninger**

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller apotekspersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

### **5. Opbevaring**

- Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.
- Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på pakningen efter ”EXP”. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.
- Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.
- Brug ikke lægemidlet, hvis du bemærker, at pakningen er beskadiget på nogen måde, eller hvis der er tegn på, at den har været åbnet.

Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

### **6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger**

#### **Zykadia indeholder:**

- Aktivt stof: ceritinib. Hver hård kapsel indeholder 150 mg ceritinib.
- Øvrige indholdsstoffer:
  - Kapselindhold: silica, kolloid vandfri; hydroxypropylcellulose, lavsubstitueret; natriumstivelsesglycolat (type A) (se ”Zykadia indeholder natrium” i punkt 2); magnesiumstearat; cellulose, mikrokrySTALLINSK.
  - Kapsel: gelatine, indigotin (E132) og titandioxid (E171).
  - Trykfarve: Shellac-glasur (bleget, afvokset) 45 %, sort jernoxid (E172), propylenglycol og ammoniumhydroxid 28 %.

#### **Udseende og pakningsstørrelser**

Zykadia hårde kapsler er ca. 23,3 mm lange og har en hvid, uigennemsigtig underdel og blå, uigennemsigtig overdelen, der er præget med ”LDK 150MG” på overdelen og ”NVR” på underdelen. De indeholder et hvidt til næsten hvidt pulver.

Kapslerne leveres i blisterkort og fås i pakninger, der indeholder 40, 90 eller 150 kapsler (3 pakninger med 50) kapsler. Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført i dit land.

**Indehaver af markedsføringstilladelsen**

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

**Fremstiller**

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

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

Novartis Pharma GmbH  
Roonstraße 25  
D-90429 Nürnberg  
Tyskland

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

Novartis Bulgaria EOOD  
Тел: +359 2 489 98 28

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +49 911 273 0

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +356 2122 2872

**Nederland**

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

**Norge**

Novartis Norge AS  
Tlf: +47 23 05 20 00

**Österreich**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +43 1 86 6570

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +353 1 260 12 55

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

SIA Novartis Baltics  
Tel: +371 67 887 070

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

Novartis Sverige AB  
Tel: +46 8 732 32 00

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +44 1276 698370

**Denne indlægsseddel blev senest ændret**

**Andre informationskilder**

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>



## **Indlægsseddel: Information til patienten**

### **Zykadia 150 mg filmovertrukne tabletter** ceritinib

**Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.**

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på [www.indlaegsseddel.dk](http://www.indlaegsseddel.dk).

#### **Oversigt over indlægssedlen**

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Zykadia
3. Sådan skal du tage Zykadia
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

#### **1. Virkning og anvendelse**

##### **Hvad Zykadia er**

Zykadia er en kræftmedicin, der indeholder det aktive stof ceritinib. Det bruges til at behandle voksne, der har fremskredne stadier af en type lungekræft kaldet ikke-småcellet lungekræft (NSCLC). Zykadia gives kun til patienter, hvis sygdom skyldes en defekt i et gen kaldet ALK (anaplastisk lymfomkinase).

##### **Hvordan Zykadia virker**

Hos patienter med ALK-defekter produceres et unormalt protein, som stimulerer væksten af kræftcellerne. Zykadia blokerer virkningen af det unormale protein og nedsætter dermed hastigheden af vækst og spredning af NSCLC.

Hvis du har spørgsmål til, hvordan Zykadia virker, eller hvorfor det er ordineret til dig, skal du spørge lægen eller apotekspersonalet.

#### **2. Det skal du vide, før du begynder at tage Zykadia**

##### **Tag ikke Zykadia**

- hvis du er allergisk over for ceritinib eller et af de øvrige indholdsstoffer i Zykadia (angivet i punkt 6).

## **Advarsler og forsigtighedsregler**

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du tager Zykadia:

- hvis du har leverproblemer.
- hvis du har lungeproblemer eller vejrtrækningsproblemer.
- hvis du har hjerteproblemer, herunder nedsat hjertefrekvens, eller hvis resultaterne fra et elektrokardiogram (EKG, hjertediagram) har vist, at du har en unormal elektrisk aktivitet i hjertet, som kaldes ”forlænget QT-interval”.
- hvis du har sukkersyge (højt blodsukker).
- hvis du har problemer med bugspytkirtlen.
- hvis du på nuværende tidspunkt tager steroider.

Fortæl det straks til lægen eller apotekspersonalet, hvis du får et eller flere af følgende symptomer under behandlingen med Zykadia:

- træthed, hudkløe, gulfarvning af huden eller det hvide i øjnene, kvalme eller opkastning, nedsat appetit, smerter i højre side af maven, mørk eller brun urin, blødning eller tendens til blå mærker i højere grad end normalt. Dette kan være tegn eller symptomer på leverproblemer.
- nyopstået eller forværret hoste med eller uden slim, feber, brystsmerter, vejrtrækningsbesvær eller kortåndethed. Dette kan være symptomer på lungeproblemer.
- brystsmerter eller -ubehag, ændringer i hjerterytmen (hurtig eller langsom), ørhed, besvimelse, svimmelhed, blå misfarvning af læberne, kortåndethed, hævelse af benene eller huden. Dette kan være tegn eller symptomer på hjerteproblemer.
- kraftig diarré, kvalme eller opkastning. Dette kan være symptomer på fordøjelsesproblemer.
- overdreven tørst eller hyppigere vandladning. Dette kan være symptomer på for højt blodsukker.

Din læge vil måske justere din behandling eller afbryde behandlingen med Zykadia midlertidigt eller permanent.

## **Blodprøver under behandlingen med Zykadia**

Din læge vil tage blodprøver, før du begynder på behandlingen, hver anden uge i de første tre måneder af behandlingen og derefter månedligt. Formålet med disse prøver er at kontrollere din leverfunktion. Din læge vil også tage blodprøver for at kontrollere dit blodsukker, og hvordan din bugspytkirtel fungerer, før du begynder på behandlingen med Zykadia og regelmæssigt under behandlingen.

## **Børn og unge**

Børn og unge op til 18 år bør ikke behandles med Zykadia.

## **Brug af anden medicin sammen med Zykadia**

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager anden medicin, for nylig har taget anden medicin eller planlægger at tage anden medicin. Det gælder også medicin, som ikke er købt på recept, som fx vitaminer eller naturlægemidler, da de kan påvirke virkningen af Zykadia. Det er særlig vigtigt, at du nævner følgende medicin.

Medicin, som kan øge risikoen for bivirkninger ved Zykadia:

- medicin, der bruges til behandling af AIDS/HIV (fx ritonavir, saquinavir).
- medicin, der bruges til behandling af infektioner, herunder medicin til behandling af svampeinfektioner (midler mod svamp, som fx ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol) og medicin til behandling af visse typer bakterieinfektioner (antibiotika, som fx telithromycin).

Følgende medicin kan nedsætte Zykadias virkning:

- Perikum, naturmedicin til behandling af depression.
- medicin, der bruges til at stoppe krampeanfald (anti-epileptika, som fx phenytoin, carbamazepin eller phenobarbital).
- medicin, der bruges til behandling af tuberkulose (fx rifampicin, rifabutin).

Zykadia kan øge de bivirkninger, der er forbundet med følgende medicin:

- medicin, der bruges til behandling af uregelmæssig hjerterytme eller andre hjerteproblemer (fx amiodaron, disopyramid, procainamid, quinidin, sotalol, dofetilid, ibutilid og digoxin).
- medicin, der bruges til behandling af maveproblemer (fx cisaprid).
- medicin, der bruges til behandling af psykiske problemer (fx haloperidol, droperidol, pimozid).
- medicin, der bruges til behandling af depression (fx nefazodon).
- midazolam, der bruges til behandling af akutte krampeanfald eller som beroligende medicin før eller under operationer eller medicinske indgreb.
- warfarin og dabigatran, der bruges til forebyggelse af blodpropper.
- diclofenac, der bruges til behandling af ledsmerter og betændelse.
- alfentanil og fentanyl, der bruges til behandling af stærke smerter.
- ciclosporin, sirolimus og tacrolimus, der bruges ved organtransplantation til at forebygge, at det transplanterede organ afstødes.
- dihydroergotamin og ergotamin, der bruges til behandling af migræne.
- domperidon, der bruges til behandling af kvalme og opkastning.
- moxifloxacin og clarithromycin, der bruges til behandling af bakterieinfektioner.
- methadon, der bruges til behandling af smerter og til behandling af opioid-afhængighed.
- chloroquin og halofantrin, der bruges til behandling af malaria.
- toptecan, der bruges til at behandle visse former for kræft.
- colchicin, der bruges til at behandle urinsyregigt.
- pravastatin og rosuvastatin, der bruges til at sænke kolesterolniveauet.
- sulfasalazin, der bruges til at behandle inflammatorisk tarmsygdом eller kronisk leddegigt.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis du er i tvivl om din medicin er et af de ovenstående lægemidler.

Disse lægemidler skal anvendes med forsigtighed eller skal muligvis undgås under din behandling med Zykadia. Hvis du tager et eller flere af dem, vil din læge muligvis ordinere et andet lægemiddel til dig.

Du skal også fortælle det til lægen, hvis du allerede tager Zykadia, og du får ordineret et nyt lægemiddel, som du ikke tidligere har taget sammen med Zykadia.

### **Orale præventionsmidler (p-piller)**

Hvis du tager Zykadia, mens du bruger p-piller, kan p-pillerne blive virkningsløse.

### **Brug af Zykadia sammen med mad og drikke**

Du må ikke spise grapefrugt eller drikke grapefrugtjuice under behandlingen. Det kan få mængden af Zykadia i dit blod til at stige til et skadeligt niveau.

### **Graviditet og amning**

Du skal bruge yderst sikker prævention under behandlingen med Zykadia og i 3 måneder efter behandlingens ophør. Tal med din læge om, hvilken præventionsform der er den rigtige for dig.

Zykadia bør ikke anvendes under graviditet, medmindre den mulige gavnlige virkning opvejer den mulige risiko for barnet. Hvis du er gravid, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge til råds, før du tager dette lægemiddel. Din læge vil fortælle dig om de mulige risici ved at tage Zykadia under graviditeten.

Du må ikke bruge Zykadia, hvis du ammer. Du og din læge vil sammen beslutte, om du skal amme eller tage Zykadia. Du må ikke gøre begge dele.

### **Trafik- og arbejdssikkerhed**

Du skal være meget forsigtig med at køre bil og betjene maskiner, når du tager Zykadia, da du kan opleve synsforstyrrelser eller træthed.

### **Zykadia indeholder natrium**

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

## **3. Sådan skal du tage Zykadia**

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen.

### **Så meget skal du tage**

- Den anbefalede dosis er 450 mg (tre tabletter) én gang daglig sammen med mad. Dog kan din læge ændre denne anbefaling, hvis det er nødvendigt. Din læge vil fortælle dig helt nøjagtigt, hvor mange tabletter du skal tage. Du må ikke ændre dosis uden at tale med din læge.
- Tag Zykadia én gang om dagen på omtrent samme tidspunkt hver dag sammen med mad (fx en snack eller et hovedmåltid). Tal med din læge, hvis du ikke kan spise mad, når du tager Zykadia.
- Synk tabletterne hele med vand. De må ikke tygges eller knuses.
- Hvis du kaster op efter, at du har sunket Zykadia-tabletterne, må du ikke tage flere tabletter før næste planlagte dosis.

### **Hvor længe skal du tage Zykadia**

- Bliv ved med at tage Zykadia, så længe som lægen har sagt, at du skal.
- Dette er en langtidsbehandling, som kan vare i flere måneder. Din læge vil holde øje med din tilstand for at se, om behandlingen virker, som den skal.

Hvis du har spørgsmål om, hvor længe du skal tage Zykadia, skal du tale med din læge eller apotekspersonalet.

### **Hvis du har taget for meget Zykadia**

Hvis du ved et uheld har taget for mange tabletter, eller hvis nogen ved et uheld har taget din medicin, skal du straks kontakte en læge eller et hospital. Behandling kan være nødvendig.

### **Hvis du har glemt at tage Zykadia**

Hvad du skal gøre, hvis du har glemt at tage en dosis afhænger af, hvor længe der er til den næste dosis.

- Hvis den næste dosis er om 12 timer eller mere, skal du tage de glemte tabletter så snart du husker det. Tag derefter de næste tabletter på det sædvanlige tidspunkt.
- Hvis den næste dosis er om mindre end 12 timer, skal du ikke tage de glemte tabletter. Tag derefter de næste tabletter på det sædvanlige tidspunkt.

Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

### **Hvis du holder op med at tage Zykadia**

Stop ikke med at tage denne medicin, før du har talt med din læge.

Spørg lægen, hvis der er noget, du er i tvivl om.

#### 4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

**STOP med at tage Zykadia og søg omgående læge, hvis du oplever noget af følgende, som kan være tegn på en allergisk reaktion:**

- Problemer med at trække vejret eller synke
- Hævelse af ansigt, læber, tunge eller hals
- Stærk hudkløe med rødt udslæt og knopper

#### **Nogle bivirkninger kan være alvorlige**

Hvis du oplever en eller flere af følgende bivirkninger, skal du straks fortælle det til lægen eller apotekspersonalet:

- Brystsmerter eller -ubehag, ændringer i hjerterytmen (hurtig eller langsom), ørhed, besvimelse, svimmelhed, blå misfarvning af læberne, kortåndethed, hævelse af benene eller huden (mulige tegn eller symptomer på hjerte problemer)
- Nyopstået eller forværret hoste med eller uden slim, feber, brystsmerter, vejrtrækningsbesvær eller kortåndethed (mulige tegn på lungeproblemer)
- Træthed, kløende hud, gulfarvning af huden eller det hvide i øjnene, kvalme eller opkastning, nedsat appetit, smerter i højre side af maven, mørk eller brun urin, blødning eller tendens til blå mærker i højere grad end normalt (mulige tegn eller symptomer på leverproblemer)
- Kraftig diarré, kvalme eller opkastning
- Overdreven tørst, hyppigere vandladning (symptomer på højt blodsukker)
- Kraftige smerter i den øvre del af maven (tegn på betændelse i bugspytkirtlen, også kaldet pankreatitis)

#### **Andre bivirkninger**

Andre bivirkninger er anført herunder. Hvis disse bivirkninger bliver alvorlige, skal du fortælle det til lægen eller apotekspersonalet.

**Meget almindelig** (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer):

- Træthed (udmattelse og kraftesløshed)
- Unormale blodprøveresultater ved måling af din leverfunktion (høje værdier af et enzym kaldet alaninaminotransferase og/eller aspartataminotransferase og/eller gamma-glutamyltransferase og/eller alkalisk fosfatase i blodet, høje bilirubin-værdier)
- Mavesmerter
- Nedsat appetit
- Vægttab
- Forstoppelse
- Udslæt
- Unormale blodprøveresultater ved måling af din nyrefunktion (høj kreatinin-værdi)
- Halsbrand (muligt tegn på forstyrrelser i fordøjelseskanalen)
- Fald i antallet af røde blodceller kaldet anæmi

**Almindelig** (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer):

- Synsproblemer
- Lav fosfat-værdi i blodet (dette vil blive opdaget i en blodprøve)
- Højt niveau af enzymerne lipase og/eller amylase i blodet (dette vil blive opdaget i en blodprøve)
- Væsentligt nedsat urinmængde (muligt tegn på et nyreproblem)

### **Indberetning af bivirkninger**

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller apotekspersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

### **5. Opbevaring**

- Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.
- Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på pakningen efter ”EXP”. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.
- Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.
- Brug ikke lægemidlet, hvis du bemærker, at pakningen er beskadiget på nogen måde, eller hvis der er tegn på, at den har været åbnet.

Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

### **6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger**

#### **Zykadia indeholder:**

- Aktivt stof: ceritinib. Hver filmovertrukket tablet indeholder 150 mg ceritinib.
- Øvrige indholdsstoffer:
  - Tabletkerne: cellulose, mikrokrytalinsk; hydroxypropylcellulose, lavsubstitueret; povidon; croscarmellosenatrium (se ”Zykadia indeholder natrium” i punkt 2); magnesiumstearat; silica, kolloid vandfri;
  - Filmovertræk: hypromellose; titandioxid (E171); macrogol; talcum; indigotin (E132).

#### **Udseende og pakningsstørrelser**

Zykadia filmovertrukne tabletter (tabletter) er lyseblå, runde (ca. diameter: 9,1 mm), bikonvekse med skrå kanter, uden delekærv, præget med ”NVR” på den ene side og ”ZY1” på den anden side.

Tabletterne leveres i blisterkort og fås i en pakning, der indeholder 84 tabletter (4 blisterkort med 21 tabletter).

**Indehaver af markedsføringstilladelsen**

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

**Fremstiller**

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC  
Verovškova ulica 57  
1000 Ljubljana  
Slovenien

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

Trimlini 2D  
9220 Lendava  
Slovenien

Novartis Pharma GmbH  
Roonstraße 25  
D-90429 Nürnberg  
Tyskland

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

**België/Belgique/Belgien**

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

**Lietuva**

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

**България**

Novartis Bulgaria EOOD  
Тел: +359 2 489 98 28

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Česká republika**

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

**Magyarország**

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

**Danmark**

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

**Malta**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +356 2122 2872

**Deutschland**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +49 911 273 0

**Nederland**

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

**Eesti**

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

**Norge**

Novartis Norge AS  
Tlf: +47 23 05 20 00

**Ελλάδα**

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

**Österreich**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +43 1 86 6570

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +353 1 260 12 55

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

SIA Novartis Baltics  
Tel: +371 67 887 070

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

Novartis Sverige AB  
Tel: +46 8 732 32 00

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +44 1276 698370

**Denne indlægsseddel blev senest ændret**

**Andre informationskilder**

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>