ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Zykadia 150 mg Hartkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Hartkapsel enthält 150 mg Ceritinib.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel.

Kapsel der Größe 00 (Länge ca. 23,3 mm) mit weißem opakem Unterteil, blauem opakem Oberteil und dem Aufdruck „LDK 150MG“ auf dem Oberteil und „NVR“ auf dem Unterteil; sie enthält ein weißes bis fast weißes Pulver.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zykadia wird als Monotherapie angewendet bei erwachsenen Patienten zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen, Anaplastische-Lymphomkinase(ALK)-positiven, nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms (NSCLC).

Zykadia wird als Monotherapie angewendet bei erwachsenen Patienten zur Behandlung des fortgeschrittenen, Anaplastische-Lymphomkinase(ALK)-positiven, nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms (NSCLC), die mit Crizotinib vorbehandelt wurden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit Ceritinib sollte durch einen in der Anwendung von Arzneimitteln zur Krebstherapie erfahrenen Arzt eingeleitet und überwacht werden.

<u>ALK-Nachweis</u>

Für die Auswahl von Patienten mit ALK-positivem NSCLC ist ein genaues und validiertes Verfahren des ALK-Nachweises erforderlich (siehe Abschnitt 5.1).

Der ALK-positive NSCLC-Status sollte vor Einleitung der Therapie mit Ceritinib nachgewiesen sein. Die Beurteilung eines ALK-positiven NSCLC sollte durch Labore durchgeführt werden, die nachweislich über Kenntnisse bei der Anwendung der spezifisch angewendeten Technologien verfügen.

<u>Dosierung</u>

Die empfohlene Dosis von Ceritinib beträgt 450 mg oral einmal täglich mit einer Mahlzeit, immer zu derselben Uhrzeit.

Die empfohlene Höchstdosis mit einer Mahlzeit beträgt 450 mg oral einmal täglich. Die Behandlung sollte so lange fortgesetzt werden, wie ein klinischer Nutzen beobachtet wird.

Wurde eine Dosis versäumt, sollte sie der Patient einnehmen, es sei denn, die nächste Dosis ist innerhalb der nächsten 12 Stunden vorgesehen.

Bei Erbrechen im Zuge der Behandlung sollte der Patient keine zusätzliche Dosis einnehmen, sondern mit der nächsten planmäßigen Dosis fortfahren.

Bei Patienten, die 150 mg täglich, mit einer Mahlzeit eingenommen, nicht vertragen, sollte Ceritinib abgesetzt werden.

Dosisanpassung aufgrund von Nebenwirkungen
Eine zeitweilige Unterbrechung der Behandlung und/oder eine Dosisreduktion von Ceritinib kann in Abhängigkeit von der Sicherheit und Verträglichkeit im Einzelfall erforderlich sein. Ist eine Dosisreduktion aufgrund einer Nebenwirkung, die nicht in Tabelle 1 aufgeführt ist, erforderlich, sollte dies in Schritten von jeweils 150 mg täglich geschehen. Es ist darauf zu achten, dass eventuelle Nebenwirkungen möglichst früh erkannt und mittels unterstützender Standardmaßnahmen behandelt werden.

Unter den Patienten, die mit 450 mg Ceritinib, mit einer Mahlzeit eingenommen, behandelt wurden, trat bei 24,1 % der Patienten eine Nebenwirkung auf, die mindestens eine Dosisanpassung erforderlich machte, und bei 55,6 % der Patienten eine Nebenwirkung, die mindestens eine Dosisunterbrechung erforderlich machte. Im Median betrug die Zeit bis zur ersten Dosisreduktion 9,7 Wochen.

Tabelle 1 enthält eine Zusammenfassung der Empfehlungen für den Fall einer Dosisunterbrechung, einer Dosisreduktion oder einer Beendigung der Ceritinib-Therapie bei ausgewählten Nebenwirkungen.

Tabelle 1 Anpassung der Ceritinib-Dosis und Behandlungsempfehlungen für den Fall von Nebenwirkungen

Kriterien	**Dosierung von Ceritinib**
Schwere oder unerträgliche Formen von Übelkeit, Erbrechen oder Diarrhö trotz optimaler antiemetischer bzw. antidiarrhoischer Therapie	Unterbrechung der Behandlung mit Ceritinib, bis eine Besserung eingetreten ist; anschließend kann die Behandlung mit einer um 150 mg reduzierten Dosis wieder aufgenommen werden.
Anstieg von Alaninaminotransferase (ALT) oder Aspartataminotransferase (AST) auf mehr als das 5-Fache der oberen Normgrenze (*upper limit of normal*, ULN) bei gleichzeitigem Gesamtbilirubin ≤2 x ULN	Unterbrechung der Behandlung mit Ceritinib, bis die ALT/AST-Werte auf das Ausgangsniveau oder maximal auf das 3-Fache der ULN zurückgegangen sind; anschließend kann die Behandlung mit einer um 150 mg reduzierten Dosis wieder aufgenommen werden.
Anstieg von ALT oder AST auf mehr als das 3-Fache der ULN bei gleichzeitigem Gesamtbilirubin >2 x ULN (ohne Cholestase oder Hämolyse)	Endgültiges Absetzen von Ceritinib.
Behandlungsbedingte interstitielle Lungenerkrankung (*interstitial lung disease*, ILD)/Pneumonitis beliebigen Grades	Endgültiges Absetzen von Ceritinib.
QT nach Korrektur für die Herzfrequenz (QTc) >500 ms in mindestens 2 separaten Elektrokardiogrammen (EKGs)	Unterbrechung der Behandlung mit Ceritinib, bis der QTc-Wert auf den Ausgangswert oder auf einen Wert ≤480 ms zurückgegangen ist; der Elektrolytstatus ist zu überprüfen und ggf. auszugleichen, anschließend kann die Behandlung mit einer um 150 mg reduzierten Dosis wieder aufgenommen werden.

QTc >500 ms oder Veränderung gegenüber der Baseline um >60 ms und *Torsade de Pointes* oder polymorphe ventrikuläre Tachykardie oder Zeichen/Symptome einer schwerwiegenden Arrhythmie	Endgültiges Absetzen von Ceritinib.
Bradykardie[a] (symptomatisch, kann schwer und medizinisch signifikant sein, ärztliche Intervention indiziert)	Unterbrechung der Behandlung mit Ceritinib, bis die Bradykardie asymptomatisch (Grad ≤1) geworden oder die Herzfrequenz auf mindestens 60 Schläge pro Minute (bpm) angestiegen ist. Überprüfung ob gleichzeitig Arzneimittel, von denen bekannt ist, dass sie eine Bradykardie verursachen können oder Antihypertensiva angewendet werden. Wird eine Begleitmedikation, die zur Bradykardie beiträgt, identifiziert und abgesetzt oder deren Dosis angepasst, kann die Behandlung mit Ceritinib in der früheren Dosierung wieder aufgenommen werden, nachdem die Bradykardie asymptomatisch geworden oder die Herzfrequenz auf mindestens 60 bpm angestiegen ist. Wird keine Begleitmedikation identifiziert, die zur Bradykardie beiträgt, oder werden die zur Bradykardie beitragenden Arzneimittel nicht abgesetzt bzw. nicht in veränderter Dosierung gegeben, kann die Behandlung mit Ceritinib mit einer um 150 mg reduzierten Dosis wieder aufgenommen werden, nachdem die Bradykardie asymptomatisch geworden oder die Herzfrequenz auf mindestens 60 bpm angestiegen ist.
Bradykardie[a] (mit lebensbedrohlichen Folgen, dringende Intervention indiziert)	Endgültiges Absetzen von Ceritinib, wenn keine Begleitmedikation identifiziert wird, die zur Bradykardie beiträgt. Wird eine Begleitmedikation, die zur Bradykardie beiträgt, identifiziert und abgesetzt oder ihre Dosis angepasst, kann die Behandlung mit Ceritinib mit einer um 150 mg reduzierten Dosis und unter engmaschiger Überwachung wieder aufgenommen werden, nachdem die Bradykardie asymptomatisch geworden oder die Herzfrequenz auf mindestens 60 bpm angestiegen ist.[b]
Anhaltende Hyperglykämie mit Werten über 250 mg/dl trotz optimaler blutzuckersenkender Therapie	Unterbrechung der Behandlung mit Ceritinib, bis die Hyperglykämie ausreichend unter Kontrolle gebracht ist; anschließend kann die Behandlung mit einer um 150 mg reduzierten Dosis wieder aufgenommen werden. Kann eine ausreichende Blutzuckerkontrolle trotz optimaler medizinischer Behandlung nicht erreicht werden, muss Ceritinib endgültig abgesetzt werden.
Lipase- oder Amylaseerhöhung auf ≥ Grad 3	Unterbrechung der Behandlung mit Ceritinib, bis die Lipase- oder Amylasewerte auf ≤ Grad 1 zurückgehen; anschließend kann die Behandlung mit einer um 150 mg reduzierten Dosis wieder aufgenommen werden.

[a] Herzfrequenz unter 60 Schläge pro Minute (bpm)
[b] Endgültiges Absetzen im Falle eines Rezidivs.

Starke CYP3A-Inhibitoren
Die gleichzeitige Anwendung von starken CYP3A-Inhibitoren sollte vermieden werden (siehe Abschnitt 4.5). Wenn die gleichzeitige Anwendung eines starken CYP3A-Inhibitors unvermeidbar ist, sollte die Dosis von Ceritinib um etwa ein Drittel zu reduziert werden (Dosis ist nicht klinisch verifiziert). Dabei ist auf das nächste Vielfache einer Dosis von 150 mg zu runden. Die Patienten sollten sorgfältig auf Nebenwirkungen überwacht werden.

Wenn gleichzeitig eine Langzeitbehandlung mit einem starken CYP3A-Inhibitor notwendig ist und der Patient die verringerte Dosis gut verträgt, kann die Dosis bei sorgfältiger Überwachung der Nebenwirkungen erneut erhöht werden, um eine mögliche Unterversorgung zu vermeiden.

Nach Absetzen eines starken CYP3A-Inhibitors ist die Dosis, die vor der Gabe des starken CYP3A-Inhibitors eingenommen wurde, wieder einzunehmen.

CYP3A-Substrate
Wenn Ceritinib gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln gegeben wird, ist die Fachinformation zur gleichzeitigen Anwendung dieser Arzneimittel mit CYP3A4-Inhibitoren zu berücksichtigen.

Die gleichzeitige Gabe von Ceritinib mit Arzneimitteln, die hauptsächlich über CYP3A metabolisiert werden oder mit Arzneimitteln, die über CYP3A metabolisiert werden und eine geringe therapeutische Breite haben (z. B. Alfuzosin, Amiodaron, Cisaprid, Ciclosporin, Dihydroergotamin, Ergotamin, Fentanyl, Pimozid, Quetiapin, Chinidin, Lovastatin, Simvastatin, Sildenafil, Midazolam, Triazolam, Tacrolimus, Alfentanil und Sirolimus) sollte vermieden werden. Falls möglich, sollten andere Arzneimittel, die weniger sensitiv auf eine CYP3A4-Inhibition reagieren, verwendet werden. Falls dies nicht möglich ist, sollte eine Dosisreduktion der gleichzeitig gegebenen Arzneimittel, die über CYP3A metabolisiert werden und eine geringe therapeutische Breite haben, in Betracht gezogen werden.

Besondere Patientengruppen

Nierenfunktionsstörungen
Eine spezielle pharmakokinetische Studie wurde bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung nicht durchgeführt. Den vorliegenden Daten zufolge ist jedoch die Ausscheidung von Ceritinib über die Nieren vernachlässigbar. Eine Dosisanpassung ist daher bei Patienten mit leichter bis mäßiger Nierenfunktionsstörung nicht erforderlich. Vorsicht ist bei Patienten mit starker Nierenfunktionsstörung geboten, da bei diesen Patienten keine Erfahrungen mit Ceritinib vorliegen (siehe Abschnitt 5.2).

Leberfunktionsstörungen
Den vorliegenden Daten zufolge wird Ceritinib hauptsächlich über die Leber eliminiert. Bei der Behandlung von Patienten mit starker Leberfunktionsstörung ist besondere Vorsicht geboten und die Dosis sollte um ca. ein Drittel reduziert werden, gerundet auf das nächstliegende Vielfache der 150-mg-Stärke (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2). Bei Patienten mit leichter oder mäßiger Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Ältere Patienten (≥65 Jahre)
Die begrenzten Daten, die zur Sicherheit und Wirksamkeit von Ceritinib bei Patienten im Alter ab 65 Jahren vorliegen, sprechen nicht dafür, dass bei älteren Patienten eine Dosisanpassung erforderlich ist (siehe Abschnitt 5.2). Daten für Patienten im Alter von über 85 Jahren liegen nicht vor.

Kinder und Jugendliche
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ceritinib bei Kindern und Jugendlichen im Alter bis 18 Jahre ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Ceritinib ist zum Einnehmen. Die Kapseln sind einmal täglich mit einer Mahlzeit, immer zur selben Uhrzeit, einzunehmen. Es ist wichtig, dass Ceritinib mit einer Mahlzeit eingenommen wird, um die erforderliche Exposition zu erreichen. Die Mahlzeit kann dabei zwischen einer leichten bis hin zu einer vollen Mahlzeit variieren (siehe Abschnitt 5.2). Die Kapseln sind im Ganzen mit Wasser zu schlucken und dürfen nicht zerkaut oder zerstoßen werden.

Für Patienten, die aufgrund einer gleichzeitig entwickelten Erkrankung nicht in der Lage sind, Ceritinib mit einer Mahlzeit einzunehmen, siehe Abschntitt 4.5.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Hepatotoxizität

Fälle von Hepatotoxizität traten bei 1,1 % der Patienten auf, die im Rahmen klinischer Studien mit Ceritinib behandelt wurden. Bei 25 % der Patienten wurde ein ALT-Wert-Anstieg auf Grad 3 oder 4 beobachtet. Die Mehrzahl der Fälle war durch eine Unterbrechung der Behandlung und/oder eine Senkung der Dosis handhabbar. Nur in wenigen Fällen war die Beendigung der Behandlung erforderlich.

Zur Überwachung der Patienten sollten vor Behandlungsbeginn sowie alle 2 Wochen während der ersten drei Behandlungsmonate und danach in monatlichen Abständen Leberfunktionstests (ALT, AST und Gesamtbilirubin) durchgeführt werden. Bei Patienten, die einen Anstieg der Transaminasen entwickeln, sollten die Leberwerte (Transaminasen und Gesamtbilirubin) bei entsprechender klinischer Indikation noch häufiger kontrolliert werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8). Bei der Behandlung von Patienten mit starker Leberfunktionsstörung ist besondere Vorsicht geboten und die Dosierung sollte angepasst werden (siehe Abschnitt 4.2). Die begrenzte Erfahrung bei diesen Patienten zeigte eine Verschlechterung der zugrundeliegenden Erkrankung (hepatische Enzephalopathie) bei zwei von 10 Patienten, die einer Einzeldosis von 750 mg Ceritinib nüchtern ausgesetzt waren (siehe Abschnitte 4.2, 4.8 und 5.2). Außer der Studienmedikation könnten andere Faktoren einen Einfluss auf die beobachteten Ereignisse hepatischer Enzephalopathie gehabt haben. Allerdings kann ein Zusammenhang zwischen der Studienmedikation und den Ereignissen nicht vollständig ausgeschlossen werden. Bei Patienten mit leichter oder mäßiger Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 4.2).

Interstitielle Lungenerkrankung/Pneumonitis

In klinischen Studien wurden bei Patienten, die mit Ceritinib behandelt wurden, Fälle von schwerer, lebensbedrohlicher oder tödlich verlaufender ILD/Pneumonitis beobachtet. In den meisten dieser schweren/lebensbedrohlichen Fällen kam es nach Unterbrechung der Behandlung zu einer Besserung oder zur vollständigen Erholung des Patienten.

Die Patienten sollten auf pulmonale Symptome, die auf eine ILD/Pneumonitis hindeuten, überwacht werden. Andere potenzielle Ursachen einer ILD/Pneumonitis sind auszuschließen, und Ceritinib sollte bei Patienten, bei denen eine behandlungsbedingte ILD/Pneumonitis jeglichen Grades diagnostiziert wird, endgültig abgesetzt werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8).

Verlängerung des QT-Intervalls

In klinischen Studien wurde bei Patienten, die mit Ceritinib behandelt wurden, eine QTc-Verlängerung beobachtet (siehe Abschnitte 4.8 und 5.2), die mit einem erhöhten Risiko für ventrikuläre Tachyarrhythmien (z. B. *Torsade de Pointes*) oder plötzlichen Tod assoziiert ist.

Bei Patienten mit angeborenem „*Long-QT-Syndrom*“ sollte die Anwendung von Ceritinib vermieden werden. Die Vorteile und potenziellen Risiken von Ceritinib sollten vor Beginn der Therapie bei Patienten mit vorbestehender Bradykardie (weniger als 60 Schläge pro Minute [bpm]), bei Patienten mit vorbestehender QTc-Verlängerung oder einer Prädisposition für QTc-Verlängerungen, bei Patienten, die Antiarrhythmika oder andere Arzneimittel einnehmen, von denen bekannt ist, dass sie das QT-Intervall verlängern und bei Patienten mit relevanten vorbestehenden Herzerkrankungen und/oder Elektrolytstörungen, in Betracht gezogen werden. Regelmäßige Kontrollen von EKG und Elektrolytstatus (z. B. Kalium) empfehlen sich bei diesen Patienten. Bei Erbrechen, Diarrhö, Dehydratation oder Nierenfunktionsstörung ist, entsprechend der klinischen Indikation, eine Korrektur des Elektrolytstatus vorzunehmen. Bei Patienten mit QTc-Verlängerung auf >500 ms oder um >60 ms im Vergleich zu Behandlungsbeginn und *Torsade de pointes* oder polymorpher ventrikulärer Tachykardie oder Anzeichen/Symptomen einer schwerwiegenden Arrhythmie ist die Behandlung mit Ceritinib endgültig abzusetzen. Bei Patienten mit einer QTc-Verlängerung auf >500 ms in mindestens zwei separaten EKGs sollte die Behandlung mit Ceritinib unterbrochen werden, bis das QTc-Intervall auf den Ausgangswert oder auf einen Wert ≤480 ms zurückgegangen ist. Danach kann die Behandlung mit einer um 150 mg reduzierten Dosis wieder aufgenommen werden (siehe Abschnitte 4.2, 4.8 und 5.2).

Bradykardie

Asymptomatische Bradykardien (weniger als 60 Schläge pro Minute) wurden bei 21 von 925 Patienten (2,3 %), die in klinischen Studien mit Ceritinib behandelt wurden, beobachtet.

Die Anwendung von Ceritinib in Kombination mit anderen Wirkstoffen, von denen bekannt ist, dass sie Bradykardie verursachen (z. B. Betablocker, Kalziumantagonisten vom Nicht-Dihydropyridin-Typ, Clonidin und Digoxin), sollte so weit wie möglich vermieden werden. Herzfrequenz und Blutdruck sind regelmäßig zu kontrollieren. Kommt es zu einer nicht-lebensbedrohlichen symptomatischen Bradykardie, ist die Behandlung mit Ceritinib zu unterbrechen, bis die Bradykardie asymptomatisch geworden oder die Herzfrequenz auf mindestens 60 Schläge pro Minute (bpm) angestiegen ist; gleichzeitig ist zu prüfen, welche Begleitmedikation der Patient erhält und ob eine Anpassung der Ceritinib-Dosis erforderlich ist. Im Falle einer lebensbedrohlichen Bradykardie ist Ceritinib endgültig abzusetzen, es sei denn, es wird eine Begleitmedikation identifiziert, von der bekannt ist, dass sie zu einer Bradykardie oder Hypotonie beiträgt. Ist dies der Fall, sollte die Behandlung mit Ceritinib unterbrochen werden, bis die Bradykardie asymptomatisch geworden oder die Herzfrequenz auf mindestens 60 bpm angestiegen ist. Wenn die Dosis der Begleitmedikation angepasst oder dieses Arzneimittel ganz abgesetzt werden kann, sollte die Behandlung mit Ceritinib mit einer um 150 mg reduzierten Dosis und unter engmaschiger Kontrolle wieder aufgenommen werden, nachdem die Bradykardie asymptomatisch geworden oder die Herzfrequenz auf mindestens 60 bpm angestiegen ist (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8).

Gastrointestinale Nebenwirkungen

In einer Dosis-Optimierungsstudie traten Diarrhö, Übelkeit oder Erbrechen bei 76,9 % der 108 Patienten auf, die mit der empfohlenen Dosis von 450 mg Ceritinib, mit einer Mahlzeit eingenommen, behandelt wurden. Die Mehrzahl waren Ereignisse vom Grad 1 (52,8 %) und Grad 2 (22,2 %). Zwei Patienten (1,9 %) erfuhren jeweils ein Ereignis vom Grad 3 (Diarrhö bzw. Erbrechen). Bei neun Patienten (8,3 %) war eine Unterbrechung der Behandlung mit der Studienmedikation aufgrund von Diarrhö, Übelkeit oder Erbrechen erforderlich. Bei einem Patienten (0,9 %) war eine Dosisanpassung wegen Erbrechens erforderlich. In derselben Studie war die Inzidenz und Schwere gastrointestinaler Nebenwirkungen bei Patienten, die mit 750 mg Ceritinib auf nüchternen Magen behandelt wurden, höher (Diarrhö 80,0 %, Übelkeit 60,0 %, Erbrechen 65,5 %; über ein Ereignis vom Grad 3 wurde bei 17,3 % berichtet) im Vergleich zu 450 mg, mit einer Mahlzeit eingenommen (Diarrhö 59,3 %, Übelkeit 42,6 %, Erbrechen 38,0 %; über ein Ereignis vom Grad 3 wurde bei 1,9 % berichtet).

In dieser Dosis-Optimierungsstudie war sowohl in dem Arm der 450 mg mit einer Mahlzeit, als auch in dem Arm, der 750 mg auf nüchternen Magen erhielt, bei keinem Patienten das Absetzen von Ceritinib aufgrund von Diarrhö, Übelkeit oder Erbrechen erforderlich (siehe Abschnitt 4.8).

Die Patienten sollten überwacht und, in Abhängigkeit von der klinischen Indikation, entsprechend der Standardversorgung einschließlich Antidiarrhoika, Antiemetika oder Flüssigkeitssubstitution behandelt werden. Falls erforderlich, ist die Behandlung zu unterbrechen oder die Dosis zu reduzieren (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8). Wenn es während der Behandlung zum Erbrechen kommt, sollte keine zusätzliche Einnahme erfolgen. Vielmehr sollte der Patient die nächste Dosis wie geplant einnehmen.

Hyperglykämie

Fälle von Hyperglykämie (aller Schweregrade) wurden bei weniger als 10 % der in klinischen Studien mit Ceritinib behandelten Patienten beobachtet. Der Anteil mit Hyperglykämie der Schweregrade 3–4 betrug 5,4 %. Ein besonders hohes Hyperglykämierisiko wurde bei Patienten mit Diabetes mellitus und/oder gleichzeitiger Anwendung von Steroiden ermittelt.

Vor Beginn einer Behandlung mit Ceritinib sollte der Nüchternblutzucker–Wert kontrolliert werden und danach, in Abhängigkeit von der klinischen Indikation, eine regelmäßige Überwachung stattfinden. Gegebenenfalls ist eine antihyperglykämische Behandlung einzuleiten bzw. zu optimieren (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8).

Lipase- und/oder Amylaseerhöhungen

In klinischen Studien sind bei Patienten, die mit Ceritinib behandelt wurden, Erhöhungen der Lipase und/oder Amylase aufgetreten. Die Patienten sind vor Beginn der Behandlung mit Ceritinib und danach, wie klinisch angebracht, hinsichtlich Lipase und Amylaseerhöhungen zu überwachen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8). Fälle von Pankreatitis wurden bei Patienten, die mit Ceritinib behandelt wurden, beobachtet (siehe Abschnitt 4.8).

Enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Kapsel, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Mittel, die die Plasmakonzentration von Ceritinib erhöhen können

Starke CYP3A-Inhibitoren
Bei gesunden Probanden führte die gleichzeitige Gabe einer Einzeldosis von 450 mg Ceritinib auf nüchternen Magen mit dem starken CYP3A/P-gp-Inhibitor Ketoconazol (200 mg zweimal täglich für 14 Tage) zu einer Zunahme der AUC_{inf}- und der C_{max}-Werte von Ceritinib auf das 2,9- bzw. das 1,2-Fache im Vergleich zur alleinigen Gabe von Ceritinib. In Simulationen ist die AUC von Ceritinib im Steady-State bei reduzierter Dosis und gleichzeitiger Gabe mit Ketoconazol (200 mg zweimal täglich für 14 Tage) vergleichbar mit der AUC nach alleiniger Gabe von Ceritinib. Die gleichzeitige Anwendung von starken CYP3A-Inhibitoren sollte während der Behandlung mit Ceritinib vermieden werden. Wenn sich die Kombination von Ceritinib mit starken CYP3A-Inhibitoren (u. a. Ritonavir, Saquinavir, Telithromycin, Ketoconazol, Itraconazol, Voriconazol, Posaconazol und Nefazodon) nicht vermeiden lässt, sollte die Ceritinib-Dosis um etwa ein Drittel reduziert werden. Dabei ist auf das nächste Vielfache einer Dosis von 150 mg zu runden. Nach Absetzen eines starken CYP3A-Inhibitors sollte Ceritinib in derselben Dosis wie vor der Gabe des starken CYP3A-Inhibitors wieder eingenommen werden.

P-gp-Inhibitoren
In-vitro-Daten zufolge ist Ceritinib ein Substrat des Effluxtransporters P-Glykoprotein (P-gp). Wird Ceritinib zusammen mit P-gp-Inhibitoren angewendet, ist mit einem Anstieg der Ceritinib-Konzentration zu rechnen. Bei gleichzeitiger Anwendung mit P-gp-Inhibitoren ist daher Vorsicht geboten, und die Patienten sind in diesem Fall sorgfältig auf Nebenwirkungen zu überwachen.

Mittel, die die Plasmakonzentration von Ceritinib vermindern können

Starke CYP3A- und P-gp-Induktoren
Bei gesunden Probanden führte die gleichzeitige Gabe einer Einzeldosis von 750 mg Ceritinib auf nüchternen Magen mit dem starken CYP3A/P-gp-Induktor Rifampicin (600 mg täglich für 14 Tage) zu einer Abnahme der AUC_{inf}- und der C_{max}-Werte von Ceritinib um 70 % bzw. 44 % im Vergleich zur alleinigen Gabe von Ceritinib. Die gleichzeitige Anwendung von Ceritinib mit starken CYP3A/P-gp-Induktoren senkt die Plasmakonzentration von Ceritinib. Die Kombination von Ceritinib mit starken CYP3A-Induktoren sollte vermieden werden. Dies betrifft u. a. Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin, Rifabutin, Rifampicin und Johanniskraut *(Hypericum perforatum)*. Bei gleichzeitiger Anwendung mit P-gp-Induktoren ist Vorsicht geboten.

Mittel, die den pH-Wert des Magens beeinflussen
Ceritinib weist eine pH-abhängige Löslichkeit auf und wird *in vitro* mit steigendem pH-Wert schlecht löslich. Magensäure-reduzierende Wirkstoffe (z. B. Protonenpumpenhemmer, H_2-Rezeptorantagonisten, Antazida) können die Löslichkeit von Ceritinib beeinflussen und seine Bioverfügbarkeit reduzieren. Die gemeinsame Anwendung einer Einzeldosis von 750 mg Ceritinib auf nüchternen Magen mit einem Protonenpumpenhemmer (Esomeprazol) 40 mg täglich über 6 Tage hinweg bei gesunden, nüchternen Probanden reduzierte die AUC von Ceritinib um 76 % und die C_{max} um 79 %. Die Arzneimittelinteraktionsstudie wurde entwickelt, um den Einfluss von Protonenpumpenhemmern im schlechtesten Szenario zu beobachten, aber in der klinischen Anwendung scheint der Einfluss des Protonenpumpenhemmers auf die Ceritinib-Exposition weniger ausgeprägt zu sein. Es wurde keine spezielle Studie zur Untersuchung der Auswirkung von Magensäure reduzierenden Wirkstoffen auf die Bioverfügbarkeit von Ceritinib im Steady-State durchgeführt. Bei gleichzeitiger Anwendung von Protonenpumpenhemmern ist Vorsicht geboten, da die Ceritinib-Exposition verringert sein könnte. Es gibt keine Daten zur gleichzeitigen Anwendung von H_2-Blockern oder Antazida. Jedoch ist das Risiko einer klinisch relevanten Abnahme der Bioverfügbarkeit von Ceritinib bei gleichzeitiger Anwendung möglicherweise geringer, wenn H_2-Blocker 10 Stunden vor oder 2 Stunden nach der Ceritinib-Dosis und wenn Antazida 2 Stunden vor oder 2 Stunden nach der Ceritinib-Dosis angewendet werden.

Mittel, deren Plasmakonzentration durch Ceritinib beeinflusst werden kann

Substrate von CYP3A und CYP2C9
In-vitro-Daten zufolge hemmt Ceritinib kompetitiv den Abbau des CYP3A-Substrats Midazolam und des CYP2C9-Substrats Diclofenac. Auch eine zeitabhängige Hemmung von CYP3A wurde beobachtet.

Ceritinib ist *in vivo* ein starker CYP3A4-Inhibitor und kann zu Wechselwirkungen mit Arzneimitteln, die über CYP3A metabolisiert werden, führen. Dies kann zu einer erhöhten Serumkonzentration dieser Arzneimittel führen. Die gleichzeitige Gabe einer Einzeldosis Midazolam (ein CYP3A-sensitives Arzneimittel) nach einer 3-wöchigen Behandlung von Patienten mit Ceritinib (Einnahme von 750 mg pro Tag ohne gleichzeitige Nahrungsaufnahme) erhöhte die Midazolam AUC_{inf} (90%-KI) um das 5,4-Fache (4,6; 6,3) im Vergleich zu alleinigen Gabe von Midazolam. Die gleichzeitige Anwendung von Ceritinib mit Substraten, die hauptsächlich über CYP3A4 metabolisiert werden oder von Arzneimitteln, die Substrate von CYP3A sind und bekanntermaßen eine geringe therapeutische Breite haben (z. B. Alfuzosin, Amiodarone, Cisaprid, Ciclosporin, Dihydroergotamin, Ergotamin, Fentanyl, Pimozid, Quetiapin, Chinidin, Lovastatin, Simvastatin, Sildenafil, Midazolam, Triazolam, Tacrolimus, Alfentanil und Sirolimus) sollte vermieden werden. Falls möglich sollten andere Arzneimittel, die weniger sensitiv auf eine CYP3A4-Inhibition reagieren, verwendet werden. Falls dies nicht möglich ist, sollte eine Dosisreduktion der gleichzeitig gegebenen Arzneimittel, die über CYP3A metabolisiert werden und eine geringe therapeutischer Breite haben, in Betracht gezogen werden.

Ceritinib ist *in vivo* ein schwacher CYP2C9-Inhibitor. Die gleichzeitige Gabe einer Einzeldosis Warfarin (ein CYP2C9-sensitives Arzneimittel) nach einer 3-wöchigen Behandlung von Patienten mit Ceritinib (Einnahme von 750 mg pro Tag ohne gleichzeitige Nahrungsaufnahme) erhöhte die S-Warfarin AUC_{inf} (90%-KI) um 54% (36%; 75%) im Vergleich zu einer alleinigen Gabe von Warfarin. Die gleichzeitige Anwendung von Ceritinib mit Arzneimitteln, die hauptsächlich über CYP2C9 metabolisiert werden oder mit Substraten von CYP2C9, die bekanntermaßen eine geringe therapeutische Breite haben (z. B. Phenytoin und Warfarin), sollte vermieden werden. Falls dies nicht möglich ist, sollte eine Dosisreduktion der gleichzeitig gegebenen Arzneimittel, die über CYP2C9 metabolisiert werden und eine geringe therapeutischer Breite haben, in Betracht gezogen werden. Wenn eine gleichzeitige Gabe mit Warfarin erforderlich ist, sollte der INR-Wert (*International Normalised Ratio*) häufiger kontrolliert werden.

Substrate von CYP2A6 und CYP2E1
In-vitro-Daten zufolge hemmt Ceritinib in klinisch relevanten Konzentrationen auch CYP2A6 und CYP2E1. Ceritinib kann daher die Plasmakonzentrationen von gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln erhöhen, die überwiegend von den genannten Enzymen abgebaut werden. Bei gleichzeitiger Anwendung von Ceritinib mit CYP2A6- und CYP2E1-Substraten ist Vorsicht geboten und die Patienten sind sorgfältig auf Nebenwirkungen zu überwachen.

Ein Risiko für die Induktion anderer PXR-regulierter-Enzyme neben CYP3A4 kann nicht vollständig ausgeschlossen werden. Die Wirksamkeit gleichzeitig eingenommener oraler Kontrazeptiva kann verringert sein.

Mittel, die Substrate von Transportern sind

In-vitro-Daten zufolge hemmt Ceritinib in klinisch relevanten Konzentrationen weder den apikalen Effluxtransporter MRP2 noch die hepatischen Uptake-Transporter OATP1B1 und OATP1B3, die renalen Uptake-Transporter für organische Anionen OAT1 und OAT3 oder die Uptake-Transporter für organische Kationen OCT1 und OCT2. Es ist daher unwahrscheinlich, dass als Folge einer Ceritinib-vermittelten Hemmung von Substraten dieser Transporter klinisch relevante Arzneimittel-Wechselwirkungen auftreten. Basierend auf *In-vitro*-Daten kann man davon ausgehen, dass Ceritinib in klinisch relevanten Konzentrationen das intestinale P-gp und BCRP hemmt. Deshalb kann Ceritinib die Plasmakonzentrationen von gleichzeitig gegebenen Arzneimitteln, die durch diese Proteine transportiert werden, erhöhen. Vorsicht ist geboten bei gleichzeitiger Gabe von BCRP-Substraten (z. B. Rosuvastatin, Topotecan, Sulfasalazin) und P-gp-Substraten (Digoxin, Dabigatran, Colchicin, Pravastatin). Nebenwirkungen sind genau zu beobachten.

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

In klinischen Studien wurde unter Ceritinib eine Verlängerung des QT-Intervalls beobachtet. Ceritinib ist daher bei Patienten, bei denen das QT-Intervall verlängert ist oder eine erhöhte Neigung hierzu besteht, mit Vorsicht anzuwenden; dies gilt auch für Patienten, die mit Antiarrhythmika der Klasse I (z. B Chinidin, Procainamid, Disopyramid) oder der Klasse III (z. B. Amiodaron, Sotalol, Dofetilid, Ibutilid) oder mit anderen Arzneimitteln behandelt werden, die das QT-Intervall verlängern können wie z. B. Domperidon, Droperidol, Chloroquin, Halofantrin, Clarithromycin, Haloperidol, Methadon, Cisaprid und Moxifloxacin. Eine Überwachung des QT-Intervalls ist für den Fall der gleichzeitigen Gabe dieser Arzneimittel angezeigt (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Wechselwirkungen mit Nahrungsmitteln/Getränken

Ceritinib sollte mit einer Mahlzeit eingenommen werden. Die Bioverfügbarkeit von Ceritinib ist mit einer Nahrungsaufnahme erhöht.

Bei Patienten, die aufgrund einer gleichzeitig entwickelten Erkrankung nicht in der Lage sind, Ceritinib mit einer Mahlzeit einzunehmen, kann Ceritinib als alternativ fortgeführtes Behandlungsschema auf nüchternen Magen eingenommen werden. Dabei sollte mindestens zwei Stunden vor und eine Stunde nach der Einnahme keine Nahrung aufgenommen werden. Patienten sollten nicht zwischen der Nüchtern-Dosierung und der Dosierung zum Essen wechseln. Die Dosierung muss passend eingestellt werden, d. h. bei Patienten, die mit 450 mg beziehungsweise 300 mg mit einer Mahlzeit behandelt wurden, sollte die Dosierung auf 750 mg beziehungsweise 450 mg auf nüchternen Magen erhöht werden (siehe Abschnitt 5.2). Bei Patienten, die mit 150 mg, mit einer Mahlzeit eingenommen, behandelt wurden, sollte die Behandlung beendet werden. Für weiterführende Empfehlungen zur Dosismodifikation und Behandlungsempfehlungen für den Fall von Nebenwirkungen, bitte Tabelle 1 beachten (siehe Abschnitt 4.2). Die maximal zulässige Dosierung bei Einnahme auf nüchternen Magen beträgt 750 mg (siehe Abschnitt 5.2).

Die Patienten sind anzuweisen, Grapefruits und Grapefruitsaft zu meiden, da dies zu einer Hemmung von CYP3A in der Darmwand führen und die Bioverfügbarkeit von Ceritinib erhöhen würde.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Kontrazeption

Frauen im gebärfähigen Alter sollten angewiesen werden, während und bis zu 3 Monate nach der Behandlung mit Ceritinib eine zuverlässige Verhütungsmethode anzuwenden (siehe Abschnitt 4.5).

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Ceritinib bei Schwangeren vor.

Es liegen keine ausreichenden tierexperimentellen Studien in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität vor (siehe Abschnitt 5.3).

Ceritinib darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dass eine Behandlung mit Ceritinib aufgrund des klinischen Zustandes der Frau erforderlich ist.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Ceritinib oder seine Metaboliten in die Muttermilch übergehen. Ein Risiko für das Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden.

Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Ceritinib verzichtet werden soll/die Behandlung mit Ceritinib zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen (siehe Abschnitt 5.3).

Fertilität

Es ist nicht bekannt, ob Ceritinib bei Männern oder Frauen Infertilität verursachen kann (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Zykadia hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Beim Führen von Fahrzeugen oder Bedienen von Maschinen während der Behandlung ist Vorsicht geboten, da bei den Patienten Müdigkeit oder Sehstörungen auftreten können.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die nachstehenden Nebenwirkungen resultieren aus der Anwendung von Ceritinib bei 925 Patienten mit fortgeschrittenem ALK-positivem NSCLC, die im Rahmen von insgesamt sieben klinischen Studien, einschließlich zweier randomisierter, aktiv-kontrollierter Phase-III-Studien (Studien A2301 und A2303), mit 750 mg einmal täglich auf nüchternen Magen behandelt wurden.

Die mediane Dauer der Exposition gegenüber 750 mg Ceritinib, auf nüchternen Magen eingenommen, betrug 44,9 Wochen (Spanne: 0,1 bis 200,1 Wochen).

Bei Patienten, die mit 750 mg Ceritinib auf nüchternen Magen behandelt wurden, traten mit einer Inzidenz von ≥10 % die folgenden Nebenwirkungen auf: Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen, Müdigkeit, Leberwert-Abweichungen, Bauchschmerzen, verminderter Appetit, Gewichtsverlust, Obstipation, erhöhter Kreatininspiegel im Blut, Hautausschlag, Anämie und Ösophaguserkrankung.

Nebenwirkungen der Grade 3-4 mit einer Inzidenz von ≥5 % bei Patienten, die mit 750 mg Ceritinib auf nüchternen Magen behandelt wurden, waren Leberwert-Abweichungen, Müdigkeit, Erbrechen, Hyperglykämie, Übelkeit und Diarrhö.

In der Dosis-Optimierungsstudie A2112 (ASCEND-8), die sowohl bei vorbehandelten als auch bei zuvor unbehandelten Patienten mit fortgeschrittenem, ALK-positiven NSCLC durchgeführt wurde, war das Sicherheitsprofil von Ceritinib in der empfohlenen Dosierung von 450 mg zu einer Mahlzeit (N = 108) insgesamt übereinstimmend mit dem von Ceritinib 750 mg auf nüchternen Magen (N = 110), mit Ausnahme einer Reduktion gastrointestinaler Nebenwirkungen. Dabei wurde eine vergleichbare Steady-State-Exposition erreicht (siehe Abschnitt 5.1 und Unterabschnitt „Gastrointestinale Nebenwirkungen“ weiter unten).

Tabellarische Aufstellung der Nebenwirkungen

Tabelle 2 zeigt die Häufigkeitsangaben der Nebenwirkungen bei Patienten unter Ceritinib, die in sieben klinischen Studien mit einer Dosis von 750 mg auf nüchternen Magen behandelt wurden (N = 925). Die Häufigkeitsangaben einiger gastrointestinalen Nebenwirkungen (Diarrhö, Übelkeit und Erbrechen) basieren auf Patienten, die mit einer Dosis von 450 mg einmal täglich zu einer Mahlzeit behandelt wurden (N = 108).

Die Nebenwirkungen sind nach den MedDRA-Systemorganklassen geordnet. Innerhalb jeder Systemorganklasse sind die Nebenwirkungen in der Reihenfolge ihrer Häufigkeit aufgeführt: die häufigsten Reaktionen sind zuerst genannt. Außerdem ist bei jeder Nebenwirkung die entsprechende Häufigkeitskategorie angegeben. Dabei wird nach folgender Konvention (CIOMS III) verfahren: Sehr häufig (≥1/10), häufig (≥1/100, <1/10), gelegentlich (≥1/1.000, <1/100), selten (≥1/10.000, <1/1.000), sehr selten (<1/10.000) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb einer Häufigkeitskategorie sind die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad geordnet.

Tabelle 2 Nebenwirkungen bei Patienten, die mit Ceritinib behandelt wurden

Systemorganklasse	Ceritinib N = 925 %	Häufigkeitskategorie
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		
Anämie	15,2	Sehr häufig
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		
Verminderter Appetit	39,5	Sehr häufig
Hyperglykämie	9,4	Häufig
Hypophosphatämie	5,3	Häufig
Augenerkrankungen		
Sehstörungen[a]	7,0	Häufig
Herzerkrankungen		
Perikarditis[b]	5,8	Häufig
Bradykardie[c]	2,3	Häufig
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		
Pneumonitis [d]	2,1	Häufig
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		
Diarrhö[e]	59,3	Sehr häufig
Übelkeit[e]	42,6	Sehr häufig
Erbrechen[e]	38,0	Sehr häufig
Bauchschmerzen[f]	46,1	Sehr häufig
Obstipation	24,0	Sehr häufig
Ösophaguserkrankung[g]	14,1	Sehr häufig
Pankreatitis	0,5	Gelegentlich
Leber- und Gallenerkrankungen		
Abnormale Leberfunktionswerte[h]	2,2	Häufig
Hepatotoxizität[i]	1,1	Häufig
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		
Hautausschlag[j]	19,6	Sehr häufig
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		
Nierenversagen[k]	1,8	Häufig
Nierenfunktionsstörung[l]	1,0	Häufig
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		
Müdigkeit[m]	48,4	Sehr häufig

Untersuchungen		
Abnormale Leberwerte[n]	60,5	Sehr häufig
Gewichtsverlust	27,6	Sehr häufig
Erhöhter Kreatininspiegel im Blut	22,1	Sehr häufig
Verlängertes QT-Intervall im Elektrokardiogramm	9,7	Häufig
Erhöhter Lipasespiegel	4,8	Häufig
Erhöhter Amylasespiegel	7,0	Häufig

Inklusive aller Fälle, die in den verwendeten Sammelbegriffen enthalten sind:

[a] Sehstörungen (Beeinträchtigung des Sehvermögens, verschwommenes Sehen, Photopsie, Mouches volantes, verminderte Sehschärfe, Akkommodationsstörung, Presbyopie)

[b] Perikarditis (Perikarderguss, Perikarditis)

[c] Bradykardie (Bradykardie, Sinusbradykardie)

[d] Pneumonitis (interstitielle Lungenerkrankung, Pneumonitis)

[e] Die Häufigkeitsangaben der Nebenwirkungen Diarrhö, Übelkeit und Erbrechen basieren auf Patienten (N = 108), die mit der empfohlenen Dosis von 450 mg Ceritinib, zu einer Mahlzeit eingenommen, in der Studie A2112 (ASCEND-8) behandelt wurden (siehe Unterabschnitt „Gastrointestinale Nebenwirkungen“ weiter unten)

[f] Bauchschmerzen (Bauchschmerzen, Oberbauchschmerzen, abdominale Beschwerden, epigastrische Beschwerden)

[g] Ösophaguserkrankung (Dyspepsie, gastroösophageale Refluxkrankheit, Dysphagie)

[h] Abnormale Leberfunktionswerte (Leberfunktionsstörung, Hyperbilirubinämie)

[i] Hepatotoxizität (arzneimittelbedingte Leberschädigung, cholestatische Hepatitis, hepatozelluläre Schädigung, Hepatotoxizität)

[j] Hautausschlag (Hautausschlag, akneartige Dermatitis, makulopapulöser Hautausschlag)

[k] Nierenversagen (akute Nierenschädigung, Nierenversagen)

[l] Nierenfunktionsstörung (Azotämie, Nierenfunktionsstörung)

[m] Müdigkeit (Müdigkeit, Schwäche)

[n] Abnormale Leberwerte (erhöhte Alaninaminotransferase, erhöhte Aspartataminotransferase, erhöhte Gammaglutamyltransferase, erhöhtes Bilirubin im Blut, erhöhte Transaminasen, erhöhte Leberenzyme, abnormale Leberwerte, erhöhte Leberwerte, erhöhte Alkalische Phosphatase im Blut)

Ältere Patienten (≥65 Jahre)

In sieben klinischen Studien waren 168 der 925 Patienten (18,2 %), die mit Ceritinib behandelt wurden, 65 Jahre oder älter. Das Sicherheitsprofil der Patienten in der Altersgruppe ab 65 Jahren war mit dem der Patienten unter 65 Jahren vergleichbar (siehe Abschnitt 4.2). Sicherheitsdaten für Patienten im Alter von über 85 Jahren liegen nicht vor.

Lebertoxizität

Gleichzeitige Erhöhungen des ALT-Werts oder des AST-Werts auf über das 3-Fache des ULN und des Gesamtbilirubinwertes auf das über 2-Fache des ULN ohne erhöhte alkalische Phosphatase wurden in klinischen Studien mit Ceritinib bei weniger als 1 % der Patienten beobachtet. ALT-Erhöhungen auf Grad 3 oder 4 wurden bei 25 % der Patienten unter Ceritinib festgestellt. Lebertoxizitätsereignisse machten bei 40,6 % der Patienten eine Unterbrechung der Einnahme von Ceritinib oder eine Dosisreduktion erforderlich. Bei 1 % der Patienten in klinischen Studien mit Ceritinib war ein dauerhaftes Absetzen der Behandlung erforderlich (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Die Leberwerte, einschließlich ALT, AST und Gesamtbilirubin, sind vor Beginn der Behandlung, alle 2 Wochen während der ersten drei Behandlungsmonate und danach monatlich zu bestimmen. Bei Erhöhungen von Grad 2, 3 oder 4 sind häufigere Untersuchungen angezeigt. Die Patienten sind auf Abweichungen der Leberwerte hin zu überwachen und, wie in den Abschnitten 4.2 und 4.4 empfohlen, zu behandeln.

Gastrointestinale Nebenwirkungen

Übelkeit, Durchfall und Erbrechen waren unter den am häufigsten berichteten gastrointestinalen Ereignissen. In der Dosis-Optimierungsstudie A2112 (ASCEND-8), die sowohl bei vorbehandelten als auch bei zuvor unbehandelten Patienten mit fortgeschrittenem, ALK-positiven NSCLC durchgeführt wurde (N = 108), waren unter der empfohlenen Dosis von 450 mg Ceritinib, mit einer Mahlzeit eingenommen, die Nebenwirkungen Diarrhö, Übelkeit und Erbrechen überwiegend vom Grad 1 (52,8 %) und Grad 2 (22,2 %). Grad 3-Ereignisse von Diarrhö und Erbrechen wurden bei zwei verschiedenen Patienten (1,9 %) berichtet. Gastrointestinale Ereignisse wurden primär durch die gleichzeitige Gabe von Arzneimitteln einschließlich Antiemetika/Antidiarrhoika behandelt. Bei neun Patienten (8,3 %) war eine Unterbrechung der Einnahme der Studienmedikation aufgrund von Diarrhö, Übelkeit oder Erbrechen erforderlich. Bei einem Patienten (0,9 %) war eine Dosisanpassung erforderlich. Weder im Studienarm mit 450 mg mit Nahrung noch im Studienarm mit 750 mg ohne Nahrungmachten Diarrhö, Übelkeit oder Erbrechen ein Absetzen der Studienmedikation erforderlich. In derselben Studie war die Inzidenz und Schwere gastrointestinaler Nebenwirkungen bei Patienten, die mit 450 mg Ceritinib, mit einer Mahlzeit eingenommen, behandelt wurden, reduziert (Diarrhö 59,3 %, Übelkeit 42,6 %, Erbrechen 38,0 %; bei 1,9 % wurde über ein Ereignis vom Grad 3 berichtet) gegenüber Patienten, die mit 750 mg nüchtern behandelt wurden (Diarrhö 80,0 %, Übelkeit 60,0 %, Erbrechen 65,5 %; bei 17,3 % wurde über ein Ereignis vom Grad 3 berichtet). Die Patienten sollten gemäß den Empfehlungen in den Abschnitten 4.2 und 4.4 behandelt werden.

Verlängerung des QT-Intervalls

Bei mit Ceritinib behandelten Patienten wurde eine Verlängerung des QTc-Intervalls beobachtet. In den sieben klinischen Studien traten bei 9,7 % der mit Ceritinib behandelten Patienten Ereignisse einer Verlängerung des QT-Intervalls (jeden Grades) auf, einschließlich Ereignisse von Grad 3 oder 4 bei 2,1 % der Patienten. Diese Ereignisse erforderten bei 2,1 % der Patienten eine Dosisreduktion oder Behandlungsunterbrechung und führten bei 0,2 % der Patienten zum Behandlungsabbruch.

Eine Behandlung mit Ceritinib wird nicht empfohlen bei Patienten mit einem angeborenen *Long-QT-Syndrom* oder bei Patienten, die Arzneimittel einnehmen, die bekanntlich das QTc-Intervall verlängern (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5). Besondere Sorgfalt ist geboten, wenn Ceritinib Patienten gegeben wird, bei denen ein erhöhtes Risiko für *Torsade de Pointes* während der Behandlung mit einem das QTc-Intervall verlängernden Arzneimittel besteht.

Die Patienten sollten auf eine Verlängerung des QT-Intervalls hin überwacht und gemäß den Empfehlungen in den Abschnitten 4.2 und 4.4 behandelt werden.

Bradykardie

In den sieben klinischen Studien wurde bei 2,3 % der Patienten über Bradykardie und/oder Sinusbradykardie (weniger als 60 Schläge pro Minute) berichtet (alle Grad 1). Diese Ereignisse machten eine Dosisreduktion oder Behandlungsunterbrechung bei 0,2 % der Patienten erforderlich. Keines dieser Ereignisse führte zum Abbruch der Ceritinib-Behandlung. Die gleichzeitige Anwendung eines mit Bradykardie in Zusammenhang gebrachten Arzneimittels ist sorgfältig abzuwägen. Patienten, die eine symptomatische Bradykardie entwickeln, sind gemäß den Empfehlungen in den Abschnitten 4.2 und 4.4 zu behandeln.

Interstitielle Lungenerkrankung/Pneumonitis

Schwere, lebensbedrohliche oder tödliche interstitielle Lungenerkrankung (ILD)/Pneumonitis wurde bei mit Ceritinib behandelten Patienten beobachtet. In den sieben klinischen Studien trat bei 2,1 % der mit Ceritinib behandelten Patienten eine ILD/Pneumonitis (jeden Grades) auf, Ereignisse von Grad 3 oder 4 wurden bei 1,2 % der Patienten berichtet. Diese Ereignisse erforderten bei 1,1 % der Patienten eine Dosisreduktion oder Behandlungsunterbrechung und führten bei 0,9 % der Patienten zum Behandlungsabbruch. Patienten mit pulmonalen Symptomen, die auf eine ILD/Pneumonitis hindeuten, sollten überwacht werden. Andere potenzielle Ursachen der ILD/Pneumonitis sollten ausgeschlossen werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Hyperglykämie

In den sieben klinischen Studien trat bei 9,4 % der mit Ceritinib behandelten Patienten eine Hyperglykämie (jeden Grades) auf, Ereignisse von Grad 3 oder 4 wurden bei 5,4 % der Patienten berichtet. Diese Ereignisse erforderten bei 1,4 % der Patienten eine Dosisreduktion oder Behandlungsunterbrechung und führten bei 0,1 % der Patienten zum Behandlungsabbruch. Das Hyperglykämierisiko war bei Patienten mit Diabetes mellitus und/oder gleichzeitiger Steroidanwendung erhöht. Eine Kontrolle des Nüchternblutzuckers ist vor Beginn der Behandlung mit Ceritinib und regelmäßig danach, wenn klinisch indiziert, erforderlich. Die Behandlung mit antihyperglykämischen Arzneimitteln ist einzuleiten oder zu optimieren, wenn diese indiziert ist (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es liegen keine Erfahrungsberichte über Fälle von Überdosierung beim Menschen vor. Bei Überdosierungen sollten immer allgemeine supportive Maßnahmen eingeleitet werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Mittel, Anaplastische Lymphomkinase (ALK)-Inhibitoren, ATC-Code: L01ED02.

Wirkmechanismus

Ceritinib ist ein oraler, hoch selektiver und potenter ALK-Inhibitor. Ceritinib hemmt sowohl *in vitro* als auch *in vivo* die Autophosphorylierung von ALK, die ALK-vermittelte Phosphorylierung von Downstream-Signalproteinen und die Proliferation ALK-abhängiger Krebszellen.

Von der ALK-Translokation hängt die Expression des resultierenden Fusionsproteins und der daraus folgenden aberranten ALK-Signaltätigkeit im NSCLC ab. Bei der Mehrzahl der NSCLC-Fälle ist EML4 der Translokationspartner für ALK; dabei entsteht ein EML4-ALK-Fusionsprotein, bei dem die Proteinkinase-Domäne von ALK mit dem N-terminalen Abschnitt von EML4 fusioniert ist. Ceritinib hat sich bei einer NSCLC-Zelllinie (H2228) als wirksam gegen die Aktivität von EML4-ALK erwiesen. Dies führte *in vitro* zu einer Hemmung der Proliferation von H2228-Zellen und zu einer Regression von H2228-Tumoren, die als Xenograft auf Mäuse und Ratten übertragen worden waren.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Zuvor unbehandeltes, ALK-positives, fortgeschrittenes NSCLC – randomisierte Phase-III-Studie A2301 (ASCEND-4)

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Ceritinib zur Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem, ALK-positiven NSCLC, die keine vorherige systemische Krebstherapie (einschließlich einem ALK-Inhibitor), mit Ausnahme von neoadjuvanter oder adjuvanter Therapie, erhalten hatten, wurde in der globalen, multizentrischen, randomisierten, unverblindeten Phase-III-Studie A2301 nachgewiesen.

Insgesamt wurden 376 Patienten im Verhältnis 1:1 randomisiert (stratifiziert nach ihrem Allgemeinzustand (ECOG-Status gemäß WHO-Kriterien), früherer adjuvanter/neoadjuvanter Chemotherapie und Vorhandensein/Abwesenheit von Hirnmetastasen zum Zeitpunkt des Screenings), um entweder Ceritinib (750 mg täglich, nüchtern) oder Chemotherapie (nach Wahl des Prüfarztes: Pemetrexed [500 mg/m^2] plus Cisplatin [75 mg/m^2] oder Carboplatin [AUC 5 bis 6], alle 21 Tage) zu erhalten. Patienten, die 4 Zyklen Chemotherapie (Induktion) ohne Progression abschlossen, erhielten anschließend Pemetrexed (500 mg/m^2) als Mono-Erhaltungstherapie alle 21 Tage. 189 Patienten wurden in den Ceritinib-Behandlungsarm randomisiert, und 187 in den Chemotherapie-Behandlungsarm.

Das mediane Alter betrug 54 Jahre (Spanne: 22 bis 81 Jahre); 78,5 % der Patienten waren jünger als 65 Jahre. Insgesamt waren 57,4 % der Patienten weiblich. 53,7 % der Studienpopulation waren Kaukasier, 42,0 % Asiaten, 1,6 % schwarzer Hautfarbe und 2,6 % anderer ethnischer Abstammung. Die Mehrheit der Patienten hatte ein Adenokarzinom (96,5 %) und hatte entweder nie geraucht oder waren ehemalige Raucher (92,0 %). Der Allgemeinzustand gemäß *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) betrug 0, 1 und 2 bei 37,0 %, 56,4 % beziehungsweise 6,4 % der Patienten, und 32,2 % hatten zu Beginn der Studie Hirnmetastasen. 59,5 % der Patienten mit Hirnmetastasen hatten bei Studienbeginn noch keine Bestrahlung des Gehirns erhalten. Patienten mit symptomatischen Metastasen des ZNS (zentrales Nervensystem), die neurologisch instabil waren oder bei denen eine Erhöhung der Steroid-Dosis im Zeitraum von 2 Wochen vor dem Screening erforderlich war, um die ZNS-Symptome zu kontrollieren, wurden von der Studie ausgeschlossen.

Im Falle eines anhaltenden klinischen Nutzens nach Einschätzung des Prüfarztes durften Patienten die ihnen zugewiesene Studienbehandlung auch nach der ersten Progression fortsetzen. Patienten, die dem Chemotherapie-Arm zugewiesen waren, konnten nach einer von einem unabhängigen, verblindeten Bewertungsgremium (*blinded independent review committee*, BIRC) gemäß der RECIST-Kriterien bestätigten Krankheitsprogression den Studienarm wechseln, um Ceritinib zu erhalten. 105 der 145 Patienten (72,4 %), die die Behandlung im Chemotherapie-Arm abgesetzt haben, erhielten anschließend einen ALK-Inhibitor als erste antineoplastische Therapie. 81 dieser Patienten erhielten Ceritinib.

Die mediane Beobachtungsdauer betrug 19,7 Monate (von der Randomisierung bis zum Stichtag für die Datenauswertung) bei der primären Analyse.

Die Studie erreichte ihren primären Endpunkt. Es wurde eine statistisch signifikante Verbesserung des progressionsfreien Überlebens (PFS) nach Beurteilung des BIRC nachgewiesen (siehe Tabelle 3 und Abbildung 1). Der Vorteil von Ceritinib in Bezug auf das PFS war konsistent bezüglich der Bewertung durch die Prüfärzte und über verschiedene Subgruppen hinweg, einschließlich Alter, Geschlecht, ethnischer Abstammung, Raucherstatus, Allgemeinzustand gemäß ECOG und Krankheitslast.

Bei der primären Analyse waren die Daten zum Gesamtüberleben (OS) mit 107 Todesfällen, die in etwa 42,3 % der zur endgültigen Ermittlung des OS erforderlichen Ereignisse darstellen, nicht aussagekräftig.

Die Wirksamkeitsdaten der Studie A2301 sind in Tabelle 3 zusammengefasst, und die Kaplan-Meier-Kurven für PFS und OS werden in Abbildung 1 beziehungsweise Abbildung 2 dargestellt.

Tabelle 3 ASCEND-4 (Studie A2301) – Ergebnisse zur Wirksamkeit bei Patienten mit zuvor unbehandeltem fortgeschrittenen ALK-positiven NSCLC (primäre Analyse)

	Ceritinib (N = 189)	Chemotherapie (N = 187)
Progressionsfreies Überleben (nach Einschätzung des BIRC)		
Zahl der Ereignisse, n (%)	89 (47,1)	113 (60,4)
Median, Monate[d] (95%-KI)	16,6 (12,6; 27,2)	8,1 (5,8; 11,1)
HR (95%-KI)[a]	0,55 (0,42; 0,73)	
p-Wert[b]	< 0,001	
Gesamtüberleben[c]		
Zahl der Ereignisse, n (%)	48 (25,4)	59 (31,6)
Median, Monate[d] (95%-KI)	NE (29,3; NE)	26,2 (22,8; NE)
Gesamtüberlebensrate nach 24 Monaten[d], % (95%-KI)	70,6 (62,2; 77,5)	58,2 (47,6; 67,5)
HR (95%-KI)[a]	0,73 (0,50; 1,08)	
p-Wert[b]	0,056	
Tumoransprechen (nach Einschätzung des BIRC)		
Gesamtansprechrate (95%-KI)	72,5 % (65,5; 78,7)	26,7 % (20,5; 33,7)
Dauer des Ansprechens (nach Einschätzung des BIRC)		
Zahl der Patienten mit Ansprechen	137	50
Median, Monate[d] (95%-KI)	23,9 (16,6; NE)	11,1 (7,8; 16,4)
Ereignis-freie Rate nach 18 Monaten[d], % (95%-KI)	59,0 (49,3; 67,4)	30,4 (14,1; 48,6)

HR = *Hazard Ratio*; KI = Konfidenzintervall; BIRC = verblindetes, unabhängiges Bewertungsgremium (*Blinded Independent Review Committee*); NE = nicht abschätzbar (*not estimable*)

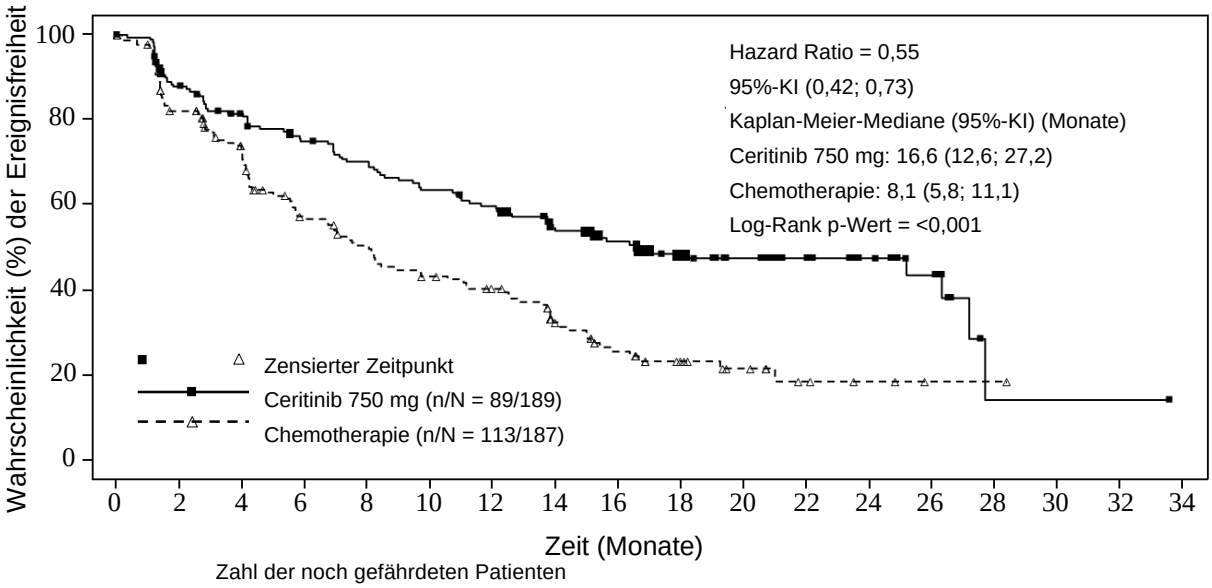
[a] Basierend auf stratifizierter *Cox proportional hazards*-Analyse.

[b] Basierend auf stratifiziertem *Log-Rank*-Test.

[c] Die OS-Analyse wurde nicht für die Effekte des Wechsels des Behandlungsarmes adjustiert.

[d] Anhand der Kaplan-Meier-Methode abgeschätzt.

Abbildung 1 ASCEND-4 (Studie A2301) – Kaplan-Meier-Kurven zum progressionsfreien Überleben nach Beurteilung des BIRC (primäre Analyse)

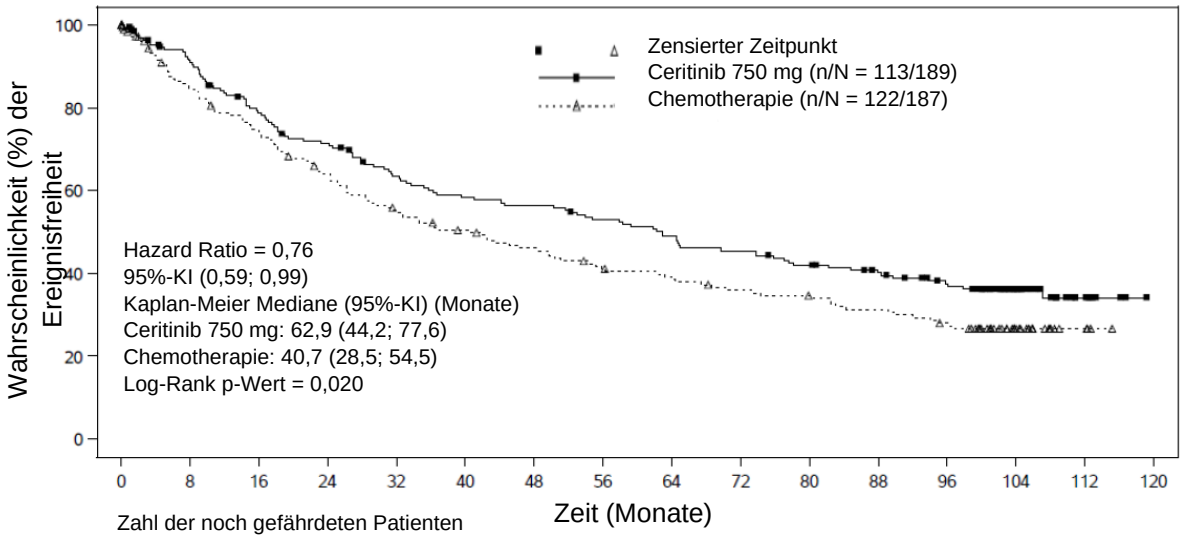


Zahl der noch gefährdeten Patienten

Zeit (Monate)	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
Chemotherapie	187	136	114	82	71	60	53	35	24	16	11	5	3	1	1	0	0	0

Bei der finalen OS-Analyse waren 113 (59,8%) Patienten im Ceritinib-Arm und 122 (65,2 %) im Chemotherapie-Arm verstorben. Das mediane OS betrug 62,9 Monate (95%-KI = 44,2; 77,6) im Ceritinib-Arm und 40,7 Monate (95%-KI = 28,5; 54,5) im Chemotherapie-Arm. Es gab eine statistisch signifikante Reduktion des Sterberisikos um 24% im Ceritinib-Arm im Vergleich zum Chemotherapie-Arm (HR 0,76; 95%-KI = 0,59; 0,99; p = 0,020). Es gab eine hohe Anzahl an Therapiewechseln, wobei 61,5 % der Patienten aus dem Chemotherapie-Arm auf Ceritinib wechselten. Außerdem erhielten Patienten beider Arme antineoplastische Folgetherapien, einschließlich anderer ALK-Inhibitoren, was das OS-Ergebnis beeinflusste.

Abbildung 2 ASCEND-4 (Studie A2301) – Kaplan-Meier-Kurven zum Gesamtüberleben nach Behandlungsarm (finale OS-Analyse)



Zahl der noch gefährdeten Patienten

Zeit (Monate)	0	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	52	56	60	64	68	72	76	80	84	88	92	96	100	104	108	112	116	120
Ceritinib 750 mg	189	176	166	151	141	129	127	117	110	104	101	100	98	95	91	88	84	79	78	74	71	68	64	60	55	51	30	17	9	3	0
Chemotherapie	187	161	146	135	128	115	108	99	91	87	82	76	74	69	65	63	61	58	55	53	52	48	47	44	41	32	19	7	4	0	0

In der Studie A2301 wurden 44 Patienten mit messbaren Hirnmetastasen bei Studienbeginn und mindestens einer radiologischen Untersuchung des Gehirns nach Studienbeginn (22 Patienten im Behandlungsarm mit Ceritinib und 22 Patienten im Behandlungsarm mit Chemotherapie) von einem Neuroradiologen des BIRC anhand modifizierter RECIST-1.1-Kriterien (d. h. bis zu 5 Läsionen im Gehirn) hinsichtlich des intrakraniellen Ansprechens beurteilt. Die intrakranielle Gesamtansprechrate (*overall intracranial response rate*, OIRR) war höher unter Ceritinib (72,7 %; 95%-KI = 49,8; 89,3) im Vergleich zur Chemotherapie-Gruppe (27,3 %; 95%-KI = 10,7; 50,2).

Das anhand der RECIST-1.1-Kriterien vom BIRC ermittelte mediane PFS war in beiden Subgruppen von Patienten mit und ohne Hirnmetastasen im Behandlungsarm mit Ceritinib länger als im Behandlungsarm mit Chemotherapie. Das mediane PFS bei Patienten mit Hirnmetastasen betrug 10,7 Monate (95%-KI = 8,1; 16,4) im Ceritinib-Arm gegenüber 6,7 Monaten (95%-KI = 4,1; 10,6) im Chemotherapie-Arm, mit einem HR von 0,70 (95%-KI = 0,44; 1,12). Das mediane PFS bei Patienten ohne Hirnmetastasen betrug 26,3 Monate (95%-KI = 15,4; 27,7) im Ceritinib-Arm gegenüber 8,3 Monaten (95%-KI = 6,0; 13,7) im Chemotherapie-Arm, mit einem HR von 0,48 (95%-KI = 0,33; 0,69).

Vorbehandeltes, ALK-positives, fortgeschrittenes NSCLC – randomisierte Phase-III-Studie A2303 (ASCEND-5)

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Ceritinib bei der Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem, ALK-positiven NSCLC, die eine Vorbehandlung mit Crizotinib erhalten haben, wurde in der globalen, multizentrischen, randomisierten, unverblindeten Phase-III-Studie A2303 nachgewiesen.

In die Analyse wurden insgesamt 231 Patienten mit fortgeschrittenem, ALK-positiven NSCLC eingeschlossen, die mit Crizotinib und Chemotherapie (ein oder zwei Schemata einschließlich einer platinbasierten Dublette) vorbehandelt worden waren. 115 Patienten erhielten nach der Randomisierung Ceritinib und 116 Chemotherapie (entweder Pemetrexed oder Docetaxel). 73 Patienten erhielten Docetaxel und 40 Pemetrexed. Im Behandlungsarm mit Ceritinib wurden 115 Patienten mit 750 mg einmal täglich auf nüchternen Magen behandelt. Das mediane Alter betrug 54,0 Jahre (Spanne: 28 bis 84 Jahre); 77,1 % der Patienten waren jünger als 65 Jahre. Insgesamt waren 55,8 % der Patienten weiblich. 64,5 % der Studienpopulation waren Kaukasier, 29,4 % Asiaten, 0,4 % schwarzer Hautfarbe und 2,6 % anderer ethnischer Abstammung. Die Mehrheit der Patienten hatte ein Adenokarzinom (97,0 %) und hatte entweder nie geraucht oder waren ehemalige Raucher (96,1 %). Der Allgemeinzustand gemäß ECOG betrug 0, 1 und 2 bei 46,3 %, 47,6 % beziehungsweise 6,1 % der Patienten und 58,0 % hatten vor Studienbeginn Hirnmetastasen. Alle Patienten waren mit Crizotinib vorbehandelt. Mit Ausnahme eines Patienten hatten alle zuvor aufgrund ihrer fortgeschrittenen Erkrankung eine Chemotherapie erhalten (einschließlich einer Platin-Dublette); 11,3 % der Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung im Ceritinib-Arm und 12,1 % im Chemotherapie-Arm wurden mit zwei Chemotherapie-Schemata vorbehandelt.

Im Falle eines anhaltenden klinischen Nutzens nach Einschätzung des Prüfarztes durften Patienten die ihnen zugewiesene Studienbehandlung auch nach der ersten Progression fortsetzen. Patienten, die dem Chemotherapie-Arm zugewiesen waren, konnten nach einer vom BIRC gemäß der RECIST-Kriterien bestätigten Krankheitsprogression den Studienarm wechseln, um Ceritinib zu erhalten.

Die mediane Beobachtungsdauer betrug 16,5 Monate (von der Randomisierung bis zum Stichtag für die Datenauswertung) bei der primären Analyse.

Die Studie erreichte ihren primären Endpunkt. Es wurde eine statistisch signifikante Verbesserung des PFS nach Beurteilung des BIRC mit einer Risikoreduktion um schätzungsweise 51 % im Ceritinib-Arm im Vergleich zum Chemotherapie-Arm nachgewiesen (siehe Tabelle 4 und Abbildung 3). Der Nutzen von Ceritinib bezüglich des PFS war konsistent über verschiedene Subgruppen hinweg, einschließlich Alter, Geschlecht, ethnischer Abstammung, Raucherstatus, Allgemeinzustand gemäß ECOG und Vorliegen von Hirnmetastasen oder früheres Ansprechen auf Crizotinib. Der Nutzen bezüglich des PFS wurde durch die Beurteilung der lokalen Prüfärzte sowie die Auswertung von Gesamtansprechrate (*overall response rate*, ORR) und Krankheitskontrollrate (*disease control rate*, DCR) weiter belegt.

Bei der primären Analyse waren die Daten zum OS mit 48 (41,7 %) Ereignissen im Ceritinib-Arm und 50 (43,1 %) Ereignissen im Chemotherapie-Arm, die in etwa 50 % der zur endgültigen Ermittlung des OS erforderlichen Ereignisse darstellen, nicht aussagekräftig. Darüber hinaus erhielten 81 Patienten (69,8 %) im Chemotherapie-Arm nach Absetzen der Studienbehandlung anschließend Ceritinib als erste antineoplastische Therapie.

Die Wirksamkeitsdaten aus der Studie A2303 sind in Tabelle 4 zusammengefasst und die Kaplan-Meier-Kurven für PFS und OS sind in den Abbildungen 3 beziehungsweise Abbildung 4 dargestellt.

Tabelle 4 ASCEND-5 (Studie A2303) – Ergebnisse zur Wirksamkeit bei Patienten mit vorbehandeltem ALK-positiven, metastasiertem/fortgeschrittenen NSCLC (primäre Analyse)

	Ceritinib (N = 115)	Chemotherapie (N = 116)
Beobachtungsdauer Median (Monate) (min – max)	16,5 (2,8 – 30,9)	
Progressionsfreies Überleben (nach Einschätzung des BIRC)		
Zahl der Ereignisse, n (%)	83 (72,2 %)	89 (76,7 %)
Median, Monate (95%-KI)	5,4 (4,1; 6,9)	1,6 (1,4; 2,8)
HR (95%-KI)[a]	0,49 (0,36; 0,67)	
p-Wert[b]	< 0,001	
Gesamtüberleben[c]		
Zahl der Ereignisse, n (%)	48 (41,7 %)	50 (43,1 %)
Median, Monate (95%-KI)	18,1 (13,4; 23,9)	20,1 (11,9; 25,1)
HR (95%-KI)[a]	1,00 (0,67; 1,49)	
p-Wert[b]	0,496	
Tumoransprechen (nach Einschätzung des BIRC)		
Objektive Ansprechrate (95%-KI)	39,1 % (30,2; 48,7)	6,9 % (3,0; 13,1)
Dauer des Ansprechens		
Zahl der Patienten mit Ansprechen	45	8
Median, Monate[d] (95%-KI)	6,9 (5,4; 8,9)	8,3 (3,5; NE)
Schätzung der Wahrscheinlichkeit der Ereignisfreiheit nach 9 Monaten[d] (95%-KI)	31,5 % (16,7 %; 47,3 %)	45,7 % (6,9 %; 79,5 %)

HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; BIRC = verblindetes, unabhängiges Bewertungsgremium (*Blinded Independent Review Committee*); NE = nicht abschätzbar (*not estimable*)

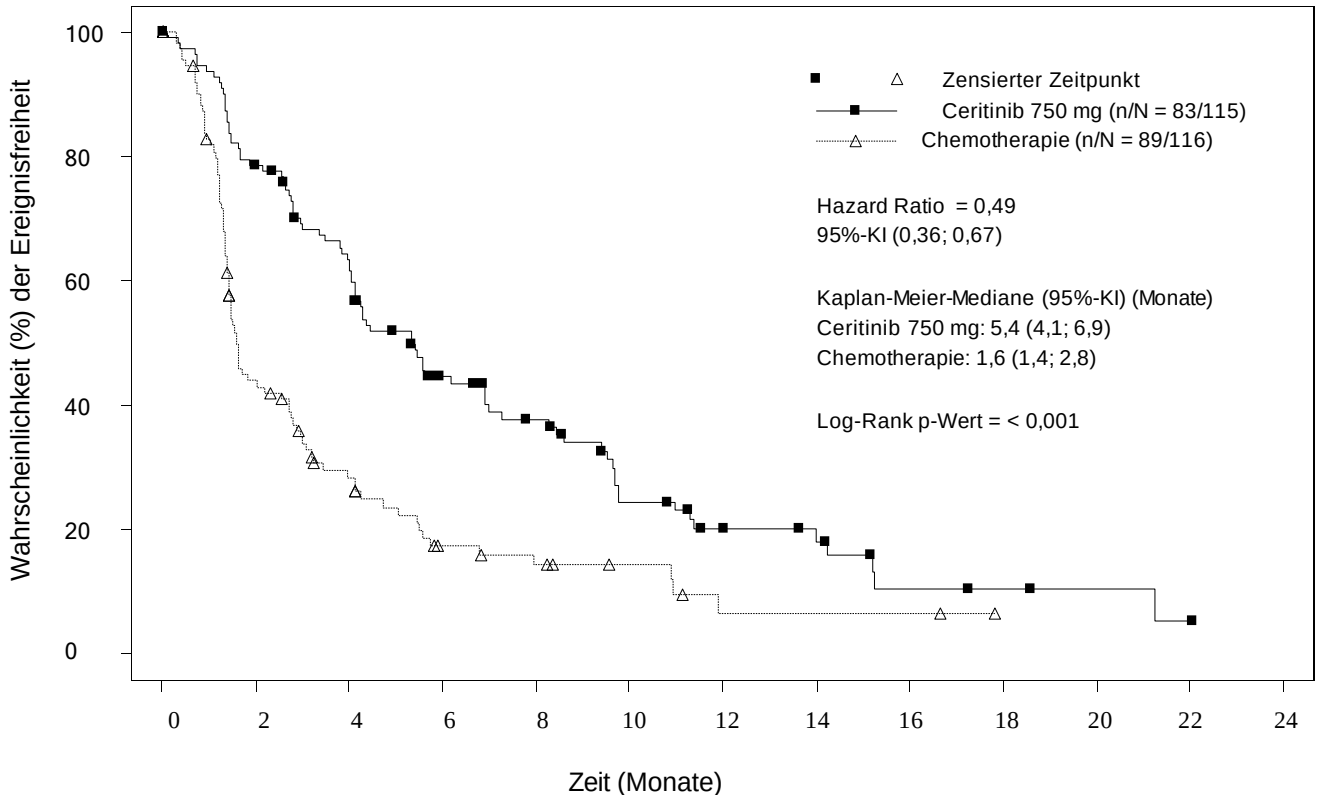
[a] Basierend auf stratifizierter *Cox proportional hazards*-Analyse.

[b] Basierend auf stratifiziertem *Log-Rank*-Test.

[c] Die OS-Analyse wurde nicht für die potenziell verzerrenden Effekte des Wechsels des Behandlungsarmes adjustiert.

[d] Anhand der Kaplan-Meier-Methode abgeschätzt.

Abbildung 3 ASCEND-5 (Studie A2303) – Kaplan-Meier-Kurven zum progressionsfreien Überleben nach Beurteilung des BIRC (primäre Analyse)

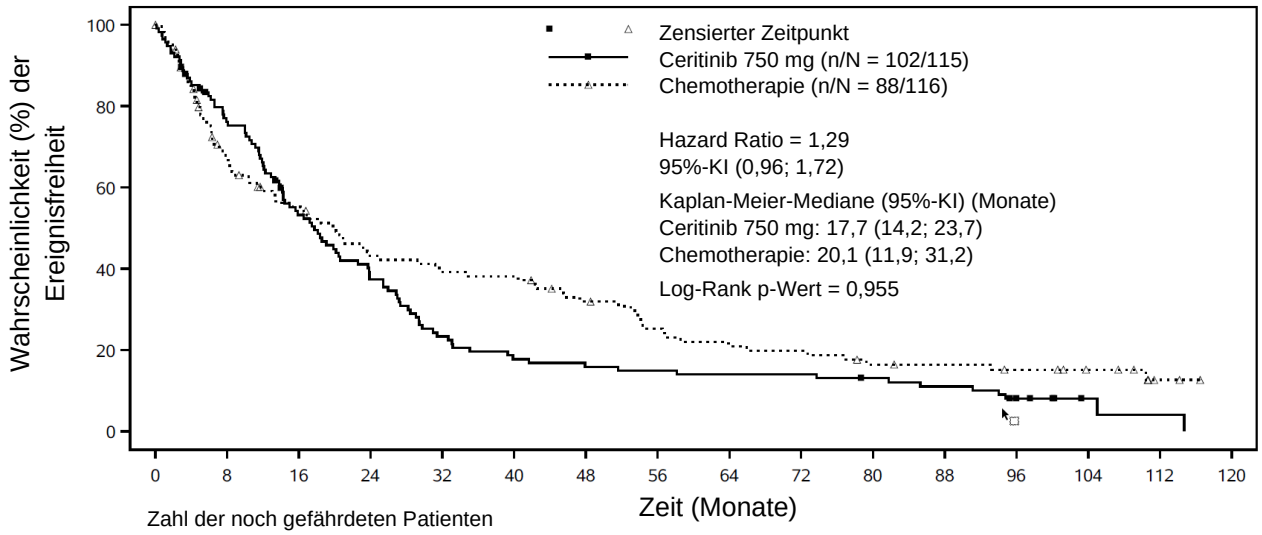


Zahl der noch gefährdeten Patienten

Zeit (Monate)	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
Chemotherapie	116	45	26	12	9	6	2	2	2	0	0	0	0

Bei der finalen OS-Analyse, deren mediane Beobachtungsdauer 110 Monate betrug, waren 102 (88,7 %) Patienten im Ceritinib-Arm und 88 (75,9 %) im Chemotherapie-Arm verstorben. Das mediane OS betrug 17,7 Monate (95%-KI = 14,2; 23,7) im Ceritinib-Arm und 20,1 Monate (95%-KI = 11,9; 31,2) im Chemotherapie-Arm. Es gab keinen statistisch signifikanten Unterschied hinsichtlich des OS zwischen den beiden Behandlungsarmen (HR 1,29; 95%-KI = 0,96; 1,72; p = 0,955). Es gab eine hohe Anzahl an frühen Therapiewechseln, wobei 88 (76 %) Patienten aus dem Chemotherapie-Arm auf Ceritinib wechselten. Außerdem erhielten Patienten beider Arme antineoplastische Folgetherapien, einschließlich anderer ALK-Inhibitoren. Insgesamt waren Therapiewechsel und Folgetherapien wesentliche Störfaktoren, die mögliche Unterschiede in der OS zwischen den Behandlungsarmen abgeschwächt haben könnten.

Abbildung 4 ASCEND-5 (Studie A2303) – Kaplan-Meier-Kurven zum Gesamtüberleben (OS) nach Behandlungsarm (finale OS-Analyse)



Zahl der noch gefährdeten Patienten

Zeit (Monate)	0	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	52	56	60	64	68	72	76	80	84	88	92	96	100	104	108	112	116	120
Ceritinib 750 mg	115	97	84	73	57	48	40	33	25	21	19	18	17	16	16	15	15	15	15	14	13	12	11	10	7	5	2	1	1	0	0
Chemotherapie	116	96	71	60	56	50	43	42	39	38	38	34	30	28	23	20	19	18	18	17	14	13	13	13	11	11	8	7	2	1	0

In der Studie A2303 wurden 133 Patienten, die bei Studienbeginn Hirnmetastasen hatten (66 Patienten im Ceritinib-Arm und 67 Patienten im Chemotherapie-Arm), von einem Neuroradiologen des BIRC anhand modifizierter RECIST-1.1-Kriterien (d. h. bis zu 5 Läsionen im Gehirn) hinsichtlich des intrakraniellen Ansprechens beurteilt. Die OIRR bei Patienten mit messbarer Hirnerkrankung bei Studienbeginn und mindestens einer Untersuchung nach Studienbeginn war höher im Ceritinib-Arm (35,3 %, 95%-KI = 14,2; 61,7) im Vergleich zum Chemotherapie-Arm (5,0 %, 95%-KI = 0,1; 24,9). Das anhand der RECIST-1.1-Kriterien vom BIRC beurteilte mediane PFS war in beiden Subgruppen von Patienten mit und ohne Hirnmetastasen im Ceritinib-Arm länger als im Chemotherapie-Arm. Das mediane PFS bei Patienten mit Hirnmetastasen betrug 4,4 Monate (95%-KI = 3,4; 6,2) unter Behandlung mit Ceritinib gegenüber 1,5 Monaten (95%-KI = 1,3; 1,8) im Behandlungsarm mit Chemotherapie mit einem HR von 0,54 (95%-KI = 0,36; 0,80). Das mediane PFS bei Patienten ohne Hirnmetastasen lag bei 8,3 Monaten (95%-KI = 4,1; 14,0) unter Ceritinib im Vergleich zu 2,8 Monaten (95%-KI = 1,4; 4,1) im Chemotherapie-Arm, mit einem HR von 0,41 (95%-KI = 0,24; 0,69).

Dosis-Optimierungsstudie A2112 (ASCEND-8)

Die Wirksamkeit von 450 mg Ceritinib, mit einer Mahlzeit eingenommen, wurde in der multizentrischen, offenen Dosis-Optimierungsstudie A2112 (ASCEND-8) untersucht. Insgesamt wurden 147 nicht vorbehandelte Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, ALK-positiven NSCLC randomisiert, um entweder 450 mg Ceritinib einmal täglich mit einer Mahlzeit (N = 73) oder 750 mg Ceritinib einmal täglich auf nüchternen Magen zu erhalten (N = 74). Ein wesentlicher sekundärer Wirksamkeits-Endpunkt war ORR anhand von RECIST-1.1-Kriterien nach Einschätzung des BIRC.

Die Populationscharakteristika der zuvor unbehandelten Patienten mit ALK-positivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC in den beiden Armen, 450 mg mit Nahrung (N = 73) und 750 mg ohne Nahrung (N = 74), waren wie folgt: durchschnittliches Alter 54,3 und 51,3 Jahre, Alter unter 65 (78,1 % und 83,8 %), weiblich (56,2 % und 47,3 %), Kaukasier (49,3 % und 54,1 %), Asiaten (39,7 % und 35,1 %), hatten nie geraucht oder waren ehemalige Raucher (90,4 % und 95,9 %), WHO PS 0 oder 1 (91,7 % und 91,9 %), Adenokarzinom-Histologie (98,6 % und 93,2 %) und Hirnmetastasen (32,9 % und 28,4 %).

Die Ergebnisse zur Wirksamkeit aus der Studie ASCEND-8 werden in der folgenden Tabelle 5 zusammengefasst.

Tabelle 5 ASCEND-8 (Studie A2112) – Ergebnisse zur Wirksamkeit bei Patienten mit zuvor unbehandeltem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem ALK-positivem NSCLC nach Beurteilung des BIRC

Wirksamkeitsparameter	Ceritinib 450 mg mit einer Mahlzeit (N = 73)	Ceritinib 750 mg nüchtern (N = 74)
Gesamtansprechrate (ORR: CR+PR), n (%) (95%-KI)[a]	57 (78,1) (66,9; 86,9)	56 (75,7) (64,3; 84,9)

KI: Konfidenzintervall
Komplette Remission (*complete response*, CR), Teilremission (*partial response*, PR) wurden durch eine wiederholte Bewertung bestätigt, die nicht weniger als 4 Wochen, nachdem die Kriterien für das Ansprechen erstmals erfüllt wurden, stattfand.
Die Gesamtansprechrate wurde basierend auf Bewertung des BIRC nach RECIST-1.1-Kriterien bestimmt.
[a] Exaktes binomiales 95%-Konfidenzintervall

Einarmige Studien X2101 und A2201
Die Anwendung von Ceritinib zur Behandlung von Patienten mit ALK-positivem NSCLC, die mit einem ALK-Inhibitor vorbehandelt wurden, wurde in zwei globalen, multizentrischen, offenen, einarmigen Phase-I/II-Studien (Studie X2101 und Studie A2201) untersucht.

In der Studie X2101 wurden insgesamt 246 Patienten mit ALK-positivem NSCLC mit Ceritinib in der Dosierung von 750 mg einmal täglich auf nüchternen Magen behandelt: 163 von ihnen waren mit einem ALK-Inhibitor vorbehandelt und 83 ALK-Inhibitor-naiv. Im Median betrug das Alter der 163 ALK-positiven NSCLC-Patienten, die mit einem ALK-Inhibitor vorbehandelt waren, 52 Jahre (Spanne: 24-80 Jahre). 86,5 % waren jünger als 65 Jahre. 54 % waren weiblich. Die meisten Patienten waren Kaukasier (66,3 %) oder Asiaten (28,8 %). 93,3 % hatten ein Adenokarzinom. 96,9 % hatte entweder nie geraucht oder waren ehemalige Raucher. Alle Patienten erhielten mindestens eine Behandlung, bevor sie in die Studie eingeschlossen wurden. 84,0 % erhielten zwei oder mehr Behandlungen.

An Studie A2201 nahmen 140 Patienten, die nach 1-3 Linien einer zytotoxischen Chemotherapie Crizotinib erhalten hatten und deren Tumor unter der Crizotinib-Therapie fortgeschritten war, teil. Im Median betrug das Alter 51 Jahre (Spanne: 29-80 Jahre). 87,1 % der Patienten waren jünger als 65 Jahre. 50,0 % waren weiblich. Die meisten Patienten waren Kaukasier (60,0 %) oder Asiaten (37,9 %). 92,1 % der Patienten hatten ein Adenokarzinom.

Die wichtigsten Wirksamkeitsdaten der beiden Studien sind in Tabelle 6 zusammengefasst. Für Studie A2201 sind die finalen Daten zum Gesamtüberleben (OS) aufgeführt. Für Studie X2101 waren die OS-Daten zum Zeitpunkt der Analyse noch nicht aussagekräftig.

Tabelle 6 ALK-positives, fortgeschrittenes NSCLC - Überblick über die Wirksamkeitsergebnisse aus den Studien X2101 und A2201

	Studie X2101 750 mg Ceritinib N = 163	Studie A2201 750 mg Ceritinib N = 140
Beobachtungsdauer Median (Monate) (min – max)	10,2 (0,1 – 24,1)	14,1 (0,1 – 35,5)
Gesamtansprechrate		
Prüfarzt (95%-KI)	56,4% (48,5; 64,2)	40,7% (32,5; 49,3)
BIRC (95%-KI)	46,0% (38,2; 54,0)	35,7% (27,8; 44,2)
Dauer des Ansprechens*		
Prüfarzt (Monate, 95%-KI)	8,3 (6,8; 9,7)	10,6 (7,4; 14,7)
BIRC (Monate, 95%-KI)	8,8 (6,0; 13,1)	12,9 (9,3; 18,4)
Progressionsfreies Überleben		
Prüfarzt (Monate, 95%-KI)	6,9 (5,6; 8,7)	5,8 (5,4; 7,6)
BIRC (Monate, 95%-KI)	7,0 (5,7; 8,7)	7,4 (5,6; 10,9)
Gesamtüberleben (Monate, 95%-KI)	16,7 (14,8; NE)	15,6 (13,6; 24,2)

NE = nicht abschätzbar (*not estimable*)
Studie X2101: Wirksamkeit bewertet nach RECIST 1.0
Studie A2201: Wirksamkeit bewertet nach RECIST 1.1
*Schließt nur Patienten mit bestätigtem CR oder PR ein

In den Studien X2101 und A2201 hatten 60,1 % und 71,4 % der Patienten Metastasen im Gehirn. Die Raten für ORR, DOR und PFS für Patienten mit Hirnmetastasen zu Behandlungsbeginn waren (nach Bewertung durch das BIRC) in Übereinstimmung mit der Gesamtpopulation dieser Studien.

Histologisch nicht als Adenokarzinom einzustufende Tumoren

Es liegen nur begrenzte Informationen von Patienten mit ALK-positivem NSCLC vor, das histologisch nicht als Adenokarzinom einzustufen ist.

Ältere Patienten

Es gibt begrenzte Daten zu Wirksamkeit bei älteren Patienten. Es gibt keine Wirksamkeitsdaten bei Patienten im Alter von über 85 Jahren.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Ceritinib eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen in der Behandlung des Bronchialkarzinoms (kleinzellig und nicht-kleinzellig) gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Die maximale Plasmakonzentration (C_{max}) von Ceritinib wird ungefähr 4 bis 6 Stunden nach einmaliger oraler Anwendung erreicht. Ausgehend vom Metabolitgehalt des Stuhls wurde die Resorption nach oraler Anwendung auf ≥25 % geschätzt. Die absolute Bioverfügbarkeit von Ceritinib wurde nicht bestimmt.

Die systemische Exposition mit Ceritinib nahm bei gleichzeitiger Nahrungsaufnahme zu. Die AUC_{inf}-Werte von Ceritinib waren bei gesunden Probanden bei Anwendung einer Einzeldosis von 500 mg Ceritinib mit einer fettarmen Mahlzeit (in etwa 330 Kilokalorien und 9 Gramm Fett) um ca. 58 % und bei Anwendung mit einer fettreichen Mahlzeit (in etwa 1000 Kilokalorien und 58 Gramm Fett) um ca. 73 % höher (C_{max} ca. 43 % bzw. 41 % höher) als bei Einnahme auf nüchternen Magen.

In der an Patienten durchgeführten Dosis-Optimierungsstudie A2112 (ASCEND-8) wurde die Einnahme von 450 mg oder 600 mg Ceritinib täglich mit einer Mahlzeit (in etwa 100 bis 500 Kilokalorien und 1,5 bis 15 Gramm Fett) mit der Einnahme von 750 mg täglich auf nüchternen Magen (der ursprünglich zugelassenen Art der Anwendung bezüglich Dosierung und Nahrungsaufnahme) verglichen. Es gab keinen klinisch bedeutsamen Unterschied zwischen der systemischen Ceritinib-Exposition im Steady-State im 450-mg-Arm (Einnahme mit einer Mahlzeit) (N = 36) verglichen mit dem 750-mg-Arm (Einnahme auf nüchternen Magen) (N = 31), da nur geringfügige Anstiege der AUC (90 %-KI) um 4 % (-13 %; 24 %) und der C_{max} (90 %-KI) um 3 % (-14 %; 22 %) beobachtet wurden. Dagegen waren im Steady-State die AUC (90 %-KI) und C_{max} (90 %-KI) im 600-mg-Arm (Einnahme mit einer Mahlzeit) (N = 30) im Vergleich zum 750-mg-Arm (Einnahme auf nüchternen Magen) um 24 % (3 %; 49 %) beziehungsweise um 25 % (4 %; 49 %) erhöht. Die empfohlene Höchstdosis von Ceritinib beträgt 450 mg oral einmal täglich mit einer Mahlzeit (siehe Abschnitt 4.2).

Nach einmaliger oraler Anwendung von Ceritinib an Patienten nahm die Plasmaexposition gegenüber dem Wirkstoff, beurteilt anhand der C_{max}- und der AUC_{last}-Werte, im Dosierungsbereich zwischen 50 und 750 mg, auf nüchternen Magen eingenommen, dosisproportional zu. Im Gegensatz zu den Befunden nach einmaliger Anwendung schien die Talkonzentration vor der nächsten Dosis (C_{min}) nach wiederholter Anwendung über mehrere Tage stärker als dosisproportional zuzunehmen.

Verteilung

Die Bindung von Ceritinib an die menschlichen Plasmaproteine beträgt *in vitro* ungefähr 97 %; dieser Wert ist im Bereich von 50 ng/ml bis 10.000 ng/ml unabhängig von der Konzentration. Bei der Verteilung von Ceritinib ist eine leichte Präferenz für die roten Blutkörperchen in Relation zum Plasma zu beobachten, *in vitro* beträgt der mittlere Blut-Plasma-Quotient 1,35. *In-vitro*-Studien sprechen dafür, dass Ceritinib ein Substrat von P-Glykoprotein (P-gp), aber nicht von Brustkrebsresistenzprotein (BCRP) oder von Multiresistenzprotein 2 (MRP2), darstellt. Die *In-vitro*-Messergebnisse der apparenten passiven Permeabilität von Ceritinib waren niedrig.

Bei Ratten passiert Ceritinib die intakte Blut-Hirn-Schranke mit einem Gehirn-Blut-Quotienten der Exposition (AUC_{inf}) von ca. 15 %. Daten zum Quotienten der Gehirn-Blut-Exposition beim Menschen liegen nicht vor.

Biotransformation

In-vitro-Studien belegen, dass die metabolische Clearance von Ceritinib hauptsächlich über das Enzym CYP3A erfolgt.

Nach einmaliger oraler Anwendung einer radioaktiven Ceritinib-Dosis von 750 mg auf nüchternen Magen war die im menschlichen Plasma zirkulierende Hauptkomponente Ceritinib. Insgesamt wurden 11 Metaboliten nachgewiesen, die in niedriger Konzentration im Plasma zirkulierten und pro Metabolit im Durchschnitt ≤2,3 % zur Radioaktivität-AUC beitrugen. Als Hauptwege der Biotransformation wurden bei gesunden Probanden die Monooxygenierung, die O-Dealkylierung und die N-Formylierung identifiziert. Sekundäre Biotransformationswege unter Beteiligung von Produkten der primären Biotransformation waren die Glukuronidierung und die Dehydrierung. Auch das Anfügen einer Thiol-Gruppe an das O-dealkylierte Ceritinib wurde beobachtet.

Elimination

Das geometrische Mittel der apparenten terminalen Plasmahalbwertszeit ($t_{½}$) von Ceritinib betrug bei Patienten nach einmaliger oraler Anwendung von Ceritinib auf nüchternen Magen 31 bis 41 Stunden im Dosierungsbereich von 400 bis 750 mg. Bei täglicher oraler Anwendung von Ceritinib wird nach ca. 15 Tagen ein Steady-State erreicht, das danach stabil bleibt, wobei das geometrische Mittel des Akkumulationsquotienten nach 3 Wochen mit täglicher Anwendung 6,2 beträgt. Das geometrische Mittel der apparenten Clearance (CL/F) von Ceritinib war im Steady-State nach täglicher oraler Anwendung von 750 mg niedriger (33,2 Liter/Stunde) als nach einmaliger oraler Gabe von 750 mg (88,5 Liter/Stunde); dies spricht für eine nicht-lineare Pharmakokinetik über die Zeit.

Die Ausscheidung von Ceritinib und seinen Metaboliten erfolgt hauptsächlich mit dem Stuhl. Die mittlere Wiederfindungsrate von unverändertem Ceritinib im Stuhl beträgt 68 % einer oralen Dosis. Nur 1,3 % der angewendeten oralen Dosis wird im Urin wiedergefunden.

Besondere Patientengruppen

Leberfunktionsstörungen
Der Effekt von Leberfunktionsstörungen auf die Pharmakokinetik von Ceritinib nach einer Einzeldosis (750 mg auf nüchternen Magen) wurde bei Probanden mit leichter (Child-Pugh Klasse A; N = 8), mäßiger (Child-Pugh Klasse B; N = 7) oder starker (Child-Pugh Klasse C; N = 7) Leberfunktionsstörung und bei 8 gesunden Probanden mit normaler Leberfunktion untersucht. Das geometrische Mittel der AUC_{inf} (ungebundene AUC_{inf}) von Ceritinib war bei Probanden mit leichter und mäßiger Leberfunktionsstörung um 18 % (35 %) beziehungsweise um 2 % (22 %) erhöht im Vergleich zu Probanden mit normaler Leberfunktion.

Das geometrische Mittel der AUC_{inf} (ungebundene AUC_{inf}) von Ceritinib war bei Probanden mit starker Leberfunktionsstörung um 66 % (108 %) erhöht im Vergleich zu Probanden mit normaler Leberfunktion (siehe Abschnitt 4.2). Eine spezielle pharmakokinetische Studie im Steady-State wurde bei Patienten mit Leberfunktionsstörung nicht durchgeführt.

Nierenfunktionsstörungen
Eine spezielle pharmakokinetische Studie wurde bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung nicht durchgeführt. Aufgrund der vorliegenden Daten ist davon auszugehen, dass die Substanz in vernachlässigbarem Umfang über die Nieren ausgeschieden wird (1,3 % einer oralen Einmaldosis).

Basierend auf einer populationspharmakokinetischen Analyse von 345 Patienten mit leichter Nierenfunktionsstörung (CLcr 60 bis <90 ml/min), 82 Patienten mit mäßiger Nierenfunktionsstörung (CLcr 30 bis <60 ml/min) und 546 Patienten mit normaler Nierenfunktion (≥90 ml/min), war die Ceritinib-Exposition von Patienten mit leichter und mäßiger Nierenfunktionsstörung ähnlich der von Patienten mit normaler Nierenfunktion; dies spricht dafür, dass eine Dosisanpassung bei Patienten mit leichter bis mäßiger Nierenfunktionsstörung nicht erforderlich ist. Patienten mit starker Nierenfunktionsstörung (CLcr <30 ml/min) haben an den klinischen Studien zu Ceritinib nicht teilgenommen (siehe Abschnitt 4.2).

Einfluss von Alter, Geschlecht und ethnischer Abstammung
Populationspharmakokinetische Analysen zeigen, dass Alter, Geschlecht und ethnische Abstammung keinen klinisch bedeutsamen Einfluss auf die Exposition gegenüber Ceritinib hatten.

Elektrophysiologie des Herzens
Das Potenzial von Ceritinib für die Verlängerung des QT-Intervalls wurde in sieben klinischen Studien mit Ceritinib untersucht. Zur Beurteilung der Wirkung von Ceritinib auf das QT-Intervall wurden bei 925 Patienten, die mit 750 mg Ceritinib einmal täglich auf nüchternen Magen behandelt wurden, serielle EKGs nach einmaliger Anwendung sowie im Steady-State abgeleitet. Bei einer Analyse der EKG-Daten der kategorisierten Ausreißer wurde bei 12 Patienten (1,3 %) eine neu aufgetretene QTc-Verlängerung auf >500 ms nachgewiesen. Bei 58 Patienten (6,3 %) verlängerte sich das QTc-Intervall um >60 ms im Vergleich zur Baseline. Eine Analyse der zentralen Tendenz der QTc-Daten bei der durchschnittlichen Steady-State-Konzentration aus der Studie A2301 ergab, dass die Obergrenze des 2-seitigen 90 %-KI für die QTc-Verlängerung im Vergleich zur Baseline unter Ceritinib 750 mg nüchtern bei 15,3 ms lag. Eine pharmakokinetische Analyse ließ darauf schließen, dass Ceritinib konzentrationsabhängige QTc-Verlängerungen verursacht (siehe Abschnitt 4.4).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Sicherheitspharmakologische Untersuchungen zeigen, dass Ceritinib wahrscheinlich keine Auswirkungen auf die vitalen Funktionen des respiratorischen und des zentralnervösen Systems hat. *In-vitro*-Daten zeigen für die Hemmwirkung von Ceritinib auf den hERG-Kaliumkanal einen IC50-Wert von 0,4 µM. Eine telemetrische *In-vivo*-Studie an Affen ergab bei einem von 4 Tieren eine mäßige QT-Verlängerung nach Anwendung der höchsten Ceritinib-Dosis. Bei EKG-Untersuchungen an Affen wurden nach 4- oder 13-wöchiger Behandlung mit Ceritinib keine Hinweise auf eine QT-Verlängerung oder andere Auffälligkeiten im EKG gefunden.

Der Mikronukleustest an TK6-Zellen war positiv. In anderen *In-vitro*- und *In-vivo*-Studien zur Genotoxizität von Ceritinib wurden keine Hinweise auf Mutagenität oder Klastogenität beobachtet. Ein genotoxisches Risiko ist somit beim Menschen nicht zu erwarten.

Studien zur Kanzerogenität von Ceritinib wurden nicht durchgeführt.

Studien zur Reproduktionstoxikologie (Studien zur embryofetalen Entwicklung) bei trächtigen Ratten und Kaninchen zeigten keine Fetotoxizität oder Teratogenität nach Verabreichung von Ceritinib während der Organogenese; jedoch war die mütterliche Plasmaexposition niedriger als die, die unter der empfohlenen Dosierung beim Menschen beobachtet wurde. Präklinische Studien zur potenziellen Beeinflussung der Fertilität durch Ceritinib wurden nicht durchgeführt.

Die wichtigsten Ceritinib-bedingten toxischen Wirkungen bei Ratten und Affen waren Entzündungen der extrahepatischen Gallengänge, begleitet von erhöhten Neutrophilenzahlen im peripheren Blut. Bei höheren Dosen griffen die mit einer Zunahme verschiedener Zelltypen/der Neutrophilen verbundenen Entzündungen der extrahepatischen Gänge auch auf das Pankreas und/oder das Duodenum über. Bei beiden Spezies wurden toxische gastrointestinale Wirkungen beobachtet, die mit Gewichtsverlust, verminderter Nahrungsaufnahme, Emesis (Affe), Diarrhö und, bei hoher Dosierung, histopathologischen Läsionen wie Erosion, Schleimhautentzündungen und Auftreten schaumiger Makrophagen in den Krypten und der Submukosa des Duodenums einher gingen. Bei beiden Spezies war auch die Leber bei einer Exposition, die in etwa der klinischen Exposition der empfohlenen Dosierung beim Menschen entspricht, betroffen. Beobachtet wurden geringfügige Anstiege der Lebertransaminasen bei einigen Tieren sowie Bildung von Vakuolen im Epithel der intrahepatischen Gallengänge. Schaumige Makrophagen in den Alveolen (bestätigte Phospholipidose) wurden in den Lungen von Ratten, aber nicht von Affen beoachtet, und die Lymphknoten von Ratten und Affen wiesen Makrophagenaggregate auf. Die Wirkungen an den Zielorganen waren teilweise oder vollständig reversibel.

Auswirkungen auf die Schilddrüse wurden sowohl bei Ratten (leichter Anstieg des schilddrüsenstimmulierenden Hormons und der Trijodthyronin/Thyroxin T_3/T_4-Konzentrationen ohne mikroskopisches Korrelat) als auch bei Affen festgestellt (Kolloidabbau bei Männchen in einer vierwöchigen Studie sowie unter einer hohen Dosierung ein Affe mit einer diffusen follikulären Zellhyperplasie und erhöhtem schilddrüsenstimmulierenden Hormon in einer 13-wöchigen Studie). Da diese nicht klinischen Effekte gering ausgeprägt, variabel und inkonsistent waren, ist der Zusammenhang zwischen Ceritinib und Veränderungen der Schilddrüse bei Tieren nicht klar.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselinhalt

Mikrokristalline Cellulose
Hyprolose (niedrigsubstituiert)
Poly(O-carboxymethyl)stärke-Natriumsalz (Typ A)
Magnesiumstearat
Hochdisperses Silicumdioxid

Kapselhülle

Gelatine
Indigocarmin (E132)
Titandioxid (E171)

Drucktinte

Schellack (gebleicht, entwachst) 45 %
Eisen(II,III)-oxid (E172)
Propylenglycol
Ammoniak-Lösung 28 %

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PCTFE (Polyvinylchlorid/Polychlortrifluoroethylen)-Aluminium-Blisterpackungen mit 10 Hartkapseln.

Packungen mit 40, 90 oder 150 (3 Packungen mit 50) Hartkapseln.

PVC/PE/PVDC (Polyvinylchlorid/Polyethylen/Polyvinylidenchlorid)-Aluminium-Blisterpackungen mit 10 Hartkapseln.

Packungen mit 90 oder 150 (3 Packungen mit 50) Hartkapseln.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 06. Mai 2015
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 16. Februar 2022

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur http://www.ema.europa.eu/ verfügbar.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Zykadia 150 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 150 mg Ceritinib.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette (Tablette).

Hellblaue, runde, bikonvexe Filmtablette mit abgeschrägten Kanten, ohne Bruchrille und mit dem Stempel „NVR“ auf der einen Seite und „ZY1“ auf der anderen Seite. Durchmesser: ca. 9,1 mm.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zykadia wird als Monotherapie angewendet bei erwachsenen Patienten zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen, Anaplastische-Lymphomkinase(ALK)-positiven, nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms (NSCLC).

Zykadia wird als Monotherapie angewendet bei erwachsenen Patienten zur Behandlung des fortgeschrittenen, Anaplastische-Lymphomkinase(ALK)-positiven, nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms (NSCLC), die mit Crizotinib vorbehandelt wurden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit Ceritinib sollte durch einen in der Anwendung von Arzneimitteln zur Krebstherapie erfahrenen Arzt eingeleitet und überwacht werden.

<u>ALK-Nachweis</u>

Für die Auswahl von Patienten mit ALK-positivem NSCLC ist ein genaues und validiertes Verfahren des ALK-Nachweises erforderlich (siehe Abschnitt 5.1).

Der ALK-positive NSCLC-Status sollte vor Einleitung der Therapie mit Ceritinib nachgewiesen sein. Die Beurteilung eines ALK-positiven NSCLC sollte durch Labore durchgeführt werden, die nachweislich über Kenntnisse bei der Anwendung der spezifisch angewendeten Technologien verfügen.

<u>Dosierung</u>

Die empfohlene Dosis von Ceritinib beträgt 450 mg oral einmal täglich mit einer Mahlzeit, immer zu derselben Uhrzeit.

Die empfohlene Höchstdosis mit einer Mahlzeit beträgt 450 mg oral einmal täglich. Die Behandlung sollte so lange fortgesetzt werden, wie ein klinischer Nutzen beobachtet wird.

Wurde eine Dosis versäumt, sollte sie der Patient einnehmen, es sei denn, die nächste Dosis ist innerhalb der nächsten 12 Stunden vorgesehen.

Bei Erbrechen im Zuge der Behandlung sollte der Patient keine zusätzliche Dosis einnehmen, sondern mit der nächsten planmäßigen Dosis fortfahren.

Bei Patienten, die 150 mg täglich, mit einer Mahlzeit eingenommen, nicht vertragen, sollte Ceritinib abgesetzt werden.

Dosisanpassung aufgrund von Nebenwirkungen
Eine zeitweilige Unterbrechung der Behandlung und/oder eine Dosisreduktion von Ceritinib kann in Abhängigkeit von der Sicherheit und Verträglichkeit im Einzelfall erforderlich sein. Ist eine Dosisreduktion aufgrund einer Nebenwirkung, die nicht in Tabelle 1 aufgeführt ist, erforderlich, sollte dies in Schritten von jeweils 150 mg täglich geschehen. Es ist darauf zu achten, dass eventuelle Nebenwirkungen möglichst früh erkannt und mittels unterstützender Standardmaßnahmen behandelt werden.

Unter den Patienten, die mit 450 mg Ceritinib, mit einer Mahlzeit eingenommen, behandelt wurden, trat bei 24,1 % der Patienten eine Nebenwirkung auf, die mindestens eine Dosisanpassung erforderlich machte, und bei 55,6 % der Patienten eine Nebenwirkung, die mindestens eine Dosisunterbrechung erforderlich machte. Im Median betrug die Zeit bis zur ersten Dosisreduktion 9,7 Wochen.

Tabelle 1 enthält eine Zusammenfassung der Empfehlungen für den Fall einer Dosisunterbrechung, einer Dosisreduktion oder einer Beendigung der Ceritinib-Therapie bei ausgewählten Nebenwirkungen.

Tabelle 2 Anpassung der Ceritinib-Dosis und Behandlungsempfehlungen für den Fall von Nebenwirkungen

Kriterien	**Dosierung von Ceritinib**
Schwere oder unerträgliche Formen von Übelkeit, Erbrechen oder Diarrhö trotz optimaler antiemetischer bzw. antidiarrhoischer Therapie	Unterbrechung der Behandlung mit Ceritinib, bis eine Besserung eingetreten ist; anschließend kann die Behandlung mit einer um 150 mg reduzierten Dosis wieder aufgenommen werden.
Anstieg von Alaninaminotransferase (ALT) oder Aspartataminotransferase (AST) auf mehr als das 5-Fache der oberen Normgrenze (*upper limit of normal*, ULN) bei gleichzeitigem Gesamtbilirubin ≤2 x ULN	Unterbrechung der Behandlung mit Ceritinib, bis die ALT/AST-Werte auf das Ausgangsniveau oder maximal auf das 3-Fache der ULN zurückgegangen sind; anschließend kann die Behandlung mit einer um 150 mg reduzierten Dosis wieder aufgenommen werden.
Anstieg von ALT oder AST auf mehr als das 3-Fache der ULN bei gleichzeitigem Gesamtbilirubin >2 x ULN (ohne Cholestase oder Hämolyse)	Endgültiges Absetzen von Ceritinib.
Behandlungsbedingte interstitielle Lungenerkrankung (*interstitial lung disease*, ILD)/Pneumonitis beliebigen Grades	Endgültiges Absetzen von Ceritinib.
QT nach Korrektur für die Herzfrequenz (QTc) >500 ms in mindestens 2 separaten Elektrokardiogrammen (EKGs)	Unterbrechung der Behandlung mit Ceritinib, bis der QTc-Wert auf den Ausgangswert oder auf einen Wert ≤480 ms zurückgegangen ist; der Elektrolytstatus ist zu überprüfen und ggf. auszugleichen, anschließend kann die Behandlung mit einer um 150 mg reduzierten Dosis wieder aufgenommen werden.
QTc >500 ms oder Veränderung gegenüber der Baseline um >60 ms und *Torsade de Pointes* oder polymorphe ventrikuläre Tachykardie oder Zeichen/Symptome einer schwerwiegenden Arrhythmie	Endgültiges Absetzen von Ceritinib.

Bradykardie[a] (symptomatisch, kann schwer und medizinisch signifikant sein, ärztliche Intervention indiziert)	Unterbrechung der Behandlung mit Ceritinib, bis die Bradykardie asymptomatisch (Grad ≤1) geworden oder die Herzfrequenz auf mindestens 60 Schläge pro Minute (bpm) angestiegen ist. Überprüfung ob gleichzeitig Arzneimittel, von denen bekannt ist, dass sie eine Bradykardie verursachen können oder Antihypertensiva angewendet werden. Wird eine Begleitmedikation, die zur Bradykardie beiträgt, identifiziert und abgesetzt oder deren Dosis angepasst, kann die Behandlung mit Ceritinib in der früheren Dosierung wieder aufgenommen werden, nachdem die Bradykardie asymptomatisch geworden oder die Herzfrequenz auf mindestens 60 bpm angestiegen ist. Wird keine Begleitmedikation identifiziert, die zur Bradykardie beiträgt, oder werden die zur Bradykardie beitragenden Arzneimittel nicht abgesetzt bzw. nicht in veränderter Dosierung gegeben, kann die Behandlung mit Ceritinib mit einer um 150 mg reduzierten Dosis wieder aufgenommen werden, nachdem die Bradykardie asymptomatisch geworden oder die Herzfrequenz auf mindestens 60 bpm angestiegen ist.
Bradykardie[a] (mit lebensbedrohlichen Folgen, dringende Intervention indiziert)	Endgültiges Absetzen von Ceritinib, wenn keine Begleitmedikation identifiziert wird, die zur Bradykardie beiträgt. Wird eine Begleitmedikation, die zur Bradykardie beiträgt, identifiziert und abgesetzt oder ihre Dosis angepasst, kann die Behandlung mit Ceritinib mit einer um 150 mg reduzierten Dosis und unter engmaschiger Überwachung wieder aufgenommen werden, nachdem die Bradykardie asymptomatisch geworden oder die Herzfrequenz auf mindestens 60 bpm angestiegen ist.[b]
Anhaltende Hyperglykämie mit Werten über 250 mg/dl trotz optimaler blutzuckersenkender Therapie	Unterbrechung der Behandlung mit Ceritinib, bis die Hyperglykämie ausreichend unter Kontrolle gebracht ist; anschließend kann die Behandlung mit einer um 150 mg reduzierten Dosis wieder aufgenommen werden. Kann eine ausreichende Blutzuckerkontrolle trotz optimaler medizinischer Behandlung nicht erreicht werden, muss Ceritinib endgültig abgesetzt werden.
Lipase- oder Amylaseerhöhung auf ≥ Grad 3	Unterbrechung der Behandlung mit Ceritinib, bis die Lipase- oder Amylasewerte auf ≤ Grad 1 zurückgehen; anschließend kann die Behandlung mit einer um 150 mg reduzierten Dosis wieder aufgenommen werden.
[a] Herzfrequenz unter 60 Schläge pro Minute (bpm) [b] Endgültiges Absetzen im Falle eines Rezidivs.	

Starke CYP3A-Inhibitoren
Die gleichzeitige Anwendung von starken CYP3A-Inhibitoren sollte vermieden werden (siehe Abschnitt 4.5). Wenn die gleichzeitige Anwendung eines starken CYP3A-Inhibitors unvermeidbar ist, sollte die Dosis von Ceritinib um etwa ein Drittel zu reduziert werden (Dosis ist nicht klinisch verifiziert). Dabei ist auf das nächste Vielfache einer Dosis von 150 mg zu runden. Die Patienten sollten sorgfältig auf Nebenwirkungen überwacht werden.

Wenn gleichzeitig eine Langzeitbehandlung mit einem starken CYP3A-Inhibitor notwendig ist und der Patient die verringerte Dosis gut verträgt, kann die Dosis bei sorgfältiger Überwachung der Nebenwirkungen erneut erhöht werden, um eine mögliche Unterversorgung zu vermeiden.

Nach Absetzen eines starken CYP3A-Inhibitors ist die Dosis, die vor der Gabe des starken CYP3A-Inhibitors eingenommen wurde, wieder einzunehmen.

CYP3A-Substrate
Wenn Ceritinib gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln gegeben wird, ist die Fachinformation zur gleichzeitigen Anwendung dieser Arzneimittel mit CYP3A4-Inhibitoren zu berücksichtigen.

Die gleichzeitige Gabe von Ceritinib mit Arzneimitteln, die hauptsächlich über CYP3A metabolisiert werden oder mit Arzneimitteln, die über CYP3A metabolisiert werden und eine geringe therapeutische Breite haben (z. B. Alfuzosin, Amiodaron, Cisaprid, Ciclosporin, Dihydroergotamin, Ergotamin, Fentanyl, Pimozid, Quetiapin, Chinidin, Lovastatin, Simvastatin, Sildenafil, Midazolam, Triazolam, Tacrolimus, Alfentanil und Sirolimus) sollte vermieden werden. Falls möglich, sollten andere Arzneimittel, die weniger sensitiv auf eine CYP3A4-Inhibition reagieren, verwendet werden. Falls dies nicht möglich ist, sollte eine Dosisreduktion der gleichzeitig gegebenen Arzneimittel, die über CYP3A metabolisiert werden und eine geringe therapeutische Breite haben, in Betracht gezogen werden.

Besondere Patientengruppen

Nierenfunktionsstörungen
Eine spezielle pharmakokinetische Studie wurde bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung nicht durchgeführt. Den vorliegenden Daten zufolge ist jedoch die Ausscheidung von Ceritinib über die Nieren vernachlässigbar. Eine Dosisanpassung ist daher bei Patienten mit leichter bis mäßiger Nierenfunktionsstörung nicht erforderlich. Vorsicht ist bei Patienten mit starker Nierenfunktionsstörung geboten, da bei diesen Patienten keine Erfahrungen mit Ceritinib vorliegen (siehe Abschnitt 5.2).

Leberfunktionsstörungen
Den vorliegenden Daten zufolge wird Ceritinib hauptsächlich über die Leber eliminiert. Bei der Behandlung von Patienten mit starker Leberfunktionsstörung ist besondere Vorsicht geboten und die Dosis sollte um ca. ein Drittel reduziert werden, gerundet auf das nächstliegende Vielfache der 150-mg-Stärke (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2). Bei Patienten mit leichter oder mäßiger Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Ältere Patienten (≥65 Jahre)
Die begrenzten Daten, die zur Sicherheit und Wirksamkeit von Ceritinib bei Patienten im Alter ab 65 Jahren vorliegen, sprechen nicht dafür, dass bei älteren Patienten eine Dosisanpassung erforderlich ist (siehe Abschnitt 5.2). Daten für Patienten im Alter von über 85 Jahren liegen nicht vor.

Kinder und Jugendliche
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ceritinib bei Kindern und Jugendlichen im Alter bis 18 Jahre ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Ceritinib ist zum Einnehmen. Die Tabletten sind einmal täglich mit einer Mahlzeit, immer zur selben Uhrzeit, einzunehmen. Es ist wichtig, dass Ceritinib mit einer Mahlzeit eingenommen wird, um die erforderliche Exposition zu erreichen. Die Mahlzeit kann dabei zwischen einer leichten bis hin zu einer vollen Mahlzeit variieren (siehe Abschnitt 5.2). Die Tabletten sind im Ganzen mit Wasser zu schlucken und dürfen nicht zerkaut oder zerstoßen werden.

Für Patienten, die aufgrund einer gleichzeitig entwickelten Erkrankung nicht in der Lage sind, Ceritinib mit einer Mahlzeit einzunehmen, siehe Abschntitt 4.5.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Hepatotoxizität

Fälle von Hepatotoxizität traten bei 1,1 % der Patienten auf, die im Rahmen klinischer Studien mit Ceritinib behandelt wurden. Bei 25 % der Patienten wurde ein ALT-Wert-Anstieg auf Grad 3 oder 4 beobachtet. Die Mehrzahl der Fälle war durch eine Unterbrechung der Behandlung und/oder eine Senkung der Dosis handhabbar. Nur in wenigen Fällen war die Beendigung der Behandlung erforderlich.

Zur Überwachung der Patienten sollten vor Behandlungsbeginn sowie alle 2 Wochen während der ersten drei Behandlungsmonate und danach in monatlichen Abständen Leberfunktionstests (ALT, AST und Gesamtbilirubin) durchgeführt werden. Bei Patienten, die einen Anstieg der Transaminasen entwickeln, sollten die Leberwerte (Transaminasen und Gesamtbilirubin) bei entsprechender klinischer Indikation noch häufiger kontrolliert werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8). Bei der Behandlung von Patienten mit starker Leberfunktionsstörung ist besondere Vorsicht geboten und die Dosierung sollte angepasst werden (siehe Abschnitt 4.2). Die begrenzte Erfahrung bei diesen Patienten zeigte eine Verschlechterung der zugrundeliegenden Erkrankung (hepatische Enzephalopathie) bei zwei von 10 Patienten, die einer Einzeldosis von 750 mg Ceritinib nüchtern ausgesetzt waren (siehe Abschnitte 4.2, 4.8 und 5.2). Außer der Studienmedikation könnten andere Faktoren einen Einfluss auf die beobachteten Ereignisse hepatischer Enzephalopathie gehabt haben. Allerdings kann ein Zusammenhang zwischen der Studienmedikation und den Ereignissen nicht vollständig ausgeschlossen werden. Bei Patienten mit leichter oder mäßiger Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 4.2).

Interstitielle Lungenerkrankung/Pneumonitis

In klinischen Studien wurden bei Patienten, die mit Ceritinib behandelt wurden, Fälle von schwerer, lebensbedrohlicher oder tödlich verlaufender ILD/Pneumonitis beobachtet. In den meisten dieser schweren/lebensbedrohlichen Fällen kam es nach Unterbrechung der Behandlung zu einer Besserung oder zur vollständigen Erholung des Patienten.

Die Patienten sollten auf pulmonale Symptome, die auf eine ILD/Pneumonitis hindeuten, überwacht werden. Andere potenzielle Ursachen einer ILD/Pneumonitis sind auszuschließen, und Ceritinib sollte bei Patienten, bei denen eine behandlungsbedingte ILD/Pneumonitis jeglichen Grades diagnostiziert wird, endgültig abgesetzt werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8).

Verlängerung des QT-Intervalls

In klinischen Studien wurde bei Patienten, die mit Ceritinib behandelt wurden, eine QTc-Verlängerung beobachtet (siehe Abschnitte 4.8 und 5.2), die mit einem erhöhten Risiko für ventrikuläre Tachyarrhythmien (z. B. *Torsade de Pointes*) oder plötzlichen Tod assoziiert ist.

Bei Patienten mit angeborenem „*Long-QT-Syndrom*“ sollte die Anwendung von Ceritinib vermieden werden. Die Vorteile und potenziellen Risiken von Ceritinib sollten vor Beginn der Therapie bei Patienten mit vorbestehender Bradykardie (weniger als 60 Schläge pro Minute [bpm]), bei Patienten mit vorbestehender QTc-Verlängerung oder einer Prädisposition für QTc-Verlängerungen, bei Patienten, die Antiarrhythmika oder andere Arzneimittel einnehmen, von denen bekannt ist, dass sie das QT-Intervall verlängern und bei Patienten mit relevanten vorbestehenden Herzerkrankungen und/oder Elektrolytstörungen, in Betracht gezogen werden. Regelmäßige Kontrollen von EKG und Elektrolytstatus (z. B. Kalium) empfehlen sich bei diesen Patienten. Bei Erbrechen, Diarrhö, Dehydratation oder Nierenfunktionsstörung ist, entsprechend der klinischen Indikation, eine Korrektur des Elektrolytstatus vorzunehmen. Bei Patienten mit QTc-Verlängerung auf >500 ms oder um >60 ms im Vergleich zu Behandlungsbeginn und *Torsade de pointes* oder polymorpher ventrikulärer Tachykardie oder Anzeichen/Symptomen einer schwerwiegenden Arrhythmie ist die Behandlung mit Ceritinib endgültig abzusetzen. Bei Patienten mit einer QTc-Verlängerung auf >500 ms in mindestens zwei separaten EKGs sollte die Behandlung mit Ceritinib unterbrochen werden, bis das QTc-Intervall auf den Ausgangswert oder auf einen Wert ≤480 ms zurückgegangen ist. Danach kann die Behandlung mit einer um 150 mg reduzierten Dosis wieder aufgenommen werden (siehe Abschnitte 4.2, 4.8 und 5.2).

Bradykardie

Asymptomatische Bradykardien (weniger als 60 Schläge pro Minute) wurden bei 21 von 925 Patienten (2,3 %), die in klinischen Studien mit Ceritinib behandelt wurden, beobachtet.

Die Anwendung von Ceritinib in Kombination mit anderen Wirkstoffen, von denen bekannt ist, dass sie Bradykardie verursachen (z. B. Betablocker, Kalziumantagonisten vom Nicht-Dihydropyridin-Typ, Clonidin und Digoxin), sollte so weit wie möglich vermieden werden. Herzfrequenz und Blutdruck sind regelmäßig zu kontrollieren. Kommt es zu einer nicht-lebensbedrohlichen symptomatischen Bradykardie, ist die Behandlung mit Ceritinib zu unterbrechen, bis die Bradykardie asymptomatisch geworden oder die Herzfrequenz auf mindestens 60 Schläge pro Minute (bpm) angestiegen ist; gleichzeitig ist zu prüfen, welche Begleitmedikation der Patient erhält und ob eine Anpassung der Ceritinib-Dosis erforderlich ist. Im Falle einer lebensbedrohlichen Bradykardie ist Ceritinib endgültig abzusetzen, es sei denn, es wird eine Begleitmedikation identifiziert, von der bekannt ist, dass sie zu einer Bradykardie oder Hypotonie beiträgt. Ist dies der Fall, sollte die Behandlung mit Ceritinib unterbrochen werden, bis die Bradykardie asymptomatisch geworden oder die Herzfrequenz auf mindestens 60 bpm angestiegen ist. Wenn die Dosis der Begleitmedikation angepasst oder dieses Arzneimittel ganz abgesetzt werden kann, sollte die Behandlung mit Ceritinib mit einer um 150 mg reduzierten Dosis und unter engmaschiger Kontrolle wieder aufgenommen werden, nachdem die Bradykardie asymptomatisch geworden oder die Herzfrequenz auf mindestens 60 bpm angestiegen ist (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8).

Gastrointestinale Nebenwirkungen

In einer Dosis-Optimierungsstudie traten Diarrhö, Übelkeit oder Erbrechen bei 76,9 % der 108 Patienten auf, die mit der empfohlenen Dosis von 450 mg Ceritinib, mit einer Mahlzeit eingenommen, behandelt wurden. Die Mehrzahl waren Ereignisse vom Grad 1 (52,8 %) und Grad 2 (22,2 %). Zwei Patienten (1,9 %) erfuhren jeweils ein Ereignis vom Grad 3 (Diarrhö bzw. Erbrechen). Bei neun Patienten (8,3 %) war eine Unterbrechung der Behandlung mit der Studienmedikation aufgrund von Diarrhö, Übelkeit oder Erbrechen erforderlich. Bei einem Patienten (0,9 %) war eine Dosisanpassung wegen Erbrechens erforderlich. In derselben Studie war die Inzidenz und Schwere gastrointestinaler Nebenwirkungen bei Patienten, die mit 750 mg Ceritinib auf nüchternen Magen behandelt wurden, höher (Diarrhö 80,0 %, Übelkeit 60,0 %, Erbrechen 65,5 %; über ein Ereignis vom Grad 3 wurde bei 17,3 % berichtet) im Vergleich zu 450 mg, mit einer Mahlzeit eingenommen (Diarrhö 59,3 %, Übelkeit 42,6 %, Erbrechen 38,0 %; über ein Ereignis vom Grad 3 wurde bei 1,9 % berichtet).

In dieser Dosis-Optimierungsstudie war sowohl in dem Arm der 450 mg mit einer Mahlzeit, als auch in dem Arm, der 750 mg auf nüchternen Magen erhielt, bei keinem Patienten das Absetzen von Ceritinib aufgrund von Diarrhö, Übelkeit oder Erbrechen erforderlich (siehe Abschnitt 4.8).

Die Patienten sollten überwacht und, in Abhängigkeit von der klinischen Indikation, entsprechend der Standardversorgung einschließlich Antidiarrhoika, Antiemetika oder Flüssigkeitssubstitution behandelt werden. Falls erforderlich, ist die Behandlung zu unterbrechen oder die Dosis zu reduzieren (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8). Wenn es während der Behandlung zum Erbrechen kommt, sollte keine zusätzliche Einnahme erfolgen. Vielmehr sollte der Patient die nächste Dosis wie geplant einnehmen.

Hyperglykämie

Fälle von Hyperglykämie (aller Schweregrade) wurden bei weniger als 10 % der in klinischen Studien mit Ceritinib behandelten Patienten beobachtet. Der Anteil mit Hyperglykämie der Schweregrade 3–4 betrug 5,4 %. Ein besonders hohes Hyperglykämierisiko wurde bei Patienten mit Diabetes mellitus und/oder gleichzeitiger Anwendung von Steroiden ermittelt.

Vor Beginn einer Behandlung mit Ceritinib sollte der Nüchternblutzucker–Wert kontrolliert werden und danach, in Abhängigkeit von der klinischen Indikation, eine regelmäßige Überwachung stattfinden. Gegebenenfalls ist eine antihyperglykämische Behandlung einzuleiten bzw. zu optimieren (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8).

Lipase- und/oder Amylaseerhöhungen

In klinischen Studien sind bei Patienten, die mit Ceritinib behandelt wurden, Erhöhungen der Lipase und/oder Amylase aufgetreten. Die Patienten sind vor Beginn der Behandlung mit Ceritinib und danach, wie klinisch angebracht, hinsichtlich Lipase und Amylaseerhöhungen zu überwachen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8). Fälle von Pankreatitis wurden bei Patienten, die mit Ceritinib behandelt wurden, beobachtet (siehe Abschnitt 4.8).

Enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Filmtablette, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Mittel, die die Plasmakonzentration von Ceritinib erhöhen können

Starke CYP3A-Inhibitoren
Bei gesunden Probanden führte die gleichzeitige Gabe einer Einzeldosis von 450 mg Ceritinib auf nüchternen Magen mit dem starken CYP3A/P-gp-Inhibitor Ketoconazol (200 mg zweimal täglich für 14 Tage) zu einer Zunahme der AUC_{inf}- und der C_{max}-Werte von Ceritinib auf das 2,9- bzw. das 1,2-Fache im Vergleich zur alleinigen Gabe von Ceritinib. In Simulationen ist die AUC von Ceritinib im Steady-State bei reduzierter Dosis und gleichzeitiger Gabe mit Ketoconazol (200 mg zweimal täglich für 14 Tage) vergleichbar mit der AUC nach alleiniger Gabe von Ceritinib. Die gleichzeitige Anwendung von starken CYP3A-Inhibitoren sollte während der Behandlung mit Ceritinib vermieden werden. Wenn sich die Kombination von Ceritinib mit starken CYP3A-Inhibitoren (u. a. Ritonavir, Saquinavir, Telithromycin, Ketoconazol, Itraconazol, Voriconazol, Posaconazol und Nefazodon) nicht vermeiden lässt, sollte die Ceritinib-Dosis um etwa ein Drittel reduziert werden. Dabei ist auf das nächste Vielfache einer Dosis von 150 mg zu runden. Nach Absetzen eines starken CYP3A-Inhibitors sollte Ceritinib in derselben Dosis wie vor der Gabe des starken CYP3A-Inhibitors wieder eingenommen werden.

P-gp-Inhibitoren
In-vitro-Daten zufolge ist Ceritinib ein Substrat des Effluxtransporters P-Glykoprotein (P-gp). Wird Ceritinib zusammen mit P-gp-Inhibitoren angewendet, ist mit einem Anstieg der Ceritinib-Konzentration zu rechnen. Bei gleichzeitiger Anwendung mit P-gp-Inhibitoren ist daher Vorsicht geboten, und die Patienten sind in diesem Fall sorgfältig auf Nebenwirkungen zu überwachen.

Mittel, die die Plasmakonzentration von Ceritinib vermindern können

Starke CYP3A- und P-gp-Induktoren
Bei gesunden Probanden führte die gleichzeitige Gabe einer Einzeldosis von 750 mg Ceritinib auf nüchternen Magen mit dem starken CYP3A/P-gp-Induktor Rifampicin (600 mg täglich für 14 Tage) zu einer Abnahme der AUC_{inf}- und der C_{max}-Werte von Ceritinib um 70 % bzw. 44 % im Vergleich zur alleinigen Gabe von Ceritinib. Die gleichzeitige Anwendung von Ceritinib mit starken CYP3A/P-gp-Induktoren senkt die Plasmakonzentration von Ceritinib. Die Kombination von Ceritinib mit starken CYP3A-Induktoren sollte vermieden werden. Dies betrifft u. a. Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin, Rifabutin, Rifampicin und Johanniskraut *(Hypericum perforatum)*. Bei gleichzeitiger Anwendung mit P-gp-Induktoren ist Vorsicht geboten.

Mittel, die den pH-Wert des Magens beeinflussen
Ceritinib weist eine pH-abhängige Löslichkeit auf und wird *in vitro* mit steigendem pH-Wert schlecht löslich. Magensäure-reduzierende Wirkstoffe (z. B. Protonenpumpenhemmer, H_2-Rezeptorantagonisten, Antazida) können die Löslichkeit von Ceritinib beeinflussen und seine Bioverfügbarkeit reduzieren. Die gemeinsame Anwendung einer Einzeldosis von 750 mg Ceritinib auf nüchternen Magen mit einem Protonenpumpenhemmer (Esomeprazol) 40 mg täglich über 6 Tage hinweg bei gesunden, nüchternen Probanden reduzierte die AUC von Ceritinib um 76 % und die C_{max} um 79 %. Die Arzneimittelinteraktionsstudie wurde entwickelt, um den Einfluss von Protonenpumpenhemmern im schlechtesten Szenario zu beobachten, aber in der klinischen Anwendung scheint der Einfluss des Protonenpumpenhemmers auf die Ceritinib-Exposition weniger ausgeprägt zu sein. Es wurde keine spezielle Studie zur Untersuchung der Auswirkung von Magensäure reduzierenden Wirkstoffen auf die Bioverfügbarkeit von Ceritinib im Steady-State durchgeführt. Bei gleichzeitiger Anwendung von Protonenpumpenhemmern ist Vorsicht geboten, da die Ceritinib-Exposition verringert sein könnte. Es gibt keine Daten zur gleichzeitigen Anwendung von H_2-Blockern oder Antazida. Jedoch ist das Risiko einer klinisch relevanten Abnahme der Bioverfügbarkeit von Ceritinib bei gleichzeitiger Anwendung möglicherweise geringer, wenn H_2-Blocker 10 Stunden vor oder 2 Stunden nach der Ceritinib-Dosis und wenn Antazida 2 Stunden vor oder 2 Stunden nach der Ceritinib-Dosis angewendet werden.

Mittel, deren Plasmakonzentration durch Ceritinib beeinflusst werden kann

Substrate von CYP3A und CYP2C9
In-vitro-Daten zufolge hemmt Ceritinib kompetitiv den Abbau des CYP3A-Substrats Midazolam und des CYP2C9-Substrats Diclofenac. Auch eine zeitabhängige Hemmung von CYP3A wurde beobachtet.

Ceritinib ist *in vivo* ein starker CYP3A4-Inhibitor und kann zu Wechselwirkungen mit Arzneimitteln, die über CYP3A metabolisiert werden, führen. Dies kann zu einer erhöhten Serumkonzentration dieser Arzneimittel führen. Die gleichzeitige Gabe einer Einzeldosis Midazolam (ein CYP3A-sensitives Arzneimittel) nach einer 3-wöchigen Behandlung von Patienten mit Ceritinib (Einnahme von 750 mg pro Tag ohne gleichzeitige Nahrungsaufnahme) erhöhte die Midazolam AUC_{inf} (90%-KI) um das 5,4-Fache (4,6; 6,3) im Vergleich zu alleinigen Gabe von Midazolam. Die gleichzeitige Anwendung von Ceritinib mit Substraten, die hauptsächlich über CYP3A4 metabolisiert werden oder von Arzneimitteln, die Substrate von CYP3A sind und bekanntermaßen eine geringe therapeutische Breite haben (z. B. Alfuzosin, Amiodarone, Cisaprid, Ciclosporin, Dihydroergotamin, Ergotamin, Fentanyl, Pimozid, Quetiapin, Chinidin, Lovastatin, Simvastatin, Sildenafil, Midazolam, Triazolam, Tacrolimus, Alfentanil und Sirolimus) sollte vermieden werden. Falls möglich sollten andere Arzneimittel, die weniger sensitiv auf eine CYP3A4-Inhibition reagieren, verwendet werden. Falls dies nicht möglich ist, sollte eine Dosisreduktion der gleichzeitig gegebenen Arzneimittel, die über CYP3A metabolisiert werden und eine geringe therapeutischer Breite haben, in Betracht gezogen werden.

Ceritinib ist *in vivo* ein schwacher CYP2C9-Inhibitor. Die gleichzeitige Gabe einer Einzeldosis Warfarin (ein CYP2C9-sensitives Arzneimittel) nach einer 3-wöchigen Behandlung von Patienten mit Ceritinib (Einnahme von 750 mg pro Tag ohne gleichzeitige Nahrungsaufnahme) erhöhte die S-Warfarin AUC_{inf} (90%-KI) um 54% (36%; 75%) im Vergleich zu einer alleinigen Gabe von Warfarin. Die gleichzeitige Anwendung von Ceritinib mit Arzneimitteln, die hauptsächlich über CYP2C9 metabolisiert werden oder mit Substraten von CYP2C9, die bekanntermaßen eine geringe therapeutische Breite haben (z. B. Phenytoin und Warfarin), sollte vermieden werden. Falls dies nicht möglich ist, sollte eine Dosisreduktion der gleichzeitig gegebenen Arzneimittel, die über CYP2C9 metabolisiert werden und eine geringe therapeutischer Breite haben, in Betracht gezogen werden. Wenn eine gleichzeitige Gabe mit Warfarin erforderlich ist, sollte der INR-Wert (*International Normalised Ratio*) häufiger kontrolliert werden.

Substrate von CYP2A6 und CYP2E1
In-vitro-Daten zufolge hemmt Ceritinib in klinisch relevanten Konzentrationen auch CYP2A6 und CYP2E1. Ceritinib kann daher die Plasmakonzentrationen von gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln erhöhen, die überwiegend von den genannten Enzymen abgebaut werden. Bei gleichzeitiger Anwendung von Ceritinib mit CYP2A6- und CYP2E1-Substraten ist Vorsicht geboten und die Patienten sind sorgfältig auf Nebenwirkungen zu überwachen.

Ein Risiko für die Induktion anderer PXR-regulierter-Enzyme neben CYP3A4 kann nicht vollständig ausgeschlossen werden. Die Wirksamkeit gleichzeitig eingenommener oraler Kontrazeptiva kann verringert sein.

Mittel, die Substrate von Transportern sind

In-vitro-Daten zufolge hemmt Ceritinib in klinisch relevanten Konzentrationen weder den apikalen Effluxtransporter MRP2 noch die hepatischen Uptake-Transporter OATP1B1 und OATP1B3, die renalen Uptake-Transporter für organische Anionen OAT1 und OAT3 oder die Uptake-Transporter für organische Kationen OCT1 und OCT2. Es ist daher unwahrscheinlich, dass als Folge einer Ceritinib-vermittelten Hemmung von Substraten dieser Transporter klinisch relevante Arzneimittel-Wechselwirkungen auftreten. Basierend auf *In-vitro*-Daten kann man davon ausgehen, dass Ceritinib in klinisch relevanten Konzentrationen das intestinale P-gp und BCRP hemmt. Deshalb kann Ceritinib die Plasmakonzentrationen von gleichzeitig gegebenen Arzneimitteln, die durch diese Proteine transportiert werden, erhöhen. Vorsicht ist geboten bei gleichzeitiger Gabe von BCRP-Substraten (z. B. Rosuvastatin, Topotecan, Sulfasalazin) und P-gp-Substraten (Digoxin, Dabigatran, Colchicin, Pravastatin). Nebenwirkungen sind genau zu beobachten.

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

In klinischen Studien wurde unter Ceritinib eine Verlängerung des QT-Intervalls beobachtet. Ceritinib ist daher bei Patienten, bei denen das QT-Intervall verlängert ist oder eine erhöhte Neigung hierzu besteht, mit Vorsicht anzuwenden; dies gilt auch für Patienten, die mit Antiarrhythmika der Klasse I (z. B Chinidin, Procainamid, Disopyramid) oder der Klasse III (z. B. Amiodaron, Sotalol, Dofetilid, Ibutilid) oder mit anderen Arzneimitteln behandelt werden, die das QT-Intervall verlängern können wie z. B. Domperidon, Droperidol, Chloroquin, Halofantrin, Clarithromycin, Haloperidol, Methadon, Cisaprid und Moxifloxacin. Eine Überwachung des QT-Intervalls ist für den Fall der gleichzeitigen Gabe dieser Arzneimittel angezeigt (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Wechselwirkungen mit Nahrungsmitteln/Getränken

Ceritinib sollte mit einer Mahlzeit eingenommen werden. Die Bioverfügbarkeit von Ceritinib ist mit einer Nahrungsaufnahme erhöht.

Bei Patienten, die aufgrund einer gleichzeitig entwickelten Erkrankung nicht in der Lage sind, Ceritinib mit einer Mahlzeit einzunehmen, kann Ceritinib als alternativ fortgeführtes Behandlungsschema auf nüchternen Magen eingenommen werden. Dabei sollte mindestens zwei Stunden vor und eine Stunde nach der Einnahme keine Nahrung aufgenommen werden. Patienten sollten nicht zwischen der Nüchtern-Dosierung und der Dosierung zum Essen wechseln. Die Dosierung muss passend eingestellt werden, d. h. bei Patienten, die mit 450 mg beziehungsweise 300 mg mit einer Mahlzeit behandelt wurden, sollte die Dosierung auf 750 mg beziehungsweise 450 mg auf nüchternen Magen erhöht werden (siehe Abschnitt 5.2). Bei Patienten, die mit 150 mg, mit einer Mahlzeit eingenommen, behandelt wurden, sollte die Behandlung beendet werden. Für weiterführende Empfehlungen zur Dosismodifikation und Behandlungsempfehlungen für den Fall von Nebenwirkungen, bitte Tabelle 1 beachten (siehe Abschnitt 4.2). Die maximal zulässige Dosierung bei Einnahme auf nüchternen Magen beträgt 750 mg (siehe Abschnitt 5.2).

Die Patienten sind anzuweisen, Grapefruits und Grapefruitsaft zu meiden, da dies zu einer Hemmung von CYP3A in der Darmwand führen und die Bioverfügbarkeit von Ceritinib erhöhen würde.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Kontrazeption

Frauen im gebärfähigen Alter sollten angewiesen werden, während und bis zu 3 Monate nach der Behandlung mit Ceritinib eine zuverlässige Verhütungsmethode anzuwenden (siehe Abschnitt 4.5).

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Ceritinib bei Schwangeren vor.

Es liegen keine ausreichenden tierexperimentellen Studien in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität vor (siehe Abschnitt 5.3).

Ceritinib darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dass eine Behandlung mit Ceritinib aufgrund des klinischen Zustandes der Frau erforderlich ist.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Ceritinib oder seine Metaboliten in die Muttermilch übergehen. Ein Risiko für das Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden.

Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Ceritinib verzichtet werden soll/die Behandlung mit Ceritinib zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen (siehe Abschnitt 5.3).

Fertilität

Es ist nicht bekannt, ob Ceritinib bei Männern oder Frauen Infertilität verursachen kann (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Zykadia hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Beim Führen von Fahrzeugen oder Bedienen von Maschinen während der Behandlung ist Vorsicht geboten, da bei den Patienten Müdigkeit oder Sehstörungen auftreten können.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die nachstehenden Nebenwirkungen resultieren aus der Anwendung von Ceritinib bei 925 Patienten mit fortgeschrittenem ALK-positivem NSCLC, die im Rahmen von insgesamt sieben klinischen Studien, einschließlich zweier randomisierter, aktiv-kontrollierter Phase-III-Studien (Studien A2301 und A2303), mit 750 mg einmal täglich auf nüchternen Magen behandelt wurden.

Die mediane Dauer der Exposition gegenüber 750 mg Ceritinib, auf nüchternen Magen eingenommen, betrug 44,9 Wochen (Spanne: 0,1 bis 200,1 Wochen).

Bei Patienten, die mit 750 mg Ceritinib auf nüchternen Magen behandelt wurden, traten mit einer Inzidenz von ≥10 % die folgenden Nebenwirkungen auf: Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen, Müdigkeit, Leberwert-Abweichungen, Bauchschmerzen, verminderter Appetit, Gewichtsverlust, Obstipation, erhöhter Kreatininspiegel im Blut, Hautausschlag, Anämie und Ösophaguserkrankung.

Nebenwirkungen der Grade 3-4 mit einer Inzidenz von ≥5 % bei Patienten, die mit 750 mg Ceritinib auf nüchternen Magen behandelt wurden, waren Leberwert-Abweichungen, Müdigkeit, Erbrechen, Hyperglykämie, Übelkeit und Diarrhö.

In der Dosis-Optimierungsstudie A2112 (ASCEND-8), die sowohl bei vorbehandelten als auch bei zuvor unbehandelten Patienten mit fortgeschrittenem, ALK-positiven NSCLC durchgeführt wurde, war das Sicherheitsprofil von Ceritinib in der empfohlenen Dosierung von 450 mg zu einer Mahlzeit (N = 108) insgesamt übereinstimmend mit dem von Ceritinib 750 mg auf nüchternen Magen (N = 110), mit Ausnahme einer Reduktion gastrointestinaler Nebenwirkungen. Dabei wurde eine vergleichbare Steady-State-Exposition erreicht (siehe Abschnitt 5.1 und Unterabschnitt „Gastrointestinale Nebenwirkungen“ weiter unten).

Tabellarische Aufstellung der Nebenwirkungen

Tabelle 2 zeigt die Häufigkeitsangaben der Nebenwirkungen bei Patienten unter Ceritinib, die in sieben klinischen Studien mit einer Dosis von 750 mg auf nüchternen Magen behandelt wurden (N = 925). Die Häufigkeitsangaben einiger gastrointestinalen Nebenwirkungen (Diarrhö, Übelkeit und Erbrechen) basieren auf Patienten, die mit einer Dosis von 450 mg einmal täglich zu einer Mahlzeit behandelt wurden (N = 108).

Die Nebenwirkungen sind nach den MedDRA-Systemorganklassen geordnet. Innerhalb jeder Systemorganklasse sind die Nebenwirkungen in der Reihenfolge ihrer Häufigkeit aufgeführt: die häufigsten Reaktionen sind zuerst genannt. Außerdem ist bei jeder Nebenwirkung die entsprechende Häufigkeitskategorie angegeben. Dabei wird nach folgender Konvention (CIOMS III) verfahren: Sehr häufig (≥1/10), häufig (≥1/100, <1/10), gelegentlich (≥1/1.000, <1/100), selten (≥1/10.000, <1/1.000), sehr selten (<1/10.000) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb einer Häufigkeitskategorie sind die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad geordnet.

Tabelle 2 Nebenwirkungen bei Patienten, die mit Ceritinib behandelt wurden

Systemorganklasse	Ceritinib N = 925 %	Häufigkeitskategorie
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		
Anämie	15,2	Sehr häufig
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		
Verminderter Appetit	39,5	Sehr häufig
Hyperglykämie	9,4	Häufig
Hypophosphatämie	5,3	Häufig
Augenerkrankungen		
Sehstörungen[a]	7,0	Häufig
Herzerkrankungen		
Perikarditis[b]	5,8	Häufig
Bradykardie[c]	2,3	Häufig
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		
Pneumonitis [d]	2,1	Häufig
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		
Diarrhö[e]	59,3	Sehr häufig
Übelkeit[e]	42,6	Sehr häufig
Erbrechen[e]	38,0	Sehr häufig
Bauchschmerzen[f]	46,1	Sehr häufig
Obstipation	24,0	Sehr häufig
Ösophaguserkrankung[g]	14,1	Sehr häufig
Pankreatitis	0,5	Gelegentlich
Leber- und Gallenerkrankungen		
Abnormale Leberfunktionswerte[h]	2,2	Häufig
Hepatotoxizität[i]	1,1	Häufig
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		
Hautausschlag[j]	19,6	Sehr häufig
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		
Nierenversagen[k]	1,8	Häufig
Nierenfunktionsstörung[l]	1,0	Häufig
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		
Müdigkeit[m]	48,4	Sehr häufig
Untersuchungen		
Abnormale Leberwerte[n]	60,5	Sehr häufig
Gewichtsverlust	27,6	Sehr häufig
Erhöhter Kreatininspiegel im Blut	22,1	Sehr häufig
Verlängertes QT-Intervall im Elektrokardiogramm	9,7	Häufig
Erhöhter Lipasespiegel	4,8	Häufig
Erhöhter Amylasespiegel	7,0	Häufig
Inklusive aller Fälle, die in den verwendeten Sammelbegriffen enthalten sind: [a] Sehstörungen (Beeinträchtigung des Sehvermögens, verschwommenes Sehen, Photopsie,		

	Mouches volantes, verminderte Sehschärfe, Akkommodationsstörung, Presbyopie)
b	Perikarditis (Perikarderguss, Perikarditis)
c	Bradykardie (Bradykardie, Sinusbradykardie)
d	Pneumonitis (interstitielle Lungenerkrankung, Pneumonitis)
e	Die Häufigkeitsangaben der Nebenwirkungen Diarrhö, Übelkeit und Erbrechen basieren auf Patienten (N = 108), die mit der empfohlenen Dosis von 450 mg Ceritinib, zu einer Mahlzeit eingenommen, in der Studie A2112 (ASCEND-8) behandelt wurden (siehe Unterabschnitt „Gastrointestinale Nebenwirkungen“ weiter unten)
f	Bauchschmerzen (Bauchschmerzen, Oberbauchschmerzen, abdominale Beschwerden, epigastrische Beschwerden)
g	Ösophaguserkrankung (Dyspepsie, gastroösophageale Refluxkrankheit, Dysphagie)
h	Abnormale Leberfunktionswerte (Leberfunktionsstörung, Hyperbilirubinämie)
i	Hepatotoxizität (arzneimittelbedingte Leberschädigung, cholestatische Hepatitis, hepatozelluläre Schädigung, Hepatotoxizität)
j	Hautausschlag (Hautausschlag, akneartige Dermatitis, makulopapulöser Hautausschlag)
k	Nierenversagen (akute Nierenschädigung, Nierenversagen)
l	Nierenfunktionsstörung (Azotämie, Nierenfunktionsstörung)
m	Müdigkeit (Müdigkeit, Schwäche)
n	Abnormale Leberwerte (erhöhte Alaninaminotransferase, erhöhte Aspartataminotransferase, erhöhte Gammaglutamyltransferase, erhöhtes Bilirubin im Blut, erhöhte Transaminasen, erhöhte Leberenzyme, abnormale Leberwerte, erhöhte Leberwerte, erhöhte Alkalische Phosphatase im Blut)

Ältere Patienten (≥65 Jahre)

In sieben klinischen Studien waren 168 der 925 Patienten (18,2 %), die mit Ceritinib behandelt wurden, 65 Jahre oder älter. Das Sicherheitsprofil der Patienten in der Altersgruppe ab 65 Jahren war mit dem der Patienten unter 65 Jahren vergleichbar (siehe Abschnitt 4.2). Sicherheitsdaten für Patienten im Alter von über 85 Jahren liegen nicht vor.

Lebertoxizität

Gleichzeitige Erhöhungen des ALT-Werts oder des AST-Werts auf über das 3-Fache des ULN und des Gesamtbilirubinwertes auf das über 2-Fache des ULN ohne erhöhte alkalische Phosphatase wurden in klinischen Studien mit Ceritinib bei weniger als 1 % der Patienten beobachtet. ALT-Erhöhungen auf Grad 3 oder 4 wurden bei 25 % der Patienten unter Ceritinib festgestellt. Lebertoxizitätsereignisse machten bei 40,6 % der Patienten eine Unterbrechung der Einnahme von Ceritinib oder eine Dosisreduktion erforderlich. Bei 1 % der Patienten in klinischen Studien mit Ceritinib war ein dauerhaftes Absetzen der Behandlung erforderlich (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Die Leberwerte, einschließlich ALT, AST und Gesamtbilirubin, sind vor Beginn der Behandlung, alle 2 Wochen während der ersten drei Behandlungsmonate und danach monatlich zu bestimmen. Bei Erhöhungen von Grad 2, 3 oder 4 sind häufigere Untersuchungen angezeigt. Die Patienten sind auf Abweichungen der Leberwerte hin zu überwachen und, wie in den Abschnitten 4.2 und 4.4 empfohlen, zu behandeln.

Gastrointestinale Nebenwirkungen

Übelkeit, Durchfall und Erbrechen waren unter den am häufigsten berichteten gastrointestinalen Ereignissen. In der Dosis-Optimierungsstudie A2112 (ASCEND-8), die sowohl bei vorbehandelten als auch bei zuvor unbehandelten Patienten mit fortgeschrittenem, ALK-positiven NSCLC durchgeführt wurde (N = 108), waren unter der empfohlenen Dosis von 450 mg Ceritinib, mit einer Mahlzeit eingenommen, die Nebenwirkungen Diarrhö, Übelkeit und Erbrechen überwiegend vom Grad 1 (52,8 %) und Grad 2 (22,2 %). Grad 3-Ereignisse von Diarrhö und Erbrechen wurden bei zwei verschiedenen Patienten (1,9 %) berichtet. Gastrointestinale Ereignisse wurden primär durch die gleichzeitige Gabe von Arzneimitteln einschließlich Antiemetika/Antidiarrhoika behandelt. Bei neun Patienten (8,3 %) war eine Unterbrechung der Einnahme der Studienmedikation aufgrund von Diarrhö, Übelkeit oder Erbrechen erforderlich. Bei einem Patienten (0,9 %) war eine Dosisanpassung erforderlich. Weder im Studienarm mit 450 mg mit Nahrung noch im Studienarm mit 750 mg ohne Nahrung machten Diarrhö, Übelkeit oder Erbrechen ein Absetzen der Studienmedikation erforderlich. In derselben Studie war die Inzidenz und Schwere gastrointestinaler Nebenwirkungen bei Patienten, die mit 450 mg Ceritinib, mit einer Mahlzeit eingenommen, behandelt wurden, reduziert (Diarrhö 59,3 %, Übelkeit 42,6 %, Erbrechen 38,0 %; bei 1,9 % wurde über ein Ereignis vom Grad 3 berichtet) gegenüber Patienten, die mit 750 mg nüchtern behandelt wurden (Diarrhö 80,0 %, Übelkeit 60,0 %, Erbrechen 65,5 %; bei 17,3 % wurde über ein Ereignis vom Grad 3 berichtet). Die Patienten sollten gemäß den Empfehlungen in den Abschnitten 4.2 und 4.4 behandelt werden.

Verlängerung des QT-Intervalls

Bei mit Ceritinib behandelten Patienten wurde eine Verlängerung des QTc-Intervalls beobachtet. In den sieben klinischen Studien traten bei 9,7 % der mit Ceritinib behandelten Patienten Ereignisse einer Verlängerung des QT-Intervalls (jeden Grades) auf, einschließlich Ereignisse von Grad 3 oder 4 bei 2,1 % der Patienten. Diese Ereignisse erforderten bei 2,1 % der Patienten eine Dosisreduktion oder Behandlungsunterbrechung und führten bei 0,2 % der Patienten zum Behandlungsabbruch.

Eine Behandlung mit Ceritinib wird nicht empfohlen bei Patienten mit einem angeborenen *Long-QT-Syndrom* oder bei Patienten, die Arzneimittel einnehmen, die bekanntlich das QTc-Intervall verlängern (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5). Besondere Sorgfalt ist geboten, wenn Ceritinib Patienten gegeben wird, bei denen ein erhöhtes Risiko für *Torsade de Pointes* während der Behandlung mit einem das QTc-Intervall verlängernden Arzneimittel besteht.

Die Patienten sollten auf eine Verlängerung des QT-Intervalls hin überwacht und gemäß den Empfehlungen in den Abschnitten 4.2 und 4.4 behandelt werden.

Bradykardie

In den sieben klinischen Studien wurde bei 2,3 % der Patienten über Bradykardie und/oder Sinusbradykardie (weniger als 60 Schläge pro Minute) berichtet (alle Grad 1). Diese Ereignisse machten eine Dosisreduktion oder Behandlungsunterbrechung bei 0,2 % der Patienten erforderlich. Keines dieser Ereignisse führte zum Abbruch der Ceritinib-Behandlung. Die gleichzeitige Anwendung eines mit Bradykardie in Zusammenhang gebrachten Arzneimittels ist sorgfältig abzuwägen. Patienten, die eine symptomatische Bradykardie entwickeln, sind gemäß den Empfehlungen in den Abschnitten 4.2 und 4.4 zu behandeln.

Interstitielle Lungenerkrankung/Pneumonitis

Schwere, lebensbedrohliche oder tödliche interstitielle Lungenerkrankung (ILD)/Pneumonitis wurde bei mit Ceritinib behandelten Patienten beobachtet. In den sieben klinischen Studien trat bei 2,1 % der mit Ceritinib behandelten Patienten eine ILD/Pneumonitis (jeden Grades) auf, Ereignisse von Grad 3 oder 4 wurden bei 1,2 % der Patienten berichtet. Diese Ereignisse erforderten bei 1,1 % der Patienten eine Dosisreduktion oder Behandlungsunterbrechung und führten bei 0,9 % der Patienten zum Behandlungsabbruch. Patienten mit pulmonalen Symptomen, die auf eine ILD/Pneumonitis hindeuten, sollten überwacht werden. Andere potenzielle Ursachen der ILD/Pneumonitis sollten ausgeschlossen werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Hyperglykämie

In den sieben klinischen Studien trat bei 9,4 % der mit Ceritinib behandelten Patienten eine Hyperglykämie (jeden Grades) auf, Ereignisse von Grad 3 oder 4 wurden bei 5,4 % der Patienten berichtet. Diese Ereignisse erforderten bei 1,4 % der Patienten eine Dosisreduktion oder Behandlungsunterbrechung und führten bei 0,1 % der Patienten zum Behandlungsabbruch. Das Hyperglykämierisiko war bei Patienten mit Diabetes mellitus und/oder gleichzeitiger Steroidanwendung erhöht. Eine Kontrolle des Nüchternblutzuckers ist vor Beginn der Behandlung mit Ceritinib und regelmäßig danach, wenn klinisch indiziert, erforderlich. Die Behandlung mit antihyperglykämischen Arzneimitteln ist einzuleiten oder zu optimieren, wenn diese indiziert ist (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es liegen keine Erfahrungsberichte über Fälle von Überdosierung beim Menschen vor. Bei Überdosierungen sollten immer allgemeine supportive Maßnahmen eingeleitet werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Mittel, Anaplastische Lymphomkinase (ALK)-Inhibitoren, ATC-Code: L01ED02.

Wirkmechanismus

Ceritinib ist ein oraler, hoch selektiver und potenter ALK-Inhibitor. Ceritinib hemmt sowohl *in vitro* als auch *in vivo* die Autophosphorylierung von ALK, die ALK-vermittelte Phosphorylierung von Downstream-Signalproteinen und die Proliferation ALK-abhängiger Krebszellen.

Von der ALK-Translokation hängt die Expression des resultierenden Fusionsproteins und der daraus folgenden aberranten ALK-Signaltätigkeit im NSCLC ab. Bei der Mehrzahl der NSCLC-Fälle ist EML4 der Translokationspartner für ALK; dabei entsteht ein EML4-ALK-Fusionsprotein, bei dem die Proteinkinase-Domäne von ALK mit dem N-terminalen Abschnitt von EML4 fusioniert ist. Ceritinib hat sich bei einer NSCLC-Zelllinie (H2228) als wirksam gegen die Aktivität von EML4-ALK erwiesen. Dies führte *in vitro* zu einer Hemmung der Proliferation von H2228-Zellen und zu einer Regression von H2228-Tumoren, die als Xenograft auf Mäuse und Ratten übertragen worden waren.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Zuvor unbehandeltes, ALK-positives, fortgeschrittenes NSCLC – randomisierte Phase-III-Studie A2301 (ASCEND-4)
Die Wirksamkeit und Sicherheit von Ceritinib zur Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem, ALK-positiven NSCLC, die keine vorherige systemische Krebstherapie (einschließlich einem ALK-Inhibitor), mit Ausnahme von neoadjuvanter oder adjuvanter Therapie, erhalten hatten, wurde in der globalen, multizentrischen, randomisierten, unverblindeten Phase-III-Studie A2301 nachgewiesen.

Insgesamt wurden 376 Patienten im Verhältnis 1:1 randomisiert (stratifiziert nach ihrem Allgemeinzustand (ECOG-Status gemäß WHO-Kriterien), früherer adjuvanter/neoadjuvanter Chemotherapie und Vorhandensein/Abwesenheit von Hirnmetastasen zum Zeitpunkt des Screenings), um entweder Ceritinib (750 mg täglich, nüchtern) oder Chemotherapie (nach Wahl des Prüfarztes: Pemetrexed [500 mg/m^2] plus Cisplatin [75 mg/m^2] oder Carboplatin [AUC 5 bis 6], alle 21 Tage) zu erhalten. Patienten, die 4 Zyklen Chemotherapie (Induktion) ohne Progression abschlossen, erhielten anschließend Pemetrexed (500 mg/m^2) als Mono-Erhaltungstherapie alle 21 Tage. 189 Patienten wurden in den Ceritinib-Behandlungsarm randomisiert, und 187 in den Chemotherapie-Behandlungsarm.

Das mediane Alter betrug 54 Jahre (Spanne: 22 bis 81 Jahre); 78,5 % der Patienten waren jünger als 65 Jahre. Insgesamt waren 57,4 % der Patienten weiblich. 53,7 % der Studienpopulation waren Kaukasier, 42,0 % Asiaten, 1,6 % schwarzer Hautfarbe und 2,6 % anderer ethnischer Abstammung. Die Mehrheit der Patienten hatte ein Adenokarzinom (96,5 %) und hatte entweder nie geraucht oder waren ehemalige Raucher (92,0 %). Der Allgemeinzustand gemäß *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) betrug 0, 1 und 2 bei 37,0 %, 56,4 % beziehungsweise 6,4 % der Patienten, und 32,2 % hatten zu Beginn der Studie Hirnmetastasen. 59,5 % der Patienten mit Hirnmetastasen hatten bei Studienbeginn noch keine Bestrahlung des Gehirns erhalten. Patienten mit symptomatischen Metastasen des ZNS (zentrales Nervensystem), die neurologisch instabil waren oder bei denen eine Erhöhung der Steroid-Dosis im Zeitraum von 2 Wochen vor dem Screening erforderlich war, um die ZNS-Symptome zu kontrollieren, wurden von der Studie ausgeschlossen.

Im Falle eines anhaltenden klinischen Nutzens nach Einschätzung des Prüfarztes durften Patienten die ihnen zugewiesene Studienbehandlung auch nach der ersten Progression fortsetzen. Patienten, die dem Chemotherapie-Arm zugewiesen waren, konnten nach einer von einem unabhängigen, verblindeten Bewertungsgremium (*blinded independent review committee*, BIRC) gemäß der RECIST-Kriterien bestätigten Krankheitsprogression den Studienarm wechseln, um Ceritinib zu erhalten. 105 der 145 Patienten (72,4 %), die die Behandlung im Chemotherapie-Arm abgesetzt haben, erhielten anschließend einen ALK-Inhibitor als erste antineoplastische Therapie. 81 dieser Patienten erhielten Ceritinib.

Die mediane Beobachtungsdauer betrug 19,7 Monate (von der Randomisierung bis zum Stichtag für die Datenauswertung) bei der primären Analyse.

Die Studie erreichte ihren primären Endpunkt. Es wurde eine statistisch signifikante Verbesserung des progressionsfreien Überlebens (PFS) nach Beurteilung des BIRC nachgewiesen (siehe Tabelle 3 und Abbildung 1). Der Vorteil von Ceritinib in Bezug auf das PFS war konsistent bezüglich der Bewertung durch die Prüfärzte und über verschiedene Subgruppen hinweg, einschließlich Alter, Geschlecht, ethnischer Abstammung, Raucherstatus, Allgemeinzustand gemäß ECOG und Krankheitslast.

Bei der primären Analyse waren die Daten zum Gesamtüberleben (OS) mit 107 Todesfällen, die in etwa 42,3 % der zur endgültigen Ermittlung des OS erforderlichen Ereignisse darstellen, nicht aussagekräftig.

Die Wirksamkeitsdaten der Studie A2301 sind in Tabelle 3 zusammengefasst, und die Kaplan-Meier-Kurven für PFS und OS werden in Abbildung 1 beziehungsweise Abbildung 2 dargestellt.

Tabelle 3 ASCEND-4 (Studie A2301) – Ergebnisse zur Wirksamkeit bei Patienten mit zuvor unbehandeltem fortgeschrittenen ALK-positiven NSCLC (primäre Analyse)

	Ceritinib (N = 189)	Chemotherapie (N = 187)
Progressionsfreies Überleben (nach Einschätzung des BIRC)		
Zahl der Ereignisse, n (%)	89 (47,1)	113 (60,4)
Median, Monate[d] (95%-KI)	16,6 (12,6; 27,2)	8,1 (5,8; 11,1)
HR (95%-KI)[a]	0,55 (0,42; 0,73)	
p-Wert[b]	< 0,001	
Gesamtüberleben[c]		
Zahl der Ereignisse, n (%)	48 (25,4)	59 (31,6)
Median, Monate[d] (95%-KI)	NE (29,3; NE)	26,2 (22,8; NE)
Gesamtüberlebensrate nach 24 Monaten[d], % (95%-KI)	70,6 (62,2; 77,5)	58,2 (47,6; 67,5)
HR (95%-KI)[a]	0,73 (0,50; 1,08)	
p-Wert[b]	0,056	
Tumoransprechen (nach Einschätzung des BIRC)		
Gesamtansprechrate (95%-KI)	72,5 % (65,5; 78,7)	26,7 % (20,5; 33,7)
Dauer des Ansprechens (nach Einschätzung des BIRC)		
Zahl der Patienten mit Ansprechen	137	50
Median, Monate[d] (95%-KI)	23,9 (16,6; NE)	11,1 (7,8; 16,4)
Ereignis-freie Rate nach 18 Monaten[d], % (95%-KI)	59,0 (49,3; 67,4)	30,4 (14,1; 48,6)

HR = *Hazard Ratio*; KI = Konfidenzintervall; BIRC = verblindetes, unabhängiges Bewertungsgremium (*Blinded Independent Review Committee*); NE = nicht abschätzbar (*not estimable*)

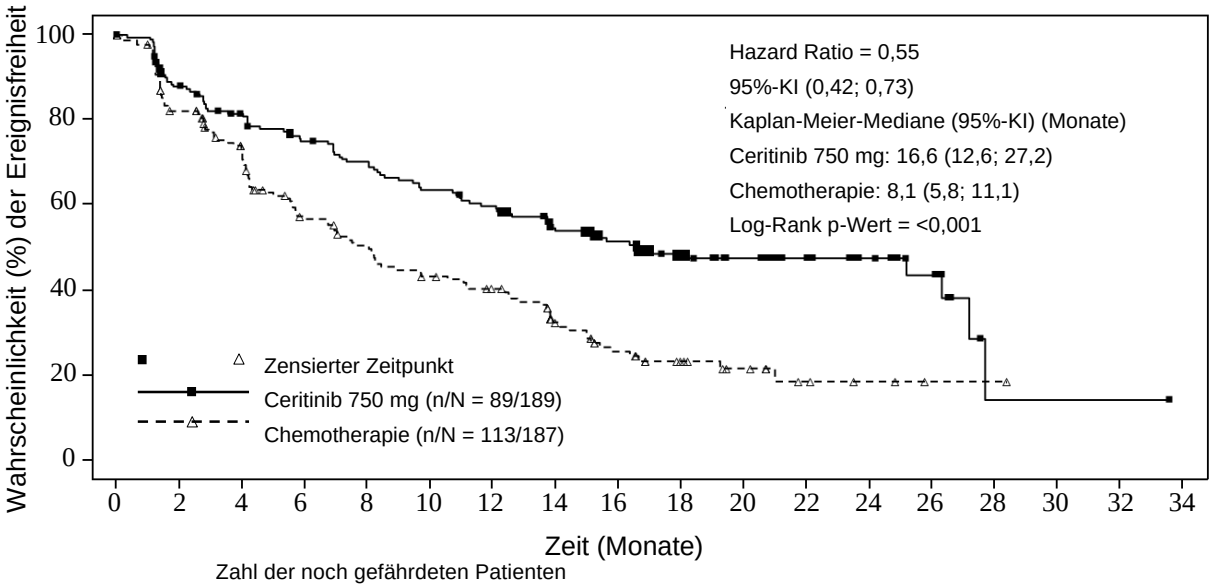
[a] Basierend auf stratifizierter *Cox proportional hazards*-Analyse.

[b] Basierend auf stratifiziertem *Log-Rank*-Test.

[c] Die OS-Analyse wurde nicht für die Effekte des Wechsels des Behandlungsarmes adjustiert.

[d] Anhand der Kaplan-Meier-Methode abgeschätzt.

Abbildung 1 ASCEND-4 (Studie A2301) – Kaplan-Meier-Kurven zum progressionsfreien Überleben nach Beurteilung des BIRC (primäre Analyse)

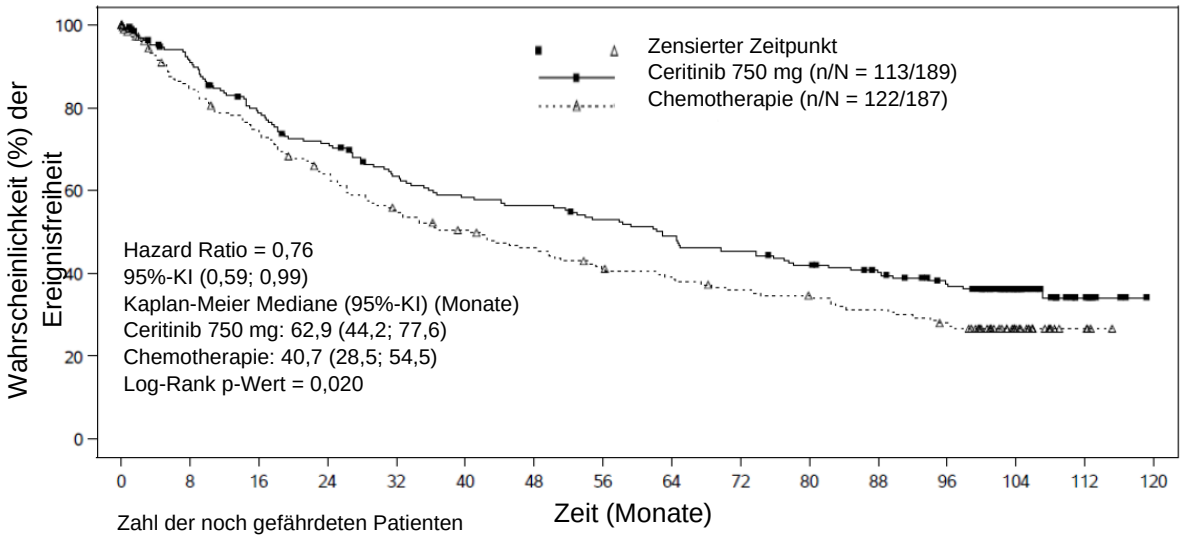


Zahl der noch gefährdeten Patienten

Zeit (Monate)	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
Chemotherapie	187	136	114	82	71	60	53	35	24	16	11	5	3	1	1	0	0	0

Bei der finalen OS-Analyse waren 113 (59,8 %) Patienten im Ceritinib-Arm und 122 (65,2 %) im Chemotherapie-Arm verstorben. Das mediane OS betrug 62,9 Monate (95%-KI = 44,2; 77,6) im Ceritinib-Arm und 40,7 Monate (95%-KI = 28,5; 54,5) im Chemotherapie-Arm. Es gab eine statistisch signifikante Reduktion des Sterberisikos um 24 % im Ceritinib-Arm im Vergleich zum Chemotherapie-Arm (HR 0,76; 95%-KI = 0,59; 0,99; p = 0,020). Es gab eine hohe Anzahl an Therapiewechseln, wobei 61,5 % der Patienten aus dem Chemotherapie-Arm auf Ceritinib wechselten. Außerdem erhielten Patienten beider Arme antineoplastische Folgetherapien, einschließlich anderer ALK-Inhibitoren, was das OS-Ergebnis beeinflusste.

Abbildung 2 ASCEND-4 (Studie A2301) – Kaplan-Meier-Kurven zum Gesamtüberleben nach Behandlungsarm (finale OS-Analyse)



Zahl der noch gefährdeten Patienten

Zeit (Monate)	0	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	52	56	60	64	68	72	76	80	84	88	92	96	100	104	108	112	116	120
Ceritinib 750 mg	189	176	166	151	141	129	127	117	110	104	101	100	98	95	91	88	84	79	78	74	71	68	64	60	55	51	30	17	9	3	0
Chemotherapie	187	161	146	135	128	115	108	99	91	87	82	76	74	69	65	63	61	58	55	53	52	48	47	44	41	32	19	7	4	0	0

In der Studie A2301 wurden 44 Patienten mit messbaren Hirnmetastasen bei Studienbeginn und mindestens einer radiologischen Untersuchung des Gehirns nach Studienbeginn (22 Patienten im Behandlungsarm mit Ceritinib und 22 Patienten im Behandlungsarm mit Chemotherapie) von einem Neuroradiologen des BIRC anhand modifizierter RECIST-1.1-Kriterien (d. h. bis zu 5 Läsionen im Gehirn) hinsichtlich des intrakraniellen Ansprechens beurteilt. Die intrakranielle Gesamtansprechrate (*overall intracranial response rate*, OIRR) war höher unter Ceritinib (72,7 %; 95%-KI = 49,8; 89,3) im Vergleich zur Chemotherapie-Gruppe (27,3 %; 95%-KI = 10,7; 50,2).

Das anhand der RECIST-1.1-Kriterien vom BIRC ermittelte mediane PFS war in beiden Subgruppen von Patienten mit und ohne Hirnmetastasen im Behandlungsarm mit Ceritinib länger als im Behandlungsarm mit Chemotherapie. Das mediane PFS bei Patienten mit Hirnmetastasen betrug 10,7 Monate (95%-KI = 8,1; 16,4) im Ceritinib-Arm gegenüber 6,7 Monaten (95%-KI = 4,1; 10,6) im Chemotherapie-Arm, mit einem HR von 0,70 (95%-KI = 0,44; 1,12). Das mediane PFS bei Patienten ohne Hirnmetastasen betrug 26,3 Monate (95%-KI = 15,4; 27,7) im Ceritinib-Arm gegenüber 8,3 Monaten (95%-KI = 6,0; 13,7) im Chemotherapie-Arm, mit einem HR von 0,48 (95%-KI = 0,33; 0,69).

Vorbehandeltes, ALK-positives, fortgeschrittenes NSCLC – randomisierte Phase-III-Studie A2303 (ASCEND-5)

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Ceritinib bei der Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem, ALK-positiven NSCLC, die eine Vorbehandlung mit Crizotinib erhalten haben, wurde in der globalen, multizentrischen, randomisierten, unverblindeten Phase-III-Studie A2303 nachgewiesen.

In die Analyse wurden insgesamt 231 Patienten mit fortgeschrittenem, ALK-positiven NSCLC eingeschlossen, die mit Crizotinib und Chemotherapie (ein oder zwei Schemata einschließlich einer platinbasierten Dublette) vorbehandelt worden waren. 115 Patienten erhielten nach der Randomisierung Ceritinib und 116 Chemotherapie (entweder Pemetrexed oder Docetaxel). 73 Patienten erhielten Docetaxel und 40 Pemetrexed. Im Behandlungsarm mit Ceritinib wurden 115 Patienten mit 750 mg einmal täglich auf nüchternen Magen behandelt. Das mediane Alter betrug 54,0 Jahre (Spanne: 28 bis 84 Jahre); 77,1 % der Patienten waren jünger als 65 Jahre. Insgesamt waren 55,8 % der Patienten weiblich. 64,5 % der Studienpopulation waren Kaukasier, 29,4 % Asiaten, 0,4 % schwarzer Hautfarbe und 2,6 % anderer ethnischer Abstammung. Die Mehrheit der Patienten hatte ein Adenokarzinom (97,0 %) und hatte entweder nie geraucht oder waren ehemalige Raucher (96,1 %). Der Allgemeinzustand gemäß ECOG betrug 0, 1 und 2 bei 46,3 %, 47,6 % beziehungsweise 6,1 % der Patienten und 58,0 % hatten vor Studienbeginn Hirnmetastasen. Alle Patienten waren mit Crizotinib vorbehandelt. Mit Ausnahme eines Patienten hatten alle zuvor aufgrund ihrer fortgeschrittenen Erkrankung eine Chemotherapie erhalten (einschließlich einer Platin-Dublette); 11,3 % der Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung im Ceritinib-Arm und 12,1 % im Chemotherapie-Arm wurden mit zwei Chemotherapie-Schemata vorbehandelt.

Im Falle eines anhaltenden klinischen Nutzens nach Einschätzung des Prüfarztes durften Patienten die ihnen zugewiesene Studienbehandlung auch nach der ersten Progression fortsetzen. Patienten, die dem Chemotherapie-Arm zugewiesen waren, konnten nach einer vom BIRC gemäß der RECIST-Kriterien bestätigten Krankheitsprogression den Studienarm wechseln, um Ceritinib zu erhalten.

Die mediane Beobachtungsdauer betrug 16,5 Monate (von der Randomisierung bis zum Stichtag für die Datenauswertung) bei der primären Analyse.

Die Studie erreichte ihren primären Endpunkt. Es wurde eine statistisch signifikante Verbesserung des PFS nach Beurteilung des BIRC mit einer Risikoreduktion um schätzungsweise 51 % im Ceritinib-Arm im Vergleich zum Chemotherapie-Arm nachgewiesen (siehe Tabelle 4 und Abbildung 3). Der Nutzen von Ceritinib bezüglich des PFS war konsistent über verschiedene Subgruppen hinweg, einschließlich Alter, Geschlecht, ethnischer Abstammung, Raucherstatus, Allgemeinzustand gemäß ECOG und Vorliegen von Hirnmetastasen oder früheres Ansprechen auf Crizotinib. Der Nutzen bezüglich des PFS wurde durch die Beurteilung der lokalen Prüfärzte sowie die Auswertung von Gesamtansprechrate (*overall response rate*, ORR) und Krankheitskontrollrate (*disease control rate*, DCR) weiter belegt.

Bei der primären Analyse waren die Daten zum OS mit 48 (41,7 %) Ereignissen im Ceritinib-Arm und 50 (43,1 %) Ereignissen im Chemotherapie-Arm, die in etwa 50 % der zur endgültigen Ermittlung des OS erforderlichen Ereignisse darstellen, nicht aussagekräftig. Darüber hinaus erhielten 81 Patienten (69,8 %) im Chemotherapie-Arm nach Absetzen der Studienbehandlung anschließend Ceritinib als erste antineoplastische Therapie.

Die Wirksamkeitsdaten aus der Studie A2303 sind in Tabelle 4 zusammengefasst und die Kaplan-Meier-Kurven für PFS und OS sind in den Abbildungen 3 beziehungsweise Abbildung 4 dargestellt.

Tabelle 4 ASCEND-5 (Studie A2303) – Ergebnisse zur Wirksamkeit bei Patienten mit vorbehandeltem ALK-positiven, metastasiertem/fortgeschrittenen NSCLC (primäre Analyse)

	Ceritinib (N = 115)	Chemotherapie (N = 116)
Beobachtungsdauer Median (Monate) (min – max)	16,5 (2,8 – 30,9)	
Progressionsfreies Überleben (nach Einschätzung des BIRC)		
Zahl der Ereignisse, n (%)	83 (72,2 %)	89 (76,7 %)
Median, Monate (95%-KI)	5,4 (4,1; 6,9)	1,6 (1,4; 2,8)
HR (95%-KI)[a]	0,49 (0,36; 0,67)	
p-Wert[b]	< 0,001	
Gesamtüberleben[c]		
Zahl der Ereignisse, n (%)	48 (41,7 %)	50 (43,1 %)
Median, Monate (95%-KI)	18,1 (13,4; 23,9)	20,1 (11,9; 25,1)
HR (95%-KI)[a]	1,00 (0,67; 1,49)	
p-Wert[b]	0,496	
Tumoransprechen (nach Einschätzung des BIRC)		
Objektive Ansprechrate (95%-KI)	39,1 % (30,2; 48,7)	6,9 % (3,0; 13,1)
Dauer des Ansprechens		
Zahl der Patienten mit Ansprechen	45	8
Median, Monate[d] (95%-KI)	6,9 (5,4; 8,9)	8,3 (3,5; NE)
Schätzung der Wahrscheinlichkeit der Ereignisfreiheit nach 9 Monaten[d] (95%-KI)	31,5 % (16,7 %; 47,3 %)	45,7 % (6,9 %; 79,5 %)

HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; BIRC = verblindetes, unabhängiges Bewertungsgremium (*Blinded Independent Review Committee*); NE = nicht abschätzbar (*not estimable*)

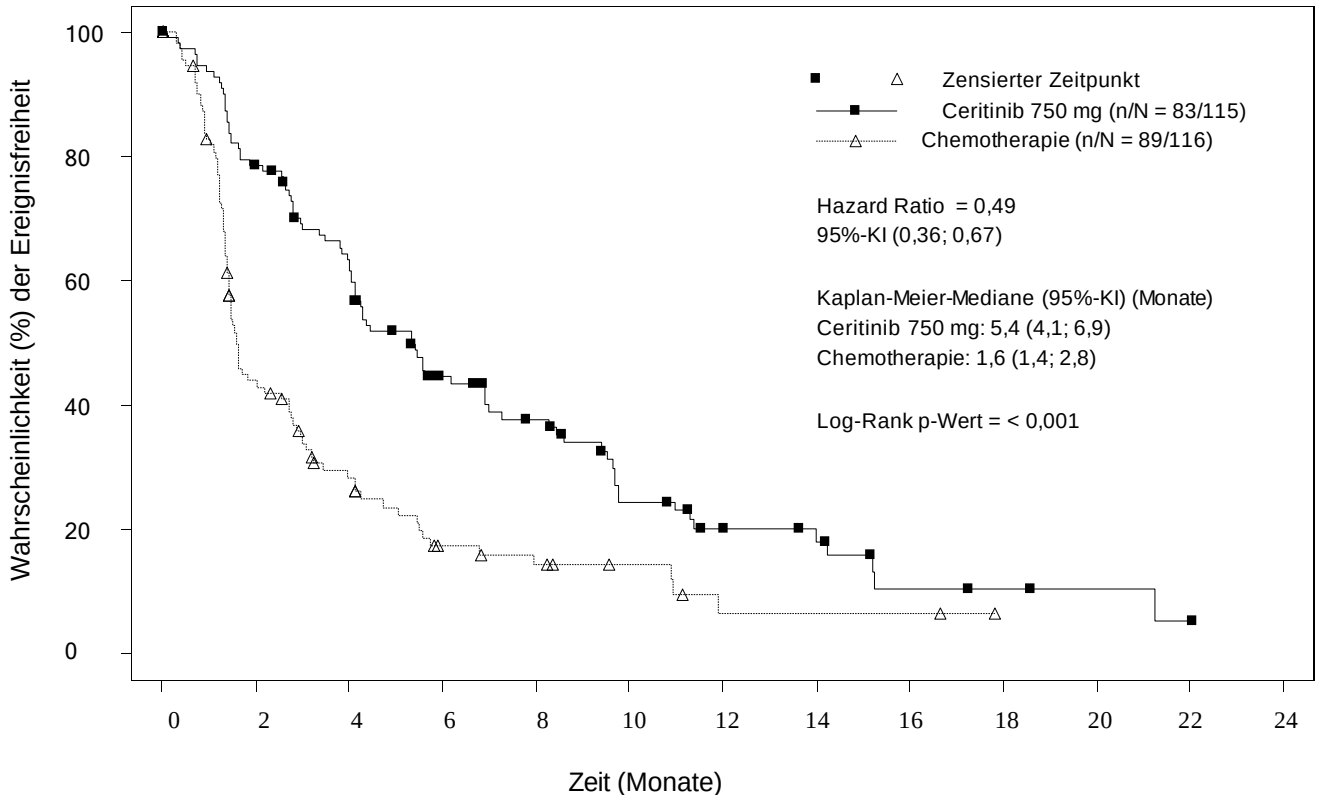
[a] Basierend auf stratifizierter *Cox proportional hazards*-Analyse.

[b] Basierend auf stratifiziertem *Log-Rank*-Test.

[c] Die OS-Analyse wurde nicht für die potenziell verzerrenden Effekte des Wechsels des Behandlungsarmes adjustiert.

[d] Anhand der Kaplan-Meier-Methode abgeschätzt.

Abbildung 3 ASCEND-5 (Studie A2303) – Kaplan-Meier-Kurven zum progressionsfreien Überleben nach Beurteilung des BIRC (primäre Analyse)

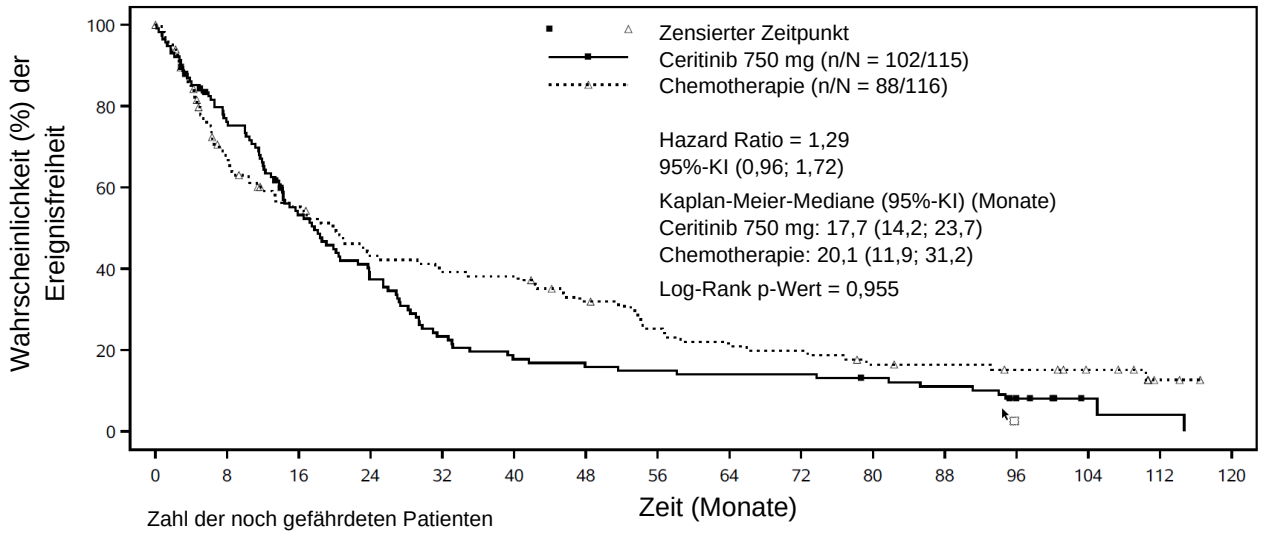


Zahl der noch gefährdeten Patienten

Zeit (Monate)	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
Chemotherapie	116	45	26	12	9	6	2	2	2	0	0	0	0

Bei der finalen OS-Analyse, deren mediane Beobachtungsdauer 110 Monate betrug, waren 102 (88,7 %) Patienten im Ceritinib-Arm und 88 (75,9 %) im Chemotherapie-Arm verstorben. Das mediane OS betrug 17,7 Monate (95%-KI = 14,2; 23,7) im Ceritinib-Arm und 20,1 Monate (95%-KI = 11,9; 31,2) im Chemotherapie-Arm. Es gab keinen statistisch signifikanten Unterschied hinsichtlich des OS zwischen den beiden Behandlungsarmen (HR 1,29; 95%-KI = 0,96; 1,72; p = 0,955). Es gab eine hohe Anzahl an frühen Therapiewechseln, wobei 88 (76 %) Patienten aus dem Chemotherapie-Arm auf Ceritinib wechselten. Außerdem erhielten Patienten beider Arme antineoplastische Folgetherapien, einschließlich anderer ALK-Inhibitoren. Insgesamt waren Therapiewechsel und Folgetherapien wesentliche Störfaktoren, die mögliche Unterschiede in der OS zwischen den Behandlungsarmen abgeschwächt haben könnten.

Abbildung 4 ASCEND-5 (Studie A2303) – Kaplan-Meier-Kurven zum Gesamtüberleben (OS) nach Behandlungsarm (finale OS-Analyse)



Zahl der noch gefährdeten Patienten

Zeit (Monate)	0	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	52	56	60	64	68	72	76	80	84	88	92	96	100	104	108	112	116	120
Ceritinib 750 mg	115	97	84	73	57	48	40	33	25	21	19	18	17	16	16	15	15	15	15	14	13	12	11	10	7	5	2	1	1	0	0
Chemotherapie	116	96	71	60	56	50	43	42	39	38	38	34	30	28	23	20	19	18	18	17	14	13	13	13	11	11	8	7	2	1	0

In der Studie A2303 wurden 133 Patienten, die bei Studienbeginn Hirnmetastasen hatten (66 Patienten im Ceritinib-Arm und 67 Patienten im Chemotherapie-Arm), von einem Neuroradiologen des BIRC anhand modifizierter RECIST-1.1-Kriterien (d. h. bis zu 5 Läsionen im Gehirn) hinsichtlich des intrakraniellen Ansprechens beurteilt. Die OIRR bei Patienten mit messbarer Hirnerkrankung bei Studienbeginn und mindestens einer Untersuchung nach Studienbeginn war höher im Ceritinib-Arm (35,3 %, 95%-KI = 14,2; 61,7) im Vergleich zum Chemotherapie-Arm (5,0 %, 95%-KI = 0,1; 24,9). Das anhand der RECIST-1.1-Kriterien vom BIRC beurteilte mediane PFS war in beiden Subgruppen von Patienten mit und ohne Hirnmetastasen im Ceritinib-Arm länger als im Chemotherapie-Arm. Das mediane PFS bei Patienten mit Hirnmetastasen betrug 4,4 Monate (95%-KI = 3,4; 6,2) unter Behandlung mit Ceritinib gegenüber 1,5 Monaten (95%-KI = 1,3; 1,8) im Behandlungsarm mit Chemotherapie mit einem HR von 0,54 (95%-KI = 0,36; 0,80). Das mediane PFS bei Patienten ohne Hirnmetastasen lag bei 8,3 Monaten (95%-KI = 4,1; 14,0) unter Ceritinib im Vergleich zu 2,8 Monaten (95%-KI = 1,4; 4,1) im Chemotherapie-Arm, mit einem HR von 0,41 (95%-KI = 0,24; 0,69).

Dosis-Optimierungsstudie A2112 (ASCEND-8)

Die Wirksamkeit von 450 mg Ceritinib, mit einer Mahlzeit eingenommen, wurde in der multizentrischen, offenen Dosis-Optimierungsstudie A2112 (ASCEND-8) untersucht. Insgesamt wurden 147 nicht vorbehandelte Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, ALK-positiven NSCLC randomisiert, um entweder 450 mg Ceritinib einmal täglich mit einer Mahlzeit (N = 73) oder 750 mg Ceritinib einmal täglich auf nüchternen Magen zu erhalten (N = 74). Ein wesentlicher sekundärer Wirksamkeits-Endpunkt war ORR anhand von RECIST-1.1-Kriterien nach Einschätzung des BIRC.

Die Populationscharakteristika der zuvor unbehandelten Patienten mit ALK-positivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC in den beiden Armen, 450 mg mit Nahrung (N = 73) und 750 mg ohne Nahrung (N = 74), waren wie folgt: durchschnittliches Alter 54,3 und 51,3 Jahre, Alter unter 65 (78,1 % und 83,8 %), weiblich (56,2 % und 47,3 %), Kaukasier (49,3 % und 54,1 %), Asiaten (39,7 % und 35,1 %), hatten nie geraucht oder waren ehemalige Raucher (90,4 % und 95,9 %), WHO PS 0 oder 1 (91,7 % und 91,9 %), Adenokarzinom-Histologie (98,6 % und 93,2 %) und Hirnmetastasen (32,9 % und 28,4 %).

Die Ergebnisse zur Wirksamkeit aus der Studie ASCEND-8 werden in der folgenden Tabelle 5 zusammengefasst.

Tabelle 5 ASCEND-8 (Studie A2112) – Ergebnisse zur Wirksamkeit bei Patienten mit zuvor unbehandeltem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem ALK-positivem NSCLC nach Beurteilung des BIRC

Wirksamkeitsparameter	Ceritinib 450 mg mit einer Mahlzeit (N = 73)	Ceritinib 750 mg nüchtern (N = 74)
Gesamtansprechrate (ORR: CR+PR), n (%) (95%-KI)[a]	57 (78,1) (66,9; 86,9)	56 (75,7) (64,3; 84,9)

KI: Konfidenzintervall
Komplette Remission (*complete response*, CR), Teilremission (*partial response*, PR) wurden durch eine wiederholte Bewertung bestätigt, die nicht weniger als 4 Wochen, nachdem die Kriterien für das Ansprechen erstmals erfüllt wurden, stattfand.
Die Gesamtansprechrate wurde basierend auf Bewertung des BIRC nach RECIST-1.1-Kriterien bestimmt.
[a] Exaktes binomiales 95%Konfidenzintervall

Einarmige Studien X2101 und A2201
Die Anwendung von Ceritinib zur Behandlung von Patienten mit ALK-positivem NSCLC, die mit einem ALK-Inhibitor vorbehandelt wurden, wurde in zwei globalen, multizentrischen, offenen, einarmigen Phase-I/II-Studien (Studie X2101 und Studie A2201) untersucht.

In der Studie X2101 wurden insgesamt 246 Patienten mit ALK-positivem NSCLC mit Ceritinib in der Dosierung von 750 mg einmal täglich auf nüchternen Magen behandelt: 163 von ihnen waren mit einem ALK-Inhibitor vorbehandelt und 83 ALK-Inhibitor-naiv. Im Median betrug das Alter der 163 ALK-positiven NSCLC-Patienten, die mit einem ALK-Inhibitor vorbehandelt waren, 52 Jahre (Spanne: 24-80 Jahre). 86,5 % waren jünger als 65 Jahre. 54 % waren weiblich. Die meisten Patienten waren Kaukasier (66,3 %) oder Asiaten (28,8 %). 93,3 % hatten ein Adenokarzinom. 96,9 % hatte entweder nie geraucht oder waren ehemalige Raucher. Alle Patienten erhielten mindestens eine Behandlung, bevor sie in die Studie eingeschlossen wurden. 84,0 % erhielten zwei oder mehr Behandlungen.

An Studie A2201 nahmen 140 Patienten, die nach 1-3 Linien einer zytotoxischen Chemotherapie Crizotinib erhalten hatten und deren Tumor unter der Crizotinib-Therapie fortgeschritten war, teil. Im Median betrug das Alter 51 Jahre (Spanne: 29-80 Jahre). 87,1 % der Patienten waren jünger als 65 Jahre. 50,0 % waren weiblich. Die meisten Patienten waren Kaukasier (60,0 %) oder Asiaten (37,9 %). 92,1 % der Patienten hatten ein Adenokarzinom.

Die wichtigsten Wirksamkeitsdaten der beiden Studien sind in Tabelle 6 zusammengefasst. Für Studie A2201 sind die finalen Daten zum Gesamtüberleben (OS) aufgeführt. Für Studie X2101 waren die OS-Daten zum Zeitpunkt der Analyse noch nicht aussagekräftig.

Tabelle 6 ALK-positives, fortgeschrittenes NSCLC - Überblick über die Wirksamkeitsergebnisse aus den Studien X2101 und A2201

	Studie X2101 750 mg Ceritinib N = 163	Studie A2201 750 mg Ceritinib N = 140
Beobachtungsdauer Median (Monate) (min – max)	10,2 (0,1 – 24,1)	14,1 (0,1 – 35,5)
Gesamtansprechrate		
Prüfarzt (95%-KI)	56,4% (48,5; 64,2)	40,7% (32,5; 49,3)
BIRC (95%-KI)	46,0% (38,2; 54,0)	35,7% (27,8; 44,2)
Dauer des Ansprechens*		
Prüfarzt (Monate, 95%-KI)	8,3 (6,8; 9,7)	10,6 (7,4; 14,7)
BIRC (Monate, 95%-KI)	8,8 (6,0; 13,1)	12,9 (9,3; 18,4)
Progressionsfreies Überleben		
Prüfarzt (Monate, 95%-KI)	6,9 (5,6; 8,7)	5,8 (5,4; 7,6)
BIRC (Monate, 95%-KI)	7,0 (5,7; 8,7)	7,4 (5,6; 10,9)
Gesamtüberleben (Monate, 95%-KI)	16,7 (14,8; NE)	15,6 (13,6; 24,2)

NE = nicht abschätzbar (*not estimable*)
Studie X2101: Wirksamkeit bewertet nach RECIST 1.0
Studie A2201: Wirksamkeit bewertet nach RECIST 1.1
*Schließt nur Patienten mit bestätigtem CR oder PR ein

In den Studien X2101 und A2201 hatten 60,1 % und 71,4 % der Patienten Metastasen im Gehirn. Die Raten für ORR, DOR und PFS für Patienten mit Hirnmetastasen zu Behandlungsbeginn waren (nach Bewertung durch das BIRC) in Übereinstimmung mit der Gesamtpopulation dieser Studien.

Histologisch nicht als Adenokarzinom einzustufende Tumoren

Es liegen nur begrenzte Informationen von Patienten mit ALK-positivem NSCLC vor, das histologisch nicht als Adenokarzinom einzustufen ist.

Ältere Patienten

Es gibt begrenzte Daten zu Wirksamkeit bei älteren Patienten. Es gibt keine Wirksamkeitsdaten bei Patienten im Alter von über 85 Jahren.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Ceritinib eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen in der Behandlung des Bronchialkarzinoms (kleinzellig und nicht-kleinzellig) gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Die maximale Plasmakonzentration (C_{max}) von Ceritinib wird ungefähr 4 bis 6 Stunden nach einmaliger oraler Anwendung erreicht. Ausgehend vom Metabolitgehalt des Stuhls wurde die Resorption nach oraler Anwendung auf ≥25 % geschätzt. Die absolute Bioverfügbarkeit von Ceritinib wurde nicht bestimmt.

Die systemische Exposition mit Ceritinib (als Tablette) nahm bei gleichzeitiger Nahrungsaufnahme zu. Die AUC_{inf}-Werte von Ceritinib waren bei gesunden Probanden bei Anwendung einer Einzeldosis von 750 mg Ceritinib mit einer fettarmen Mahlzeit (in etwa 330 Kilokalorien und 9 Gramm Fett) um ca. 39 % und bei Anwendung mit einer fettreichen Mahlzeit (in etwa 1000 Kilokalorien und 58 Gramm Fett) um ca. 64 % höher (C_{max} ca. 42 % bzw. 58 % höher) als bei Einnahme auf nüchternen Magen.

In der an Patienten durchgeführten Dosis-Optimierungsstudie A2112 (ASCEND-8) wurde die Einnahme von 450 mg oder 600 mg Ceritinib täglich mit einer Mahlzeit (in etwa 100 bis 500 Kilokalorien und 1,5 bis 15 Gramm Fett) mit der Einnahme von 750 mg täglich auf nüchternen Magen (der ursprünglich zugelassenen Art der Anwendung bezüglich Dosierung und Nahrungsaufnahme) verglichen. Es gab keinen klinisch bedeutsamen Unterschied zwischen der systemischen Ceritinib-Exposition im Steady-State im 450-mg-Arm (Einnahme mit einer Mahlzeit) (N = 36) verglichen mit dem 750-mg-Arm (Einnahme auf nüchternen Magen) (N = 31), da nur geringfügige Anstiege der AUC (90 %-KI) um 4 % (-13 %; 24 %) und der C_{max} (90 %-KI) um 3 % (-14 %; 22 %) beobachtet wurden. Dagegen waren im Steady-State die AUC (90 %-KI) und C_{max} (90 %-KI) im 600-mg-Arm (Einnahme mit einer Mahlzeit) (N = 30) im Vergleich zum 750-mg-Arm (Einnahme auf nüchternen Magen) um 24 % (3 %; 49 %) beziehungsweise um 25 % (4 %; 49 %) erhöht. Die empfohlene Höchstdosis von Ceritinib beträgt 450 mg oral einmal täglich mit einer Mahlzeit (siehe Abschnitt 4.2).

Nach einmaliger oraler Anwendung von Ceritinib an Patienten nahm die Plasmaexposition gegenüber dem Wirkstoff, beurteilt anhand der C_{max}- und der AUC_{last}-Werte, im Dosierungsbereich zwischen 50 und 750 mg, auf nüchternen Magen eingenommen, dosisproportional zu. Im Gegensatz zu den Befunden nach einmaliger Anwendung schien die Talkonzentration vor der nächsten Dosis (C_{min}) nach wiederholter Anwendung über mehrere Tage stärker als dosisproportional zuzunehmen.

Verteilung

Die Bindung von Ceritinib an die menschlichen Plasmaproteine beträgt *in vitro* ungefähr 97 %; dieser Wert ist im Bereich von 50 ng/ml bis 10.000 ng/ml unabhängig von der Konzentration. Bei der Verteilung von Ceritinib ist eine leichte Präferenz für die roten Blutkörperchen in Relation zum Plasma zu beobachten, *in vitro* beträgt der mittlere Blut-Plasma-Quotient 1,35. *In-vitro*-Studien sprechen dafür, dass Ceritinib ein Substrat von P-Glykoprotein (P-gp), aber nicht von Brustkrebsresistenzprotein (BCRP) oder von Multiresistenzprotein 2 (MRP2), darstellt. Die *In-vitro*-Messergebnisse der apparenten passiven Permeabilität von Ceritinib waren niedrig.

Bei Ratten passiert Ceritinib die intakte Blut-Hirn-Schranke mit einem Gehirn-Blut-Quotienten der Exposition (AUC_{inf}) von ca. 15 %. Daten zum Quotienten der Gehirn-Blut-Exposition beim Menschen liegen nicht vor.

Biotransformation

In-vitro-Studien belegen, dass die metabolische Clearance von Ceritinib hauptsächlich über das Enzym CYP3A erfolgt.

Nach einmaliger oraler Anwendung einer radioaktiven Ceritinib-Dosis von 750 mg auf nüchternen Magen war die im menschlichen Plasma zirkulierende Hauptkomponente Ceritinib. Insgesamt wurden 11 Metaboliten nachgewiesen, die in niedriger Konzentration im Plasma zirkulierten und pro Metabolit im Durchschnitt ≤2,3 % zur Radioaktivität-AUC beitrugen. Als Hauptwege der Biotransformation wurden bei gesunden Probanden die Monooxygenierung, die O-Dealkylierung und die N-Formylierung identifiziert. Sekundäre Biotransformationswege unter Beteiligung von Produkten der primären Biotransformation waren die Glukuronidierung und die Dehydrierung. Auch das Anfügen einer Thiol-Gruppe an das O-dealkylierte Ceritinib wurde beobachtet.

Elimination

Das geometrische Mittel der apparenten terminalen Plasmahalbwertszeit ($t_{½}$) von Ceritinib betrug bei Patienten nach einmaliger oraler Anwendung von Ceritinib auf nüchternen Magen 31 bis 41 Stunden im Dosierungsbereich von 400 bis 750 mg. Bei täglicher oraler Anwendung von Ceritinib wird nach ca. 15 Tagen ein Steady-State erreicht, das danach stabil bleibt, wobei das geometrische Mittel des Akkumulationsquotienten nach 3 Wochen mit täglicher Anwendung 6,2 beträgt. Das geometrische Mittel der apparenten Clearance (CL/F) von Ceritinib war im Steady-State nach täglicher oraler Anwendung von 750 mg niedriger (33,2 Liter/Stunde) als nach einmaliger oraler Gabe von 750 mg (88,5 Liter/Stunde); dies spricht für eine nicht-lineare Pharmakokinetik über die Zeit.

Die Ausscheidung von Ceritinib und seinen Metaboliten erfolgt hauptsächlich mit dem Stuhl. Die mittlere Wiederfindungsrate von unverändertem Ceritinib im Stuhl beträgt 68 % einer oralen Dosis. Nur 1,3 % der angewendeten oralen Dosis wird im Urin wiedergefunden.

Besondere Patientengruppen

Leberfunktionsstörungen
Der Effekt von Leberfunktionsstörungen auf die Pharmakokinetik von Ceritinib nach einer Einzeldosis (750 mg auf nüchternen Magen) wurde bei Probanden mit leichter (Child-Pugh Klasse A; N = 8), mäßiger (Child-Pugh Klasse B; N = 7) oder starker (Child-Pugh Klasse C; N = 7) Leberfunktionsstörung und bei 8 gesunden Probanden mit normaler Leberfunktion untersucht. Das geometrische Mittel der AUC_{inf} (ungebundene AUC_{inf}) von Ceritinib war bei Probanden mit leichter und mäßiger Leberfunktionsstörung um 18 % (35 %) beziehungsweise um 2 % (22 %) erhöht im Vergleich zu Probanden mit normaler Leberfunktion.

Das geometrische Mittel der AUC_{inf} (ungebundene AUC_{inf}) von Ceritinib war bei Probanden mit starker Leberfunktionsstörung um 66 % (108 %) erhöht im Vergleich zu Probanden mit normaler Leberfunktion (siehe Abschnitt 4.2). Eine spezielle pharmakokinetische Studie im Steady-State wurde bei Patienten mit Leberfunktionsstörung nicht durchgeführt.

Nierenfunktionsstörungen
Eine spezielle pharmakokinetische Studie wurde bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung nicht durchgeführt. Aufgrund der vorliegenden Daten ist davon auszugehen, dass die Substanz in vernachlässigbarem Umfang über die Nieren ausgeschieden wird (1,3 % einer oralen Einmaldosis).

Basierend auf einer populationspharmakokinetischen Analyse von 345 Patienten mit leichter Nierenfunktionsstörung (CLcr 60 bis <90 ml/min), 82 Patienten mit mäßiger Nierenfunktionsstörung (CLcr 30 bis <60 ml/min) und 546 Patienten mit normaler Nierenfunktion (≥90 ml/min), war die Ceritinib-Exposition von Patienten mit leichter und mäßiger Nierenfunktionsstörung ähnlich der von Patienten mit normaler Nierenfunktion; dies spricht dafür, dass eine Dosisanpassung bei Patienten mit leichter bis mäßiger Nierenfunktionsstörung nicht erforderlich ist. Patienten mit starker Nierenfunktionsstörung (CLcr <30 ml/min) haben an den klinischen Studien zu Ceritinib nicht teilgenommen (siehe Abschnitt 4.2).

Einfluss von Alter, Geschlecht und ethnischer Abstammung
Populationspharmakokinetische Analysen zeigen, dass Alter, Geschlecht und ethnische Abstammung keinen klinisch bedeutsamen Einfluss auf die Exposition gegenüber Ceritinib hatten.

Elektrophysiologie des Herzens
Das Potenzial von Ceritinib für die Verlängerung des QT-Intervalls wurde in sieben klinischen Studien mit Ceritinib untersucht. Zur Beurteilung der Wirkung von Ceritinib auf das QT-Intervall wurden bei 925 Patienten, die mit 750 mg Ceritinib einmal täglich auf nüchternen Magen behandelt wurden, serielle EKGs nach einmaliger Anwendung sowie im Steady-State abgeleitet. Bei einer Analyse der EKG-Daten der kategorisierten Ausreißer wurde bei 12 Patienten (1,3 %) eine neu aufgetretene QTc-Verlängerung auf >500 ms nachgewiesen. Bei 58 Patienten (6,3 %) verlängerte sich das QTc-Intervall um >60 ms im Vergleich zur Baseline. Eine Analyse der zentralen Tendenz der QTc-Daten bei der durchschnittlichen Steady-State-Konzentration aus der Studie A2301 ergab, dass die Obergrenze des 2-seitigen 90 %-KI für die QTc-Verlängerung im Vergleich zur Baseline unter Ceritinib 750 mg nüchtern bei 15,3 ms lag. Eine pharmakokinetische Analyse ließ darauf schließen, dass Ceritinib konzentrationsabhängige QTc-Verlängerungen verursacht (siehe Abschnitt 4.4).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Sicherheitspharmakologische Untersuchungen zeigen, dass Ceritinib wahrscheinlich keine Auswirkungen auf die vitalen Funktionen des respiratorischen und des zentralnervösen Systems hat. *In-vitro*-Daten zeigen für die Hemmwirkung von Ceritinib auf den hERG-Kaliumkanal einen IC50-Wert von 0,4 µM. Eine telemetrische *In-vivo*-Studie an Affen ergab bei einem von 4 Tieren eine mäßige QT-Verlängerung nach Anwendung der höchsten Ceritinib-Dosis. Bei EKG-Untersuchungen an Affen wurden nach 4- oder 13-wöchiger Behandlung mit Ceritinib keine Hinweise auf eine QT-Verlängerung oder andere Auffälligkeiten im EKG gefunden.

Der Mikronukleustest an TK6-Zellen war positiv. In anderen *In-vitro*- und *In-vivo*-Studien zur Genotoxizität von Ceritinib wurden keine Hinweise auf Mutagenität oder Klastogenität beobachtet. Ein genotoxisches Risiko ist somit beim Menschen nicht zu erwarten.

Studien zur Kanzerogenität von Ceritinib wurden nicht durchgeführt.

Studien zur Reproduktionstoxikologie (Studien zur embryofetalen Entwicklung) bei trächtigen Ratten und Kaninchen zeigten keine Fetotoxizität oder Teratogenität nach Verabreichung von Ceritinib während der Organogenese; jedoch war die mütterliche Plasmaexposition niedriger als die, die unter der empfohlenen Dosierung beim Menschen beobachtet wurde. Präklinische Studien zur potenziellen Beeinflussung der Fertilität durch Ceritinib wurden nicht durchgeführt.

Die wichtigsten Ceritinib-bedingten toxischen Wirkungen bei Ratten und Affen waren Entzündungen der extrahepatischen Gallengänge, begleitet von erhöhten Neutrophilenzahlen im peripheren Blut. Bei höheren Dosen griffen die mit einer Zunahme verschiedener Zelltypen/der Neutrophilen verbundenen Entzündungen der extrahepatischen Gänge auch auf das Pankreas und/oder das Duodenum über. Bei beiden Spezies wurden toxische gastrointestinale Wirkungen beobachtet, die mit Gewichtsverlust, verminderter Nahrungsaufnahme, Emesis (Affe), Diarrhö und, bei hoher Dosierung, histopathologischen Läsionen wie Erosion, Schleimhautentzündungen und Auftreten schaumiger Makrophagen in den Krypten und der Submukosa des Duodenums einher gingen. Bei beiden Spezies war auch die Leber bei einer Exposition, die in etwa der klinischen Exposition der empfohlenen Dosierung beim Menschen entspricht, betroffen. Beobachtet wurden geringfügige Anstiege der Lebertransaminasen bei einigen Tieren sowie Bildung von Vakuolen im Epithel der intrahepatischen Gallengänge. Schaumige Makrophagen in den Alveolen (bestätigte Phospholipidose) wurden in den Lungen von Ratten, aber nicht von Affen beoachtet, und die Lymphknoten von Ratten und Affen wiesen Makrophagenaggregate auf. Die Wirkungen an den Zielorganen waren teilweise oder vollständig reversibel.

Auswirkungen auf die Schilddrüse wurden sowohl bei Ratten (leichter Anstieg des schilddrüsenstimmulierenden Hormons und der Trijodthyronin/Thyroxin T_3/T_4-Konzentrationen ohne mikroskopisches Korrelat) als auch bei Affen festgestellt (Kolloidabbau bei Männchen in einer vierwöchigen Studie sowie unter einer hohen Dosierung ein Affe mit einer diffusen follikulären Zellhyperplasie und erhöhtem schilddrüsenstimmulierenden Hormon in einer 13-wöchigen Studie). Da diese nicht klinischen Effekte gering ausgeprägt, variabel und inkonsistent waren, ist der Zusammenhang zwischen Ceritinib und Veränderungen der Schilddrüse bei Tieren nicht klar.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Mikrokristalline Cellulose
Hyprolose (niedrigsubstituiert)
Povidon
Croscarmellose-Natrium
Magnesiumstearat
Hochdisperses Silicumdioxid

Filmüberzug

Hypromellose
Titandioxid (E171)
Macrogol
Talkum
Indigocarmin (E132)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PCTFE (Polyvinylchlorid/Polychlortrifluoroethylen)-Aluminium-Blisterpackungen mit je 21 Filmtabletten.

Packung mit 84 Filmtabletten (4 Blisterpackungen pro Packung)

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/15/999/004

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 06. Mai 2015
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 16. Februar 2022

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur http://www.ema.europa.eu/ verfügbar.

ANHANG II

A. HERSTELLER, DIE FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH SIND

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

A. HERSTELLER, DIE FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH SIND

Name und Anschrift der Hersteller, die für die Chargenfreigabe verantwortlich sind

150 mg Hartkapseln

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
Rumänien

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Straße 10
90443 Nürnberg
Deutschland

150 mg Filmtabletten

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovškova ulica 57
1000 Ljubljana
Slowenien

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Straße 10
90443 Nürnberg
Deutschland

In der Druckversion der Packungsbeilage des Arzneimittels müssen Name und Anschrift des Herstellers, der für die Freigabe der betreffenden Charge verantwortlich ist, angegeben werden.

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN FÜR DIE GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vom Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

ANHANG III

ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON DER EINZELPACKUNG MIT 40 ODER 90 HARTKAPSELN

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Zykadia 150 mg Hartkapseln
Ceritinib

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Hartkapsel enthält 150 mg Ceritinib.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Hartkapsel

40 Hartkapseln
90 Hartkapseln

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/15/999/002	40 Hartkapseln (PCV/PCTFE/Alu)
EU/1/15/999/003	90 Hartkapseln (PVC/PCTFE/Alu)
EU/1/15/999/005	90 Hartkapseln (PVC/PE/PVDC/Alu)

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Zykadia 150 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON DER PACKUNG (MIT BLUEBOX) MIT 150 (3 PACKUNGEN MIT 50) HARTKAPSELN

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Zykadia 150 mg Hartkapseln
Ceritinib

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Hartkapsel enthält 150 mg Ceritinib.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Hartkapsel

150 (3 Packungen mit 50) Hartkapseln.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/15/999/001	150 (3 Packungen mit 50) Hartkapseln (PVC/PCTFE/Alu)
EU/1/15/999/006	150 (3 Packungen mit 50) Hartkapseln (PVC/PE/PVDC/Alu)

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Zykadia 150 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

TEILPACKUNG DER PACKUNG (OHNE BLUEBOX) MIT 50 HARTKAPSELN

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Zykadia 150 mg Hartkapseln
Ceritinib

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Hartkapsel enthält 150 mg Ceritinib.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Hartkapsel

50 Hartkapseln. Einzelverkauf unzulässig.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/15/999/001	150 (3 Packungen mit 50) Hartkapseln (PVC/PCTFE/Alu)
EU/1/15/999/006	150 (3 Packungen mit 50) Hartkapseln (PVC/PE/PVDC/Alu)

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Zykadia 150 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTERPACKUNG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Zykadia 150 mg Hartkapseln
Ceritinib

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Novartis Europharm Limited

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Zykadia 150 mg Filmtabletten
Ceritinib

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält 150 mg Ceritinib.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Filmtablette

84 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/15/999/004 84 Filmtabletten

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Zykadia 150 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN:

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTERPACKUNG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Zykadia 150 mg Tabletten
Ceritinib

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Novartis Europharm Limited

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Zykadia 150 mg Hartkapseln
Ceritinib

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.
- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Zykadia und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Zykadia beachten?
3. Wie ist Zykadia einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Zykadia aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Zykadia und wofür wird es angewendet?

Was ist Zykadia?
Zykadia ist ein Arzneimittel gegen Krebs, das den Wirkstoff Ceritinib enthält. Es wird zur Behandlung erwachsener Patienten mit einem fortgeschrittenen Stadium einer Lungenkrebsform, dem so genannten nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom (NSCLC), eingesetzt. Zykadia wird nur bei Patienten angewendet, deren Krankheit durch einen Defekt in einem als ALK (Anaplastische Lymphomkinase) bezeichneten Gen verursacht wird.

Wie wirkt Zykadia?
Bei Patienten mit ALK-Defekten wird ein abnormes Eiweiß produziert, das das Wachstum der Krebszellen fördert. Zykadia hemmt die Wirkung dieses abnormen Eiweißes und bremst auf diese Weise das Wachstum und die Ausbreitung des NSCLC.

Wenn Sie mehr darüber wissen wollen, wie Zykadia wirkt oder warum Ihnen dieses Arzneimittel verschrieben wurde, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Zykadia beachten?

Zykadia darf nicht eingenommen werden,
- wenn Sie allergisch gegen Ceritinib oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen
Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Zykadia einnehmen.
- wenn Sie Beschwerden mit Ihrer Leber haben.
- wenn Sie Beschwerden mit Ihren Lungen oder beim Atmen haben.
- wenn Sie Beschwerden mit Ihrem Herzen haben, einschließlich sehr langsamen Herzschlag, oder wenn in Ihrem Elektrokardiogramm (EKG) Auffälligkeiten der Herzaktivität zu sehen sind, die als „Verlängerung des QT-Intervalls“ bezeichnet werden.
- wenn Sie an Diabetes (erhöhtem Blutzuckerspiegel) leiden.
- wenn Sie Beschwerden mit Ihrer Bauchspeicheldrüse haben.
- wenn Sie zurzeit Steroide einnehmen.

Bitte informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker sofort, wenn während der Behandlung mit Zykadia folgende Anzeichen oder Symptome bei Ihnen auftreten:
- Müdigkeit, Hautjucken, Gelbfärbung der Haut oder des Augenweißes, Übelkeit (Unwohlsein) oder Erbrechen, verminderter Appetit, Schmerzen im rechten Oberbauch, Dunkel- oder Braunfärbung des Urins, ungewohnte Neigung zu Blutungen oder blauen Flecken. Dies können Anzeichen und Symptome für Leberbeschwerden sein.
- erstmaliges Auftreten oder Verschlimmerung von Husten mit oder ohne Auswurf, Fieber, Schmerzen im Brustkorb, Atembeschwerden oder Kurzatmigkeit. Diese können Symptome für Lungenbeschwerden sein.
- Schmerzen oder Beschwerden im Brustkorb, Veränderungen des Herzschlags (Beschleunigung oder Verlangsamung), Benommenheit, Ohnmachtsanfall, Schwindel, Blaufärbung der Lippen, Kurzatmigkeit, Anschwellen der Beine oder der Haut. Diese Anzeichen und Symptome können auf Herzbeschwerden hinweisen.
- starker Durchfall, Übelkeit oder Erbrechen. Dies sind Symptome für Verdauungsbeschwerden.
- übermäßiger Durst oder häufiges Wasserlassen. Dies können Symptome eines hohen Blutzuckerspiegels sein.

Möglicherweise muss Ihr Arzt die Behandlung bei Ihnen anpassen oder Zykadia zeitweilig unterbrechen oder ganz absetzen.

Blutuntersuchungen während der Behandlung mit Zykadia
Ihr Arzt sollte vor Beginn der Behandlung, alle 2 Wochen während der ersten drei Behandlungsmonate sowie danach jeden Monat, Blutuntersuchungen durchführen. Diese Untersuchungen dienen zur Kontrolle Ihrer Leberfunktion. Ihr Arzt sollte außerdem vor Beginn der Behandlung mit Zykadia und regelmäßig während der Behandlung Blutuntersuchungen zur Überprüfung der Funktionsfähigkeit Ihrer Bauchspeicheldrüse und des Blutzuckerspiegels durchführen.

Kinder und Jugendliche
Die Anwendung von Zykadia bei Kindern und Jugendlichen bis zu 18 Jahren wird nicht empfohlen.

Einnahme von Zykadia zusammen mit anderen Arzneimitteln
Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen/angewendet haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen/anzuwenden, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt, wie z. B. Vitamine oder pflanzliche Nahrungsergänzungsmittel, denn es können Wechselwirkungen mit Zykadia auftreten. Besonders wichtig ist es, dass Sie dabei die folgenden Arzneimittel erwähnen:

Arzneimittel, die das Risiko für Nebenwirkungen von Zykadia erhöhen können:
- Arzneimittel zur Behandlung von AIDS/HIV (z. B. Ritonavir, Saquinavir).
- Arzneimittel zur Behandlung von Infektionen. Dazu gehören Arzneimittel zur Bekämpfung von Pilzinfektionen (sog. Antimykotika wie Ketoconazol, Itraconazol, Voriconazol, Posaconazol) und Arzneimittel zur Behandlung bestimmter Arten bakterieller Infektionen (Antibiotika wie z. B. Telithromycin).

Die folgenden Arzneimittel können die Wirksamkeit von Zykadia abschwächen:
- Johanniskraut, ein pflanzliches Arzneimittel zur Behandlung von Depressionen.
- Arzneimittel gegen Krampfanfälle (Antiepileptika wie z. B. Phenytoin, Carbamazepin oder Phenobarbital).
- Arzneimittel zur Behandlung der Tuberkulose (z. B. Rifampicin, Rifabutin).

Zykadia kann die Nebenwirkungen der folgenden Arzneimittel verstärken:
- Arzneimittel zur Behandlung von unregelmäßigem Herzschlag oder von anderen Herzbeschwerden (z. B. Amiodaron, Disopyramid, Procainamid, Chinidin, Sotalol, Dofetilid, Ibutilid und Digoxin).
- Arzneimittel zur Behandlung von Magenbeschwerden (z. B. Cisaprid).
- Arzneimittel zur Behandlung psychischer Erkrankungen (z. B. Haloperidol, Droperidol, Pimozid).
- Arzneimittel zur Behandlung von Depressionen (z. B. Nefazodon).
- Midazolam, ein Arzneimittel zur Behandlung akuter Krampfanfälle oder zur Anwendung als Beruhigungsmittel vor und während Operationen oder anderen ärztlichen Eingriffen.
- Warfarin und Dabigatran, Arzneimittel zur Verhinderung von Blutgerinnseln.
- Diclofenac, ein Arzneimittel zur Behandlung von Gelenkschmerzen und Entzündungen.
- Alfentanil und Fentanyl, Arzneimittel zur Behandlung starker Schmerzen.
- Ciclosporin, Sirolimus und Tacrolimus, Arzneimittel, die nach Organtransplantationen zur Verhinderung von Abstoßungsreaktionen eingesetzt werden.
- Dihydroergotamin und Ergotamin, Arzneimittel zur Behandlung der Migräne.
- Domperidon, ein Arzneimittel zur Behandlung von Übelkeit und Erbrechen.
- Moxifloxacin und Clarithromycin, Arzneimittel zur Behandlung bakterieller Infektionen.
- Methadon, ein Arzneimittel zur Behandlung von Schmerzen und Opiatabhängigkeit.
- Chloroquin und Halofantrin, Arzneimittel zur Behandlung der Malaria.
- Topotecan, ein Arzneimittel, zur Behandlung bestimmter Arten von Krebs.
- Colchicin, ein Arzneimittel zur Behandlung von Gicht.
- Pravastatin und Rosuvastatin, Arzneimittel zur Senkung des Cholesterinspiegels.
- Sulfasalazin, ein Arzneimittel zur Behandlung entzündlicher Darmerkrankungen oder der rheumatoiden Arthritis.

Fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie sich nicht sicher sind, ob ein Arzneimittel, das Sie anwenden, in der vorstehenden Liste aufgeführt ist.

Diese Arzneimittel sollten während der Behandlung mit Zykadia mit Vorsicht angewendet oder ganz vermieden werden. Wenn Sie eines der genannten Arzneimittel anwenden, muss Ihr Arzt Ihnen möglicherweise ein anderes Arzneimittel verschreiben.

Informieren Sie Ihren Arzt auch, wenn Sie bereits Zykadia einnehmen und ein neues Arzneimittel verschrieben bekommen, das Sie vorher noch nicht gleichzeitig mit Zykadia angewendet haben.

Empfängnisverhütende Arzneimittel zum Einnehmen
Wenn Sie Zykadia gleichzeitig mit empfängnisverhütenden Arzneimitteln zum Einnehmen anwenden, kann die verhütende Wirkung aufgehoben werden.

Einnahme von Zykadia zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken
Während der Behandlung mit Zykadia sollten Sie keine Grapefruit essen und keinen Grapefruitsaft trinken, weil sonst die Konzentration von Zykadia in Ihrem Blut so stark ansteigen kann, dass es Ihnen schadet.

Schwangerschaft und Stillzeit
Während und bis zu 3 Monate nach Ende der Behandlung mit Zykadia müssen Sie eine zuverlässige Schwangerschaftsverhütungsmethode anwenden. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt darüber, welche Methoden die richtigen für Sie sind.

Die Anwendung von Zykadia während der Schwangerschaft wird nicht empfohlen, es sei denn, der potenzielle Nutzen überwiegt gegenüber dem potenziellen Risiko für das Kind. Wenn Sie schwanger sind, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein, oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat. Er wird mit Ihnen die potenziellen Risiken besprechen, die mit der Einnahme von Zykadia während einer Schwangerschaft verbunden sind.

Während der Stillzeit darf Zykadia nicht angewendet werden. Sie und Ihr Arzt werden gemeinsam entscheiden, ob Sie stillen oder Zykadia einnehmen sollen. Beides gleichzeitig sollten Sie nicht tun.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen
Wenn Sie während der Behandlung mit Zykadia ein Fahrzeug führen oder Maschinen bedienen, ist besondere Vorsicht erforderlich, da Sehstörungen oder Müdigkeit auftreten können.

Zykadia enthält Natrium
Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Kapsel, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

3. Wie ist Zykadia einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Wieviel Zykadia sollen Sie einnehmen?
Die empfohlene Dosis beträgt 450 mg (drei Kapseln) einmal täglich mit einer Mahlzeit. Ihr Arzt könnte diese Empfehlung allerdings ändern, falls dies notwendig ist. Ihr Arzt sagt Ihnen genau, wieviele Kapseln Sie nehmen müssen. Ändern Sie die Dosis nicht ohne Rücksprache mit Ihrem Arzt.

- Nehmen Sie Zykadia einmal täglich immer in etwa zur selben Uhrzeit mit einer Mahlzeit (zum Beispiel einem Snack oder einer vollen Mahlzeit) ein. Wenn Sie während der Einnahme von Zykadia keine Nahrung zu sich nehmen können, wenden Sie sich an Ihren Arzt.
- Schlucken Sie die Kapseln im Ganzen mit Wasser, ohne sie zu zerkauen oder zu zerstoßen.
- Wenn Sie sich nach dem Schlucken der Zykadia-Kapseln erbrechen, nehmen Sie bis zur nächsten geplanten Einnahme keine weiteren Kapseln ein.

Wie lange soll Zykadia eingenommen werden?

- Nehmen Sie Zykadia so lange ein, wie Ihr Arzt es Ihnen empfiehlt.
- Die Behandlung mit Zykadia ist eine Langzeittherapie, die über Monate fortgeführt werden kann. Ihr Arzt wird Ihren Zustand überwachen, um zu prüfen, ob die Behandlung die gewünschte Wirkung hat.

Wenn Sie Fragen zur Dauer Ihrer Zykadia-Behandlung haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

Wenn Sie eine größere Menge von Zykadia eingenommen haben, als Sie sollten
Wenn Sie versehentlich zu viele Kapseln eingenommen haben oder wenn jemand anderes versehentlich Ihr Arzneimittel eingenommen hat, wenden Sie sich sofort an einen Arzt oder ein Krankenhaus. Möglicherweise ist eine ärztliche Behandlung erforderlich.

Wenn Sie die Einnahme von Zykadia vergessen haben
Was Sie tun sollten, wenn Sie eine Dosis vergessen haben, hängt davon ab, wie lange es noch bis zur nächsten Einnahme dauert.

- Wenn Sie die nächstfolgende Dosis in 12 Stunden oder später einnehmen sollen, nehmen Sie die vergessenen Kapseln sobald Sie sich daran erinnern. Nehmen Sie dann die nächsten Kapseln zur gewohnten Zeit ein.
- Wenn Sie die nächstfolgende Dosis in weniger als 12 Stunden einnehmen sollen, lassen Sie die vergessenen Kapseln aus. Nehmen Sie dann die nächsten Kapseln zur gewohnten Zeit ein.

Nehmen Sie nicht die doppelte Menge ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

Wenn Sie die Einnahme von Zykadia abbrechen
Beenden Sie die Einnahme dieses Arzneimittels nicht, ohne vorher mit Ihrem Arzt gesprochen zu haben.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

BEENDEN Sie die Einnahme von Zykadia und nehmen Sie sofort ärztliche Hilfe in Anspruch, wenn folgende Beschwerden auftreten, die Anzeichen einer allergischen Reaktion sein können:

- Atembeschwerden oder Schluckbeschwerden
- Anschwellen von Gesicht, Lippen, Zunge oder Rachen
- Starker Juckreiz der Haut mit rotem Ausschlag oder erhabenen Quaddeln

Manche Nebenwirkungen können schwerwiegend sein
Wenn bei Ihnen eine der folgenden Nebenwirkungen auftritt, informieren Sie sofort Ihren Arzt oder Apotheker:

- Schmerzen oder Unwohlsein im Brustkorb, Veränderungen des Herzschlags (Beschleunigung oder Verlangsamung), Benommenheit, Ohnmachtsanfall, Schwindel, Blaufärbung der Lippen, Kurzatmigkeit, Anschwellen der Beine oder der Haut (möglicherweise Anzeichen oder Symptome von Herzbeschwerden)
- Erstmaliges Auftreten oder Verschlimmerung von Husten mit oder ohne Auswurf, Fieber, Schmerzen im Brustkorb, Atembeschwerden oder Kurzatmigkeit (möglicherweise Anzeichen von Lungenbeschwerden)
- Müdigkeit, Juckreiz der Haut, Gelbfärbung der Haut oder des Augenweißes, Übelkeit (Unwohlsein) oder Erbrechen, verminderter Appetit, Schmerzen im rechten Oberbauch (Bauchschmerzen), Dunkel- oder Braunfärbung des Urins, ungewohnte Neigung zu Blutungen oder blauen Flecken (möglicherweise Anzeichen oder Symptome von Leberbeschwerden)
- Starker Durchfall, Übelkeit oder Erbrechen
- Übermäßiger Durst, vermehrtes Wasserlassen (Symptome eines hohen Blutzuckerspiegels)
- Starke Schmerzen im Oberbauch (Anzeichen einer Entzündung der Bauchspeicheldrüse, auch bekannt als Pankreatitis)

Weitere mögliche Nebenwirkungen
Nachstehend sind weitere Nebenwirkungen aufgeführt. Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn diese Nebenwirkungen schwerwiegend werden.

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Müdigkeit (Erschöpfung und Kraftlosigkeit)
- Abnorme Ergebnisse von Blutuntersuchungen zur Kontrolle der Leberfunktion (hohe Spiegel der Enzyme Alaninaminotransferase und/oder Aspartataminotransferase und/oder Gammaglutamyltransferase und/oder Alkalische Phosphatase im Blut, hohe Bilirubinspiegel)

- Bauchschmerzen
- Verminderter Appetit
- Gewichtsverlust
- Verstopfung
- Hautausschlag
- Abnorme Ergebnisse von Blutuntersuchungen zur Kontrolle der Nierenfunktion (Anstieg des Kreatininspiegels)
- Sodbrennen (mögliches Zeichen einer Verdauungsstörung)
- Abnahme der roten Blutkörperchen (Anämie)

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen):
- Sehstörungen
- Niedrige Phosphatspiegel im Blut (diese Störung wird durch Blutuntersuchungen entdeckt)
- Hohe Spiegel der Enzyme Lipase und/oder Amylase im Blut (diese Störung wird durch Blutuntersuchungen entdeckt)
- Deutlich verminderte Urinausscheidung (mögliches Anzeichen eines Nierenproblems)

Meldung von Nebenwirkungen
Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Zykadia aufzubewahren?

- Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.
- Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton nach „Verwendbar bis“ und der Blisterpackung nach „EXP“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.
- Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.
- Sie dürfen dieses Arzneimittel nicht verwenden, wenn Sie Folgendes bemerken: eine Beschädigung der Verpackung oder irgendwelche Hinweise auf eine Manipulation.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Zykadia enthält
- Der Wirkstoff in Zykadia ist Ceritinib. Jede Hartkapsel enthält 150 mg Ceritinib.
- Die sonstigen Bestandteile sind:
  - Kapselinhalt: hochdisperses Siliciumdioxid, Hyprolose (niedrigsubstituiert), Poly(O-carboxymethyl)stärke-Natriumsalz (Typ A) (siehe „Zykadia enthält Natrium“ in Abschnitt 2), Magnesiumstearat, mikrokristalline Cellulose.
  - Kapselhülle: Gelatine, Indigocarmin (E132) und Titandioxid (E171).
  - Drucktinte: Schellack (gebleicht, entwachst) 45 %, Eisen(II,III)-oxid (E172), Propylenglycol und Ammoniak-Lösung 28 %.

Wie Zykadia aussieht und Inhalt der Packung
Zykadia Hartkapseln sind ca. 23,3 mm lang, haben ein weißes undurchsichtiges Unterteil und ein blaues undurchsichtiges Oberteil und sind auf dem Oberteil mit der Aufschrift „LDK 150MG“ und auf dem Unterteil mit „NVR“versehen. Sie enthalten ein weißes bis fast weißes Pulver.

Die Kapseln befinden sich in Blisterpackungen und sind als Packungen mit 40, 90 oder 150 (3 Packungen mit jeweils 50) Kapseln erhältlich. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

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

Hersteller
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
Rumänien

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Straße 10
90443 Nürnberg
Deutschland

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung:

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

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

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

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

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

Norge
Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich
Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

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

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Weitere Informationsquellen
Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur http://www.ema.europa.eu/ verfügbar.

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Zykadia 150 mg Filmtabletten
Ceritinib

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.
- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Zykadia und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Zykadia beachten?
3. Wie ist Zykadia einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Zykadia aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Zykadia und wofür wird es angewendet?

Was ist Zykadia?
Zykadia ist ein Arzneimittel gegen Krebs, das den Wirkstoff Ceritinib enthält. Es wird zur Behandlung erwachsener Patienten mit einem fortgeschrittenen Stadium einer Lungenkrebsform, dem so genannten nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom (NSCLC), eingesetzt. Zykadia wird nur bei Patienten angewendet, deren Krankheit durch einen Defekt in einem als ALK (Anaplastische Lymphomkinase) bezeichneten Gen verursacht wird.

Wie wirkt Zykadia?
Bei Patienten mit ALK-Defekten wird ein abnormes Eiweiß produziert, das das Wachstum der Krebszellen fördert. Zykadia hemmt die Wirkung dieses abnormen Eiweißes und bremst auf diese Weise das Wachstum und die Ausbreitung des NSCLC.

Wenn Sie mehr darüber wissen wollen, wie Zykadia wirkt oder warum Ihnen dieses Arzneimittel verschrieben wurde, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Zykadia beachten?

Zykadia darf nicht eingenommen werden,
- wenn Sie allergisch gegen Ceritinib oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen
Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Zykadia einnehmen.
- wenn Sie Beschwerden mit Ihrer Leber haben.
- wenn Sie Beschwerden mit Ihren Lungen oder beim Atmen haben.
- wenn Sie Beschwerden mit Ihrem Herzen haben, einschließlich sehr langsamen Herzschlag, oder wenn in Ihrem Elektrokardiogramm (EKG) Auffälligkeiten der Herzaktivität zu sehen sind, die als „Verlängerung des QT-Intervalls“ bezeichnet werden.
- wenn Sie an Diabetes (erhöhtem Blutzuckerspiegel) leiden.
- wenn Sie Beschwerden mit Ihrer Bauchspeicheldrüse haben.
- wenn Sie zurzeit Steroide einnehmen.

Bitte informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker sofort, wenn während der Behandlung mit Zykadia folgende Anzeichen oder Symptome bei Ihnen auftreten:
- Müdigkeit, Hautjucken, Gelbfärbung der Haut oder des Augenweißes, Übelkeit (Unwohlsein) oder Erbrechen, verminderter Appetit, Schmerzen im rechten Oberbauch, Dunkel- oder Braunfärbung des Urins, ungewohnte Neigung zu Blutungen oder blauen Flecken. Dies können Anzeichen und Symptome für Leberbeschwerden sein.
- erstmaliges Auftreten oder Verschlimmerung von Husten mit oder ohne Auswurf, Fieber, Schmerzen im Brustkorb, Atembeschwerden oder Kurzatmigkeit. Diese können Symptome für Lungenbeschwerden sein.
- Schmerzen oder Beschwerden im Brustkorb, Veränderungen des Herzschlags (Beschleunigung oder Verlangsamung), Benommenheit, Ohnmachtsanfall, Schwindel, Blaufärbung der Lippen, Kurzatmigkeit, Anschwellen der Beine oder der Haut. Diese Anzeichen und Symptome können auf Herzbeschwerden hinweisen.
- starker Durchfall, Übelkeit oder Erbrechen. Dies sind Symptome für Verdauungsbeschwerden.
- übermäßiger Durst oder häufiges Wasserlassen. Dies können Symptome eines hohen Blutzuckerspiegels sein.

Möglicherweise muss Ihr Arzt die Behandlung bei Ihnen anpassen oder Zykadia zeitweilig unterbrechen oder ganz absetzen.

Blutuntersuchungen während der Behandlung mit Zykadia
Ihr Arzt sollte vor Beginn der Behandlung, alle 2 Wochen während der ersten drei Behandlungsmonate sowie danach jeden Monat, Blutuntersuchungen durchführen. Diese Untersuchungen dienen zur Kontrolle Ihrer Leberfunktion. Ihr Arzt sollte außerdem vor Beginn der Behandlung mit Zykadia und regelmäßig während der Behandlung Blutuntersuchungen zur Überprüfung der Funktionsfähigkeit Ihrer Bauchspeicheldrüse und des Blutzuckerspiegels durchführen.

Kinder und Jugendliche
Die Anwendung von Zykadia bei Kindern und Jugendlichen bis zu 18 Jahren wird nicht empfohlen.

Einnahme von Zykadia zusammen mit anderen Arzneimitteln
Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen/angewendet haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen/anzuwenden, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt, wie z. B. Vitamine oder pflanzliche Nahrungsergänzungsmittel, denn es können Wechselwirkungen mit Zykadia auftreten. Besonders wichtig ist es, dass Sie dabei die folgenden Arzneimittel erwähnen:

Arzneimittel, die das Risiko für Nebenwirkungen von Zykadia erhöhen können:
- Arzneimittel zur Behandlung von AIDS/HIV (z. B. Ritonavir, Saquinavir).
- Arzneimittel zur Behandlung von Infektionen. Dazu gehören Arzneimittel zur Bekämpfung von Pilzinfektionen (sog. Antimykotika wie Ketoconazol, Itraconazol, Voriconazol, Posaconazol) und Arzneimittel zur Behandlung bestimmter Arten bakterieller Infektionen (Antibiotika wie z. B. Telithromycin).

Die folgenden Arzneimittel können die Wirksamkeit von Zykadia abschwächen:
- Johanniskraut, ein pflanzliches Arzneimittel zur Behandlung von Depressionen.
- Arzneimittel gegen Krampfanfälle (Antiepileptika wie z. B. Phenytoin, Carbamazepin oder Phenobarbital).
- Arzneimittel zur Behandlung der Tuberkulose (z. B. Rifampicin, Rifabutin).

Zykadia kann die Nebenwirkungen der folgenden Arzneimittel verstärken:
- Arzneimittel zur Behandlung von unregelmäßigem Herzschlag oder von anderen Herzbeschwerden (z. B. Amiodaron, Disopyramid, Procainamid, Chinidin, Sotalol, Dofetilid, Ibutilid und Digoxin).
- Arzneimittel zur Behandlung von Magenbeschwerden (z. B. Cisaprid).
- Arzneimittel zur Behandlung psychischer Erkrankungen (z. B. Haloperidol, Droperidol, Pimozid).
- Arzneimittel zur Behandlung von Depressionen (z. B. Nefazodon).
- Midazolam, ein Arzneimittel zur Behandlung akuter Krampfanfälle oder zur Anwendung als Beruhigungsmittel vor und während Operationen oder anderen ärztlichen Eingriffen.
- Warfarin und Dabigatran, Arzneimittel zur Verhinderung von Blutgerinnseln.
- Diclofenac, ein Arzneimittel zur Behandlung von Gelenkschmerzen und Entzündungen.
- Alfentanil und Fentanyl, Arzneimittel zur Behandlung starker Schmerzen.
- Ciclosporin, Sirolimus und Tacrolimus, Arzneimittel, die nach Organtransplantationen zur Verhinderung von Abstoßungsreaktionen eingesetzt werden.
- Dihydroergotamin und Ergotamin, Arzneimittel zur Behandlung der Migräne.
- Domperidon, ein Arzneimittel zur Behandlung von Übelkeit und Erbrechen.
- Moxifloxacin und Clarithromycin, Arzneimittel zur Behandlung bakterieller Infektionen.
- Methadon, ein Arzneimittel zur Behandlung von Schmerzen und Opiatabhängigkeit.
- Chloroquin und Halofantrin, Arzneimittel zur Behandlung der Malaria.
- Topotecan, ein Arzneimittel, zur Behandlung bestimmter Arten von Krebs.
- Colchicin, ein Arzneimittel zur Behandlung von Gicht.
- Pravastatin und Rosuvastatin, Arzneimittel zur Senkung des Cholesterinspiegels.
- Sulfasalazin, ein Arzneimittel zur Behandlung entzündlicher Darmerkrankungen oder der rheumatoiden Arthritis.

Fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie sich nicht sicher sind, ob ein Arzneimittel, das Sie anwenden, in der vorstehenden Liste aufgeführt ist.

Diese Arzneimittel sollten während der Behandlung mit Zykadia mit Vorsicht angewendet oder ganz vermieden werden. Wenn Sie eines der genannten Arzneimittel anwenden, muss Ihr Arzt Ihnen möglicherweise ein anderes Arzneimittel verschreiben.

Informieren Sie Ihren Arzt auch, wenn Sie bereits Zykadia einnehmen und ein neues Arzneimittel verschrieben bekommen, das Sie vorher noch nicht gleichzeitig mit Zykadia angewendet haben.

Empfängnisverhütende Arzneimittel zum Einnehmen
Wenn Sie Zykadia gleichzeitig mit empfängnisverhütenden Arzneimitteln zum Einnehmen anwenden, kann die verhütende Wirkung aufgehoben werden.

Einnahme von Zykadia zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken
Während der Behandlung mit Zykadia sollten Sie keine Grapefruit essen und keinen Grapefruitsaft trinken, weil sonst die Konzentration von Zykadia in Ihrem Blut so stark ansteigen kann, dass es Ihnen schadet.

Schwangerschaft und Stillzeit
Während und bis zu 3 Monate nach Ende der Behandlung mit Zykadia müssen Sie eine zuverlässige Schwangerschaftsverhütungsmethode anwenden. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt darüber, welche Methoden die richtigen für Sie sind.

Die Anwendung von Zykadia während der Schwangerschaft wird nicht empfohlen, es sei denn, der potenzielle Nutzen überwiegt gegenüber dem potenziellen Risiko für das Kind. Wenn Sie schwanger sind, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat. Er wird mit Ihnen die potenziellen Risiken besprechen, die mit der Einnahme von Zykadia während einer Schwangerschaft verbunden sind.

Während der Stillzeit darf Zykadia nicht angewendet werden. Sie und Ihr Arzt werden gemeinsam entscheiden, ob Sie stillen oder Zykadia einnehmen sollen. Beides gleichzeitig sollten Sie nicht tun.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen
Wenn Sie während der Behandlung mit Zykadia ein Fahrzeug führen oder Maschinen bedienen, ist besondere Vorsicht erforderlich, da Sehstörungen oder Müdigkeit auftreten können.

Zykadia enthält Natrium
Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Filmtablette, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

3. Wie ist Zykadia einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Wieviel Zykadia sollen Sie einnehmen?
Die empfohlene Dosis beträgt 450 mg (drei Tabletten) einmal täglich mit einer Mahlzeit. Ihr Arzt könnte diese Empfehlung allerdings ändern, falls dies notwendig ist. Ihr Arzt sagt Ihnen genau, wieviele Tabletten Sie nehmen müssen. Ändern Sie die Dosis nicht ohne Rücksprache mit Ihrem Arzt.

- Nehmen Sie Zykadia einmal täglich immer in etwa zur selben Uhrzeit mit einer Mahlzeit (zum Beispiel einem Snack oder einer vollen Mahlzeit) ein. Wenn Sie während der Einnahme von Zykadia keine Nahrung zu sich nehmen können, wenden Sie sich an Ihren Arzt.
- Schlucken Sie die Tabletten im Ganzen mit Wasser, ohne sie zu zerkauen oder zu zerstoßen.
- Wenn Sie sich nach dem Schlucken der Zykadia-Tabletten erbrechen, nehmen Sie bis zur nächsten geplanten Einnahme keine weiteren Tabletten ein.

Wie lange soll Zykadia eingenommen werden?

- Nehmen Sie Zykadia so lange ein, wie Ihr Arzt es Ihnen empfiehlt.
- Die Behandlung mit Zykadia ist eine Langzeittherapie, die über Monate fortgeführt werden kann. Ihr Arzt wird Ihren Zustand überwachen, um zu prüfen, ob die Behandlung die gewünschte Wirkung hat.

Wenn Sie Fragen zur Dauer Ihrer Zykadia-Behandlung haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

Wenn Sie eine größere Menge von Zykadia eingenommen haben, als Sie sollten
Wenn Sie versehentlich zu viele Tabletten eingenommen haben oder wenn jemand anderes versehentlich Ihr Arzneimittel eingenommen hat, wenden Sie sich sofort an einen Arzt oder ein Krankenhaus. Möglicherweise ist eine ärztliche Behandlung erforderlich.

Wenn Sie die Einnahme von Zykadia vergessen haben
Was Sie tun sollten, wenn Sie eine Dosis vergessen haben, hängt davon ab, wie lange es noch bis zur nächsten Einnahme dauert.

- Wenn Sie die nächstfolgende Dosis in 12 Stunden oder später einnehmen sollen, nehmen Sie die vergessenen Tabletten sobald Sie sich daran erinnern. Nehmen Sie dann die nächsten Tabletten zur gewohnten Zeit ein.
- Wenn Sie die nächstfolgende Dosis in weniger als 12 Stunden einnehmen sollen, lassen Sie die vergessenen Tabletten aus. Nehmen Sie dann die nächsten Tabletten zur gewohnten Zeit ein.

Nehmen Sie nicht die doppelte Menge ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

Wenn Sie die Einnahme von Zykadia abbrechen
Beenden Sie die Einnahme dieses Arzneimittels nicht, ohne vorher mit Ihrem Arzt gesprochen zu haben.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

BEENDEN Sie die Einnahme von Zykadia und nehmen Sie sofort ärztliche Hilfe in Anspruch, wenn folgende Beschwerden auftreten, die Anzeichen einer allergischen Reaktion sein können:

- Atembeschwerden oder Schluckbeschwerden
- Anschwellen von Gesicht, Lippen, Zunge oder Rachen
- Starker Juckreiz der Haut mit rotem Ausschlag oder erhabenen Quaddeln

Manche Nebenwirkungen können schwerwiegend sein
Wenn bei Ihnen eine der folgenden Nebenwirkungen auftritt, informieren Sie sofort Ihren Arzt oder Apotheker:

- Schmerzen oder Unwohlsein im Brustkorb, Veränderungen des Herzschlags (Beschleunigung oder Verlangsamung), Benommenheit, Ohnmachtsanfall, Schwindel, Blaufärbung der Lippen, Kurzatmigkeit, Anschwellen der Beine oder der Haut (möglicherweise Anzeichen oder Symptome von Herzbeschwerden)
- Erstmaliges Auftreten oder Verschlimmerung von Husten mit oder ohne Auswurf, Fieber, Schmerzen im Brustkorb, Atembeschwerden oder Kurzatmigkeit (möglicherweise Anzeichen von Lungenbeschwerden)
- Müdigkeit, Juckreiz der Haut, Gelbfärbung der Haut oder des Augenweißes, Übelkeit (Unwohlsein) oder Erbrechen, verminderter Appetit, Schmerzen im rechten Oberbauch (Bauchschmerzen), Dunkel- oder Braunfärbung des Urins, ungewohnte Neigung zu Blutungen oder blauen Flecken (möglicherweise Anzeichen oder Symptome von Leberbeschwerden)
- Starker Durchfall, Übelkeit oder Erbrechen
- Übermäßiger Durst, vermehrtes Wasserlassen (Symptome eines hohen Blutzuckerspiegels)
- Starke Schmerzen im Oberbauch (Anzeichen einer Entzündung der Bauchspeicheldrüse, auch bekannt als Pankreatitis)

Weitere mögliche Nebenwirkungen
Nachstehend sind weitere Nebenwirkungen aufgeführt. Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn diese Nebenwirkungen schwerwiegend werden.

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Müdigkeit (Erschöpfung und Kraftlosigkeit)
- Abnorme Ergebnisse von Blutuntersuchungen zur Kontrolle der Leberfunktion (hohe Spiegel der Enzyme Alaninaminotransferase und/oder Aspartataminotransferase und/oder Gammaglutamyltransferase und/oder Alkalische Phosphatase im Blut, hohe Bilirubinspiegel)

- Bauchschmerzen
- Verminderter Appetit
- Gewichtsverlust
- Verstopfung
- Hautausschlag
- Abnorme Ergebnisse von Blutuntersuchungen zur Kontrolle der Nierenfunktion (Anstieg des Kreatininspiegels)
- Sodbrennen (mögliches Zeichen einer Verdauungsstörung)
- Abnahme der roten Blutkörperchen (Anämie)

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen):
- Sehstörungen
- Niedrige Phosphatspiegel im Blut (diese Störung wird durch Blutuntersuchungen entdeckt)
- Hohe Spiegel der Enzyme Lipase und/oder Amylase im Blut (diese Störung wird durch Blutuntersuchungen entdeckt)
- Deutlich verminderte Urinausscheidung (mögliches Anzeichen eines Nierenproblems)

Meldung von Nebenwirkungen
Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Zykadia aufzubewahren?

- Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.
- Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton nach „Verwendbar bis“ und der Blisterpackung nach „EXP“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.
- Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.
- Sie dürfen dieses Arzneimittel nicht verwenden, wenn Sie Folgendes bemerken: eine Beschädigung der Verpackung oder irgendwelche Hinweise auf eine Manipulation.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Zykadia enthält
- Der Wirkstoff in Zykadia ist Ceritinib. Jede Filmtablette enthält 150 mg Ceritinib.
- Die sonstigen Bestandteile sind:
  - Tablettenkern: Mikrokristalline Cellulose, Hyprolose (niedrigsubstituiert), Povidon, Croscarmellose-Natrium (siehe „Zykadia enthält Natrium“ in Abschnitt 2), Magnesiumstearat, hochdisperses Siliciumdioxid.
  - Filmüberzug: Hypromellose, Titandioxid (E171), Macrogol, Talkum, Indigocarmin (E132).

Wie Zykadia aussieht und Inhalt der Packung
Zykadia Filmtabletten (Tabletten) sind hellblau, rund (Durchmesser: ca. 9,1 mm), bikonvex mit abgeschrägten Kanten, ohne Bruchrille und mit dem Stempel „NVR“ auf der einen Seite und „ZY1“ auf der anderen Seite.

Die Tabletten befinden sich in Blisterpackungen und sind als Packung mit 84 Tabletten (4 Blisterpackungen mit jeweils 21 Tabletten) erhältlich.

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

Hersteller
Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovškova ulica 57
1000 Ljubljana
Slowenien

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Straße 10
90443 Nürnberg
Deutschland

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung:

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

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

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

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

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 BalticsTel: +371 67 887 070

Norge
Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich
Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

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

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Weitere Informationsquellen
Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur http://www.ema.europa.eu/ verfügbar.