

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Zykadia 150 mg hörð hylki

2. INNIHALDSLÝSING

Hvert hart hylki inniheldur 150 mg af ceritinibi.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Hart hylki.

Hylki með hvítum ógegnsæjum bol og blárri ógegnsærri hettu, af stærð 00 (lengd um það bil 23,3 mm), með „LDK 150MG“ prentað á hettuna og „NVR“ á bolinn, sem innihalda hvítt eða því sem næst hvítt duft.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Zykadia sem einlyfjameðferð er ætlað sem fyrsti valkostur (first-line) lyfjameðferðar hjá fullorðnum sjúklingum með ALK (anaplastic lymphoma kinase)-jákvætt, langt gengið lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð (non-small cell lung cancer (NSCLC)).

Zykadia sem einlyfjameðferð er ætlað til meðferðar hjá fullorðnum sjúklingum með ALK (anaplastic lymphoma kinase)-jákvætt, langt gengið lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð (non-small cell lung cancer (NSCLC)) sem áður hafa fengið meðferð með crizotinibi.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Læknir með reynslu af notkun krabbameinslyfja á að hefja og hafa umsjón með meðferð með ceritinibi.

ALK prófun

Nákvæmt og gildað próf fyrir ALK er nauðsynlegt fyrir val á ALK-jákvæðum sjúklingum með lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð (sjá kafla 5.1).

ALK-jákvæð niðurstaða fyrir lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð skal liggja fyrir áður en meðferð með ceritinibi er hafin. Mat á ALK-jákvæðu lungnakrabbameini sem ekki er af smáfrumugerð skal gera á rannsóknarstofum sem sýnt hafa fram á færni í notkun þeirrar sérhæfðu tækni sem notuð er.

Skammtar

Ráðlagður skammtur af ceritinibi er 450 mg til inntöku einu sinni á sólarhring með mat, á sama tíma dagsins.

Ráðlagður hámarksskammtur með mat er 450 mg til inntöku einu sinni á sólarhring. Halda skal meðferð áfram eins lengi og klíniskur ávinningur kemur fram.

Ef skammtur gleymist á sjúklingurinn að taka hann, nema ef það eru innan við 12 klst. þar til taka á næsta skammt.

Ef uppköst eiga sér stað meðan á meðferðinni stendur á sjúklingurinn ekki að taka viðbótarskammt heldur halda áfram með næsta ávísaða skammti.

Hætta skal meðferð með ceritinibi hjá sjúklingum sem ekki þola 150 mg á sólarhring tekin með mat.

Breytingar á skömmtum vegna aukaverkana

Nauðsynlegt getur verið að gera tímabundið hlé á meðferð og/eða minnka skammta ceritinibs eftir einstaklingsbundnu öryggi og þoli. Ef minnka þarf skammta vegna aukaverkunar sem ekki er talin upp í töflu 1 á að gera það í þrepum sem nema 150 mg á sólarhring. Hafa skal í huga að greina aukaverkanir snemma og meðhöndla samkvæmt hefðbundnum stuðningsúrræðum.

Meðal sjúklinga sem fengu meðferð með 450 mg af ceritinibi með mat fengu 24,1% sjúklinga aukaverkun sem krafðist að minnsta kosti einnar skammtaminnkunar og 55,6% sjúklinga fengu aukaverkun sem krafist þess að hlé væri gert á meðferð að minnsta kosti einu sinni. Miðgildi tíma fram að fyrstu skammtaminnkun af hvaða ástæðu sem er var 9,7 vikur.

Í töflu 1 eru teknar saman ráðleggingar varðandi hlé á meðferð, minnkun skammta og stöðvun meðferðar með ceritinibi við meðferð valinna aukaverkana.

Tafla 1 Breytingar á skömmtum ceritinibs og ráðleggingar um meðferð aukaverkana

Forsenda	Ceritinib skömmtun
Veruleg eða óbærileg ógleði, uppköst eða niðurgangur þrátt fyrir ákjósanlegustu meðferð við uppköstum eða niðurgangi	Gera hlé á meðferð með ceritinibi þar til bata er náð, þá skal hefja aftur meðferð með ceritinibi með skammti sem minnkaður hefur verið um 150 mg.
Aukning alanínámínótransferasa (ALT) eða aspartatamínótransferasa (AST) >5 föld eðlileg efri mörk þar sem heildarbilirúbín er samtímis ≤2 föld eðlileg efri mörk	Gera hlé á ceritinibi þar til gildi AST/ALT hafa gengið til baka að upphafsgildi eða eru ≤3 föld eðlileg efri mörk, hefja þá meðferð aftur með skammti sem minnkaður hefur verið um 150 mg.
ALT eða AST aukning >3 föld eðlileg efri mörk með samfarandi hækkun heildarbilirúbíns >2 föld eðlileg efri mörk (þegar gallteppa eða blóðlýsa er ekki til staðar)	Hætta endanlega meðferð með ceritinibi.
Meðferðartengdur millivefslungna-sjúkdómur/lungnabólga (pneumonitis) af hvaða stigi sem er	Hætta endanlega meðferð með ceritinibi.
QT leiðrétt fyrir hjartsláttartíðni (QTc) >500 msek. á að minnsta kosti 2 aðskildum hjartalínuritum	Gera hlé á meðferð með ceritinibi þar til aukaverkun gengur til baka að upphafsgildi eða þar til QTc ≤480 msek., kanna blóðsölt og leiðrétt ef þörf krefur, hefja þá meðferð aftur með skammti sem minnkaður hefur verið um 150 mg.
QTc >500 msek. eða >60 msek. breyting frá grunnlínu og margbreytilegur sleglahraðtaktur (torsade de pointes eða polymorphic ventricular tachycardia) eða teikn/einkenni verulegrar takttruflunar	Hætta endanlega meðferð með ceritinibi.

Hægtaktur ^a (með einkennum, getur verið verulegur og læknisfræðilega marktækur, kallar á inngrip læknis)	Gera hlé á meðferð með ceritinibi þar til hægtaktur verður einkennalaus (≤ 1 . stigs) eða þar til hjartsláttur er 60 slög á mínútu eða meira. Leggja mat á lyf sem notuð eru samhliða sem þekkt er að valdi hægtakti, sem og lyf við of háum blóðþrýstingi. Ef í ljós kemur að lyf sem stuðlar að hægtakti er notað samhliða og meðferð með því er hætt eða skammti þess breytt skal hefja aftur meðferð með ceritinibi með sama skammti og áður þegar hægtaktur er orðinn einkennalaus eða hjartsláttur 60 slög á mínútu eða meira. Ef annað lyf sem stuðlar að hægtakti hefur ekki verið notað samhliða, eða ef meðferð með lyfi sem notað er samhliða og stuðlar að hægtakti er ekki hætt eða skammti þess ekki breytt, skal hefja aftur meðferð með ceritinibi með skammti sem minnkaður hefur verið um 150 mg þegar hægtaktur er orðinn einkennalaus eða hjartsláttur 60 slög á mínútu eða meira.
Hægtaktur ^a (lífshættulegur, brátt inngrip ráðlagt)	Hætta meðferð með ceritinibi ef lyf sem stuðlar að hægtakti hefur ekki verið notað samhliða. Ef lyf sem stuðlar að hægtakti er notað samhliða og meðferð með því er hætt eða skammti þess breytt skal hefja aftur meðferð með ceritinibi með skammti sem minnkaður hefur verið um 150 mg þegar hægtaktur er orðinn einkennalaus eða hjartsláttur 60 slög á mínútu eða meira, með tíðu eftirliti ^b .
Þrálát blóðsykurshækkun, meira en 250 mg/dl þrátt fyrir ákjósanlegustu blóðsykurslækkandi meðferð	Gera hlé á meðferð með ceritinibi þar til náðst hefur fullnægjandi stjórn á blóðsykurshækkuninni, þá skal hefja aftur meðferð með ceritinibi með skammti sem minnkaður hefur verið um 150 mg. Ef fullnægjandi blóðsykursstjórn næst ekki með ákjósanlegustu lyfjameðferð skal hætta meðferð með ceritinibi.
Aukning á lípasa eða amýlasa ≥ 3 stigs	Gera hlé á meðferð með ceritinibi þar til lípasi eða amýlasi er aftur orðinn ≤ 1 stigs, þá skal hefja aftur meðferð með skammti sem minnkaður hefur verið um 150 mg.
^a Hjartsláttur innan við 60 slög á mínútu ^b Hætta meðferð endanlega ef aukaverkun kemur fram aftur.	

Öflugir CYP3A hemlar

Forðast skal samhliðanotkun öflugra CYP3A hemla (sjá kafla 4.5). Ef ekki er hægt að komast hjá því að nota öflugan CYP3A hemil samhliða skal minnka skammtinn af ceritinibi um u.þ.b. þriðjung (skammtur hefur ekki verið klínískt staðfestur), námundað að næsta margfeldi 150 mg styrkleikans. Hafa skal náið eftirlit með sjúklingunum með tilliti til öryggis.

Ef langvarandi samhliðameðferð með öflugum CYP3A hemli er nauðsynleg og sjúklingurinn þolir minnkaða skammtinn vel má auka skammtinn aftur með nánú eftirliti með tilliti til öryggis til að koma í veg fyrir hugsanlega undirmeðhöndlun.

Eftir að meðferð með öflugum CYP3A hemli er hætt skal aftur byrja að nota skammtinn sem notaður var áður en meðferð með öflugum CYP3A hemlinum hófst.

CYP3A hvarfefni

Þegar ceritinib er notað samhliða öðrum lyfjum verður að skoða samantekt á eiginleikum lyfs (SmPC) fyrir hitt lyfið hvað varðar ráðleggingar við samhliða gjöf með CYP3A4 hemlum.

Samhliðanotkun ceritinibs með hvarfefnum sem umbrotna fyrst og fremst fyrir tilstilli CYP3A eða CYP3A hvarfefna sem þekkt er að hafa þröngt lækningalegt hlutfall (t.d. alfuzosin, amiodaron, cisaprid, ciclosporin, dihydroergotamin, ergotamin, fentanyl, pimoqid, quetiapin, kínidín, lovastatin, simvastatin, sildenafil, midazolam, triazolam, tacrolimus, alfentanil og sirolimus) skal forðast og nota skal önnur lyf sem eru minna næm fyrir hömlun CYP3A4 ef hægt er. Íhuga skal að minnka skammta samhliða notaðra lyfja sem eru CYP3A hvarfefni með þröngt lækningalegt hlutfall ef óhjákvæmilegt er að nota þau.

Sérstakir sjúklingahópar

Skert nýrnastarfsemi

Ekki hefur verið gerð sérstök lyfjahvarfarannsókn hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Hinsvegar, á grundvelli fyrirliggjandi upplýsinga, er brotthvarf ceritinibs um nýru óverulegt. Því er ekki nauðsynlegt að breyta skömmtum hjá sjúklingum með vægt eða miðlungsmikið skerta nýrnastarfsemi. Gæta skal varúðar hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi, þar sem engin reynsla er að notkun ceritinibs hjá þessum sjúklingum (sjá kafla 5.2).

Skert lifrastarfsemi

Á grundvelli fyrirliggjandi upplýsinga er brotthvarf ceritinibs fyrst og fremst um lifur. Viðhafa skal sérstaka varúð við meðferð sjúklinga með verulega skerta lifrastarfsemi og minnka skammtinn um u.þ.b. einn þriðja, námundað að næsta margfeldi af 150 mg styrkleikanum (sjá kafla 4.4 og 5.2). Ekki er nauðsynlegt að breyta skömmtum hjá sjúklingum með vægt eða miðlungsmikið skerta lifrastarfsemi.

Aldraðir (≥65 ára)

Takmarkaðar upplýsingar um öryggi og verkun ceritinibs hjá sjúklingum 65 ára og eldri benda ekki til þess að breyta þurfi skömmtum hjá öldruðum sjúklingum (sjá kafla 5.2). Engar upplýsingar liggja fyrir um sjúklinga eldri en 85 ára.

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun ceritinibs hjá börnum og unglingum yngri en 18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagjöf

Ceritinib er ætlað til inntöku. Gefa skal hylkin til inntöku einu sinni á sólarhring með mat, alltaf á sama tíma dagsins. Mikilvægt er að ceritinib sé tekið með mat til að ná hæfilegri útsetningu. Matur getur verið allt frá léttari máltíð til fullrar máltíðar (sjá kafla 5.2). Gleypa skal hylkin í heilu lagi með vatni og þau má hvorki tyggja né kremja.

Varðandi sjúklinga sem fá samhliða sjúkdóm og geta ekki tekið ceritinib með mat, sjá kafla 4.5.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnum sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Eiturverkanir á lifur

Eiturverkanir á lifur komu fram hjá 1,1% sjúklinga sem fengu ceritinib í klínískum rannsóknum. Aukning upp í 3. eða 4. stigs hækkun á ALT kom fram hjá 25% sjúklinga. Meirihluti tilvikanna var viðráðanlegur með því að gera hlé á skömmtum og/eða minnka skammta. Í fáeinum tilvikum þurfti að hætta meðferð.

Fylgjast skal með sjúklingum með tilliti til lifrarprófa (þar með talið ALT, AST og heildarbilirúbíns) áður en meðferð hefst, á 2 vikna fresti á fyrstu þremur mánuðum meðferðar og mánaðarlega eftir það. Hjá sjúklingum með transamínasahækkun skal hafa tíðara eftirlit með lifrartransamínösum og heildarbilirúbíni eftir því sem við á klínískt (sjá kafla 4.2 og 4.8). Gæta skal sérstakrar varúðar við meðferð sjúklinga með verulega skerta lifrarstarfsemi og aðlaga skal skammtinn (sjá kafla 4.2). Takmörkuð reynsla hjá þessum sjúklingum sýndi að undirliggjandi ástand (lifrarheilakvilli) ágerðist hjá 2 af 10 sjúklingum sem fengu staka 750 mg skammta af ceritinibi á fastandi maga (sjá kafla 4.2, 4.8 og 5.2). Aðrir þættir en rannsóknarmeðferðin gætu hafa haft áhrif á þau tilvik lifrarheilakvilla sem komu fram en ekki er að fullu hægt að útiloka tengsl milli rannsóknarmeðferðarinnar og tilvikanna. Ekki er nauðsynlegt að breyta skömmtum hjá sjúklingum með vægt eða miðlungsmikið skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.2).

Millivefslungnasjúkdómur/Lungnabólga

Í klínískum rannsóknum hefur verulegur, lífshættulegur eða banvænn millivefslungnasjúkdómur/lungnabólga komið fram hjá sjúklingum á meðferð með ceritinibi. Í flestum þessara verulegu/lífshættulegu tilvika kom fram bati eða sjúkdómurinn gekk til baka þegar gert var hlé á meðferð.

Fylgjast skal með sjúklingum með tilliti til einkenna frá lungum sem benda til millivefslungna-sjúkdóms/lungnabólgu. Útiloka skal aðrar hugsanlegar orsakir millivefslungnasjúkdóms/lungnabólgu og stöðva skal endanlega meðferð með ceritinibi hjá sjúklingum sem greinst hafa með meðferðartengdan millivefslungnasjúkdóm/lungnabólgu af hvaða stigi sem er (sjá kafla 4.2 og 4.8).

Lenging á QT bili

Lenging á QTc hefur komið fram í klínískum rannsóknum hjá sjúklingum á meðferð með ceritinibi (sjá kafla 4.8 og 5.2), sem getur leitt til aukinnar hættu á sleglahraðsláttarglöpum (t.d. margbreytilegum sleglahraðtakti [torsade de pointes]) eða skyndidauða.

Forðast skal notkun ceritinibs hjá sjúklingum með meðfætt heilkenni langs QT bils. Íhuga skal ávinning og hugsanlega áhættu af meðferð með ceritinibi áður en meðferð er hafin hjá sjúklingum sem eru fyrir með hægtakt (hjartsláttur innan við 60 slög á mínútu), sjúklingum með sögu um tilhneigingu til að fá lengingu á QTc bili, sjúklingum sem eru á meðferð með lyfjum við hjartsláttartruflunum eða öðrum lyfjum sem þekkt er að lengja QT bil og sjúklingum sem eru fyrir með marktækan hjartasjúkdóm og/eða röskun á blóðsöltum. Reglulegt eftirlit með hjartarafriti og reglulegt eftirlit með blóðsöltum (t.d. kalíum) er ráðlagt hjá þessum sjúklingum. Ef fram koma uppköst, niðurgangur, vökvaskortur eða skert nýrnastarfsemi, skal leiðrétta blóðsölt eftir því sem við á klínískt. Hætta skal meðferð með ceritinibi hjá sjúklingum með QTc >500 msek. eða >60 msek. breytingu frá grunnlínu og margbreytilegan sleglahraðtakt (torsade de pointes eða polymorphic ventricular tachycardia) eða einkenni alvarlegrar takttruflunar. Gera skal hlé á meðferð með ceritinibi hjá sjúklingum með QTc >500 msek. samkvæmt að minnsta kosti tveimur aðskildum hjartarafritum þar til það gengur til baka að upphafsgildi eða að QTc ≤480 msek., þá skal hefja meðferð aftur með skammti sem minnkaður hefur verið um 150 mg (sjá kafla 4.2, 4.8 og 5.2).

Hægtaktur

Einkennalaus tilvik hægtakts (hjartsláttur innan við 60 slög á mínútu) hafa komið fram hjá 21 af 925 (2,3%) sjúklingum á meðferð með ceritinibi í klínískum rannsóknum.

Forðast skal eins og frekast er unnt notkun ceritinibs samhliða öðrum lyfjum sem vitað er að valda hægtakti (t.d. beta blokkar, kalsíumgangalokar sem ekki eru af dihydropyridin gerð, clonidin og digoxin). Hafa skal reglulegt eftirlit með hjartslætti og blóðþrýstingi. Ef um er að ræða hægtakt með einkennum sem ekki er lífshættulegur, skal gera hlé á meðferð með ceritinibi þar til hægtaktur er orðinn einkennalaus eða hjartsláttur er 60 slög á mínútu eða meira, leggja skal mat á samhliðanotkun lyfja og skömmtum ceritinibs breytt ef þarf. Ef um er að ræða lífshættulegan hægtakt skal hætta meðferð með ceritinibi ef annað lyf sem stuðlar að hægtakti er ekki notað samhliða. Hins vegar ef tenging er við lyf sem notað er samhliða og þekkt er að veldur hægtakti eða lágþrýstingi skal gera hlé á meðferð með ceritinibi þar til hægtaktur er orðinn einkennalaus eða hjartsláttur er 60 slög á mínútu eða meira. Ef hægt er að breyta skömmtum eða hætta meðferð með lyfinu sem notað er samhliða, skal hefja aftur meðferð með ceritinibi með skammti sem minnkaður hefur verið um 150 mg þegar hægtaktur er orðinn einkennalaus eða hjartsláttur er 60 slög á mínútu eða meira og hafa náið eftirlit (sjá kafla 4.2 og 4.8).

Aukaverkanir á meltingarfæri

Niðurgangur, ógleði eða uppköst komu fram hjá 76,9% af 108 sjúklingum sem fengu meðferð með ceritinibi í ráðlögðum 450 mg skammti með mat í skammtarannsókn og voru aðallega af 1. stigi (52,8%) og 2. stigi (22,2%). Tveir sjúklingar (1,9%) fengu eina 3. stigs aukaverkun hvor (niðurgangur eða uppköst). Hjá níu sjúklingum (8,3%) þurfti að gera hlé á rannsóknarlyfinu vegna niðurgangs, ógleði eða uppkasta. Hjá einum sjúklingi (0,9%) þurfti að breyta skömmtum vegna uppkasta. Í sömu rannsókn var tíðni og alvarleiki aukaverkana á meltingarfæri meiri hjá sjúklingum á meðferð með 750 mg af ceritinibi á fastandi maga (niðurgangur 80,0%, ógleði 60,0%, uppköst 65,5%; 17,3% greindu frá 3. stigs tilviki) samanborið við 450 mg með mat (niðurgangur 59,3%, ógleði 42,6%, uppköst 38,0%; 1,9% greindu frá 3. stigs tilviki).

Í hópunum sem fengu 450 mg með mat og 750 mg á fastandi maga í þessari skammtarannsókn þurfti enginn sjúklingur að hætta meðferð með ceritinibi vegna niðurgangs, ógleði eða uppkasta (sjá kafla 4.8).

Hafa skal eftirlit með sjúklingum og þeir meðhöndlaðir með hefðbundnum aðferðum, þar með talið með lyfjum við niðurgangi, lyfjum við uppköstum eða vökvauppbót, eftir því sem við á. Gera skal hlé á skömmtum og minnka skammta ef þarf (sjá kafla 4.2 og 4.8). Ef uppköst eiga sér stað meðan á meðferðinni stendur skal sjúklingurinn ekki taka viðbótarskammt heldur halda áfram með næsta áætlaða skammti.

Blóðsykurshækkun

Greint hefur verið frá blóðsykurshækkun (öll stig) hjá innan við 10% sjúklinga á meðferð með ceritinibi í klínískum rannsóknum. Greint var frá 3.-4. stigs blóðsykurshækkun hjá 5,4% sjúklinga. Hætta á blóðsykurshækkun var meiri hjá sjúklingum með sykursýki og/eða við samhliða notkun stera.

Fylgjast skal með fastandi glúkósa í plasma hjá sjúklingum áður en meðferð með ceritinibi er hafin og reglulega eftir það eins og við á klínískt. Hefja skal meðferð með blóðsykurslækkandi lyfjum eða betrubæta meðferð eftir þörfum (sjá kafla 4.2 og 4.8).

Aukning á lípasa og/eða amýlasa

Aukning á lípasa og/eða amýlasa hefur komið fram hjá sjúklingum á meðferð með ceritinibi í klínískum rannsóknum. Hafa skal eftirlit með sjúklingum með tilliti til aukningar á lípasa og amýlasa áður en meðferð með ceritinibi hefst og með reglulegu millibili eftir það, eftir því sem við á klínískt

(sjá kafla 4.2 og 4.8). Greint hefur verið frá brisbólgu hjá sjúklingum á meðferð með ceritinibi (sjá kafla 4.8).

Natríuminnihald

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverju hylki, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Lyf sem geta aukið plasmabéttni ceritinibs

Öflugir CYP3A hemlar

Hjá heilbrigðum einstaklingum olli samhliðanotkun staks 450 mg ceritinib skammts á fastandi maga og ketoconazols sem er öflugur hemill á CYP3A/P-gp (200 mg tvisvar á sólarhring í 14 daga), 2,9-faldri aukningu á AUC_{inf} og 1,2-faldri aukningu á C_{max} fyrir ceritinib, samanborið við þegar ceritinib er gefið eitt sér. Með hermílikani var gert ráð fyrir að AUC fyrir ceritinib við jafnvægi í minnkuðum skömmtum, eftir samhliðanotkun með ketoconazoli 200 mg tvisvar á sólarhring í 14 daga væri vera svipað og AUC við jafnvægi fyrir ceritinib eitt sér. Forðast skal samhliðanotkun öflugra CYP3A hemla meðan á meðferð með ceritinibi stendur. Ef ekki er hægt að komast hjá samhliðanotkun öflugra CYP3A hemla (þar með talið en ekki takmarkað við ritonavir, saquinavir, telithromycin, ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol og nefazodon) skal minnka skammt ceritinibs um u.þ.b. þriðjung, námundað að næsta margfeldi 150 mg styrkleikans. Eftir að meðferð með öflugum CYP3A hemli er hætt skal aftur byrja að nota ceritinib í þeim skammti sem notaður var áður en meðferð með öflugum CYP3A hemli hófst.

P-gp hemlar

Samkvæmt *in vitro* upplýsingum er ceritinib hvarfefni útflæðisflutningspróteinsins P-glýkópróteins (P-gp). Ef ceritinib er gefið ásamt lyfjum sem hamla P-gp, er líklegt að aukning verði á þéttni ceritinibs. Gæta skal varúðar við samhliðanotkun P-gp hemla og fylgjast náið með aukaverkunum.

Lyf sem geta dregið úr plasmabéttni ceritinibs

Öflugir CYP3A og P-gp virkjar

Hjá heilbrigðum einstaklingum olli samhliðanotkun staks 750 mg ceritinib skammts á fastandi maga og rifampicins sem er öflugur CYP3A/P-gp virkjar (600 mg á sólarhring í 14 daga), 70% lækkun á AUC_{inf} og 44% lækkun á C_{max} fyrir ceritinib, samanborið við þegar ceritinib er gefið eitt sér. Samhliðanotkun ceritinibs og öflugra CYP3A/P-gp virkja dregur úr plasmabéttni ceritinibs. Forðast skal samhliðanotkun öflugra CYP3A virkja, þar með talið en ekki takmarkað við carbamazepin, fenobarbital, fenytoin, rifabutin, rifampicin og jóhannesarjurt (St. John's Wort, *Hypericum perforatum*). Gæta skal varúðar við samhliðanotkun P-gp virkja.

Lyf sem hafa áhrif á pH í meltingarvegi

Leysanleiki ceritinibs er pH-háður og verður minni eftir því sem pH eykst *in vitro*. Lyf sem draga úr sýrumyndun (t.d. prótónupumpuhemlar, H₂-viðtakablokkar, sýrubindandi lyf) geta haft áhrif á leysanleika ceritinibs og dregið úr aðgengi þess. Samhliðanotkun staks 750 mg skammts af ceritinibi á fastandi maga og prótónupumpuhemils (esomeprazol) 40 mg á sólarhring í 6 daga hjá heilbrigðum, fastandi einstaklingum dró úr AUC fyrir ceritinib um 76% og C_{max} um 79%. Milliverkanarannsóknin var hönnuð til að sjá áhrif prótónupumpuhemla í alvarlegustu tilvikunum, en við klíniska notkun virðast áhrif prótónupumpuhemla á útsetningu fyrir ceritinibi vera minni. Sérstök rannsókn til að meta áhrif lyfja sem draga úr myndun magasýru á aðgengi ceritinibs við jafnvægi hefur ekki verið gerð. Ráðlagt er að gæta varúðar við samhliðanotkun með prótónupumpuhemlum því dregið getur úr útsetningu fyrir ceritinibi. Engar upplýsingar liggja fyrir um samhliðanotkun með H₂-blokkum eða sýrubindandi lyfjum. Hins vegar er hætta á klínískt mikilvægri minnkun á aðgengi ceritinibs hugsanlega minni við samhliðanotkun með H₂-blokkum ef þeir eru gefnir 10 klst. á undan eða 2 klst. á eftir ceritinib skammtinum og með sýrubindandi lyfjum ef þau eru gefin 2 klst. á undan eða 2 klst. á eftir ceritinib skammtinum.

Ceritinib getur haft áhrif á plasmabéttni nokkurra lyfja

Hvarfefni CYP3A og CYP2C9

Samkvæmt *in vitro* upplýsingum er ceritinib samkeppnishemill á umbrot CYP3A hvarfefnis, midazolams, og CYP2C9 hvarfefnis, diclofenacs. Einnig kom fram tímaháð hömlun á CYP3A.

Ceritinib hefur verið flokkað *in vivo* sem öflugur hemill CYP3A4 og hefur möguleika á milliverkun við lyf sem umbrotna fyrir tilstilli CYP3A sem getur leitt til aukinnar þéttni hins lyfsins í sermi. Samhliðanotkun staks skammts af midazolam (næmt CYP3A hvarfefni) eftir 3 vikna gjöf ceritinibs hjá sjúklingum (750 mg daglega á fastandi maga) jók AUC_{inf} (90% CI) fyrir midazolam 5,4-falt (4,6; 6,3) borið saman við midazolam eitt og sér. Forðast skal samhliðanotkun ceritinibs og hvarfefna sem umbrotna fyrst og fremst fyrir tilstilli CYP3A eða CYP3A hvarfefna sem vitað er að hafa þröngt lækningalegt hlutfall (t.d. alfuzosin, amiodaron, cisaprid, ciclosporin, dihydroergotamin, ergotamin, fentanyl, pimoizid, quetiapin, kinidín, lovastatin, simvastatin, sildenafil, midazolam, triazolam, tacrolimus, alfentanil og sirolimus) og nota skal önnur lyf sem eru ekki eins næm fyrir CYP3A4 hömlun ef hægt er. Íhuga skal að minnka skammta samhliða notaðra lyfja sem eru CYP3A hvarfefni með þröngt lækningalegt hlutfall ef óhjákvæmilegt er að nota þau.

Ceritinib hefur verið flokkað *in vivo* sem veikur hemill CYP2C9. Samhliðanotkun staks skammts af warfarini (CYP2C9 hvarfefni) eftir 3 vikna gjöf ceritinibs hjá sjúklingum (750 mg daglega á fastandi maga) jók AUC_{inf} (90% CI) fyrir S-warfarin um 54% (36%; 75%) borið saman við warfarin eitt og sér. Forðast skal samhliðanotkun ceritinibs með hvarfefnum sem umbrotna fyrst og fremst fyrir tilstilli CYP2C9 eða CYP2C9 hvarfefna sem vitað er að hafa þröngt lækningalegt hlutfall (t.d. fenytoin og warfarin). Íhuga skal að minnka skammta samhliða notaðra lyfja sem eru CYP2C9 hvarfefni með þröngt lækningalegt hlutfall ef óhjákvæmilegt er að nota þau. Íhuga má að auka tíðni INR (international normalised ratio) mælinga ef samhliðanotkun með warfarini er óhjákvæmileg.

Hvarfefni CYP2A6 og CYP2E1

Samkvæmt *in vitro* upplýsingum hamlar ceritinib einnig CYP2A6 og CYP2E1 við klínískt marktæka þéttni. Því getur ceritinib hugsanlega aukið plasmabéttni lyfja sem notuð eru samhliða og umbrotna fyrst og fremst fyrir tilstilli þessara ensíma. Gæta skal varúðar við samhliðanotkun með CYP2A6 og CYP2E1 hvarfefna og fylgjast náið með aukaverkunum.

Ekki er hægt að útiloka algjörlega hættu á virkjun annarra ensíma en CYP3A4 sem stjórna af PXR. Dregið getur úr verkun getnaðarvarnarlyfja til inntöku sem notuð eru samhliða.

Lyf sem eru hvarfefni flutningspróteina

Samkvæmt *in vitro* upplýsingum hamlar ceritinib ekki topplæga (apical) útflæðisflutningspróteinum MRP2, upptökupróteinum í lifur OATP1B1 og OATP1B3, upptökuflutningspróteinum í nýrum fyrir neikvætt hlaðnar lífrænar jónir OAT1 og OAT3 og upptökuflutningspróteinum fyrir jákvætt hlaðnar lífrænar jónir OCT1 og OCT2 við klínískt marktæka þéttni. Því er ólíklegt að klínískar lyfjamilliverkanir vegna ceritinib miðlaðrar hömlunar á hvarfefnum fyrir þessi flutningsprótein eigi sér stað. Samkvæmt *in vitro* upplýsingum er gert ráð fyrir að ceritinib hamli P-gp í þörmum og BCRP við klínískt mikilvæga þéttni. Því getur ceritinib hugsanlega aukið plasmabéttni lyfja sem notuð eru samhliða og nýta sér þessi flutningsprótein. Gæta skal varúðar við samhliða notkun með BCRP hvarfefnum (t.d. rosuvastatini, topotecani, sulfasalazini) og P-gp hvarfefnum (digoxini, dabigatrani, colchicini, pravastatini) og hafa náið eftirlit með aukaverkunum.

Lyfhrifamiliverkanir

Í klínískum rannsóknum kom fram lenging á QT bili í tengslum við notkun ceritinibs. Því skal gæta varúðar við notkun ceritinibs hjá sjúklingum sem eru með eða geta þróað með sér lengingu á QT bili, þar með talið sjúklingar sem nota lyf við hjartsláttartruflunum svo sem lyf við hjartsláttartruflunum af flokki I (kinidín, procainamid, disopyramid) eða flokki III (t.d. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid) eða önnur lyf sem geta valdið lengingu á QT bili svo sem domperidon, droperidol, chloroquin,

halofantrín, clarithromycin, haloperídol, methadon, cisapríd og moxifloxacin. Hafa skal eftirlit með QT bili þegar um er að ræða samhliða notkun með slíkum lyfjum (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Milliverkanir við mat/drykk

Taka skal ceritinib með mat. Aðgengi ceritinibs eykst ef fæða er til staðar.

Sjúklingar sem fá samhliða sjúkdóm og geta ekki tekið ceritinib með mat mega taka ceritinib á fastandi maga sem aðra áframhaldandi meðferðaráætlun, þar sem ekki á að neyta matar í að minnsta kosti tvær klukkustundir fyrir og eina klukkustund eftir skammtinn. Sjúklingar mega ekki skipta á milli þess að taka lyfið á fastandi maga eða með mat. Skammtinn verður að stilla á viðeigandi hátt, þ.e. fyrir sjúklinga á meðferð með 450 mg eða 300 mg með mat á að auka skammtinn í 750 mg eða 450 mg tekinn á fastandi maga, tilgreint í sömu röð (sjá kafla 5.2) og hjá sjúklingum á meðferð með 150 mg með mat skal hætta meðferð. Fyrir síðari skammtabreytingar og ráðleggingar um meðferð við aukaverkunum skal fylgja töflu 1 (sjá kafla 4.2). Hámarks leyfilegur skammtur á fastandi maga er 750 mg (sjá kafla 5.2).

Ráðleggja skal sjúklingum að forðast greipaldin og greipaldinsafa því það getur hamlað CYP3A í þarmavegg og getur aukið aðgengi ceritinibs.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Konur á barneignaraldri/getnaðarvörn

Ráðleggja skal konum á barneignaraldri að nota mjög örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með ceritinibi stendur og í allt að 3 mánuði eftir að meðferð lýkur (sjá kafla 4.5).

Meðganga

Engar eða takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun ceritinibs á meðgöngu.

Fyrirliggjandi upplýsingar úr dýrarannsóknunum nægja ekki til að segja fyrir um eituverkanir á æxlun (sjá kafla 5.3).

Ekki má nota ceritinib á meðgöngu nema meðferð með ceritinibi sé nauðsynleg vegna sjúkdómsástands konunnar.

Brjóstgjöf

Ekki er þekkt hvort ceritinib/umbrotsefni skiljast út í brjóstamjólk. Ekki er hægt að útiloka áhættu fyrir börn sem eru á brjósti.

Vega þarf og meta kosti brjóstgjafar fyrir barnið og ávinning meðferðar fyrir konuna og ákveða á grundvelli matsins hvort hætta eigi brjóstgjöf eða hætta/stöðva tímabundið meðferð með ceritinibi (sjá kafla 5.3).

Frjósemi

Ekki er þekkt hvort ceritinib geti valdið ófrjósemi hjá karlkyns og kvenkyns sjúklingum (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Zykadia hefur lítil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Gæta skal varúðar við akstur og notkun véla meðan á meðferðinni stendur því sjúklingar geta fundið fyrir þreytu eða sjóntruflunum.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á upplýsingum um öryggi

Aukaverkanir sem tilgreindar eru hér fyrir neðan endurspegla notkun 750 mg af ceritinibi einu sinni á sólarhring á fastandi maga hjá 925 sjúklingum með ALK-jákvætt langt gengið lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð í sjö sameinuðum klínískum rannsóknum, þ.m.t. tveimur slembiröðuðum 3. stigs rannsóknum með virkum samanburði (rannsóknir A2301 og A2303).

Miðgildi útsetningartíma fyrir 750 mg af ceritinibi á fastandi maga var 44,9 vikur (á bilinu: 0,1 til 200,1 vikur).

Aukaverkanir með tíðni $\geq 10\%$ hjá sjúklingum á meðferð með 750 mg af ceritinibi á fastandi maga voru niðurgangur, ógleði, uppköst, þreyta, óeðlilegar niðurstöður úr lifrarprófum, kviðverkur, minnkuð matarlyst, þyngdartap, hægðatregða, aukið kreatínín í blóði, útbrot, blóðleysi og truflun í vélinda.

Aukaverkanir 3.-4. stigs með tíðni $\geq 5\%$ hjá sjúklingum á meðferð með 750 mg af ceritinibi á fastandi maga voru óeðlilegar niðurstöður úr lifrarprófum, þreyta, uppköst, blóðsykurshækkun, ógleði og niðurgangur.

Í skammtarannsókninni A2112 (ASCEND-8) hjá sjúklingum með ALK-jákvætt langt gengið lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð hvort sem þeir höfðu fengið meðferð áður eða ekki, var heildaröryggi ceritinibs í ráðlögðum 450 mg skammti með mat (N=108) í samræmi við 750 mg af ceritinibi á fastandi maga (N=110), fyrir utan minnkun aukaverkana á meltingarfæri, þótt útsetning við jafnvægi væri sambærileg (sjá kafla 5.1 og undirkaflann „Aukaverkanir á meltingarfæri“ hér fyrir neðan).

Aukaverkanir teknar saman í töflu

Í töflu 2 kemur fram tíðniflokkun aukaverkana sem greint var frá fyrir ceritinib hjá sjúklingum sem fengu meðferð með skammtinum 750 mg á fastandi maga (N=925) í sjö klínískum rannsóknum. Tíðni valinna aukaverkana á meltingarfæri (niðurgangur, ógleði og uppköst) byggist á sjúklingum sem fengu meðferð með 450 mg skammti einu sinni á sólarhring með mat (N=108).

Aukaverkanir eru flokkaðar eftir MedDRA líffæraflokkun. Innan hvers líffæraflokks er aukaverkununum raðað eftir tíðni, þær algengustu fyrst. Að auki eru tíðniflokkarnir fyrir hverja aukaverkun skilgreindir á eftirfarandi hátt (CIOMS III): Mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$) og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum). Innan hvers tíðniflokks eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Tafla 2 Aukaverkanir hjá sjúklingum á meðferð með ceritinibi

Líffæraflokkur	Ceritinib N=925 %	Tíðniflokkur
Blóð og eitlar		
Blóðleysi	15,2	Mjög algengar
Efnaskipti og næring		
Minnkun matarlyst	39,5	Mjög algengar
Blóðsykurshækkun	9,4	Algengar
Fosfatlækkun í blóði	5,3	Algengar
Augu		
Sjóntruflanir ^a	7,0	Algengar

Hjarta		
Gollurshússbólga ^b	5,8	Algengar
Hægtaktur ^c	2,3	Algengar
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti		
Lungnabólga ^d	2,1	Algengar
Meltingarfæri		
Niðurgangur ^e	59,3	Mjög algengar
Ógleði ^e	42,6	Mjög algengar
Uppköst ^e	38,0	Mjög algengar
Kviðverkur ^f	46,1	Mjög algengar
Hægðatregða	24,0	Mjög algengar
Truflun í vélinda ^g	14,1	Mjög algengar
Brisbólga	0,5	Sjaldgæfar
Lifur og gall		
Óeðlilegar niðurstöður úr lifrarprófum ^h	2,2	Algengar
Eiturverkanir á lifur ⁱ	1,1	Algengar
Húð og undirhúð		
Útbrot ^j	19,6	Mjög algengar
Nýru og þvaggfæri		
Nýrnabilun ^k	1,8	Algengar
Skert nýrnastarfsemi ^l	1,0	Algengar
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað		
Þreyta ^m	48,4	Mjög algengar
Rannsóknaniðurstöður		
Óeðlilegar niðurstöður úr lifrarprófum ⁿ	60,5	Mjög algengar
Þyngdartap	27,6	Mjög algengar
Aukið kreatínín í blóði	22,1	Mjög algengar
Lenging á QT bili samkvæmt hjartarafriti	9,7	Algengar
Aukning lípasa	4,8	Algengar
Aukning amýlasa	7,0	Algengar
Felur í sér tilvik sem greint var frá innan valheita: ^a Sjóntruflanir (sjónskerðing, þokusýn, blossasýn, augngrugg, minnkuð sjónskerpa, sjónstillingartruflun, ellifjarsýni) ^b Gollurshússbólga (gollurshússvökvi, gollurshússbólga) ^c Hægtaktur (hægtaktur, skútahægtaktur) ^d Lungnabólga (millivefslungnasjúkdómur, lungnabólga) ^e Tíðni þessara völdu aukaverkana á meltingarfæri (niðurgangur, ógleði og uppköst) byggist á sjúklingum sem fengu meðferð með ráðlagða skammtinum af ceritinibi 450 mg með mat (N=108) í rannsókninni A2112 (ASCEND-8) (sjá undirkaflann „Aukaverkanir á meltingarfæri“ hér fyrir neðan). ^f Kviðverkur (kviðverkur, verkur í efri hluta kviðar, óþægindi í kviðarholi, óþægindi í uppmagál) ^g Kvillar í vélinda (meltingartruflun, vélindabakflæðissjúkdómur, kyngingartregða) ^h Óeðlilegar niðurstöður úr prófunum á lifrarstarfsemi (óeðlileg lifrarstarfsemi, gallrauðadreyri) ⁱ Eiturverkanir á lifur (lifarskaði af völdum lyfja, gallteppulifrabólga, lifrarfrumuskaði, eiturverkanir á lifur) ^j Útbrot (útbrot, húðbólga sem líkist þrymlabólum, dröfnuörðuútbrot) ^k Nýrnabilun (bráður nýrnaskaði, nýrnabilun) ^l Skert nýrnastarfsemi (blóðniturhækkun, skert nýrnastarfsemi) ^m Þreyta (þreyta, þróttleysi) ⁿ Óeðlilegar niðurstöður úr lifrarprófum (aukinn alanín amínótransferasi, aukinn aspartat amínótransferasi, aukinn gamma glutamyltransferasi, aukið bílirúbín í blóði, aukning transamínasa, aukin lifrarensím, óeðlilegar niðurstöður úr prófunum á lifrarstarfsemi, hækkun gildi á prófunum á lifrarstarfsemi, aukning á alkalískum fosfatasa í blóði)		

Aldraðir (≥65 ára)

Í sjö klínískum rannsóknum voru 168 af 925 sjúklingum (18,2%) sem fengu meðferð með ceritinibi á aldrinum 65 ára eða eldri. Upplýsingar um öryggi hjá sjúklingum á aldrinum 65 ára og eldri voru svipaðar og hjá sjúklingum yngri en 65 ára (sjá kafla 4.2). Engar upplýsingar liggja fyrir um öryggi hjá sjúklingum eldri en 85 ára.

Eiturverkanir á lifur

Komið hefur fram aukning á ALT eða AST umfram 3x ULN og á heildarbílirúbíni umfram 2x ULN, á sama tíma, án þess að aukning hafi verið á alkalískum fosfatasa, hjá innan við 1% sjúklinga í klínískum rannsóknum á ceritinibi. Aukning upp í 3. eða 4. stigs aukningu á ALT kom fram hjá 25% sjúklinga á meðferð með ceritinibi. Eiturverkanir á lifur voru meðhöndlaðar með því að gera hlé á skömmtun eða minnka skammta hjá 40,6% sjúklinga. Hætta þurfti meðferð endanlega hjá 1% sjúklinga í klínískum rannsóknum á ceritinibi (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Framkvæma skal lifrarpróf, þar með talið ALT, AST og heildarbílirúbín áður en meðferð er hafin, á 2 vikna fresti fyrstu þrjá mánuði meðferðar og mánaðarlega eftir það, með tíðari rannsóknum ef um er að ræða 2., 3. eða 4. stigs aukningu. Hafa skal eftirlit með sjúklingum með tilliti til óeðlilegra lifrarprófa og meðhöndla þá samkvæmt ráðleggingum í köflum 4.2 og 4.4.

Aukaverkanir á meltingarfæri

Ógleði, niðurgangur og uppköst voru meðal algengustu aukaverkana á meltingarfæri. Í skammtarannsókninni A2112 (ASCEND-8) hjá sjúklingum með ALK-jákvætt langt gengið lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð hvort sem þeir höfðu fengið meðferð áður eða ekki voru aukaverkanirnar niðurgangur, ógleði og uppköst aðallega af 1. stigi (52,8%) og 2. stigi (22,2%) við ráðlagðan 450 mg skammt af ceritinibi með mat (N=108). Greint var frá 3. stigs aukaverkunum niðurgangi og uppköstum hvorri fyrir sig, hjá tveimur mismunandi sjúklingum (1,9%). Aukaverkanir á meltingarfæri voru fyrst og fremst meðhöndlaðar með samhliða lyfjagjöf, þar með talið ógleðistillandi lyfjum/lyfjum við niðurgangi. Hjá níu sjúklingum (8,3%) þurfti að gera hlé á rannsóknarlyfinu vegna niðurgangs, ógleði eða uppkasta. Breyta þurfti skömmtum hjá einum sjúklingi (0,9%). Í hópunum sem fengu 450 mg með mat og 750 mg á fastandi maga þurfti ekki að hætta meðferð með rannsóknarlyfinu hjá neinum sjúklingi vegna niðurgangs, ógleði eða uppkasta. Í sömu rannsókn var tíðni og alvarleiki aukaverkana á meltingarfæri hjá sjúklingum á meðferð með 450 mg af ceritinibi með mat (niðurgangur 59,3%, ógleði 42,6%, uppköst 38,0%; 1,9% greindi frá 3. stigs tilvikum) minni en hjá þeim sem fengu 750 mg á fastandi maga (niðurgangur 80,0%, ógleði 60,0%, uppköst 65,5%; 17,3% greindu frá 3. stigs tilvikum). Meðhöndla skal sjúklinga samkvæmt ráðleggingum í köflum 4.2 og 4.4.

Lenging á QT bili

Lenging á QT bili hefur komið fram hjá sjúklingum á meðferð með ceritinibi. Í klínísku rannsóknunum sjö fengu 9,7% sjúklinga á meðferð með ceritinibi lengingu á QT bili (öll stig), þar með talin 3. eða 4. stigs tilvik hjá 2,1% sjúklinga. Í þessum tilvikum þurfti að minnka skammta eða gera hlé á meðferð hjá 2,1% sjúklinga og þetta leiddi til þess að meðferð var hætt hjá 0,2% sjúklinga.

Meðferð með ceritinibi er ekki ráðlögð hjá sjúklingum með meðfætt heilkenni langs QT bils eða sem eru á meðferð með lyfjum sem þekkt er að lengja QTc bil (sjá kafla 4.4 og 4.5). Gæta skal sérstakrar varúðar þegar ceritinib er notað hjá sjúklingum með aukna hættu á að fá margbreytilegan sleglahraðtakt meðan á meðferð með lyfjum sem lengja QTc bil stendur.

Hafa skal eftirlit með sjúklingum með tilliti til QT lengingar og meðhöndla þá samkvæmt ráðleggingum í köflum 4.2 og 4.4.

Hægtaktur

Í klínísku rannsóknunum sjö var greint frá hægtakti og/eða skútahægtakti (hjartsláttur innan við 60 slög á mínútu) (öll tilvik af 1. stigi) hjá 2,3% sjúklinga. Þessi tilvik leiddu til þess að minnka þurfti skammt eða gera hlé á meðferð hjá 0,2% sjúklinga. Ekkert þessara tilvika leiddi til þess að hætta þurfti meðferð með ceritiníbi. Leggja skal ítarlegt mat á samhliða notkun lyfja sem tengjast hægtakti. Meðhöndla skal sjúklinga sem fá hægtakt með einkennum samkvæmt ráðleggingum í köflum 4.2 og 4.4.

Millivefslungnasjúkdómur/lungnabólga

Greint hefur verið frá alvarlegum, lífshættulegum eða banvænum millivefslungnasjúkdómi/lungnabólgu hjá sjúklingum á meðferð með ceritiníbi. Í klínísku rannsóknunum sjö var greint frá millivefslungnasjúkdómi/lungnabólgu af hvaða stigi sem er hjá 2,1% sjúklinga á meðferð með ceritiníbi og 3. eða 4. stigs tilvikum hjá 1,2% sjúklinga. Í þessum tilvikum þurfti að minnka skammta eða gera hlé á meðferð hjá 1,1% sjúklinga og þetta leiddi til þess að meðferð var hætt hjá 0,9% sjúklinga. Hafa skal eftirlit með sjúklingum með einkennum frá lungum sem benda til millivefslungnasjúkdóms/lungnabólgu. Útiloka skal aðrar hugsanlegar orsakir millivefslungnasjúkdóms/lungnabólgu (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Blóðsykurshækkun

Greint var frá blóðsykurshækkun (öll stig) hjá 9,4% sjúklinga á meðferð með ceritiníbi í klínísku rannsóknunum sjö. Greint var frá 3. eða 4. stigs tilvikum hjá 5,4% sjúklinga. Minnka þurfti skammt eða gera hlé á meðferð vegna þessa hjá 1,4% sjúklinga og þetta leiddi til þess að meðferð var hætt hjá 0,1% sjúklinga. Hætta á blóðsykurshækkun var meiri hjá sjúklingum með sykursýki og/eða voru samtímis á meðferð með sterum. Hafa skal eftirlit með fastandi glúkósa í sermi áður en meðferð með ceritiníbi er hafin og með reglulegu millibili eftir það eins og við á klínískt. Hefja skal meðferð með blóðsykurslækkandi lyfjum eða betrubæta meðferð eftir þörfum (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtn

Ekki hefur verið tilkynnt um ofskömmtn hjá mönnum. Í öllum tilvikum ofskömmtnar skal hefja almennar stuðningsaðgerðir.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Æxlishefjandi lyf, ALK-hemlar, ATC-flokkur: L01ED02.

Verkunarháttur

Ceritinib er mjög sértækur og öflugur ALK hemill til inntöku. Ceritinib hamlar sjálfkrafa fosfórtengingu ALK, ALK-miðlaðri fosfórtengingu merkjapróteina (downstream) og fjölgun ALK-háðra krabbameinsfrumna bæði *in vitro* og *in vivo*.

ALK yfirfærsla ákvarðar tjáningu samrunapróteinanna sem myndast og í kjölfarið afbrigðilegum ALK boðum í lungnakrabbameini sem ekki er af smáfrumgerð. Í meirihluta tilvika lungnakrabbameins sem

ekki er af smáfrumugerð fylgir EML4 ALK við yfirfærsluna. Við þetta myndast EML4-ALK samrunaprótein sem inniheldur prótein kínasa hneppið ALK sem sameinast hefur N-tengihluta EML4. Sýnt var fram á að ceritinib er virkt gegn EML4-ALK virkni í frumulínu lungnakrabbameins sem ekki er af smáfrumugerð (H2228) og veldur hömlun á frumufjölgun *in vitro* og æxli gengur til baka í H2228-afleiddum ósamgena ágræðslum í músum og rottum.

Verkun og öryggi

Áður ómeðhöndlað ALK-jákvætt langt gengið lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð – slembiröðuð 3. stigs rannsókn A2301 (ASCEND-4)

Í fjölsetra, slembiraðaðri, opinni 3. stigs rannsókn sem gerð var á heimsvísu, A2301, var sýnt fram á verkun og öryggi ceritinibs við meðferð á ALK-jákvæðu langt gengnu lungnakrabbameini sem ekki er af smáfrumugerð hjá sjúklingum, sem höfðu ekki áður fengið altæka krabbameinsmeðferð (ALK hemlar meðtaldir), að undanskilinni undirbúningsmeðferð (neo-adjuvant) eða viðbótarmeðferð (adjuvant).

Alls var 376 sjúklingum slembiraðað í hlutfallinu 1:1 (lagskipt skv. færnistigi WHO, fyrri viðbótarmeðferð/undirbúningsmeðferð með krabbameinslyfjum og hvort meinvörp í heila væru til staðar/væru ekki til staðar við skimun) til að fá annaðhvort ceritinib (750 mg á sólarhring, fastandi) eða krabbameinslyf (samkvæmt vali rannsakanda - pemetrexed [500 mg/m²] ásamt cisplatíni [75 mg/m²] eða carboplatin [AUC 5-6], gefið á 21 dags fresti). Sjúklingar sem luku 4 meðferðum með krabbameinslyfi (aðleiðsla) án versnunar sjúkdóms fengu síðan pemetrexed (500 mg/m²) sem einlyfja viðhaldsmeðferð á 21 dags fresti. Eitthundrað áttatíu og níu (189) sjúklingum var slembiraðað til að fá ceritinib og eitthundrað áttatíu og sjö (187) sjúklingum var slembiraðað til að fá krabbameinslyfjameðferð.

Miðgildi aldurs var 54 ár (á bilinu: 22 til 81 ár); 78,5% sjúklinga var yngri en 65 ára. Alls voru 57,4% sjúklinga konur. 53,7% rannsóknarhópsins voru af hvítum kynstofni, 42,0% af asískum kynstofni, 1,6% af svörtum kynstofni og 2,6% af öðrum kynstofnum. Meirihluti sjúklinga var með kirtilkrabbamein (96,5%) og höfðu annaðhvort aldrei reykt eða höfðu reykt áður (92,0%). Staða samkvæmt ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) var 0/1/2 hjá 37,0%/56,4%/6,4% sjúklinga, talið í sömu röð og 32,2% voru með meinvörp í heila við grunnlínu. 59,5% sjúklinga með meinvörp í heila við grunnlínu höfðu ekki áður fengið geislameðferð á heila. Sjúklingar með meinvörp í miðtaugakerfi með einkennum, sem voru taugafræðilega óstöðugir eða höfðu þurft stærri skammta af sterum vegna einkenna frá miðtaugakerfi innan 2 vikna fyrir skimun voru útilokaðir frá rannsókninni.

Sjúklingar fengu að halda áfram á þeirri rannsóknarmeðferð sem þeir voru á lengur en fram að upphafi versnunar sjúkdóms ef klínískur ávinningur var áfram samkvæmt áleti rannsakanda. Sjúklingar sem samkvæmt slembiröðun voru í hópnum sem fékk krabbameinslyfjameðferð gátu skipt um hóp til að fá ceritinib ef blinduð óháð endurskoðunarnefnd staðfesti versnun samkvæmt skilgreiningu RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors). Eitthundrað og fimm (105) sjúklingar af 145 sjúklingum (72,4%) sem hættu meðferð í krabbameinslyfjahópnum fengu ALK hemil í kjölfarið sem fyrstu æxlisamlandi meðferð. Af þessum sjúklingum fékk 81 ceritinib.

Miðgildi eftirfylgni var 19,7 mánuðir (frá slembiröðun fram að lokadagsetningu) við frumgreiningu.

Rannsóknin náði aðalendapunkti með tölfræðilega marktækum ávinningi í lifun án versnunar sjúkdóms samkvæmt blindaðri óháðri endurskoðunarnefnd (sjá töflu 3 og mynd 1). Ávinningur ceritinibs m.t.t. lifunar án versnunar sjúkdóms var samkvæmt mati rannsakanda í samræmi og þvert á ýmsa undirhópa, þ.m.t. aldur, kyn, kynstofn, reykningaflokkur, færni skv. ECOG og sjúkdómsbyrði.

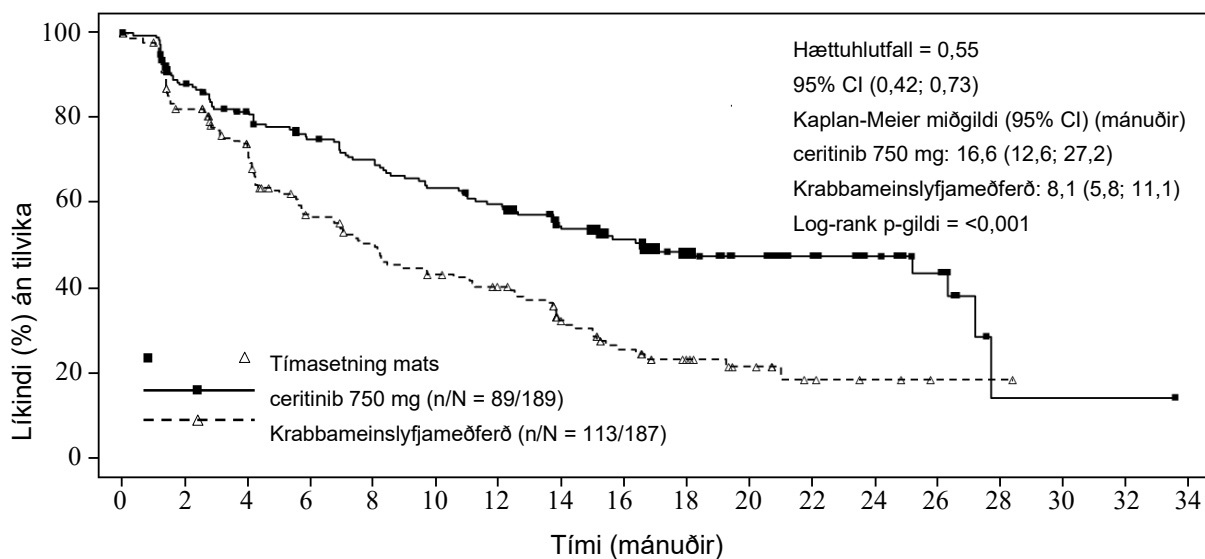
Við frumgreiningu voru upplýsingar um heildarlifun ófullnægjandi þar sem dauðsföll voru 107, sem er u.þ.b. 42,3% af þeim tilvikum sem þurfti til endanlegrar greiningar á heildarlifun.

Niðurstöður verkunar í rannsókn A2301 eru dregnar saman í töflu 3 og Kaplan-Meier línurit fyrir lifun án versnunar sjúkdóms á mynd 1 og fyrir heildarlifun á mynd 2.

Tafla 3 ASCEND-4 (rannsókn A2301) – Niðurstöður verkunar hjá sjúklingum sem ekki hafa áður fengið meðferð með ALK-jákvætt langt gengið lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð (frumgreining)

	Ceritinib (N=189)	Krabbameinslyfjameðferð (N=187)
Lifun án versnunar (skv. blindaðri óháðri endurskoðunarnefnd)		
Fjöldi tilvika, n (%)	89 (47,1)	113 (60,4)
Miðgildi, mánuðir ^d (95% CI)	16,6 (12,6; 27,2)	8,1 (5,8; 11,1)
HR (95% CI) ^a	0,55 (0,42; 0,73)	
p-gildi ^b	<0,001	
Heildarlifun ^c		
Fjöldi tilvika, n (%)	48 (25,4)	59 (31,6)
Miðgildi, mánuðir ^d (95% CI)	NE (29,3; NE)	26,2 (22,8; NE)
Hlutfall heildarlifunar eftir 24 mánuði ^d , % (95% CI)	70,6 (62,2; 77,5)	58,2 (47,6; 67,5)
HR (95% CI) ^a	0,73 (0,50; 1,08)	
p-gildi ^b	0,056	
Æxlissvörun (skv. blindaðri óháðri endurskoðunarnefnd)		
Heildarsvörunarhlutfall (95% CI)	72,5% (65,5; 78,7)	26,7% (20,5; 33,7)
Lengd svörunar (skv. blindaðri óháðri endurskoðunarnefnd)		
Fjöldi svarenda	137	50
Miðgildi, mánuðir ^d (95% CI)	23,9 (16,6; NE)	11,1 (7,8; 16,4)
Hlutfall án einkenna eftir 18 mánuði ^d , % (95% CI)	59,0 (49,3; 67,4)	30,4 (14,1; 48,6)
HR=hættuhlutfall; CI=öryggismörk; NE=ekki hægt að áætla		
^a Byggt á Cox hlutfallslegri, lagskiptri áhættugreiningu.		
^b Byggt á lagskiptu log-rank prófi.		
^c Greining á heildarlifun var ekki aðlöguð að áhrifum víxlunar.		
^d Áætlað samkvæmt Kaplan-Meier aðferð.		

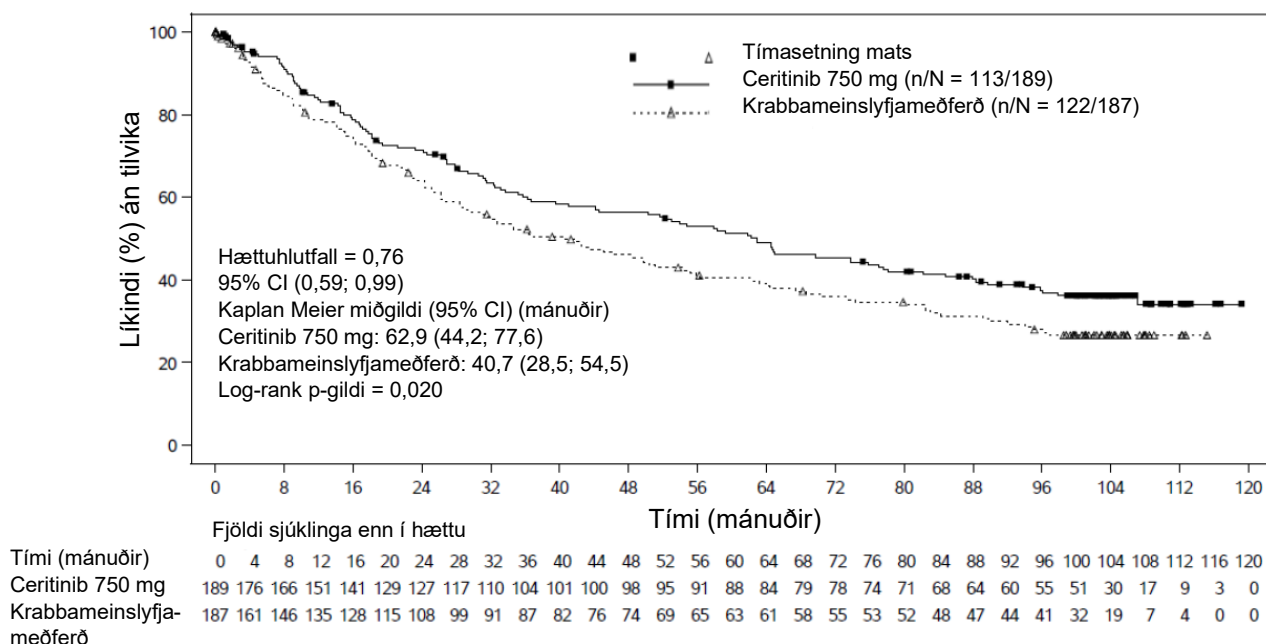
Mynd 1 ASCEND-4 (rannsókn A2301) - Kaplan-Meier línurit yfir lifun án versnunar sjúkdóms samkvæmt mati blindaðrar óháðrar endurskoðunarnefndar (frumgreining)



	Tími (mánuðir)																	
	Fjöldi sjúklinga enn í hættu																	
Tími (Mánuðir)	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
Krabbameinslyfja-meðferð	187	136	114	82	71	60	53	35	24	16	11	5	3	1	1	0	0	0

Við lokagreiningu á heildarlifun höfðu 113 (59,8%) sjúklingar látist í ceritinibhópnum og 122 (65,2%) í krabbameinslyfjahópnum. Miðgildi heildarlifunar var 62,9 mánuðir (95% CI: 44,2; 77,6) hjá ceritinibhópnum og 40,7 mánuðir (95% CI: 28,5; 54,5) hjá krabbameinslyfjahópnum. Hætta á dauðsfalli minnkaði tölfræðilega marktækt um 24% hjá ceritinibhópnum samanborið við krabbameinslyfjahópinn (HR 0,76; 95% CI: 0,59; 0,99; $p=0,020$). Hátt hlutfall sjúklinga í krabbameinslyfjahópnum, þ.e. 61,5% sjúklinga, skiptu yfir í hópinn sem fékk ceritinib. Að auki fengu sjúklingar í báðum hópum næsta valmöguleika á æxlisamlandi meðferð, þ.m.t. aðra ALK hemla, sem hafði áhrif á niðurstöðu heildarlifunar.

Mynd 2 ASCEND-4 (rannsókn A2301)- Kaplan-Meier línurit yfir heildarlífun eftir meðferðarhópum (lokagreining á heildarlífun)



Í rannsókn A2301 voru 44 sjúklingar með mælanleg meinvörp í heila við grunnlínu og höfðu fengið að minnsta kosti eitt geislagreiningarmat eftir grunnlínu (22 sjúklingar í ceritinibhópnum og 22 sjúklingar í krabbameinslyfjahópnum) voru metnir af tauga- og geislasérfræðingi á vegum blindaðrar óháðrar endurskoðunarnefndar samkvæmt aðlagðri útgáfu af RECIST 1.1 (þ.e. allt að 5 vefjaskemmdir í heila). Heildar svörunarhlutfall innan höfuðkúpu var hærra hjá ceritinibhópnum (72,7%, 95% CI: 49,8; 89,3) samanborið við krabbameinslyfjahópinn (27,3%, 95% CI: 10,7; 50,2).

Miðgildi lifunar án versunar sjúkdóms samkvæmt blindaðri óháðri endurskoðunarnefnd skv. RECIST 1.1 var lengra hjá ceritinibhópnum samanborið við krabbameinslyfjahópinn hjá báðum undirhópum sjúklinga, með meinvörp í heila og án meinvarpa í heila. Miðgildi lifunar án versunar sjúkdóms hjá sjúklingum með meinvörp í heila var 10,7 mánuðir (95% CI: 8,1; 16,4) hjá ceritinibhópnum samanborið við 6,7 mánuði (95% CI: 4,1; 10,6) hjá krabbameinslyfjahópnum með HR 0,70 (95% CI: 0,44; 1,12). Miðgildi lifunar án versunar sjúkdóms hjá sjúklingum án meinvarpa í heila var 26,3 mánuðir (95% CI: 15,4; 27,7) hjá ceritinibhópnum samanborið við 8,3 mánuði (95% CI: 6,0; 13,7) hjá krabbameinslyfjahópnum með HR 0,48 (95% CI: 0,33; 0,69).

Áður meðhöndlað ALK-jákvætt langt gengið lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð – slembiröðuð 3. stigs rannsókn A2303 (ASCEND-5)

Í fjölsetra, slembiraðaðri, opinni 3. stigs rannsókn á heimsvísu, A2303, var sýnt fram á verkun og öryggi ceritinibs við meðferð á ALK-jákvæðu langt gengnu lungnakrabbameini sem ekki er af smáfrumugerð hjá sjúklingum sem áður höfðu fengið meðferð með crizotinibi.

Alls var 231 sjúklingi með langt gengið ALK-jákvætt lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð sem áður höfðu fengið meðferð með crizotinibi og krabbameinslyfjameðferð (eina eða tvær meðferðir, þar með talið með tveimur lyfjum þar sem annað lyfið er platinu-lyf [platinum-based doublet]) voru teknir með í greininguna. Eitthundrað og fimmtán (115) sjúklingum var slembiraðað til að fá ceritinib og eitthundrað og sextán (116) til að fá krabbameinslyfjameðferð (annaðhvort pemetrexed eða docetaxel). Sjötíu og þrír (73) sjúklingar fengu docetaxel og 40 fengu pemetrexed. Í ceritinibhópnum fengu 115 sjúklingar meðferð með 750 mg einu sinni á sólarhring á fastandi maga. Miðgildi aldurs var 54,0 ár (á bilinu: 28 til 84 ár); 77,1% sjúklinganna var yngri en 65 ára. Alls voru 55,8% sjúklinga konur. 64,5% rannsóknarþýðisins voru af hvítum kynstofni, 29,4% af asískum kynstofni, 0,4% af svörtum kynstofni og 2,6% af öðrum kynstofnum. Meirihluti sjúklinga var með kirtilkrabbamein (97,0%) og höfðu annaðhvort aldrei reykt eða höfðu reykt áður (96,1%). Staða samkvæmt ECOG var

0/1/2 hjá 46,3%/47,6%/6,1% sjúklinga, talið í sömu röð og 58,0% voru með meinvörp í heila við grunnlínu. Allir sjúklingar höfðu áður fengið meðferð með crizotinibi. Allir nema einn sjúklingur höfðu áður fengið krabbameinslyfjameðferð (þar með talið með tveimur lyfjum þar sem annað lyfið er platinu-lyf) við langt gengnum sjúkdómi; 11,3% sjúklinga í ceritinibhópnum og 12,1% sjúklinga í krabbameinslyfjahópnum höfðu áður fengið tvær krabbameinslyfjameðferðir við langt gengnum sjúkdómi.

Sjúklingum var leyft að halda áfram á rannsóknarmeðferð lengur en fram að upphaflegri versnun ef klíniskur ávinningur var áfram samkvæmt áliti rannsakanda. Sjúklingar sem samkvæmt slembiröðun voru í hópnum sem fékk krabbameinslyfjameðferð gátu skipt um hóp til að fá ceritinib ef blinduð óháð endurskoðunarnefnd staðfesti versnun samkvæmt skilgreiningu RECIST.

Miðgildi eftirfylgni var 16,5 mánuðir (frá slembiröðun fram að lokadagsetningu) við frumgreiningu.

Rannsóknin náði aðalendapunkti og sýndi tölfræðilega marktækan ávinning í lifun án versnunar sjúkdóms, samkvæmt blindaðri óháðri endurskoðunarnefnd með áætlaðri 51% áhættuminnkun hjá ceritinibhópnum samanborið við krabbameinslyfjahópinn (sjá töflu 4 og mynd 3). Ávinningur ceritinibs m.t.t. lifunar án versnunar sjúkdóms var í samræmi og þvert á ýmsa undirhópa, þ.m.t. aldur, kyn, kynstofn, flokkun reykinga, færni skv. ECOG og hvort meinvörpum í heila væru til staðar eða fyrri svörun við crizotinibi. Ávinningurinn á lifun án versnunar sjúkdóms var studdur frekar af mati rannsakanda á staðnum og greiningu á heildarhlutfalli svörunar og hlutfalli sjúkdómsstjórnunar (disease control rate (DCR)).

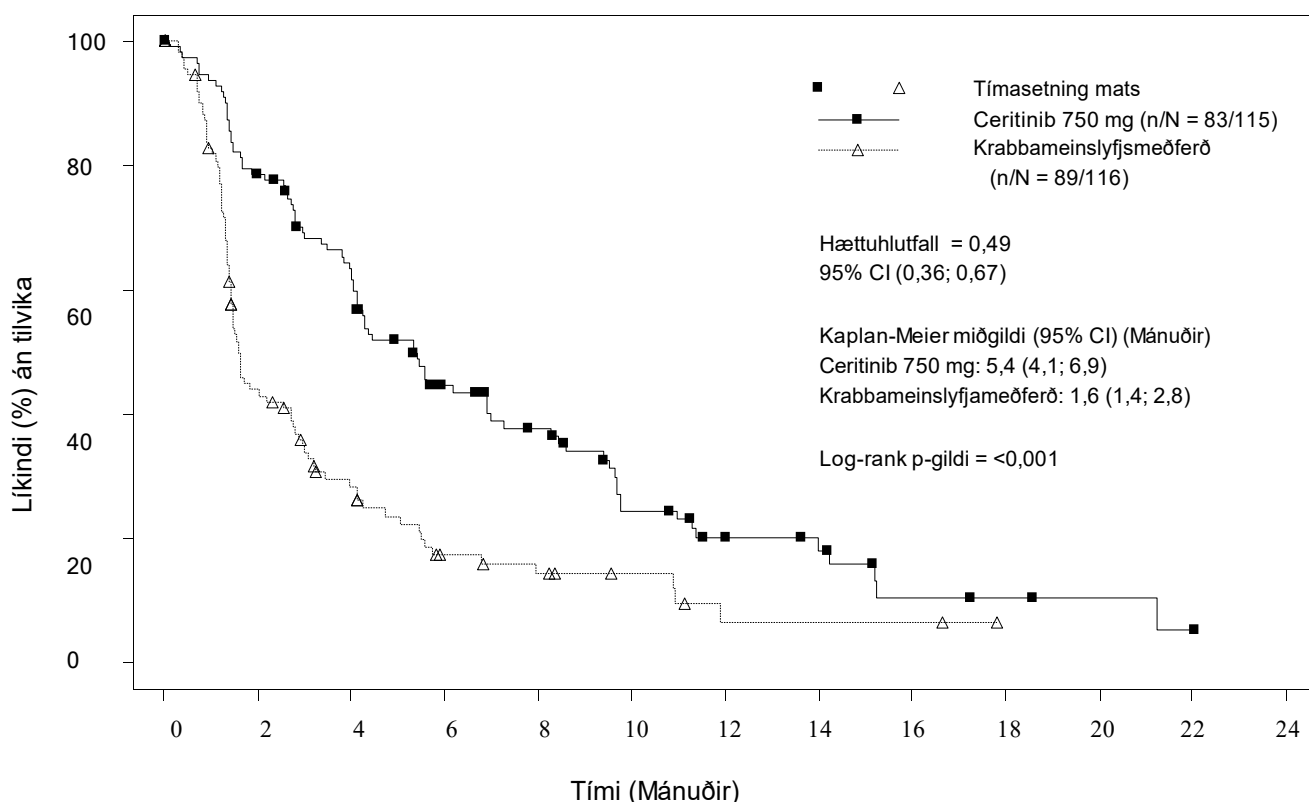
Við frumgreiningu voru upplýsingar um heildarlifun ófullnægjandi með 48 (41,7%) tilvik í ceritinibhópnum og 50 (43,1%) tilvik í krabbameinslyfjahópnum, sem samsvarar u.þ.b. 50% af þeim tilvikum sem þarf til endanlegrar greiningar á heildarlifun. Auk þess fékk 81 sjúklingur (69,8%) í krabbameinslyfjahópnum ceritinib í kjölfarið sem fyrstu æxlisamlandi meðferð eftir að rannsóknarmeðferð var hætt.

Niðurstöður verkunar í rannsókn A2303 eru dregnar saman í töflu 4 og Kaplan-Meier línurit fyrir lifun án versnunar sjúkdóms eru á mynd 3 og fyrir heildarlifun á mynd 4.

Tafla 4 ASCEND-5 (rannsókn A2303) – Niðurstöður verkunar hjá sjúklingum með ALK-jákvætt langt gengið lungnakrabbamein/lungnakrabbamein með meinvörpum sem ekki er af smáfrumugerð sem hafa áður fengið meðferð (frumgreining)

	Ceritinib (N=115)	Krabbameinslyfjameðferð (N=116)
Tími eftirfylgni		16,5
Miðgildi (mánuðir) (minnst – mest)		(2,8 – 30,9)
Lifun án versnunar (samkvæmt blindaðri óháðri endurskoðunarnefnd)		
Fjöldi tilvika, n (%)	83 (72,2%)	89 (76,7%)
Miðgildi, mánuðir (95% CI)	5,4 (4,1; 6,9)	1,6 (1,4; 2,8)
HR (95% CI) ^a		0,49 (0,36; 0,67)
p-gildi ^b		<0,001
Heildarlifun ^c		
Fjöldi tilvika, n (%)	48 (41,7%)	50 (43,1%)
Miðgildi, mánuðir (95% CI)	18,1 (13,4; 23,9)	20,1 (11,9; 25,1)
HR (95% CI) ^a		1,00 (0,67; 1,49)
p-gildi ^b		0,496
Æxlissvörun (samkvæmt blindaðri óháðri endurskoðunarnefnd)		
Hlutlægt svörunarhlutfall (95% CI)	39,1% (30,2; 48,7)	6,9% (3,0; 13,1)
Lengd svörunar		
Fjöldi svarenda	45	8
Miðgildi, mánuðir ^d (95% CI)	6,9 (5,4; 8,9)	8,3 (3,5; NE)
Líkindamat án tilvika eftir 9 mánuði ^d (95% CI)	31,5% (16,7%; 47,3%)	45,7% (6,9%; 79,5%)
HR=hættuhlutfall; CI=öryggisbil; NE=ekki hægt að áætla		
^a Byggt á Cox hlutfallslegri, lagskiptri áhættugreiningu.		
^b Byggt á lagskiptu log-rank prófi.		
^c Greining á heildarlifun var ekki aðlöguð að verkun hugsanlegra truflandi þátta vegna víxlunar.		
^d Áætlað samkvæmt Kaplan-Meier aðferð.		

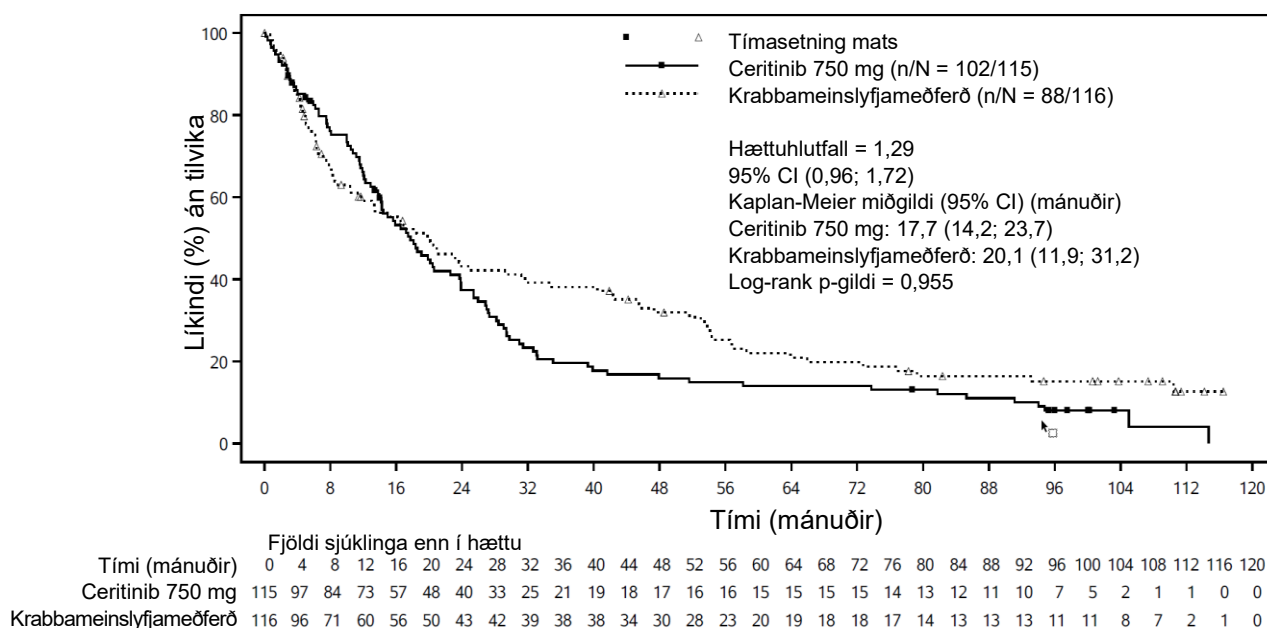
Mynd 3 ASCEND-5 (rannsókn A2303) – Kaplan-Meier línurit yfir lifun án versnunar sjúkdóms, metið af blindaðri óháðri endurskoðunarnefnd (frumgreining)



Tími (Mánuðir)	Fjöldi sjúklinga enn í hættu												
	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
Krabbameinslyfja-meðferð	116	45	26	12	9	6	2	2	2	0	0	0	0

Við lokagreiningu á heildarlifun, með miðgildi eftirfylgni sem var 110 mánuðir, höfðu 102 (88,7%) sjúklingar látist í ceritinibhópnum og 88 (75,9%) í krabbameinslyfjahópnum. Miðgildi heildarlifunar var 17,7 mánuðir (95% CI: 14,2; 23,7) hjá ceritinibhópnum og 20,1 mánuður (95% CI: 11,9; 31,2) hjá krabbameinslyfjahópnum. Enginn tölfærðilega marktækur munur á heildarlifun kom fram hjá meðferðarhópnum tveimur (HR 1,29; 95% CI: 0,96; 1,72; $p=0,955$). Hátt hlutfall sjúklinga í krabbameinslyfjahópnum, þ.e. 88 (76%) sjúklingar, skiptu snemma yfir í hópinn sem fékk ceritinib. Að auki fengu sjúklingar í báðum hópum næsta valmöguleika á æxlisamlandi meðferð, þ.m.t. aðra ALK hemla. Á heildina litið, voru bæði skipting milli meðferða og næsti valmöguleiki á meðferð mjög truflandi þættir sem gætu hafa veikt allan hugsanlegan mun á heildarlifun milli meðferðarhópna.

Mynd 4 ASCEND-5 (rannsókn A2303) – Kaplan-Meier línurit yfir heildarlífun eftir meðferðarhópum (lokagreining á heildarlífun)



Í rannsókn A2303 voru 133 sjúklingar meinvörp í heila við grunnlínu (66 sjúklingar í ceritinibhópnum og 67 sjúklingar í krabbameinslyfjahópnum) metnir af tauga- og geislasérfræðingi á vegum blindaðrar óháðrar endurskoðunarnefndar samkvæmt aðlagðri útgáfu af RECIST 1.1 (þ.e. allt að 5 vefjaskemmdir í heila). Heildar svörunarlutfall innan höfuðkúpu hjá sjúklingum með mælanlegan sjúkdóm í heila við grunnlínu og að minnsta kosti eitt mat framkvæmt eftir grunnlínu var hærra hjá ceritinibhópnum (35,3%; 95% CI: 14,2; 61,7) samanborið við krabbameinslyfjahópinn (5,0%; 95% CI: 0,1; 24,9). Miðgildi lifunar án versunar sjúkdóms, samkvæmt blindaðri óháðri endurskoðunarnefnd og stuðst við RECIST 1.1, var lengri hjá ceritinibhópnum samanborið við krabbameinslyfjahópinn í báðum undirflokkum sjúklinga með meinvörp í heila og án meinvarpa í heila. Miðgildi lifunar án versunar sjúkdóms hjá sjúklingum með meinvörp í heila var 4,4 mánuðir (95% CI: 3,4; 6,2) hjá ceritinibhópnum samanborið við 1,5 mánuði (95% CI: 1,3; 1,8) hjá krabbameinslyfjahópnum, með HR 0,54 (95% CI: 0,36; 0,80). Miðgildi lifunar án versunar sjúkdóms hjá sjúklingum án meinvarpa í heila var 8,3 mánuðir (95% CI: 4,1; 14,0) hjá ceritinibhópnum samanborið við 2,8 mánuði (95% CI: 1,4; 4,1) hjá krabbameinslyfjahópnum, með HR 0,41 (95% CI: 0,24; 0,69).

Skammtarannsókn A2112 (ASCEND-8)

Lagt var mat á verkun 450 mg af ceritinibi með mat í fjölsetra opinni skammtarannsókn A2112 (ASCEND-8). Samtals 147 sjúklingum með áður ómeðhöndlað ALK-jákvætt lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð, staðbundið langt gengið eða með meinvörpum var slembiraðað þannig að þeir fengu 450 mg af ceritinibi einu sinni á sólarhring með mat (N=73) eða 750 mg af ceritinibi einu sinni á sólarhring á fastandi maga (N=74). Annar lykilendapunktur verkunar var heildarlutfall svörunar samkvæmt RECIST 1.1 samkvæmt mati blindaðrar óháðrar endurskoðunarnefndar.

Eiginleikar sjúklinga með áður ómeðhöndlað ALK-jákvætt lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð, staðbundið langt gengið eða með meinvörpum í hópnum tveimur, 450 mg með mat (N=73) og 750 mg á fastandi maga (N=74), voru: Meðalaldur 54,3 og 51,3 ár, yngri en 65 ára (78,1% og 83,8%), konur (56,2% og 47,3%), hvítur kynstofn (49,3% og 54,1%), asískur kynstofn (39,7% og 35,1%), þeir sem höfðu aldrei reykt eða höfðu reykt áður (90,4% og 95,9%), WHO PS 0 eða 1 (91,7% og 91,9%), vefjagerð kirtilkrabbameins (98,6% og 93,2%) og meinvörp í heila (32,9% og 28,4%), tilgreint í sömu röð.

Niðurstöður verkunar úr ASCEND-8 eru teknar saman í töflu 5 hér fyrir neðan.

Tafla 5 ASCEND-8 (Rannsókn A2112) – Niðurstöður verkunar hjá sjúklingum með áður ómeðhöndlað ALK-jákvætt lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð, staðbundið langt gengið eða með meinvörpum samkvæmt mati blindaðrar óháðrar endurskoðunarnefndar

Verkunarbreytur	Ceritinib 450 mg með mat (N=73)	Ceritinib 750 mg á fastandi maga (N=74)
Heildarsvörunarlutfall (ORR: CR+PR), n (%) (95% CI) ^a	57 (78,1) (66,9; 86,9)	56 (75,7) (64,3; 84,9)

CI: Öryggisbil
Fullkomin svörun (CR), hlutasvörun (PR) staðfest með endurteknu mati sem ekki var gert fyrr en 4 vikum eftir að svörunarviðmiðum var fyrst náð
Heildarsvörunarlutfall ákvarðað samkvæmt mati blindaðrar óháðrar endurskoðunarnefndar m.t.t. RECIST 1.1
^aNákvæmt tvíliða 95% öryggisbil

Stakarma rannsóknir X2101 og A2201

Notkun ceritinibs við meðferð hjá sjúklingum með ALK-jákvætt lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð sem höfðu áður fengið meðferð með ALK hemli var rannsökuð í tveimur fjölsetra, opnum, stakarma, 1/2 stigs rannsóknum á heimsvísu (rannsókn X2101 og rannsókn A2201).

Í rannsókn X2101 fengu samtals 246 sjúklingar með ALK-jákvætt lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð meðferð með 750 mg skammti af ceritinibi einu sinni á sólarhring á fastandi maga. Af þeim höfðu 163 áður fengið meðferð með ALK hemli og 83 höfðu ekki áður fengið meðferð með ALK hemli. Hjá sjúklingunum 163 með ALK-jákvætt lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð sem höfðu áður fengið meðferð með ALK hemli var miðgildi aldurs 52 ár (á bilinu: 24-80 ár); 86,5% voru yngri en 65 ára og 54% voru konur. Meirihluti sjúklinganna var af hvíta kynstofninum (66,3%) eða asíska kynstofninum (28,8%). 93,3% voru með kirtilkrabbamein og 96,9% höfðu annaðhvort aldrei reykt eða höfðu hætt að reykja. Allir sjúklingarnir höfðu fengið að minnsta kosti eina meðferð áður en þeir tóku þátt í rannsókninni og 84,0% höfðu fengið tvær eða fleiri meðferðir.

Rannsókn A2201 tók til 140 sjúklinga sem höfðu áður fengið 1-3 meðferðir með frumudrepandi krabbameinslyfjum og hafði versnað eftir meðferð með crizotinibi sem fylgdi í kjölfarið. Miðgildi aldurs var 51 ár (á bilinu: 29-80 ár); 87,1% sjúklinganna voru yngri en 65 ára og 50% voru konur. Meirihluti sjúklinganna var af hvíta kynstofninum (60,0%) eða asíska kynstofninum (37,9%). 92,1% sjúklinganna var með kirtilkrabbamein.

Helstu upplýsingar um verkun úr báðum rannsóknum eru teknar saman í töflu 6. Endanlegar upplýsingar um heildarlifun eru sýndar fyrir rannsókn A2201. Upplýsingar um heildarlifun fyrir rannsókn X2101 lágu ekki enn fyrir þegar greiningin var gerð.

Tafla 6 ALK-jákvætt lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð - yfirlit yfir verkun úr rannsóknum X2101 og A2201

	Rannsókn X2101 ceritinib 750 mg N=163	Rannsókn A2201 ceritinib 750 mg N=140
Lengd eftirfylgni	10,2	14,1
Miðgildi (mánuðir) (lágmark – hámark)	(0,1 – 24,1)	(0,1 – 35,5)
Heildarsvörunarhlutfall		
Rannsakandi (95% CI)	56,4% (48,5; 64,2)	40,7% (32,5; 49,3)
Blinduð óháð endurskoðunarnefnd (95% CI)	46,0% (38,2; 54,0)	35,7% (27,8; 44,2)
Lengd svörunar*		
Rannsakandi (mánuðir, 95% CI)	8,3 (6,8; 9,7)	10,6 (7,4; 14,7)
Blinduð óháð endurskoðunarnefnd (mánuðir, 95% CI)	8,8 (6,0; 13,1)	12,9 (9,3; 18,4)
Lifun án sjúkdómsversnunar		
Rannsakandi (mánuðir, 95% CI)	6,9 (5,6; 8,7)	5,8 (5,4; 7,6)
Blinduð óháð endurskoðunarnefnd (mánuðir, 95% CI)	7,0 (5,7; 8,7)	7,4 (5,6; 10,9)
Heildarlifun (mánuðir, 95% CI)	16,7 (14,8; NE)	15,6 (13,6; 24,2)
NE = ekki hægt að áætla		
Rannsókn X2101: Svörun metin samkvæmt RECIST 1,0		
Rannsókn A2201: Svörun metin samkvæmt RECIST 1,1		
*Tekur einungis til sjúklinga með staðfesta fullkomna svörun, hlutasvörun		

Í rannsóknum X2101 og A2201 komu fram meinvörp í heila hjá 60,1% og 71,4% sjúklinga, tilgreint í sömu röð. Heildarsvörunarhlutfall, lengd svörunar og lifun án sjúkdómsversnunar (samkvæmt mati blindaðrar óháðrar endurskoðunarnefndar) hjá sjúklingum með meinvörp í heila við grunnlínu var í samræmi við það sem greint hafði verið frá hjá heildarþýðinu í þessum rannsóknum.

Vefjafræði þegar ekki er um að ræða kirtilkrabbamein

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um sjúklinga með ALK- jákvætt lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð og ekki kirtilkrabbamein.

Aldraðir

Takmarkaðar upplýsingar um verkun liggja fyrir hjá öldruðum sjúklingum. Engar upplýsingar um verkun liggja fyrir hjá sjúklingum eldri en 85 ára.

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á ceritinibi hjá öllum undirhópum barna við lungnakrabbameini (krabbameini af smáfrumugerð og krabbameini sem ekki er af smáfrumugerð) (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Frásög

Hámarksgildi ceritinibs í plasma ($C_{\max}$) er náð um það bil 4 til 6 klst. eftir staka inntöku hjá sjúklingum. Frásög eftir inntöku er talið vera $\geq 25\%$ samkvæmt hlutfalli umbrotsefna í hægðum. Heildaraðgengi ceritinibs hefur ekki verið ákvarðað.

Altæk útsetning fyrir ceritinibi jókst þegar það var gefið með mat. $AUC_{\inf}$ gildi fyrir ceritinib voru um það bil 58% og 73% hærri ($C_{\max}$ um það bil 43% og 41% hærri) hjá heilbrigðum einstaklingum þegar stakur 500 mg skammtur af ceritinibi var gefinn með fitulítilli máltíð (innihélt um það bil 330 hitaeningar og 9 grömm af fitu) og fituríkri málið (innihélt um það til 1.000 hitaeningar og 58 grömm af fitu), tilgreint í sömu röð, samanborið við á fastandi maga.

Í skammtarannsókn A2112 (ASCEND-8) hjá sjúklingum þar sem 450 mg eða 600 mg af ceritinibi á sólarhring með mat (um það til 100 til 500 hitaeningar og 1,5 til 15 grömm af fitu) voru borin saman við 750 mg daglega á fastandi maga (skammtar og hvort viðkomandi var fastandi eða ekki þegar lyfið var tekið var heimilt að ákveða í upphafi), var enginn klínískt mikilvægur munur á altækri útsetningu fyrir ceritinibi við jafnvægi hjá hópnum sem fékk 450 mg með mat (N=36) samanborið við hópinn sem fékk 750 mg á fastandi maga (N=31) og aðeins lítilsháttar aukning á AUC við jafnvægi (90% CI) um 4% (-13%, 24%) og $C_{\max}$ (90% CI) um 3% (-14%, 22%). Á móti jókst AUC við jafnvægi (90% CI) um 24% (3%, 49%) og $C_{\max}$ (90% CI) um 25% (4%, 49%) hjá hópnum sem fékk 600 mg með mat (N=30) samanborið við hópinn sem fékk 750 mg á fastandi maga. Ráðlagður hámarksskammtur af ceritinibi er 450 mg til inntöku einu sinni á sólarhring með mat (sjá kafla 4.2).

Eftir stakan skammt af ceritinibi til inntöku hjá sjúklingum jókst útsetning fyrir ceritinibi í plasma, þar sem $C_{\max}$ og AUC_{last} jókst í réttu hlutfalli við skammt á skammtabilinu 50 til 750 mg á fastandi maga. Öfugt við upplýsingar um stakan skammt virtist þéttni fyrir skammt ($C_{\min}$) eftir endurtekna daglega skömmtun aukast meira en í réttu hlutfalli við skammt.

Dreifing

Tenging ceritinibs við prótein í plasma úr mönnum *in vitro* er um það bil 97% óháð þéttni, á bilinu 50 ng/ml til 10.000 ng/ml. Ceritinib dreifist einnig aðeins frekar í rauðar blóðfrumur en í plasma, þar sem meðaltals *in vitro* hlutfallið blóð-plasma er 1,35. *In vitro* rannsóknir benda til þess að ceritinib sé hvarfefni fyrir P-glýkóprótein (P-gp) en ekki BCRP (breast cancer resistance protein) eða MRP2 (multi-resistance protein 2). Í ljós koma að greinilegt óvirkt gegndræpi ceritinibs *in vitro* væri lítið.

Hjá rottum fer ceritinib yfir óskaddaðan blóð heila þröskuld með útsetningarhlutfall heili-blóð ($AUC_{\inf}$) um það bil 15%. Engar upplýsingar eru til sem tengjast útsetningarhlutfalli heila-blóðs hjá mönnum.

Umbrot

In vitro rannsóknir sýndu að CYP3A var megin ensímið sem átti þátt í efnaskipta úthreinsun ceritinibs.

Eftir inntöku á stökum 750 mg skammti af geislavirku ceritinibi á fastandi maga, var ceritinib aðalefnið í plasma hjá mönnum. Samtals 11 umbrotsefni fundust í plasma í litlu magni þar sem meðalgeislavirkni hvers umbrotsefnis var samsvarandi $AUC \leq 2,3\%$. Helstu umbrotaferlar sem skilgreindir voru hjá heilbrigðum einstaklingum voru m.a. mono-oxygenation, O-dealkylering og N-formylation. Afleiddir umbrotaferlar sem fólu í sér aðalumbrotsefnin voru m.a. glúkúrontenging og vetnissvipting. Einnig kom O-dealkylerað ceritinib með thiolhóp fram.

Brotthvarf

Eftir stakan skammt af ceritinibi til inntöku á fastandi maga var faldmeðaltal lokahelmingunartíma í plasma ($T_{1/2}$) fyrir ceritinib á bilinu 31 til 41 klst. hjá sjúklingum á 400 til 750 mg skammtabilinu. Dagleg inntaka ceritinibs leiddi til þess að jafnvægi náðist eftir um það bil 15 daga og hélst stöðugt eftir það, með faldmeðaltali uppsöfnunarhlutfalls upp á 6,2 eftir daglega skammta í 3 vikur. Faldmeðaltal úthreinsunar (CL/F) fyrir ceritinib var lægra við jafnvægi (33,2 lítrar/klst.) eftir daglega inntöku 750 mg skammts en eftir stakan 750 mg skammt til inntöku (885 lítrar/klst.) sem bendir til þess að lyfjahvörf ceritinibs séu ekki línuleg miðað við tíma.

Helsta útskilnaðarleið ceritinibs og umbrotsefna þess er með hægðum. Heimtur óbreytts ceritinibs í hægðum eru að meðaltali 68% af skammti eftir inntöku. Einungis 1,3% af skammti eftir inntöku koma fram í þvagi.

Sérstakir sjúklingahópar

Skert lifrarstarfsemi

Lagt var mat á áhrif skertrar lifrarstarfsemi á lyfjahvörf staks skammts af ceritinibi (750 mg á fastandi maga) hjá einstaklingum með vægt (Child-Pugh flokkur A; N = 8), miðlungsmikið (Child-Pugh flokkur B; N = 7) eða verulega (Child-Pugh flokkur C; N = 7) skerta lifrarstarfsemi og hjá 8 heilbrigðum einstaklingum með eðlilega lifrarstarfsemi. Margfeldismeðaltal AUC_{inf} (óbundið AUC_{inf}) fyrir ceritinib jókst um 18% (35%) og 2% (22%) hjá þeim sem voru með vægt eða miðlungsmikið skerta lifrarstarfsemi, tilgreint í sömu röð, samanborið við þá sem voru með eðlilega lifrarstarfsemi.

Margfeldismeðaltal AUC_{inf} (óbundið AUC_{inf}) fyrir ceritinib jókst um 66% (108%) hjá þeim sem voru með verulega skerta lifrarstarfsemi samanborið við þá sem voru með eðlilega lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.2). Sérstök rannsókn á lyfjahvörfum við jafnvægi hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi hefur ekki verið gerð.

Skert nýrnastarfsemi

Sérstök rannsókn á lyfjahvörfum hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi hefur ekki verið gerð. Samkvæmt fyrirliggjandi upplýsingum er brotthvarf ceritinibs um nýru hverfandi lítið (1,3% af stökum skammti eftir inntöku).

Samkvæmt lyfjavarfaggreiningu hjá 345 sjúklingum með vægt skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun 60 til <90 ml/mín.), 82 sjúklingum með miðlungsmikið skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun 30 til <60 ml/mín.) og 546 sjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi (≥ 90 ml/mín.), var útsetning fyrir ceritinibi svipuð hjá sjúklingum með vægt eða miðlungsmikið skerta nýrnastarfsemi og eðlilega nýrnastarfsemi, sem bendir til þess að ekki þurfi að aðlaga skammta hjá sjúklingum með vægt eða miðlungsmikið skerta nýrnastarfsemi. Sjúklingar með verulega skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun <30 ml/mín.) voru ekki teknir inn í klínískar rannsóknir á ceritinibi (sjá kafla 4.2).

Áhrif aldurs, kyns og kynþáttar

Lyfjavarfaggreiningar sýndu að aldur, kyn og kynþáttur hafði engin klínískt mikilvæg áhrif á útsetningu fyrir ceritinibi.

Raflifeðlisfræði hjarta

Hugsanleg lenging á QT bili í tengslum við ceritinib var metin í sjö klínískum rannsóknum á ceritinibi. Endurteknum hjartarafritum var safnað eftir stakan skammt og við jafnvægi til að meta áhrif ceritinibs á QT bil hjá 925 sjúklingum á meðferð með 750 mg af ceritinibi einu sinni á sólarhring á fastandi maga. Greining á útlögum (categorical outlier analysis) úr niðurstöðum hjartarafrita sýndi nýtt QTc >500 msek. hjá 12 sjúklingum (1,3%). Hjá 58 sjúklingum (6,3%) var aukning á QTc miðað við grunnlínu >60 msek. Greining á almennri tilhneigingu á QTc upplýsingum við meðalþéttni við jafnvægi úr rannsókn A2301 sýndi að efri mörk 2-hliða 90% öryggisbils fyrir lengingu á QTc miðað

við grunnlínu voru 15,3 msek. fyrir 750 mg af ceritinibi á fastandi maga. Lyfjahvarfagreining bendir til að ceritinib valdi þéttniháðri lengingu á QTc (sjá kafla 4.4).

5.3 Forklínískar upplýsingar

Lyfjafræðirannsóknir á öryggi benda til þess að ólíklegt sé að ceritinib hafi áhrif á grundvallarstarfsemi öndunarfæra og miðtaugakerfis. *In vitro* upplýsingar sýna að IC50 fyrir hömlunaráhrif ceritinibs á hERG kalíumgöngin séu 0,4 míkromól. *In vivo* fjarmælingarrannsókn hjá öpum sýndi litla QT lengingu hjá 1 af 4 dýrum eftir stærsta skammt af ceritinibi. Rannsóknir á hjartarafritum hjá öpum eftir 4 eða 13 vikna meðferð með ceritinibi hafa ekki sýnt lengingu QT bils eða óeðlileg hjartarafrit.

Örkjarnapróf í TK6 frumum var jákvætt. Engin merki um stökkbreytingar eða litningagalla komu fram í öðrum *in vitro* og *in vivo* rannsóknum á eiturverkunum á erfðaeftni með ceritinibi. Því er ekki búist við hættu á eiturverkunum á erfðaeftni hjá mönnum.

Rannsóknir á krabbameinsvaldandi áhrifum hafa ekki verið gerðar með ceritinibi.

Rannsóknir á eiturverkunum á æxlun (þ.e. rannsóknir á þroska fósturvísis-fósturs) hjá ungafullum rottum og kaninum bentu hvorki til eiturverkana á fóstur né vansköpunarvaldandi eiginleika eftir notkun ceritinibs á líffæramyndunarskeiði. Hins vegar var útsetning í plasma hjá móður minni en fram kom við ráðlagðan skammt hjá mönnum. Formlegar forklínískar rannsóknir á hugsanlegum áhrifum ceritinibs á frjósemi hafa ekki verið gerðar.

Helsta eiturverkun sem tengist gjöf ceritinibs hjá rottum og öpum var bólga í gallgöngum utan lifrar ásamt fjölgun daufkyrninga í útlægu blóði. Blönduð frumu/daufkyrninga bólga í göngum utan lifrar teygði sig til briss og/eða skeifugarnar við stóra skammta. Eiturverkanir á meltingarfæri komu fram hjá báðum tegundum, sem einkenndust af þyngdartapi, minnkaðri fæðuneyslu, uppköstum (apar), niðurgangi og í stórum skömmtum vefjafræðilegum skemmdum þar með talið rofi, slímhúðarbólgu og froðukenndum stórátfrumum í skeifugarnarborum (duodenal crypts) og slímubeð (submucosa). Lifrin varð einnig fyrir áhrifum hjá báðum tegundum við útsetningu sem er um það bil sú sama og klínísk útsetning við ráðlagðan skammt hjá mönnum, og fól í sér örlitla aukningu á lifrartransamínösum hjá fæcinum dýrum og frymisbólumyndun í þekjuvef gallganga utan lifrar. Froðukenndar stórátfrumur í lungnablöðrum (staðfest uppsöfnun fosfólípíða) komu fram í lungum rotta, en ekki hjá öpum og í eitlum hjá rottum og öpum var uppsöfnun stórátfrumna. Áhrif á marklíffæri gengu til baka að hluta til eða að fullu.

Áhrif á skjaldkirtil komu fram bæði hjá rottum (væg aukning á skjaldkirtilsörvandi hormóni [TSH] og triiodotyronin/tyroxin T3/T4 þéttni án smásjár breytingar) og öpum (eyðing örsvifa hjá karldýrum í 4 vikna rannsókn, hjá einum apa var dreifð fjölgun skjaldkirtilsfrumna [diffuse follicular cell hyperplasia] og aukið magn skjaldkirtilsörvandi hormóns [TSH] í 13 vikna rannsókn). Þar sem þessi forklínísku áhrif voru væg, breytileg og án samræmis eru tengsl milli ceritinibs og breytinga á skjaldkirtli hjá dýrum ekki skýr.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Innihald hylkis

Sellulósi, örkristallaður
Hýdroxýprópýlsellulósi, lítið útskiptur (low substituted)
Natríumsterkju glýkólat (gerð A)
Magnesíumsterat
Vatnsfrí kísilkvoða

Hylkissskel

Gelatína
Indíógótín (E132)
Títantvíoxíð (E171)

Prentblek

Skellakk (aflitað, afvaxað) gljái 45%
Svart járnnoxíð (E172)
Própýlen glýkól
Ammóníum hýdroxíð 28%

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

3 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð fláts og innihald

PVC/PCTFE (polyvínýlklóríð/polyklórótríflúoróetýlen) - Álpynnur sem innihalda 10 hörð hylki.

Pakkningar sem innihalda 40, 90 eða 150 (3 pakkningar sem hver inniheldur 50) hörð hylki.

PVC/PE/PVDC (polyvínýlklóríð/polyetýlen/polyvínýlidenklóríð) - Álpynnur sem innihalda 10 hörð hylki.

Pakkningar sem innihalda 90 eða 150 (3 pakkningar sem hver inniheldur 50) hörð hylki.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 6. maí 2015

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 16. febrúar 2022

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>

1. HEITI LYFS

Zykadia 150 mg filmuhúðaðar töflur

2. INNIHALDSLÝSING

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 150 mg af ceritinibi.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla (tafla)

Ljósblá, kringlótt, tvíkúpt filmuhúðuð tafla með sniðbrún, án deiliskoru, með „NVR“ ígreipt í aðra hliðina og „ZY1“ í hina hliðina. Þvermál um það bil 9,1 mm.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Zykadia sem einlyfjameðferð er ætlað sem fyrsti valkostur (first-line) lyfjameðferðar hjá fullorðnum sjúklingum með ALK (anaplastic lymphoma kinase)-jákvætt, langt gengið lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð (non-small cell lung cancer (NSCLC)).

Zykadia sem einlyfjameðferð er ætlað til meðferðar hjá fullorðnum sjúklingum með ALK (anaplastic lymphoma kinase)-jákvætt, langt gengið lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð (non-small cell lung cancer (NSCLC)) sem áður hafa fengið meðferð með crizotinibi.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Læknir með reynslu af notkun krabbameinslyfja á að hefja og hafa umsjón með meðferð með ceritinibi.

ALK prófun

Nákvæmt og gildað próf fyrir ALK er nauðsynlegt fyrir val á ALK-jákvæðum sjúklingum með lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð (sjá kafla 5.1).

ALK-jákvæð niðurstaða fyrir lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð skal liggja fyrir áður en meðferð með ceritinibi er hafin. Mat á ALK-jákvæðu lungnakrabbameini sem ekki er af smáfrumugerð skal gera á rannsóknarstofum sem sýnt hafa fram á færni í notkun þeirrar sérhæfðu tækni sem notuð er.

Skammtar

Ráðlagður skammtur af ceritinibi er 450 mg til inntöku einu sinni á sólarhring með mat, á sama tíma dagsins.

Ráðlagður hámarksskammtur með mat er 450 mg til inntöku einu sinni á sólarhring. Halda skal meðferð áfram eins lengi og klíniskur ávinningur kemur fram.

Ef skammtur gleymist á sjúklingurinn að taka hann, nema ef það eru innan við 12 klst. þar til taka á næsta skammt.

Ef uppköst eiga sér stað meðan á meðferðinni stendur á sjúklingurinn ekki að taka viðbótarskammt heldur halda áfram með næsta ávísaða skammti.

Hætta skal meðferð með ceritinibi hjá sjúklingum sem ekki þola 150 mg á sólarhring tekin með mat.

Breytingar á skömmtum vegna aukaverkana

Nauðsynlegt getur verið að gera tímabundið hlé á meðferð og/eða minnka skammta ceritinibs eftir einstaklingsbundnu öryggi og þoli. Ef minnka þarf skammta vegna aukaverkunar sem ekki er talin upp í töflu 1 á að gera það í þrepum sem nema 150 mg á sólarhring. Hafa skal í huga að greina aukaverkanir snemma og meðhöndla samkvæmt hefðbundnum stuðningsúrræðum.

Meðal sjúklinga sem fengu meðferð með 450 mg af ceritinibi með mat fengu 24,1% sjúklinga aukaverkun sem krafðist að minnsta kosti einnar skammtaminnkunar og 55,6% sjúklinga fengu aukaverkun sem krafist þess að hlé væri gert á meðferð að minnsta kosti einu sinni. Miðgildi tíma fram að fyrstu skammtaminnkun af hvaða ástæðu sem er var 9,7 vikur.

Í töflu 1 eru teknar saman ráðleggingar varðandi hlé á meðferð, minnkun skammta og stöðvun meðferðar með ceritinibi við meðferð valinna aukaverkana.

Tafla 2 Breytingar á skömmtum ceritinibs og ráðleggingar um meðferð aukaverkana

Forsenda	Ceritinib skömmtun
Veruleg eða óbærileg ógleði, uppköst eða niðurgangur þrátt fyrir ákjósanlegustu meðferð við uppköstum eða niðurgangi	Gera hlé á meðferð með ceritinibi þar til bata er náð, þá skal hefja aftur meðferð með ceritinibi með skammti sem minnkaður hefur verið um 150 mg.
Aukning alanínámínótransferasa (ALT) eða aspartatamínótransferasa (AST) >5 föld eðlileg efri mörk þar sem heildarbílirúbín er samtímis ≤2 föld eðlileg efri mörk	Gera hlé á ceritinibi þar til gildi AST/ALT hafa gengið til baka að upphafsgildi eða eru ≤3 föld eðlileg efri mörk, hefja þá meðferð aftur með skammti sem minnkaður hefur verið um 150 mg.
ALT eða AST aukning >3 föld eðlileg efri mörk með samfarandi hækkun heildarbílirúbíns >2 föld eðlileg efri mörk (þegar gallteppa eða blóðlýsa er ekki til staðar)	Hætta endanlega meðferð með ceritinibi.
Meðferðartengdur millivefslungna-sjúkdómur/lungnabólga (pneumonitis) af hvaða stigi sem er	Hætta endanlega meðferð með ceritinibi.
QT leiðrétt fyrir hjartsláttartíðni (QTc) >500 msek. á að minnsta kosti 2 aðskildum hjartalínuritum	Gera hlé á meðferð með ceritinibi þar til aukaverkun gengur til baka að upphafsgildi eða þar til QTc ≤480 msek., kanna blóðsölt og leiðréttu ef þörf krefur, hefja þá meðferð aftur með skammti sem minnkaður hefur verið um 150 mg.
QTc >500 msek. eða >60 msek. breyting frá grunnlínu og margbreytilegur sleglahraðtaktur (torsade de pointes eða polymorphic ventricular tachycardia) eða teikn/einkenni verulegrar takttruflunar	Hætta endanlega meðferð með ceritinibi.

Hægtaktur ^a (með einkennum, getur verið verulegur og læknisfræðilega marktækur, kallar á inngrip læknis)	Gera hlé á meðferð með ceritinibi þar til hægtaktur verður einkennalaus (≤ 1 . stigs) eða þar til hjartsláttur er 60 slög á mínútu eða meira. Leggja mat á lyf sem notuð eru samhliða sem þekkt er að valdi hægtakti, sem og lyf við of háum blóðþrýstingi. Ef í ljós kemur að lyf sem stuðlar að hægtakti er notað samhliða og meðferð með því er hætt eða skammti þess breytt skal hefja aftur meðferð með ceritinibi með sama skammti og áður þegar hægtaktur er orðinn einkennalaus eða hjartsláttur 60 slög á mínútu eða meira. Ef annað lyf sem stuðlar að hægtakti hefur ekki verið notað samhliða, eða ef meðferð með lyfi sem notað er samhliða og stuðlar að hægtakti er ekki hætt eða skammti þess ekki breytt, skal hefja aftur meðferð með ceritinibi með skammti sem minnkaður hefur verið um 150 mg þegar hægtaktur er orðinn einkennalaus eða hjartsláttur 60 slög á mínútu eða meira.
Hægtaktur ^a (lífshættulegur, brátt inngrip ráðlagt)	Hætta meðferð með ceritinibi ef lyf sem stuðlar að hægtakti hefur ekki verið notað samhliða. Ef lyf sem stuðlar að hægtakti er notað samhliða og meðferð með því er hætt eða skammti þess breytt skal hefja aftur meðferð með ceritinibi með skammti sem minnkaður hefur verið um 150 mg þegar hægtaktur er orðinn einkennalaus eða hjartsláttur 60 slög á mínútu eða meira, með tíðu eftirliti ^b .
Þrálát blóðsykurshækkun, meira en 250 mg/dl þrátt fyrir ákjósanlegustu blóðsykurslækkandi meðferð	Gera hlé á meðferð með ceritinibi þar til náðst hefur fullnægjandi stjórn á blóðsykurshækkuninni, þá skal hefja aftur meðferð með ceritinibi með skammti sem minnkaður hefur verið um 150 mg. Ef fullnægjandi blóðsykursstjórn næst ekki með ákjósanlegustu lyfjameðferð skal hætta meðferð með ceritinibi.
Aukning á lípasa eða amýlasa ≥ 3 stigs	Gera hlé á meðferð með ceritinibi þar til lípasi eða amýlasi er aftur orðinn ≤ 1 stigs, þá skal hefja aftur meðferð með skammti sem minnkaður hefur verið um 150 mg.
^a Hjartsláttur innan við 60 slög á mínútu ^b Hætta meðferð endanlega ef aukaverkun kemur fram aftur.	

Öflugir CYP3A hemlar

Forðast skal samhliðanotkun öflugra CYP3A hemla (sjá kafla 4.5). Ef ekki er hægt að komast hjá því að nota öflugan CYP3A hemil samhliða skal minnka skammtinn af ceritinibi um u.þ.b. þriðjung (skammtur hefur ekki verið klínískt staðfestur), námundað að næsta margfeldi 150 mg styrkleikans. Hafa skal náið eftirlit með sjúklingunum með tilliti til öryggis.

Ef langvarandi samhliðameðferð með öflugum CYP3A hemli er nauðsynleg og sjúklingurinn þolir minnkaða skammtinn vel má auka skammtinn aftur með nánú eftirliti með tilliti til öryggis til að koma í veg fyrir hugsanlega undirmeðhöndlun.

Eftir að meðferð með öflugum CYP3A hemli er hætt skal aftur byrja að nota skammtinn sem notaður var áður en meðferð með öflugum CYP3A hemlinum hófst.

CYP3A hvarfefni

Þegar ceritinib er notað samhliða öðrum lyfjum verður að skoða samantekt á eiginleikum lyfs (SmPC) fyrir hitt lyfið hvað varðar ráðleggingar við samhliða gjöf með CYP3A4 hemlum.

Samhliðanotkun ceritinibs með hvarfefnum sem umbrotna fyrst og fremst fyrir tilstilli CYP3A eða CYP3A hvarfefna sem þekkt er að hafa þröngt lækningalegt hlutfall (t.d. alfuzosin, amiodaron, cisaprid, ciclosporin, dihydroergotamin, ergotamin, fentanyl, pimoqid, quetiapin, kínidín, lovastatin, simvastatin, sildenafil, midazolam, triazolam, tacrolimus, alfentanil og sirolimus) skal forðast og nota skal önnur lyf sem eru minna næm fyrir hömlun CYP3A4 ef hægt er. Íhuga skal að minnka skammta samhliða notaðra lyfja sem eru CYP3A hvarfefni með þröngt lækningalegt hlutfall ef óhjákvæmilegt er að nota þau.

Sérstakir sjúklingahópar

Skert nýrnastarfsemi

Ekki hefur verið gerð sérstök lyfjahvarfarannsókn hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Hinsvegar, á grundvelli fyrirliggjandi upplýsinga, er brotthvarf ceritinibs um nýru óverulegt. Því er ekki nauðsynlegt að breyta skömmtum hjá sjúklingum með vægt eða miðlungsmikið skerta nýrnastarfsemi. Gæta skal varúðar hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi, þar sem engin reynsla er að notkun ceritinibs hjá þessum sjúklingum (sjá kafla 5.2).

Skert lifrastarfsemi

Á grundvelli fyrirliggjandi upplýsinga er brotthvarf ceritinibs fyrst og fremst um lifur. Viðhafa skal sérstaka varúð við meðferð sjúklinga með verulega skerta lifrastarfsemi og minnka skammtinn um u.þ.b. einn þriðja, námundað að næsta margfeldi af 150 mg styrkleikanum (sjá kafla 4.4 og 5.2). Ekki er nauðsynlegt að breyta skömmtum hjá sjúklingum með vægt eða miðlungsmikið skerta lifrastarfsemi.

Aldraðir (≥65 ára)

Takmarkaðar upplýsingar um öryggi og verkun ceritinibs hjá sjúklingum 65 ára og eldri benda ekki til þess að breyta þurfi skömmtum hjá öldruðum sjúklingum (sjá kafla 5.2). Engar upplýsingar liggja fyrir um sjúklinga eldri en 85 ára.

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun ceritinibs hjá börnum og unglingum yngri en 18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagjöf

Ceritinib er ætlað til inntöku. Gefa skal töflurnar til inntöku einu sinni á sólarhring með mat, alltaf á sama tíma dagsins. Mikilvægt er að ceritinib sé tekið með mat til að ná hæfilegri útsetningu. Matur getur verið allt frá léttari máltíð til fullrar máltíðar (sjá kafla 5.2). Gleypa skal töflurnar í heilu lagi með vatni og þær má hvorki tyggja né kremja.

Varðandi sjúklinga sem fá samhliða sjúkdóm og geta ekki tekið ceritinib með mat, sjá kafla 4.5.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnum sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Eiturverkanir á lifur

Eiturverkanir á lifur komu fram hjá 1,1% sjúklinga sem fengu ceritinib í klínískum rannsóknum. Aukning upp í 3. eða 4. stigs hækkun á ALT kom fram hjá 25% sjúklinga. Meirihluti tilvikanna var viðráðanlegur með því að gera hlé á skömmtum og/eða minnka skammta. Í fáeinum tilvikum þurfti að hætta meðferð.

Fylgjast skal með sjúklingum með tilliti til lifrarprófa (þar með talið ALT, AST og heildarbilirúbíns) áður en meðferð hefst, á 2 vikna fresti á fyrstu þremur mánuðum meðferðar og mánaðarlega eftir það. Hjá sjúklingum með transamínasahækkun skal hafa tíðara eftirlit með lifrartransamínösum og heildarbilirúbíni eftir því sem við á klínískt (sjá kafla 4.2 og 4.8). Gæta skal sérstakrar varúðar við meðferð sjúklinga með verulega skerta lifrarstarfsemi og aðlaga skal skammtinn (sjá kafla 4.2). Takmörkuð reynsla hjá þessum sjúklingum sýndi að undirliggjandi ástand (lifrarheilakvilli) ágerðist hjá 2 af 10 sjúklingum sem fengu staka 750 mg skammta af ceritinibi á fastandi maga (sjá kafla 4.2, 4.8 og 5.2). Aðrir þættir en rannsóknarmeðferðin gætu hafa haft áhrif á þau tilvik lifrarheilakvilla sem komu fram en ekki er að fullu hægt að útiloka tengsl milli rannsóknarmeðferðarinnar og tilvikanna. Ekki er nauðsynlegt að breyta skömmtum hjá sjúklingum með vægt eða miðlungsmikið skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.2).

Millivefslungnasjúkdómur/Lungnabólga

Í klínískum rannsóknum hefur verulegur, lífshættulegur eða banvænn millivefslungnasjúkdómur/lungnabólga komið fram hjá sjúklingum á meðferð með ceritinibi. Í flestum þessara verulegu/lífshættulegu tilvika kom fram bati eða sjúkdómurinn gekk til baka þegar gert var hlé á meðferð.

Fylgjast skal með sjúklingum með tilliti til einkenna frá lungum sem benda til millivefslungna-sjúkdóms/lungnabólgu. Útiloka skal aðrar hugsanlegar orsakir millivefslungnasjúkdóms/lungnabólgu og stöðva skal endanlega meðferð með ceritinibi hjá sjúklingum sem greinst hafa með meðferðartengdan millivefslungnasjúkdóm/lungnabólgu af hvaða stigi sem er (sjá kafla 4.2 og 4.8).

Lenging á QT bili

Lenging á QTc hefur komið fram í klínískum rannsóknum hjá sjúklingum á meðferð með ceritinibi (sjá kafla 4.8 og 5.2), sem getur leitt til aukinnar hættu á sleglahraðsláttarglöpum (t.d. margbreytilegum sleglahraðtakti [torsade de pointes]) eða skyndidauða.

Forðast skal notkun ceritinibs hjá sjúklingum með meðfætt heilkenni langs QT bils. Íhuga skal ávinning og hugsanlega áhættu af meðferð með ceritinibi áður en meðferð er hafin hjá sjúklingum sem eru fyrir með hægtakt (hjartsláttur innan við 60 slög á mínútu), sjúklingum með sögu um tilhneigingu til að fá lengingu á QTc bili, sjúklingum sem eru á meðferð með lyfjum við hjartsláttartruflunum eða öðrum lyfjum sem þekkt er að lengja QT bil og sjúklingum sem eru fyrir með marktækan hjartasjúkdóm og/eða röskun á blóðsöltum. Reglulegt eftirlit með hjartarafriti og reglulegt eftirlit með blóðsöltum (t.d. kalíum) er ráðlagt hjá þessum sjúklingum. Ef fram koma uppköst, niðurgangur, vökvaskortur eða skert nýrnastarfsemi, skal leiðrétta blóðsölt eftir því sem við á klínískt. Hætta skal meðferð með ceritinibi hjá sjúklingum með QTc >500 msek. eða >60 msek. breytingu frá grunnlínu og margbreytilegan sleglahraðtakt (torsade de pointes eða polymorphic ventricular tachycardia) eða einkenni alvarlegrar takttruflunar. Gera skal hlé á meðferð með ceritinibi hjá sjúklingum með QTc >500 msek. samkvæmt að minnsta kosti tveimur aðskildum hjartarafritum þar til það gengur til baka að upphafsgildi eða að QTc ≤480 msek., þá skal hefja meðferð aftur með skammti sem minnkaður hefur verið um 150 mg (sjá kafla 4.2, 4.8 og 5.2).

Hægtaktur

Einkennalaus tilvik hægtakts (hjartsláttur innan við 60 slög á mínútu) hafa komið fram hjá 21 af 925 (2,3%) sjúklingum á meðferð með ceritinibi í klínískum rannsóknum.

Forðast skal eins og frekast er unnt notkun ceritinibs samhliða öðrum lyfjum sem vitað er að valda hægtakti (t.d. beta blokkar, kalsíumgangalokar sem ekki eru af dihydropyridin gerð, clonidin og digoxin). Hafa skal reglulegt eftirlit með hjartslætti og blóðþrýstingi. Ef um er að ræða hægtakt með einkennum sem ekki er lífshættulegur, skal gera hlé á meðferð með ceritinibi þar til hægtaktur er orðinn einkennalaus eða hjartsláttur er 60 slög á mínútu eða meira, leggja skal mat á samhliðanotkun lyfja og skömmtum ceritinibs breytt ef þarf. Ef um er að ræða lífshættulegan hægtakt skal hætta meðferð með ceritinibi ef annað lyf sem stuðlar að hægtakti er ekki notað samhliða. Hins vegar ef tenging er við lyf sem notað er samhliða og þekkt er að veldur hægtakti eða lágþrýstingi skal gera hlé á meðferð með ceritinibi þar til hægtaktur er orðinn einkennalaus eða hjartsláttur er 60 slög á mínútu eða meira. Ef hægt er að breyta skömmtum eða hætta meðferð með lyfinu sem notað er samhliða, skal hefja aftur meðferð með ceritinibi með skammti sem minnkaður hefur verið um 150 mg þegar hægtaktur er orðinn einkennalaus eða hjartsláttur er 60 slög á mínútu eða meira og hafa náið eftirlit (sjá kafla 4.2 og 4.8).

Aukaverkanir á meltingarfæri

Niðurgangur, ógleði eða uppköst komu fram hjá 76,9% af 108 sjúklingum sem fengu meðferð með ceritinibi í ráðlögðum 450 mg skammti með mat í skammtarannsókn og voru aðallega af 1. stigi (52,8%) og 2. stigi (22,2%). Tveir sjúklingar (1,9%) fengu eina 3. stigs aukaverkun hvor (niðurgangur eða uppköst). Hjá níu sjúklingum (8,3%) þurfti að gera hlé á rannsóknarlyfinu vegna niðurgangs, ógleði eða uppkasta. Hjá einum sjúklingi (0,9%) þurfti að breyta skömmtum vegna uppkasta. Í sömu rannsókn var tíðni og alvarleiki aukaverkana á meltingarfæri meiri hjá sjúklingum á meðferð með 750 mg af ceritinibi á fastandi maga (niðurgangur 80,0%, ógleði 60,0%, uppköst 65,5%; 17,3% greindu frá 3. stigs tilviki) samanborið við 450 mg með mat (niðurgangur 59,3%, ógleði 42,6%, uppköst 38,0%; 1,9% greindu frá 3. stigs tilviki).

Í hópunum sem fengu 450 mg með mat og 750 mg á fastandi maga í þessari skammtarannsókn þurfti enginn sjúklingur að hætta meðferð með ceritinibi vegna niðurgangs, ógleði eða uppkasta (sjá kafla 4.8).

Hafa skal eftirlit með sjúklingum og þeir meðhöndlaðir með hefðbundnum aðferðum, þar með talið með lyfjum við niðurgangi, lyfjum við uppköstum eða vökvauppbót, eftir því sem við á. Gera skal hlé á skömmtum og minnka skammta ef þarf (sjá kafla 4.2 og 4.8). Ef uppköst eiga sér stað meðan á meðferðinni stendur skal sjúklingurinn ekki taka viðbótarskammt heldur halda áfram með næsta áætlaða skammti.

Blóðsykurshækkun

Greint hefur verið frá blóðsykurshækkun (öll stig) hjá innan við 10% sjúklinga á meðferð með ceritinibi í klínískum rannsóknum. Greint var frá 3.-4. stigs blóðsykurshækkun hjá 5,4% sjúklinga. Hætta á blóðsykurshækkun var meiri hjá sjúklingum með sykursýki og/eða við samhliða notkun stera.

Fylgjast skal með fastandi glúkósa í plasma hjá sjúklingum áður en meðferð með ceritinibi er hafin og reglulega eftir það eins og við á klínískt. Hefja skal meðferð með blóðsykurslækkandi lyfjum eða betrubæta meðferð eftir þörfum (sjá kafla 4.2 og 4.8).

Aukning á lípasa og/eða amýlasa

Aukning á lípasa og/eða amýlasa hefur komið fram hjá sjúklingum á meðferð með ceritinibi í klíniskum rannsóknum. Hafa skal eftirlit með sjúklingum með tilliti til aukningar á lípasa og amýlasa áður en meðferð með ceritinibi hefst og með reglulegu millibili eftir það, eftir því sem við á klínískt (sjá kafla 4.2 og 4.8). Greint hefur verið frá brisbólgu hjá sjúklingum á meðferð með ceritinibi (sjá kafla 4.8).

Natríuminnihald

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri filmuhúðaðri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Lyf sem geta aukið plasmabéttni ceritinibs

Öflugir CYP3A hemlar

Hjá heilbrigðum einstaklingum olli samhliðanotkun staks 450 mg ceritinib skammts á fastandi maga og ketoconazols sem er öflugur hemill á CYP3A/P-gp (200 mg tvisvar á sólarhring í 14 daga), 2,9-faldri aukningu á AUC_{inf} og 1,2-faldri aukningu á C_{max} fyrir ceritinib, samanborið við þegar ceritinib er gefið eitt sér. Með hermílíkani var gert ráð fyrir að AUC fyrir ceritinib við jafnvægi í minnkuðum skömmtum, eftir samhliðanotkun með ketoconazoli 200 mg tvisvar á sólarhring í 14 daga væri vera svipað og AUC við jafnvægi fyrir ceritinib eitt sér. Forðast skal samhliðanotkun öflugra CYP3A hemla meðan á meðferð með ceritinibi stendur. Ef ekki er hægt að komast hjá samhliðanotkun öflugra CYP3A hemla (þar með talið en ekki takmarkað við ritonavir, saquinavir, telithromycin, ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol og nefazodon) skal minnka skammt ceritinibs um u.þ.b. þriðjung, námundað að næsta margfeldi 150 mg styrkleikans. Eftir að meðferð með öflugum CYP3A hemli er hætt skal aftur byrja að nota ceritinib í þeim skammti sem notaður var áður en meðferð með öflugum CYP3A hemli hófst.

P-gp hemlar

Samkvæmt *in vitro* upplýsingum er ceritinib hvarfefni útflæðisflutningspróteinsins P-glýkópróteins (P-gp). Ef ceritinib er gefið ásamt lyfjum sem hamla P-gp, er líklegt að aukning verði á þéttni ceritinibs. Gæta skal varúðar við samhliðanotkun P-gp hemla og fylgjast náið með aukaverkunum.

Lyf sem geta dregið úr plasmabéttni ceritinibs

Öflugir CYP3A og P-gp virkjar

Hjá heilbrigðum einstaklingum olli samhliðanotkun staks 750 mg ceritinib skammts á fastandi maga og rifampicins sem er öflugur CYP3A/P-gp virkir (600 mg á sólarhring í 14 daga), 70% lækun á AUC_{inf} og 44% lækun á C_{max} fyrir ceritinib, samanborið við þegar ceritinib er gefið eitt sér. Samhliðanotkun ceritinibs og öflugra CYP3A/P-gp virkja dregur úr plasmabéttni ceritinibs. Forðast skal samhliðanotkun öflugra CYP3A virkja, þar með talið en ekki takmarkað við carbamazepin, fenobarbital, fenytoin, rifabutin, rifampicin og jóhannesarjurt (St. John's Wort, *Hypericum perforatum*). Gæta skal varúðar við samhliðanotkun P-gp virkja.

Lyf sem hafa áhrif á pH í meltingarvegi

Leysanleiki ceritinibs er pH-háður og verður minni eftir því sem pH eykst *in vitro*. Lyf sem draga úr sýrumyndun (t.d. prótónupumpuhamlar, H_2 -viðtakablokkar, sýrubindandi lyf) geta haft áhrif á leysanleika ceritinibs og dregið úr aðgengi þess. Samhliðanotkun staks 750 mg skammts af ceritinibi á fastandi maga og prótónupumpuhamils (esomeprazol) 40 mg á sólarhring í 6 daga hjá heilbrigðum, fastandi einstaklingum dró úr AUC fyrir ceritinib um 76% og C_{max} um 79%. Milliverkanarannsóknin var hönnuð til að sjá áhrif prótónupumpuhamla í alvarlegustu tilvikunum, en við klíníska notkun virðast áhrif prótónupumpuhamla á útsetningu fyrir ceritinibi vera minni. Sérstök rannsókn til að meta áhrif lyfja sem draga úr myndun magasýru á aðgengi ceritinibs við jafnvægi hefur ekki verið gerð. Ráðlagt er að gæta varúðar við samhliðanotkun með prótónupumpuhamlum því dregið getur úr

útsetningu fyrir ceritinibi. Engar upplýsingar liggja fyrir um samhliðanotkun með H₂-blokkum eða sýrubindandi lyfjum. Hins vegar er hættu á klínískt mikilvægri minnkun á aðgengi ceritinibs hugsanlega minni við samhliðanotkun með H₂-blokkum ef þeir eru gefnir 10 klst. á undan eða 2 klst. á eftir ceritinib skammtinum og með sýrubindandi lyfjum ef þau eru gefin 2 klst. á undan eða 2 klst. á eftir ceritinib skammtinum.

Ceritinib getur haft áhrif á plasmabéttni nokkurra lyfja

Hvarfefni CYP3A og CYP2C9

Samkvæmt *in vitro* upplýsingum er ceritinib samkeppnishemill á umbrot CYP3A hvarfefnis, midazolams, og CYP2C9 hvarfefnis, diclofenacs. Einnig kom fram tímaháð hömlun á CYP3A.

Ceritinib hefur verið flokkað *in vivo* sem öflugur hemill CYP3A4 og hefur möguleika á milliverkun við lyf sem umbrotna fyrir tilstilli CYP3A sem getur leitt til aukinnar þéttni hins lyfsins í sermi. Samhliðanotkun staks skammts af midazolam (næmt CYP3A hvarfefni) eftir 3 vikna gjöf ceritinibs hjá sjúklingum (750 mg daglega á fastandi maga) jók AUC_{inf}(90% CI) fyrir midazolam 5,4-falt (4,6; 6,3) borið saman við midazolam eitt og sér. Forðast skal samhliðanotkun ceritinibs og hvarfefna sem umbrotna fyrst og fremst fyrir tilstilli CYP3A eða CYP3A hvarfefna sem vitað er að hafa þröngt lækningalegt hlutfall (t.d. alfuzosin, amiodaron, cisaprid, ciclosporin, dihydroergotamin, ergotamin, fentanyl, pimoqid, quetiapin, kinidín, lovastatin, simvastatin, sildenafil, midazolam, triazolam, tacrolimus, alfentanil og sirolimus) og nota skal önnur lyf sem eru ekki eins næm fyrir CYP3A4 hömlun ef hægt er. Íhuga skal að minnka skammta samhliða notaðra lyfja sem eru CYP3A hvarfefni með þröngt lækningalegt hlutfall ef óhjákvæmilegt er að nota þau.

Ceritinib hefur verið flokkað *in vivo* sem veikur hemill CYP2C9. Samhliðanotkun staks skammts af warfarini (CYP2C9 hvarfefni) eftir 3 vikna gjöf ceritinibs hjá sjúklingum (750 mg daglega á fastandi maga) jók AUC_{inf} (90% CI) fyrir S-warfarin um 4% (36%; 75%) borið saman við warfarin eitt og sér. Forðast skal samhliðanotkun ceritinibs með hvarfefnum sem umbrotna fyrst og fremst fyrir tilstilli CYP2C9 eða CYP2C9 hvarfefna sem vitað er að hafa þröngt lækningalegt hlutfall (t.d. fenytoin og warfarin). Íhuga skal að minnka skammta samhliða notaðra lyfja sem eru CYP2C9 hvarfefni með þröngt lækningalegt hlutfall ef óhjákvæmilegt er að nota þau. Íhuga má að auka tíðni INR (international normalised ratio) mælinga ef samhliðanotkun með warfarini er óhjákvæmileg.

Hvarfefni CYP2A6 og CYP2E1

Samkvæmt *in vitro* upplýsingum hamlar ceritinib einnig CYP2A6 og CYP2E1 við klínískt marktæka þéttu. Því getur ceritinib hugsanlega aukið plasmabéttu lyfja sem notuð eru samhliða og umbrotna fyrst og fremst fyrir tilstilli þessara ensíma. Gæta skal varúðar við samhliðanotkun með CYP2A6 og CYP2E1 hvarfefna og fylgjast náið með aukaverkunum.

Ekki er hægt að útiloka algjörlega hættu á virkjun annarra ensíma en CYP3A4 sem stjórna af PXR. Dregið getur úr verkun getnaðarvarnarlyfja til inntöku sem notuð eru samhliða.

Lyf sem eru hvarfefni flutningspróteina

Samkvæmt *in vitro* upplýsingum hamlar ceritinib ekki topplæga (apical) útflæðisflutningspróteini MRP2, upptökupróteinum í lifur OATP1B1 og OATP1B3, upptökuflutningspróteinum í nýrum fyrir neikvætt hlaðnar lífrænar jónir OAT1 og OAT3 og upptökuflutningspróteinum fyrir jákvætt hlaðnar lífrænar jónir OCT1 og OCT2 við klínískt marktæka þéttu. Því er ólíklegt að klínískar lyfjamilliverkanir vegna ceritinib miðlaðrar hömlunar á hvarfefnum fyrir þessi flutningsprótein eigi sér stað. Samkvæmt *in vitro* upplýsingum er gert ráð fyrir að ceritinib hamli P-gp í þörmum og BCRP við klínískt mikilvæga þéttu. Því getur ceritinib hugsanlega aukið plasmabéttu lyfja sem notuð eru samhliða og nýta sér þessi flutningsprótein. Gæta skal varúðar við samhliða notkun með BCRP hvarfefnum (t.d. rosuvastatini, topotecani, sulfasalazini) og P-gp hvarfefnum (digoxini, dabigatrani, colchicini, pravastatini) og hafa náið eftirlit með aukaverkunum.

Lyfhrifamilliverkanir

Í klínískum rannsóknum kom fram lenging á QT bili í tengslum við notkun ceritinibs. Því skal gæta varúðar við notkun ceritinibs hjá sjúklingum sem eru með eða geta þróað með sér lengingu á QT bili, þar með talið sjúklingar sem nota lyf við hjartsláttartruflunum svo sem lyf við hjartsláttartruflunum af flokki I (kínidín, procainamid, disopyramid) eða flokki III (t.d. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid) eða önnur lyf sem geta valdið lengingu á QT bili svo sem domperidon, droperidol, chloroquin, halofantrín, clarithromycin, haloperidol, methadon, cisaprid og moxifloxacin. Hafa skal eftirlit með QT bili þegar um er að ræða samhliða notkun með slíkum lyfjum (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Milliverkanir við mat/drykk

Taka skal ceritinib með mat. Aðgengi ceritinibs eykst ef fæða er til staðar.

Sjúklingar sem fá samhliða sjúkdóm og geta ekki tekið ceritinib með mat mega taka ceritinib á fastandi maga sem aðra áframhaldandi meðferðaráætlun, þar sem ekki á að neyta matar í að minnsta kosti tvær klukkustundir fyrir og eina klukkustund eftir skammtinn. Sjúklingar mega ekki skipta á milli þess að taka lyfið á fastandi maga eða með mat. Skammtinn verður að stilla á viðeigandi hátt, þ.e. fyrir sjúklinga á meðferð með 450 mg eða 300 mg með mat á að auka skammtinn í 750 mg eða 450 mg tekinn á fastandi maga, tilgreint í sömu röð (sjá kafla 5.2) og hjá sjúklingum á meðferð með 150 mg með mat skal hætta meðferð. Fyrir síðari skammtabreytingar og ráðleggingar um meðferð við aukaverkunum skal fylgja töflu 1 (sjá kafla 4.2). Hámarks leyfilegur skammtur á fastandi maga er 750 mg (sjá kafla 5.2).

Ráðleggja skal sjúklingum að forðast greipaldin og greipaldinsafa því það getur hamlað CYP3A í þarmavegg og getur aukið aðgengi ceritinibs.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Konur á barneignaraldri/getnaðarvörn

Ráðleggja skal konum á barneignaraldri að nota mjög örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með ceritinibi stendur og í allt að 3 mánuði eftir að meðferð lýkur (sjá kafla 4.5).

Meðganga

Engar eða takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun ceritinibs á meðgöngu.

Fyrirliggjandi upplýsingar úr dýrarannsóknum nægja ekki til að segja fyrir um eiturvekanir á æxlun (sjá kafla 5.3).

Ekki má nota ceritinib á meðgöngu nema meðferð með ceritinibi sé nauðsynleg vegna sjúkdómsástands konunnar.

Brjóstagjöf

Ekki er þekkt hvort ceritinib/umbrotsefni skiljast út í brjóstamjólk. Ekki er hægt að útiloka áhættu fyrir börn sem eru á brjósti.

Vega þarf og meta kosti brjóstagjafar fyrir barnið og ávinning meðferðar fyrir konuna og ákveða á grundvelli matsins hvort hætta eigi brjóstagjöf eða hætta/stöðva tímabundið meðferð með ceritinibi (sjá kafla 5.3).

Frjósemi

Ekki er þekkt hvort ceritinib geti valdið ófrjósemi hjá karlkyns og kvenkyns sjúklingum (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Zykadia hefur lítil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Gæta skal varúðar við akstur og notkun véla meðan á meðferðinni stendur því sjúklingar geta fundið fyrir þreytu eða sjóntruflunum.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á upplýsingum um öryggi

Aukaverkanir sem tilgreindar eru hér fyrir neðan endurspeгла notkun 750 mg af ceritinibi einu sinni á sólarhring á fastandi maga hjá 925 sjúklingum með ALK-jákvætt langt gengið lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð í sjö sameinuðum klínískum rannsóknum, þ.m.t. tveimur slembiröðuðum 3. stigs rannsóknum með virkum samanburði (rannsóknir A2301 og A2303).

Miðgildi útsetningartíma fyrir 750 mg af ceritinibi á fastandi maga var 44,9 vikur (á bilinu: 0,1 til 200,1 vikur).

Aukaverkanir með tíðni $\geq 10\%$ hjá sjúklingum á meðferð með 750 mg af ceritinibi á fastandi maga voru niðurgangur, ógleði, uppköst, þreyta, óeðlilegar niðurstöður úr lifrarprófum, kviðverkur, minnkuð matarlyst, þyngdartap, hægðatregða, aukið kreatínín í blóði, útbrot, blóðleysi og truflun í vélinda.

Aukaverkanir 3.-4. stigs með tíðni $\geq 5\%$ hjá sjúklingum á meðferð með 750 mg af ceritinibi á fastandi maga voru óeðlilegar niðurstöður úr lifrarprófum, þreyta, uppköst, blóðsykurshækkun, ógleði og niðurgangur.

Í skammtarannsókninni A2112 (ASCEND-8) hjá sjúklingum með ALK-jákvætt langt gengið lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð hvort sem þeir höfðu fengið meðferð áður eða ekki, var heildaröryggi ceritinibs í ráðlögðum 450 mg skammti með mat (N=108) í samræmi við 750 mg af ceritinibi á fastandi maga (N=110), fyrir utan minnkun aukaverkana á meltingarfæri, þótt útsetning við jafnvægi væri sambærileg (sjá kafla 5.1 og undirkaflann „Aukaverkanir á meltingarfæri“ hér fyrir neðan).

Aukaverkanir teknar saman í töflu

Í töflu 2 kemur fram tíðniflokkun aukaverkana sem greint var frá fyrir ceritinib hjá sjúklingum sem fengu meðferð með skammtinum 750 mg á fastandi maga (N=925) í sjö klínískum rannsóknum. Tíðni valinna aukaverkana á meltingarfæri (niðurgangur, ógleði og uppköst) byggist á sjúklingum sem fengu meðferð með 450 mg skammti einu sinni á sólarhring með mat (N=108).

Aukaverkanir eru flokkaðar eftir MedDRA líffæraflokkun. Innan hvers líffæraflokks er aukaverkununum raðað eftir tíðni, þær algengustu fyrst. Að auki eru tíðniflokkarnir fyrir hverja aukaverkun skilgreindir á eftirfarandi hátt (CIOMS III): Mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$) og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum). Innan hvers tíðniflokks eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Tafla 2 Aukaverkanir hjá sjúklingum á meðferð með ceritinibi

Líffæraflokkur	Ceritinib N=925 %	Tíðniflokkur
Blóð og eitlar		
Blóðleysi	15,2	Mjög algengar
Efnaskipti og næring		
Minnkuð matarlyst	39,5	Mjög algengar
Blóðsykurshækkun	9,4	Algengar
Fosfatlækkun í blóði	5,3	Algengar
Augu		
Sjóntruflanir ^a	7,0	Algengar
Hjarta		
Gollurshússbólga ^b	5,8	Algengar
Hægtaktur ^c	2,3	Algengar
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti		
Lungnabólga ^d	2,1	Algengar
Meltingarfæri		
Niðurgangur ^e	59,3	Mjög algengar
Ógleði ^e	42,6	Mjög algengar
Uppköst ^e	38,0	Mjög algengar
Kviðverkur ^f	46,1	Mjög algengar
Hægðatregða	24,0	Mjög algengar
Truflun í vélinda ^g	14,1	Mjög algengar
Brisbólga	0,5	Sjaldgæfar
Lifur og gall		
Óeðlilegar niðurstöður úr lifrarprófum ^h	2,2	Algengar
Eiturverkanir á lifur ⁱ	1,1	Algengar
Húð og undirhúð		
Útbrot ^j	19,6	Mjög algengar
Nýru og þvagfæri		
Nýrnabilun ^k	1,8	Algengar
Skert nýrnastarfsemi ^l	1,0	Algengar
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað		
Þreyta ^m	48,4	Mjög algengar

Rannsóknaniðurstöður		
Óeðlilegar niðurstöður úr lifrarprófum ⁿ	60,5	Mjög algengar
Þyngdartap	27,6	Mjög algengar
Aukið kreatínín í blóði	22,1	Mjög algengar
Lenging á QT bili samkvæmt hjartarafriti	9,7	Algengar
Aukning lípasa	4,8	Algengar
Aukning amýlasa	7,0	Algengar
Felur í sér tilvik sem greint var frá innan valheita: ^a Sjóntruflanir (sjónskerðing, þokusýn, blossasýn, augngrugg, minnkuð sjónskerpa, sjónstillingartruflun, ellifjarsýni) ^b Gollurshússbólga (gollurshússvökvi, gollurshússbólga) ^c Hægtaktur (hægtaktur, skútahægtaktur) ^d Lungnabólga (millivefslungnasjúkdómur, lungnabólga) ^e Tíðni þessara völdu aukaverkana á meltingarfæri (niðurgangur, ógleði og uppköst) byggist á sjúklingum sem fengu meðferð með ráðlagða skammtinum af ceritinibi 450 mg með mat (N=108) í rannsókninni A2112 (ASCEND-8) (sjá undirkaflann „Aukaverkanir á meltingarfæri“ hér fyrir neðan). ^f Kviðverkur (kviðverkur, verkur í efri hluta kviðar, óþægindi í kviðarholi, óþægindi í uppmagál) ^g Kvillar í vélinda (meltingartruflun, vélindabakflæðissjúkdómur, kyngingartregða) ^h Óeðlilegar niðurstöður úr prófunum á lifrarstarfsemi (óeðlileg lifrarstarfsemi, gallrauðadreyri) ⁱ Eiturverkanir á lifur (lifarskaði af völdum lyfja, gallteppulifrabólga, lifrarfrumuskaði, eiturverkanir á lifur) ^j Útbrot (útbrot, húðbólga sem líkist prýmlabólum, dröfnuörðuútbrot) ^k Nýrnabilun (bráður nýrnaskaði, nýrnabilun) ^l Skert nýrnastarfsemi (blóðniturhækkun, skert nýrnastarfsemi) ^m Þreyta (þreyta, þróttleysi) ⁿ Óeðlilegar niðurstöður úr lifrarprófum (aukinn alanín aminótransferasi, aukinn aspartat aminótransferasi, aukinn gamma glutamyltransferasi, aukið bílirúbín í blóði, aukning transamínasa, aukin lifrarensím, óeðlilegar niðurstöður úr prófunum á lifrarstarfsemi, hækkuð gildi á prófunum á lifrarstarfsemi, aukning á alkalískum fosfatasa í blóði)		

Aldraðir (≥65 ára)

Í sjö klínískum rannsóknum voru 168 af 925 sjúklingum (18,2%) sem fengu meðferð með ceritinibi á aldrinum 65 ára eða eldri. Upplýsingar um öryggi hjá sjúklingum á aldrinum 65 ára og eldri voru svipaðar og hjá sjúklingum yngri en 65 ára (sjá kafla 4.2). Engar upplýsingar liggja fyrir um öryggi hjá sjúklingum eldri en 85 ára.

Eiturverkanir á lifur

Komið hefur fram aukning á ALT eða AST umfram 3x ULN og á heildarbílirúbíni umfram 2x ULN, á sama tíma, án þess að aukning hafi verið á alkalískum fosfatasa, hjá innan við 1% sjúklinga í klínískum rannsóknum á ceritinibi. Aukning upp í 3. eða 4. stigs aukningu á ALT kom fram hjá 25% sjúklinga á meðferð með ceritinibi. Eiturverkanir á lifur voru meðhöndlaðar með því að gera hlé á skömmtun eða minnka skammta hjá 40,6% sjúklinga. Hætta þurfti meðferð endanlega hjá 1% sjúklinga í klínískum rannsóknum á ceritinibi (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Framkvæma skal lifrarpróf, þar með talið ALT, AST og heildarbílirúbín áður en meðferð er hafin, á 2 vikna fresti fyrstu þrjá mánuði meðferðar og mánaðarlega eftir það, með tíðari rannsóknum ef um er að ræða 2., 3. eða 4. stigs aukningu. Hafa skal eftirlit með sjúklingum með tilliti til óeðlilegra lifrarprófa og meðhöndla þá samkvæmt ráðleggingum í köflum 4.2 og 4.4.

Aukaverkanir á meltingarfæri

Ógleði, niðurgangur og uppköst voru meðal algengustu aukaverkana á meltingarfæri. Í skammtarannsókninni A2112 (ASCEND-8) hjá sjúklingum með ALK-jákvætt langt gengið lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð hvort sem þeir höfðu fengið meðferð áður eða ekki voru aukaverkanirnar niðurgangur, ógleði og uppköst aðallega af 1. stigi (52,8%) og 2. stigi (22,2%) við ráðlagðan 450 mg skammt af ceritinibi með mat (N=108). Greint var frá 3. stigs aukaverkunum niðurgangi og uppköstum hvorri fyrir sig, hjá tveimur mismunandi sjúklingum (1,9%). Aukaverkanir á meltingarfæri voru fyrst og fremst meðhöndlaðar með samhliða lyfjagjöf, þar með talið ógleðistillandi lyfjum/lyfjum við niðurgangi. Hjá níu sjúklingum (8,3%) þurfti að gera hlé á rannsóknarlyfinu vegna niðurgangs, ógleði eða uppkasta. Breyta þurfti skömmtum hjá einum sjúklingi (0,9%). Í hópnum sem fengu 450 mg með mat og 750 mg á fastandi maga þurfti ekki að hætta meðferð með rannsóknarlyfinu hjá neinum sjúklingi vegna niðurgangs, ógleði eða uppkasta. Í sömu rannsókn var tíðni og alvarleiki aukaverkana á meltingarfæri hjá sjúklingum á meðferð með 450 mg af ceritinibi með mat (niðurgangur 59,3%, ógleði 42,6%, uppköst 38,0%; 1,9% greindi frá 3. stigs tilviki) minni en hjá þeim sem fengu 750 mg á fastandi maga (niðurgangur 80,0%, ógleði 60,0%, uppköst 65,5%; 17,3% greindu frá 3. stigs tilviki). Meðhöndla skal sjúklinga samkvæmt ráðleggingum í köflum 4.2 og 4.4.

Lenging á QT bili

Lenging á QT bili hefur komið fram hjá sjúklingum á meðferð með ceritinibi. Í klínísku rannsóknunum sjö fengu 9,7% sjúklinga á meðferð með ceritinibi lengingu á QT bili (öll stig), þar með talin 3. eða 4. stigs tilvik hjá 2,1% sjúklinga. Í þessum tilvikum þurfti að minnka skammta eða gera hlé á meðferð hjá 2,1% sjúklinga og þetta leiddi til þess að meðferð var hætt hjá 0,2% sjúklinga.

Meðferð með ceritinibi er ekki ráðlögð hjá sjúklingum með meðfætt heilkenni langs QT bils eða sem eru á meðferð með lyfjum sem þekkt er að lengja QTc bil (sjá kafla 4.4 og 4.5). Gæta skal sérstakrar varúðar þegar ceritinib er notað hjá sjúklingum með aukna hættu á að fá margbreytilegan sleglahraðtakt meðan á meðferð með lyfjum sem lengja QTc bil stendur.

Hafa skal eftirlit með sjúklingum með tilliti til QT lengingar og meðhöndla þá samkvæmt ráðleggingum í köflum 4.2 og 4.4.

Hægtaktur

Í klínísku rannsóknunum sjö var greint frá hægtakti og/eða skútahægtakti (hjartsláttur innan við 60 slög á mínútu) (öll tilvik af 1. stigi) hjá 2,3% sjúklinga. Þessi tilvik leiddu til þess að minnka þurfti skammt eða gera hlé á meðferð hjá 0,2% sjúklinga. Ekkert þessara tilvika leiddi til þess að hætta þurfti meðferð með ceritinibi. Leggja skal ítarlegt mat á samhliða notkun lyfja sem tengjast hægtakti. Meðhöndla skal sjúklinga sem fá hægtakt með einkennum samkvæmt ráðleggingum í köflum 4.2 og 4.4.

Millivefslungnasjúkdómur/lungnabólga

Greint hefur verið frá alvarlegum, lífshættulegum eða banvænum millivefslungnasjúkdómi/lungnabólgu hjá sjúklingum á meðferð með ceritinibi. Í klínísku rannsóknunum sjö var greint frá millivefslungnasjúkdómi/lungnabólgu af hvaða stigi sem er hjá 2,1% sjúklinga á meðferð með ceritinibi og 3. eða 4. stigs tilvikum hjá 1,2% sjúklinga. Í þessum tilvikum þurfti að minnka skammta eða gera hlé á meðferð hjá 1,1% sjúklinga og þetta leiddi til þess að meðferð var hætt hjá 0,9% sjúklinga. Hafa skal eftirlit með sjúklingum með einkenni frá lungum sem benda til millivefslungnasjúkdóms/lungnabólgu. Útiloka skal aðrar hugsanlegar orsakir millivefslungnasjúkdóms/lungnabólgu (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Blóðsykurshækkun

Greint var frá blóðsykurshækkun (öll stig) hjá 9,4% sjúklinga á meðferð með ceritinibi í klínísku rannsóknunum sjö. Greint var frá 3. eða 4. stigs tilvikum hjá 5,4% sjúklinga. Minnka þurfti skammt eða gera hlé á meðferð vegna þessa hjá 1,4% sjúklinga og þetta leiddi til þess að meðferð var hætt hjá 0,1% sjúklinga. Hætta á blóðsykurshækkun var meiri hjá sjúklingum með sykursýki og/eða voru samtímis á meðferð með sterum. Hafa skal eftirlit með fastandi glúkósa í sermi áður en meðferð með ceritinibi er hafin og með reglulegu millibili eftir það eins og við á klínískt. Hefja skal meðferð með blóðsykurslækkandi lyfjum eða betrubæta meðferð eftir þörfum (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtnun

Ekki hefur verið tilkynnt um ofskömmtnun hjá mönnum. Í öllum tilvikum ofskömmtnunar skal hefja almennar stuðningsaðgerðir.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Æxlishefjandi lyf, ALK-hemlar, ATC-flokkur: L01ED02.

Verkunarháttur

Ceritinib er mjög sértækur og öflugur ALK hemill til inntöku. Ceritinib hamlar sjálfkrafa fosfórtengingu ALK, ALK-miðlaðri fosfórtengingu merkjapróteina (downstream) og fjölgun ALK-háðra krabbameinsfrumna bæði *in vitro* og *in vivo*.

ALK yfirfærsla ákvarðar tjáningu samrunapróteinanna sem myndast og í kjölfarið afbrigðilegum ALK boðum í lungnakrabbameini sem ekki er af smáfrumugerð. Í meirihluta tilvika lungnakrabbameins sem ekki er af smáfrumugerð fylgir EML4 ALK við yfirfærsluna. Við þetta myndast EML4-ALK samrunaprótein sem inniheldur prótein kínasa hneppið ALK sem sameinast hefur N-tengihluta EML4. Sýnt var fram á að ceritinib er virkt gegn EML4-ALK virkni í frumulínu lungnakrabbameins sem ekki er af smáfrumugerð (H2228) og veldur hömlun á frumufjölgun *in vitro* og æxli gengur til baka í H2228-afleiddum ósamgena ágræðslum í músum og rottum.

Verkun og öryggi

Áður ómeðhöndlað ALK-jákvætt langt gengið lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð – slembiröðuð 3. stigs rannsókn A2301 (ASCEND-4)

Í fjölsetra, slembiraðaðri, opinni 3. stigs rannsókn sem gerð var á heimsvísu, A2301, var sýnt fram á verkun og öryggi ceritinibs við meðferð á ALK-jákvæðu langt gengnu lungnakrabbameini sem ekki er af smáfrumugerð hjá sjúklingum, sem höfðu ekki áður fengið altæka krabbameinsmeðferð (ALK hemlar meðtaldir), að undanskilinni undirbúningsmeðferð (neo-adjuvant) eða viðbótarmeðferð (adjuvant).

Alls var 376 sjúklingum slembiraðað í hlutfallinu 1:1 (lagskipt skv. færnistigi WHO, fyrri viðbótarmeðferð/undirbúningsmeðferð með krabbameinslyfjum og hvort meinvörp í heila væru til staðar/væru ekki til staðar við skimum) til að fá annaðhvort ceritinib (750 mg á sólarhring, fastandi) eða krabbameinslyf (samkvæmt vali rannsakanda - pemetrexed [500 mg/m²] ásamt cisplatini

[75 mg/m²] eða carboplatin [AUC 5-6], gefið á 21 dags fresti). Sjúklingar sem luku 4 meðferðum með krabbameinslyfi (aðleiðsla) án versnunar sjúkdóms fengu síðan pemetrexed (500 mg/m²) sem einlyfja viðhaldsmeðferð á 21 dags fresti. Eitthundrað áttatíu og níu (189) sjúklingum var slembiraðað til að fá ceritinib og eitthundrað áttatíu og sjö (187) sjúklingum var slembiraðað til að fá krabbameinslyfjameðferð.

Miðgildi alders var 54 ár (á bilinu: 22 til 81 ár); 78,5% sjúklinga var yngri en 65 ára. Alls voru 57,4% sjúklinga konur. 53,7% rannsóknarhópsins voru af hvítum kynstofni, 42,0% af asískum kynstofni, 1,6% af svörtum kynstofni og 2,6% af öðrum kynstofnum. Meirihluti sjúklinga var með kirtilkrabbamein (96,5%) og höfðu annaðhvort aldrei reykt eða höfðu reykt áður (92,0%). Staða samkvæmt ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) var 0/1/2 hjá 37,0%/56,4%/6,4% sjúklinga, talið í sömu röð og 32,2% voru með meinvörp í heila við grunnlínu. 59,5% sjúklinga með meinvörp í heila við grunnlínu höfðu ekki áður fengið geislameðferð á heila. Sjúklingar með meinvörp í miðtaugakerfi með einkennum, sem voru taugafræðilega óstöðugir eða höfðu þurft stærri skammta af sterum vegna einkenna frá miðtaugakerfi innan 2 vikna fyrir skimun voru útilokaðir frá rannsókninni.

Sjúklingar fengu að halda áfram á þeirri rannsóknarmeðferð sem þeir voru á lengur en fram að upphafi versnunar sjúkdóms ef klínískur ávinningur var áfram samkvæmt áleti rannsakanda. Sjúklingar sem samkvæmt slembiröðun voru í hópnum sem fékk krabbameinslyfjameðferð gátu skipt um hóp til að fá ceritinib ef blinduð óháð endurskoðunarnefnd staðfesti versnun samkvæmt skilgreiningu RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors). Eitthundrað og fimm (105) sjúklingar af 145 sjúklingum (72,4%) sem hættu meðferð í krabbameinslyfjahópnum fengu ALK hemil í kjölfarið sem fyrstu æxlisamlandi meðferð. Af þessum sjúklingum fékk 81 ceritinib.

Miðgildi eftirfylgni var 19,7 mánuðir (frá slembiröðun fram að lokadagsetningu) við frumgreiningu.

Rannsóknin náði aðalendapunkti með tölfræðilega marktækum ávinningi í lifun án versnunar sjúkdóms samkvæmt blindaðri óháðri endurskoðunarnefnd (sjá töflu 3 og mynd 1). Ávinningur ceritinibs m.t.t. lifunar án versnunar sjúkdóms var samkvæmt mati rannsakanda í samræmi og þvert á ýmsa undirhópa, þ.m.t. aldur, kyn, kynstofn, reykingaflokkur, færni skv. ECOG og sjúkdómsbyrði.

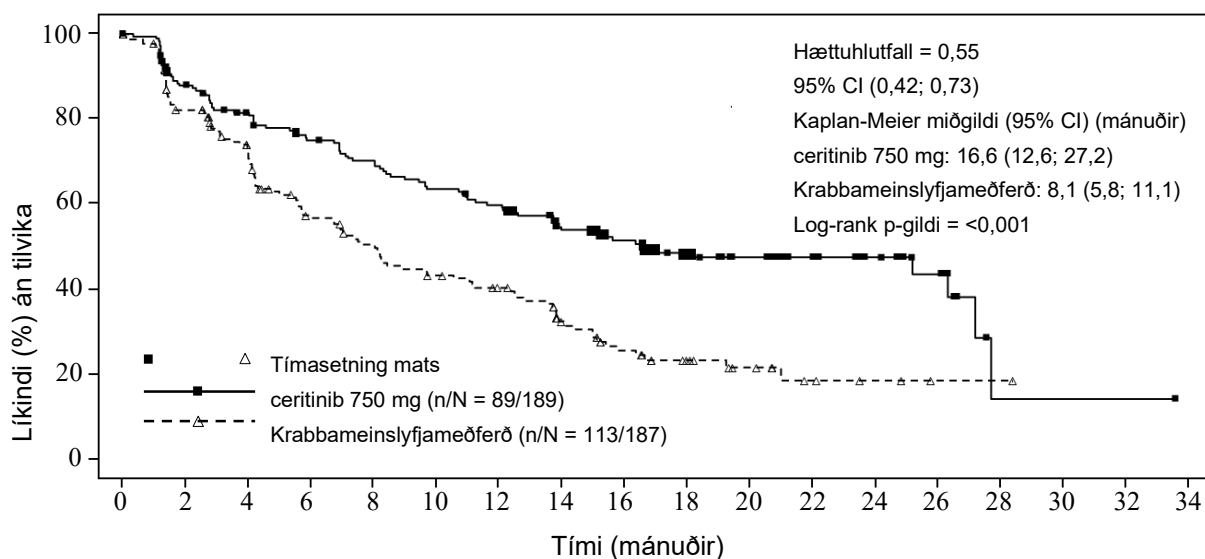
Við frumgreiningu voru upplýsingar um heildarlifun ófullnægjandi þar sem dauðsföll voru 107, sem er u.þ.b. 42,3% af þeim tilvikum sem þurfti til endanlegrar greiningar á heildarlifun.

Niðurstöður verkunar í rannsókn A2301 eru dregnar saman í töflu 3 og Kaplan-Meier línurit fyrir lifun án versnunar sjúkdóms á mynd 1 og fyrir heildarlifun á mynd 2.

Tafla 3 ASCEND-4 (rannsókn A2301) – Niðurstöður verkunar hjá sjúklingum sem ekki hafa áður fengið meðferð með ALK-jákvætt langt gengið lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð (frumgreining)

	Ceritinib (N=189)	Krabbameinslyfjameðferð (N=187)
Lifun án versnunar (skv. blindaðri óháðri endurskoðunarnefnd)		
Fjöldi tilvika, n (%)	89 (47,1)	113 (60,4)
Miðgildi, mánuðir ^d (95% CI)	16,6 (12,6; 27,2)	8,1 (5,8; 11,1)
HR (95% CI) ^a	0,55 (0,42; 0,73)	
p-gildi ^b	<0,001	
Heildarlifun ^c		
Fjöldi tilvika, n (%)	48 (25,4)	59 (31,6)
Miðgildi, mánuðir ^d (95% CI)	NE (29,3; NE)	26,2 (22,8; NE)
Hlutfall heildarlifunar eftir 24 mánuði ^d , % (95% CI)	70,6 (62,2; 77,5)	58,2 (47,6; 67,5)
HR (95% CI) ^a	0,73 (0,50; 1,08)	
p-gildi ^b	0,056	
Æxlissvörun (skv. blindaðri óháðri endurskoðunarnefnd)		
Heildarsvörunarhlutfall (95% CI)	72,5% (65,5; 78,7)	26,7% (20,5; 33,7)
Lengd svörunar (skv. blindaðri óháðri endurskoðunarnefnd)		
Fjöldi svarenda	137	50
Miðgildi, mánuðir ^d (95% CI)	23,9 (16,6; NE)	11,1 (7,8; 16,4)
Hlutfall án einkenna eftir 18 mánuði ^d , % (95% CI)	59,0 (49,3; 67,4)	30,4 (14,1; 48,6)
HR=hættuhlutfall; CI=öryggismörk; NE=ekki hægt að áætla		
^a Byggt á Cox hlutfallslegri, lagskiptri áhættugreiningu.		
^b Byggt á lagskiptu log-rank prófi.		
^c Greining á heildarlifun var ekki aðlöguð að áhrifum víxlunar.		
^d Áætlað samkvæmt Kaplan-Meier aðferð.		

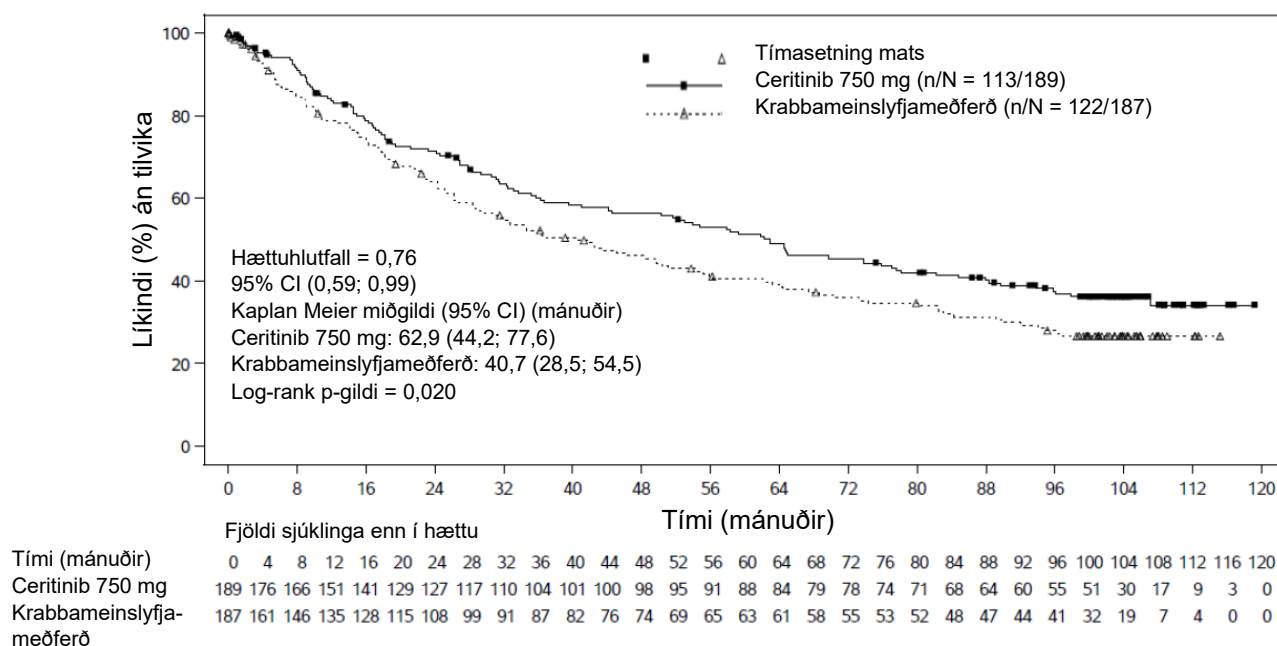
Mynd 1 ASCEND-4 (rannsókn A2301) - Kaplan-Meier línurit yfir lifun án versnunar sjúkdóms samkvæmt mati blindaðrar óháðrar endurskoðunarnefndar (frumgreining)



	Tími (mánuðir)																	
	Fjöldi sjúklinga enn í hættu																	
Tími (Mánuðir)	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
Krabbameinslyfja- meðferð	187	136	114	82	71	60	53	35	24	16	11	5	3	1	1	0	0	0

Við lokagreiningu á heildarlifun höfðu 113 (59,8%) sjúklingar látist í ceritinibhópnum og 122 (65,2%) í krabbameinslyfjahópnum. Miðgildi heildarlifunar var 62,9 mánuðir (95% CI: 44,2; 77,6) hjá ceritinibhópnum og 40,7 mánuðir (95% CI: 28,5; 54,5) hjá krabbameinslyfjahópnum. Hætta á dauðsfalli minnkaði tölfræðilega marktækt um 24% hjá ceritinibhópnum samanborið við krabbameinslyfjahópinn (HR 0,76; 95% CI: 0,59; 0,99; $p=0,020$). Hátt hlutfall sjúklinga í krabbameinslyfjahópnum, þ.e. 61,5% sjúklinga, skiptu yfir í hópinn sem fékk ceritinib. Að auki fengu sjúklingar í báðum hópum næsta valmöguleika á æxlisamlandi meðferð, þ.m.t. aðra ALK hemla, sem hafði áhrif á niðurstöðu heildarlifunar.

Mynd 2 ASCEND-4 (rannsókn A2301)- Kaplan-Meier línurit yfir heildarlífun eftir meðferðarhópum (lokagreining á heildarlífun)



Í rannsókn A2301 voru 44 sjúklingar með mælanleg meinvörp í heila við grunnlínu og höfðu fengið að minnsta kosti eitt geislagreiningarmat eftir grunnlínu (22 sjúklingar í ceritinibhópnum og 22 sjúklingar í krabbameinslyfjahópnum) voru metnir af tauga- og geislasérfræðingi á vegum blindaðrar óháðrar endurskoðunarnefndar samkvæmt aðlagðri útgáfu af RECIST 1.1 (þ.e. allt að 5 vefjaskemmdir í heila). Heildar svörunarhlutfall innan höfuðkúpu var hærra hjá ceritinibhópnum (72,7%, 95% CI: 49,8; 89,3) samanborið við krabbameinslyfjahópinn (27,3%, 95% CI: 10,7; 50,2).

Miðgildi lifunar án versnunar sjúkdóms samkvæmt blindaðri óháðri endurskoðunarnefnd skv. RECIST 1.1 var lengra hjá ceritinibhópnum samanborið við krabbameinslyfjahópinn hjá báðum undirhópum sjúklinga, með meinvörp í heila og án meinvarpa í heila. Miðgildi lifunar án versnunar sjúkdóms hjá sjúklingum með meinvörp í heila var 10,7 mánuðir (95% CI: 8,1; 16,4) hjá ceritinibhópnum samanborið við 6,7 mánuði (95% CI: 4,1; 10,6) hjá krabbameinslyfjahópnum með HR 0,70 (95% CI: 0,44; 1,12). Miðgildi lifunar án versnunar sjúkdóms hjá sjúklingum án meinvarpa í heila var 26,3 mánuðir (95% CI: 15,4; 27,7) hjá ceritinibhópnum samanborið við 8,3 mánuði (95% CI: 6,0; 13,7) hjá krabbameinslyfjahópnum með HR 0,48 (95% CI: 0,33; 0,69).

Áður meðhöndlað ALK-jákvætt langt gengið lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð – slembiröðuð 3. stigs rannsókn A2303 (ASCEND-5)

Í fjölsetra, slembiraðaðri, opinni 3. stigs rannsókn á heimsvísu, A2303, var sýnt fram á verkun og öryggi ceritinibs við meðferð á ALK-jákvæðu langt gengnu lungnakrabbameini sem ekki er af smáfrumugerð hjá sjúklingum sem áður höfðu fengið meðferð með crizotinibi.

Alls var 231 sjúklingi með langt gengið ALK-jákvætt lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð sem áður höfðu fengið meðferð með crizotinibi og krabbameinslyfjameðferð (eina eða tvær meðferðir, þar með talið með tveimur lyfjum þar sem annað lyfið er platinu-lyf [platinum-based doublet]) voru teknir með í greininguna. Eitthundrað og fimmtán (115) sjúklingum var slembiraðað til að fá ceritinib og eitthundrað og sextán (116) til að fá krabbameinslyfjameðferð (annaðhvort pemetrexed eða docetaxel). Sjötíu og þrír (73) sjúklingar fengu docetaxel og 40 fengu pemetrexed. Í ceritinibhópnum fengu 115 sjúklingar meðferð með 750 mg einu sinni á sólarhring á fastandi maga. Miðgildi aldurs var 54,0 ár (á bilinu: 28 til 84 ár); 77,1% sjúklinganna var yngri en 65 ára. Alls voru 55,8% sjúklinga konur. 64,5% rannsóknarþýðisins voru af hvítum kynstofni, 29,4% af asískum kynstofni, 0,4% af svörtum kynstofni og 2,6% af öðrum kynstofnum. Meirihluti sjúklinga var með kirtilkrabbamein (97,0%) og höfðu annaðhvort aldrei reykt eða höfðu reykt áður (96,1%). Staða samkvæmt ECOG var 0/1/2 hjá 46,3%/47,6%/6,1% sjúklinga, talið í sömu röð og 58,0% voru með meinvörp í heila við

grunnlínu. Allir sjúklingar höfðu áður fengið meðferð með crizotinibi. Allir nema einn sjúklingur höfðu áður fengið krabbameinslyfjameðferð (þar með talið með tveimur lyfjum þar sem annað lyfið er platinu-lyf) við langt gengnum sjúkdómi; 11,3% sjúklinga í ceritinibhópnum og 12,1% sjúklinga í krabbameinslyfjahópnum höfðu áður fengið tvær krabbameinslyfjameðferðir við langt gengnum sjúkdómi.

Sjúklingum var leyft að halda áfram á rannsóknarmeðferð lengur en fram að upphaflegri versnun ef klínískur ávinningur var áfram samkvæmt álitum rannsakanda. Sjúklingar sem samkvæmt slembiröðun voru í hópnum sem fékk krabbameinslyfjameðferð gátu skipt um hóp til að fá ceritinib ef blinduð óháð endurskoðunarnefnd staðfesti versnun samkvæmt skilgreiningu RECIST.

Miðgildi eftirfylgni var 16,5 mánuðir (frá slembiröðun fram að lokadagsetningu) við frumgreiningu.

Rannsóknin náði aðalendapunkti og sýndi tölfræðilega marktækan ávinning í lifun án versnunar sjúkdóms, samkvæmt blindaðri óháðri endurskoðunarnefnd með áætlaðri 51% áhættuminnkun hjá ceritinibhópnum samanborið við krabbameinslyfjahópinn (sjá töflu 4 og mynd 3). Ávinningur ceritinibs m.t.t. lifunar án versnunar sjúkdóms var í samræmi og þvert á ýmsa undirhópa, þ.m.t. aldur, kyn, kynstofn, flokkun reykinga, færni skv. ECOG og hvort meinvörpum í heila væru til staðar eða fyrri svörun við crizotinibi. Ávinningurinn á lifun án versnunar sjúkdóms var studdur frekar af mati rannsakanda á staðnum og greiningu á heildarhlutfalli svörunar og hlutfalli sjúkdómsstjórnunar (disease control rate (DCR)).

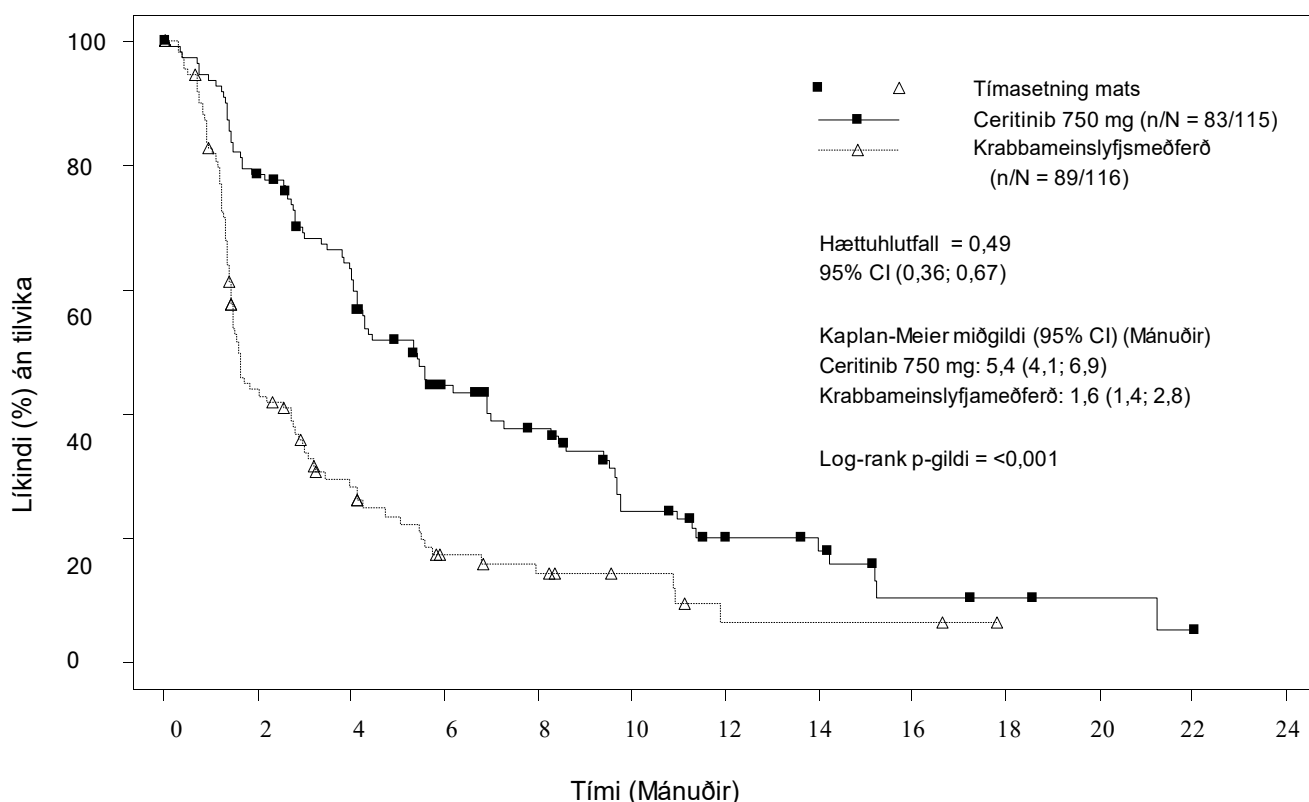
Við frumgreiningu voru upplýsingar um heildarlifun ófullnægjandi með 48 (41,7%) tilvik í ceritinibhópnum og 50 (43,1%) tilvik í krabbameinslyfjahópnum, sem samsvarar u.þ.b. 50% af þeim tilvikum sem þarf til endanlegrar greiningar á heildarlifun. Auk þess fékk 81 sjúklingur (69,8%) í krabbameinslyfjahópnum ceritinib í kjölfarið sem fyrstu æxlisamlandi meðferð eftir að rannsóknarmeðferð var hætt.

Niðurstöður verkunar í rannsókn A2303 eru dregnar saman í töflu 4 og Kaplan-Meier línurit fyrir lifun án versnunar sjúkdóms eru á mynd 3 og fyrir heildarlifun á mynd 4.

Tafla 4 ASCEND-5 (rannsókn A2303) – Niðurstöður verkunar hjá sjúklingum með ALK-jákvætt langt gengið lungnakrabbamein/lungnakrabbamein með meinvörpum sem ekki er af smáfrumugerð sem hafa áður fengið meðferð (frumgreining)

	Ceritinib (N=115)	Krabbameinslyfjameðferð (N=116)
Tími eftirfylgni		16,5
Miðgildi (mánuðir) (minnst – mest)		(2,8 – 30,9)
Lifun án versnunar (samkvæmt blindaðri óháðri endurskoðunarnefnd)		
Fjöldi tilvika, n (%)	83 (72,2%)	89 (76,7%)
Miðgildi, mánuðir (95% CI)	5,4 (4,1; 6,9)	1,6 (1,4; 2,8)
HR (95% CI) ^a		0,49 (0,36; 0,67)
p-gildi ^b		<0,001
Heildarlifun ^c		
Fjöldi tilvika, n (%)	48 (41,7%)	50 (43,1%)
Miðgildi, mánuðir (95% CI)	18,1 (13,4; 23,9)	20,1 (11,9; 25,1)
HR (95% CI) ^a		1,00 (0,67; 1,49)
p-gildi ^b		0,496
Æxlissvörun (samkvæmt blindaðri óháðri endurskoðunarnefnd)		
Hlutlægt svörunarhlutfall (95% CI)	39,1% (30,2; 48,7)	6,9% (3,0; 13,1)
Lengd svörunar		
Fjöldi svarenda	45	8
Miðgildi, mánuðir ^d (95% CI)	6,9 (5,4; 8,9)	8,3 (3,5; NE)
Líkindamat án tilvika eftir 9 mánuði ^d (95% CI)	31,5% (16,7%; 47,3%)	45,7% (6,9%; 79,5%)
HR=hættuhlutfall; CI=öryggisbil; NE=ekki hægt að áætla		
^a Byggt á Cox hlutfallslegri, lagskiptri áhættugreiningu.		
^b Byggt á lagskiptu log-rank prófi.		
^c Greining á heildarlifun var ekki aðlöguð að verkun hugsanlegra truflandi þátta vegna víxlunar.		
^d Áætlað samkvæmt Kaplan-Meier aðferð.		

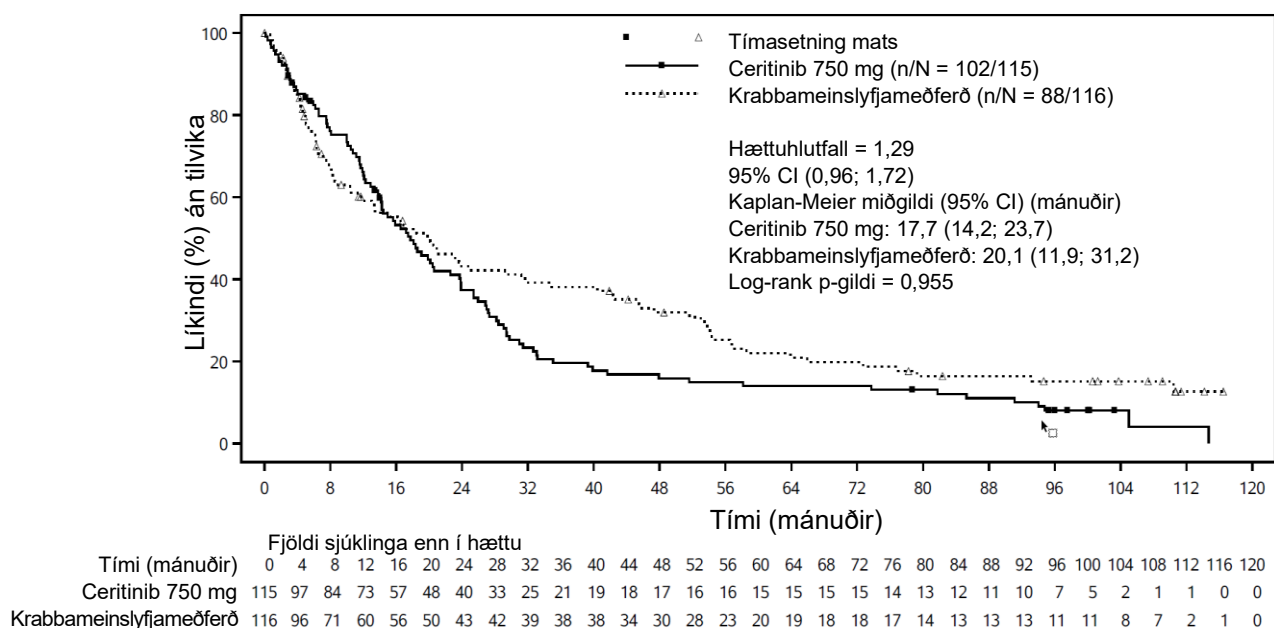
Mynd 3 ASCEND-5 (rannsókn A2303) – Kaplan-Meier línurit yfir lifun án versnunar sjúkdóms, metið af blindaðri óháðri endurskoðunarnefnd (frumgreining)



	Fjöldi sjúklinga enn í hættu												
Tími (Mánuðir)	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
Krabbameinslyfja meðferð	116	45	26	12	9	6	2	2	2	0	0	0	0

Við lokagreiningu á heildarlifun, með miðgildi eftirfylgni sem var 110 mánuðir, höfðu 102 (88,7%) sjúklingar látist í ceritinibhópnum og 88 (75,9%) í krabbameinslyfjahópnum. Miðgildi heildarlifunar var 17,7 mánuðir (95% CI: 14,2; 23,7) hjá ceritinibhópnum og 20,1 mánuður (95% CI: 11,9; 31,2) hjá krabbameinslyfjahópnum. Enginn tölfraðilega marktækur munur á heildarlifun kom fram hjá meðferðarhópnum tveimur (HR 1,29; 95% CI: 0,96; 1,72; $p=0,955$). Hátt hlutfall sjúklinga í krabbameinslyfjahópnum, þ.e. 88 (76%) sjúklingar, skiptu snemma yfir í hópinn sem fékk ceritinib. Að auki fengu sjúklingar í báðum hópum næsta valmöguleika á æxlisamlandi meðferð, þ.m.t. aðra ALK hemla. Á heildina litið, voru bæði skipting milli meðferða og næsti möguleiki á meðferð mjög truflandi þættir sem gætu hafa veikt allan hugsanlegan mun á heildarlifun milli meðferðarhópna.

Mynd 4 ASCEND-5 (rannsókn A2303) – Kaplan-Meier línurit yfir heildarlífun eftir meðferðarhópum (lokagreining á heildarlífun)



Í rannsókn A2303 voru 133 sjúklingar meinvörp í heila við grunnlínu (66 sjúklingar í ceritinibhópnum og 67 sjúklingar í krabbameinslyfjahópnum) metnir af tauga- og geislasérfræðingi á vegum blindaðrar óháðrar endurskoðunarnefndar samkvæmt aðlagðri útgáfu af RECIST 1.1 (þ.e. allt að 5 vefjaskemmdir í heila). Heildar svörunarhlutfall innan höfuðkúpu hjá sjúklingum með mælanlegan sjúkdóm í heila við grunnlínu og að minnsta kosti eitt mat framkvæmt eftir grunnlínu var hærra hjá ceritinibhópnum (35,3%; 95% CI: 14,2; 61,7) samanborið við krabbameinslyfjahópinn (5,0%; 95% CI: 0,1; 24,9). Miðgildi lifunar án versunar sjúkdóms, samkvæmt blindaðri óháðri endurskoðunarnefnd og stuðst við RECIST 1.1, var lengri hjá ceritinibhópnum samanborið við krabbameinslyfjahópinn í báðum undirflokkum sjúklinga með meinvörp í heila og án meinvarpa í heila. Miðgildi lifunar án versunar sjúkdóms hjá sjúklingum með meinvörp í heila var 4,4 mánuðir (95% CI: 3,4; 6,2) hjá ceritinibhópnum samanborið við 1,5 mánuði (95% CI: 1,3; 1,8) hjá krabbameinslyfjahópnum, með HR 0,54 (95% CI: 0,36; 0,80). Miðgildi lifunar án versunar sjúkdóms hjá sjúklingum án meinvarpa í heila var 8,3 mánuðir (95% CI: 4,1; 14,0) hjá ceritinibhópnum samanborið við 2,8 mánuði (95% CI: 1,4; 4,1) hjá krabbameinslyfjahópnum, með HR 0,41 (95% CI: 0,24; 0,69).

Skammtarannsókn A2112 (ASCEND-8)

Lagt var mat á verkun 450 mg af ceritinibi með mat í fjölsetra opinni skammtarannsókn A2112 (ASCEND-8). Samtals 147 sjúklingum með áður ómeðhöndlað ALK-jákvætt lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð, staðbundið langt gengið eða með meinvörpum var slembiraðað þannig að þeir fengu 450 mg af ceritinibi einu sinni á sólarhring með mat (N=73) eða 750 mg af ceritinibi einu sinni á sólarhring á fastandi maga (N=74). Annar lykilendapunktur verkunar var heildarhlutfall svörunar samkvæmt RECIST 1.1 samkvæmt mati blindaðrar óháðrar endurskoðunarnefndar.

Eiginleikar sjúklinga með áður ómeðhöndlað ALK-jákvætt lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð, staðbundið langt gengið eða með meinvörpum í hópnum tveimur, 450 mg með mat (N=73) og 750 mg á fastandi maga (N=74), voru: Meðalaldur 54,3 og 51,3 ár, yngri en 65 ára (78,1% og 83,8%), konur (56,2% og 47,3%), hvítur kynstofn (49,3% og 54,1%), asiskur kynstofn (39,7% og 35,1%), þeir sem höfðu aldrei reykt eða höfðu reykt áður (90,4% og 95,9%), WHO PS 0 eða 1 (91,7% og 91,9%), vefjagerð kirtilkrabbameins (98,6% og 93,2%) og meinvörp í heila (32,9% og 28,4%), tilgreint í sömu röð.

Niðurstöður verkunar úr ASCEND-8 eru teknar saman í töflu 5 hér fyrir neðan.

Tafla 5 ASCEND-8 (Rannsókn A2112) – Niðurstöður verkunar hjá sjúklingum með áður ómeðhöndlað ALK-jákvætt lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð, staðbundið langt gengið eða með meinvörpum samkvæmt mati blindaðrar óháðrar endurskoðunarnefndar

Verkunarbreytur	Ceritinib 450 mg með mat (N=73)	Ceritinib 750 mg á fastandi maga (N=74)
Heildarsvörunarlutfall (ORR: CR+PR), n (%) (95% CI) ^a	57 (78,1) (66,9; 86,9)	56 (75,7) (64,3; 84,9)

CI: Öryggisbil
Fullkomin svörun (CR), hlutasvörun (PR) staðfest með endurteknu mati sem ekki var gert fyrr en 4 vikum eftir að svörunarviðmiðum var fyrst náð
Heildarsvörunarlutfall ákvarðað samkvæmt mati blindaðrar óháðrar endurskoðunarnefndar m.t.t. RECIST 1.1
^aNákvæmt tvíliða 95% öryggisbil

Stakarma rannsóknir X2101 og A2201

Notkun ceritinibs við meðferð hjá sjúklingum með ALK-jákvætt lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð sem höfðu áður fengið meðferð með ALK hemli var rannsökuð í tveimur fjölsetra, opnum, stakarma, 1/2 stigs rannsóknum á heimsvísu (rannsókn X2101 og rannsókn A2201).

Í rannsókn X2101 fengu samtals 246 sjúklingar með ALK-jákvætt lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð meðferð með 750 mg skammti af ceritinibi einu sinni á sólarhring á fastandi maga. Af þeim höfðu 163 áður fengið meðferð með ALK hemli og 83 höfðu ekki áður fengið meðferð með ALK hemli. Hjá sjúklingunum 163 með ALK-jákvætt lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð sem höfðu áður fengið meðferð með ALK hemli var miðgildi aldurs 52 ár (á bilinu: 24-80 ár); 86,5% voru yngri en 65 ára og 54% voru konur. Meirihluti sjúklinganna var af hvíta kynstofninum (66,3%) eða asíska kynstofninum (28,8%). 93,3% voru með kirtilkrabbamein og 96,9% höfðu annaðhvort aldrei reykt eða höfðu hætt að reykja. Allir sjúklingarnir höfðu fengið að minnsta kosti eina meðferð áður en þeir tóku þátt í rannsókninni og 84,0% höfðu fengið tvær eða fleiri meðferðir.

Rannsókn A2201 tók til 140 sjúklinga sem höfðu áður fengið 1-3 meðferðir með frumudrepandi krabbameinslyfjum og hafði versnað eftir meðferð með crizotinibi sem fylgdi í kjölfarið. Miðgildi aldurs var 51 ár (á bilinu: 29-80 ár); 87,1% sjúklinganna voru yngri en 65 ára og 50% voru konur. Meirihluti sjúklinganna var af hvíta kynstofninum (60,0%) eða asíska kynstofninum (37,9%). 92,1% sjúklinganna var með kirtilkrabbamein.

Helstu upplýsingar um verkun úr báðum rannsóknum eru teknar saman í töflu 6. Endanlegar upplýsingar um heildarlifun eru sýndar fyrir rannsókn A2201. Upplýsingar um heildarlifun fyrir rannsókn X2101 lágu ekki enn fyrir þegar greiningin var gerð.

Tafla 6 ALK-jákvætt lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð - yfirlit yfir verkun úr rannsóknum X2101 og A2201

	Rannsókn X2101 ceritinib 750 mg N=163	Rannsókn A2201 ceritinib 750 mg N=140
Lengd eftirfylgni	10,2	14,1
Miðgildi (mánuðir) (lágmark – hámark)	(0,1 – 24,1)	(0,1 – 35,5)
Heildarsvörunarhlutfall		
Rannsakandi (95% CI)	56,4% (48,5; 64,2)	40,7% (32,5; 49,3)
Blinduð óháð endurskoðunarnefnd (95% CI)	46,0% (38,2; 54,0)	35,7% (27,8; 44,2)
Lengd svörunar*		
Rannsakandi (mánuðir, 95% CI)	8,3 (6,8; 9,7)	10,6 (7,4; 14,7)
Blinduð óháð endurskoðunarnefnd (mánuðir, 95% CI)	8,8 (6,0; 13,1)	12,9 (9,3; 18,4)
Lifun án sjúkdómsversnunar		
Rannsakandi (mánuðir, 95% CI)	6,9 (5,6; 8,7)	5,8 (5,4; 7,6)
Blinduð óháð endurskoðunarnefnd (mánuðir, 95% CI)	7,0 (5,7; 8,7)	7,4 (5,6; 10,9)
Heildarlifun (mánuðir, 95% CI)	16,7 (14,8; NE)	15,6 (13,6; 24,2)
NE = ekki hægt að áætla		
Rannsókn X2101: Svörun metin samkvæmt RECIST 1,0		
Rannsókn A2201: Svörun metin samkvæmt RECIST 1,1		
*Tekur einungis til sjúklinga með staðfesta fullkomna svörun, hlutasvörun		

Í rannsóknum X2101 og A2201 komu fram meinvörp í heila hjá 60,1% og 71,4% sjúklinga, tilgreint í sömu röð. Heildarsvörunarhlutfall, lengd svörunar og lifun án sjúkdómsversnunar (samkvæmt mati blindaðrar óháðrar endurskoðunarnefndar) hjá sjúklingum með meinvörp í heila við grunnlínu var í samræmi við það sem greint hafði verið frá hjá heildarþýðinu í þessum rannsóknum.

Vefjafræði þegar ekki er um að ræða kirtilkrabbamein

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um sjúklinga með ALK- jákvætt lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð og ekki kirtilkrabbamein.

Aldraðir

Takmarkaðar upplýsingar um verkun liggja fyrir hjá öldruðum sjúklingum. Engar upplýsingar um verkun liggja fyrir hjá sjúklingum eldri en 85 ára.

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á ceritinibi hjá öllum undirhópum barna við lungnakrabbameini (krabbameini af smáfrumugerð og krabbameini sem ekki er af smáfrumugerð) (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjáhvörf

Frásög

Hámarksgildi ceritinibs í plasma ($C_{\max}$) er náð um það bil 4 til 6 klst. eftir staka inntöku hjá sjúklingum. Frásög eftir inntöku er talið vera $\geq 25\%$ samkvæmt hlutfalli umbrotsefna í hægðum. Heildaraðgengi ceritinibs hefur ekki verið ákvarðað.

Altæk útsetning fyrir ceritinibi jókst þegar það var gefið með mat. $AUC_{\inf}$ gildi fyrir ceritinib voru um það bil 39% og 64% hærri ($C_{\max}$ um það bil 42% og 58% hærri) hjá heilbrigðum einstaklingum þegar stakur 750 mg skammtur af ceritinibi (tafla) var gefinn með fitulítilli máltíð (innihélt um það bil 330 hitaeiningar og 9 grömm af fitu) og fituríkri málið (innihélt um það til 1.000 hitaeiningar og 58 grömm af fitu), tilgreint í sömu röð, samanborið við á fastandi maga.

Í skammtarannsókn A2112 (ASCEND-8) hjá sjúklingum þar sem 450 mg eða 600 mg af ceritinibi á sólarhring með mat (um það til 100 til 500 hitaeiningar og 1,5 til 15 grömm af fitu) voru borin saman við 750 mg daglega á fastandi maga (skammtar og hvort viðkomandi var fastandi eða ekki þegar lyfið var tekið var heimilt að ákveða í upphafi), var enginn klínískt mikilvægur munur á altækri útsetningu fyrir ceritinibi við jafnvægi hjá hópnum sem fékk 450 mg með mat ($N=36$) samanborið við hópinn sem fékk 750 mg á fastandi maga ($N=31$) og aðeins lítilsháttar aukning á AUC við jafnvægi (90% CI) um 4% (-13%, 24%) og $C_{\max}$ (90% CI) um 3% (-14%, 22%). Á móti jókst AUC við jafnvægi (90% CI) um 24% (3%, 49%) og $C_{\max}$ (90% CI) um 25% (4%, 49%) hjá hópnum sem fékk 600 mg með mat ($N=30$) samanborið við hópinn sem fékk 750 mg á fastandi maga. Ráðlagður hámarksskammtur af ceritinibi er 450 mg til inntöku einu sinni á sólarhring með mat (sjá kafla 4.2).

Eftir stakan skammt af ceritinibi til inntöku hjá sjúklingum jókst útsetning fyrir ceritinibi í plasma, þar sem $C_{\max}$ og AUC_{last} jókst í réttu hlutfalli við skammt á skammtabilinu 50 til 750 mg á fastandi maga. Öfugt við upplýsingar um stakan skammt virtist þéttni fyrir skammt ($C_{\min}$) eftir endurtekna daglega skömmtun aukast meira en í réttu hlutfalli við skammt.

Dreifing

Tenging ceritinibs við prótein í plasma úr mönnum *in vitro* er um það bil 97% óháð þéttni, á bilinu 50 ng/ml til 10.000 ng/ml. Ceritinib dreifist einnig aðeins frekar í rauðar blóðfrumur en í plasma, þar sem meðaltals *in vitro* hlutfallið blóð-plasma er 1,35. *In vitro* rannsóknir benda til þess að ceritinib sé hvarfefni fyrir P-glýkóprótein (P-gp) en ekki BCRP (breast cancer resistance protein) eða MRP2 (multi-resistance protein 2). Í ljós koma að greinilegt óvirkt gegndræpi ceritinibs *in vitro* væri lítið.

Hjá rottum fer ceritinib yfir óskaddaðan blóð heila þröskuld með útsetningarhlutfall heili-blóð ($AUC_{\inf}$) um það bil 15%. Engar upplýsingar eru til sem tengjast útsetningarhlutfalli heila-blóðs hjá mönnum.

Umbrot

In vitro rannsóknir sýndu að CYP3A var megin ensímið sem átti þátt í efnaskipta úthreinsun ceritinibs.

Eftir inntöku á stökum 750 mg skammti af geislavirku ceritinibi á fastandi maga, var ceritinib aðalefnið í plasma hjá mönnum. Samtals 11 umbrotsefni fundust í plasma í litlu magni þar sem meðalgeislavirkni hvers umbrotsefnis var samsvarandi $AUC \leq 2,3\%$. Helstu umbrotaferlar sem skilgreindir voru hjá heilbrigðum einstaklingum voru m.a. mono-oxygenation, O-dealkylering og N-formylation. Afleiddir umbrotaferlar sem fólu í sér aðalumbrotsefnin voru m.a. glúkúrontenging og vetnissvipting. Einnig kom O-dealkylerað ceritinib með thiolhóp fram.

Brotthvarf

Eftir stakan skammt af ceritinibi til inntöku á fastandi maga var faldmeðaltal lokahelmingunartíma í plasma ($T_{1/2}$) fyrir ceritinib á bilinu 31 til 41 klst. hjá sjúklingum á 400 til 750 mg skammtabilinu. Dagleg inntaka ceritinibs leiddi til þess að jafnvægi náðist eftir um það bil 15 daga og hélst stöðugt eftir það, með faldmeðaltali uppsöfnunarhlutfalls upp á 6,2 eftir daglega skammta í 3 vikur. Faldmeðaltal úthreinsunar (CL/F) fyrir ceritinib var lægra við jafnvægi (33,2 lítrar/klst.) eftir daglega inntöku 750 mg skammts en eftir stakan 750 mg skammt til inntöku (885 lítrar/klst.) sem bendir til þess að lyfjahvörf ceritinibs séu ekki línuleg miðað við tíma.

Helsta útskilnaðarleið ceritinibs og umbrotsefna þess er með hægðum. Heimtur óbreytts ceritinibs í hægðum eru að meðaltali 68% af skammti eftir inntöku. Einungis 1,3% af skammti eftir inntöku koma fram í þvagi.

Sérstakir sjúklingahópar

Skert lifrarstarfsemi

Lagt var mat á áhrif skertrar lifrarstarfsemi á lyfjahvörf staks skammts af ceritinibi (750 mg á fastandi maga) hjá einstaklingum með vægt (Child-Pugh flokkur A; N = 8), miðlungsmikið (Child-Pugh flokkur B; N = 7) eða verulega (Child-Pugh flokkur C; N = 7) skerta lifrarstarfsemi og hjá 8 heilbrigðum einstaklingum með eðlilega lifrarstarfsemi. Margfeldismeðaltal AUC_{inf} (óbundið AUC_{inf}) fyrir ceritinib jókst um 18% (35%) og 2% (22%) hjá þeim sem voru með vægt eða miðlungsmikið skerta lifrarstarfsemi, tilgreint í sömu röð, samanborið við þá sem voru með eðlilega lifrarstarfsemi.

Margfeldismeðaltal AUC_{inf} (óbundið AUC_{inf}) fyrir ceritinib jókst um 66% (108%) hjá þeim sem voru með verulega skerta lifrarstarfsemi samanborið við þá sem voru með eðlilega lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.2). Sérstök rannsókn á lyfjahvörfum við jafnvægi hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi hefur ekki verið gerð.

Skert nýrnastarfsemi

Sérstök rannsókn á lyfjahvörfum hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi hefur ekki verið gerð. Samkvæmt fyrirliggjandi upplýsingum er brotthvarf ceritinibs um nýru hverfandi lítið (1,3% af stökum skammti eftir inntöku).

Samkvæmt lyfjahvarfagreiningu hjá 345 sjúklingum með vægt skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun 60 til <90 ml/mín.), 82 sjúklingum með miðlungsmikið skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun 30 til <60 ml/mín.) og 546 sjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi (≥ 90 ml/mín.), var útsetning fyrir ceritinibi svipuð hjá sjúklingum með vægt eða miðlungsmikið skerta nýrnastarfsemi og eðlilega nýrnastarfsemi, sem bendir til þess að ekki þurfi að aðlaga skammta hjá sjúklingum með vægt eða miðlungsmikið skerta nýrnastarfsemi. Sjúklingar með verulega skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun <30 ml/mín.) voru ekki teknir inn í klínískar rannsóknir á ceritinibi (sjá kafla 4.2).

Áhrif aldurs, kyns og kynþáttar

Lyfjahvarfagreiningar sýndu að aldur, kyn og kynþáttur hafði engin klínískt mikilvæg áhrif á útsetningu fyrir ceritinibi.

Raflifeðlisfræði hjarta

Hugsanleg lenging á QT bili í tengslum við ceritinib var metin í sjö klínískum rannsóknum á ceritinibi. Endurteknum hjartarafritum var safnað eftir stakan skammt og við jafnvægi til að meta áhrif ceritinibs á QT bil hjá 925 sjúklingum á meðferð með 750 mg af ceritinibi einu sinni á sólarhring á fastandi maga. Greining á útlögum (categorical outlier analysis) úr niðurstöðum hjartarafrita sýndi nýtt QTc >500 msek. hjá 12 sjúklingum (1,3%). Hjá 58 sjúklingum (6,3%) var aukning á QTc miðað við grunnlínu >60 msek. Greining á almennri tilhneigingu á QTc upplýsingum við meðalþéttni við jafnvægi úr rannsókn A2301 sýndi að efri mörk 2-hliða 90% öryggisbils fyrir lengingu á QTc miðað

við grunnlínu voru 15,3 msek. fyrir 750 mg af ceritinibi á fastandi maga. Lyfjahvarfagreining bendir til að ceritinib valdi þéttniháðri lengingu á QTc (sjá kafla 4.4).

5.3 Forklínískar upplýsingar

Lyfjafræðirannsóknir á öryggi benda til þess að ólíklegt sé að ceritinib hafi áhrif á grundvallarstarfsemi öndunarfæra og miðtaugakerfis. *In vitro* upplýsingar sýna að IC50 fyrir hömlunaráhrif ceritinibs á hERG kalíumgöngin séu 0,4 míkromól. *In vivo* fjarmælingarrannsókn hjá öpum sýndi litla QT lengingu hjá 1 af 4 dýrum eftir stærsta skammt af ceritinibi. Rannsóknir á hjartarafritum hjá öpum eftir 4 eða 13 vikna meðferð með ceritinibi hafa ekki sýnt lengingu QT bils eða óeðlileg hjartarafrit.

Örkjarnapróf í TK6 frumum var jákvætt. Engin merki um stökkbreytingar eða litningagalla komu fram í öðrum *in vitro* og *in vivo* rannsóknum á eiturverkunum á erfðafni með ceritinibi. Því er ekki búist við hættu á eiturverkunum á erfðafni hjá mönnum.

Rannsóknir á krabbameinsvaldandi áhrifum hafa ekki verið gerðar með ceritinibi.

Rannsóknir á eiturverkunum á æxlun (þ.e. rannsóknir á þroska fósturvísis-fósturs) hjá ungafullum rottum og kaninum bentu hvorki til eiturverkana á fóstur né vansköpunarvaldandi eiginleika eftir notkun ceritinibs á líffæramyndunarskeiði. Hins vegar var útsetning í plasma hjá móður minni en fram kom við ráðlagðan skammt hjá mönnum. Formlegar forklínískar rannsóknir á hugsanlegum áhrifum ceritinibs á frjósemi hafa ekki verið gerðar.

Helsta eiturverkun sem tengist gjöf ceritinibs hjá rottum og öpum var bólga í gallgöngum utan lifrar ásamt fjölgun daufkyrninga í útlægu blóði. Blönduð frumu/daufkyrninga bólga í göngum utan lifrar teygði sig til briss og/eða skeifugarnar við stóra skammta. Eiturverkanir á meltingarfæri komu fram hjá báðum tegundum, sem einkenndust af þyngdartapi, minnkaðri fæðuneyslu, uppköstum (apar), niðurgangi og í stórum skömmtum vefjafræðilegum skemmdum þar með talið rofi, slímhúðarbólgu og froðukenndum stórátfrumum í skeifugarnarborum (duodenal crypts) og slímubeð (submucosa). Lifrin varð einnig fyrir áhrifum hjá báðum tegundum við útsetningu sem er um það bil sú sama og klínísk útsetning við ráðlagðan skammt hjá mönnum, og fól í sér örlitla aukningu á lifrartransamínösum hjá fæinum dýrum og frymisbólumyndun í þekjuvef gallganga utan lifrar. Froðukenndar stórátfrumur í lungnablöðrum (staðfest uppsöfnun fosfólípíða) komu fram í lungum rotta, en ekki hjá öpum og í eitlum hjá rottum og öpum var uppsöfnun stórátfrumna. Áhrif á marklíffæri gengu til baka að hluta til eða að fullu.

Áhrif á skjaldkirtil komu fram bæði hjá rottum (væg aukning á skjaldkirtilsörvandi hormóni [TSH] og triiodotyronin/tyroxin T3/T4 þéttni án smásjár breytingar) og öpum (eyðing örsvifa hjá karldýrum í 4 vikna rannsókn, hjá einum apa var dreifð fjölgun skjaldkirtilsfrumna [diffuse follicular cell hyperplasia] og aukið magn skjaldkirtilsörvandi hormóns [TSH] í 13 vikna rannsókn). Þar sem þessi forklínísku áhrif voru væg, breytileg og án samræmis eru tengsl milli ceritinibs og breytinga á skjaldkirtli hjá dýrum ekki skýr.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni

Sellulósi, örkristallaður
Hýdroxýprópýlsellulósi, lítið útskiptur (low substituted)
Póvidón
Natríumkroskarmellósi
Magnesíumsterat
Vatnsfrí kísilkvoða

Filmuhúð

Hýprómellósi

Títantvíoxíð (E171)

Makrógól

Talkúm

Indigo carmine alumininum lake (E132)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymslupól

3 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð íláts og innihald

PVC/PCTFE (polyvínýlklóríð/polyklórótríflúoróetýlen) - Álpynnur sem innihalda 21 filmuhúðaða töflu.

Pakkning sem inniheldur 84 filmuhúðaðar töflur (4 þynnur í pakkningu).

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Írland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/15/999/004

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 6. maí 2015

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 16. febrúar 2022

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG
NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG
VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

150 mg hörð hylki

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

Novartis Pharmaceuticals S.R.L.
Str. Livezeni nr. 7A
540472 Targu Mures
Rúmenía

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nürnberg
Þýskaland

150 mg filmuhúðaðar töflur

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovškova ulica 57
1000 Ljubljana
Slóvenía

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

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nürnberg
Þýskaland

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í prentuðum fylgiseðli.

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA STAKPAKKNINGA SEM INNIHALDA 40 EÐA 90 HÖRÐ HYLKI

1. HEITI LYFS

Zykadia 150 mg hörð hylki
ceritinib

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hart hylki inniheldur 150 mg ceritinib.

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Hart hylki

40 hörð hylki

90 hörð hylki

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/15/999/002	40 hörð hylki (PVC/PCTFE/ál)
EU/1/15/999/003	90 hörð hylki (PVC/PCTFE/ál)
EU/1/15/999/005	90 hörð hylki (PVC/PE/PVDC/ál)

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Zykadia 150 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**YTRI ASKJA PAKKNINGA (MEÐ BLUE BOX) SEM INNIHALDA 150 (3 PAKKNINGAR SEM HVER INNIHELDUR 50) HÖRÐ HYLKI****1. HEITI LYFS**

Zykadia 150 mg hörð hylki
ceritinib

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hart hylki inniheldur 150 mg ceritinib.

3. HJÁLPAREFNI**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Hart hylki

150 (3 pakkningar sem hver inniheldur 50) hörð hylki.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/15/999/001	150 (3 pakkningar sem hver inniheldur 50) hörð hylki (PVC/PCTFE/ál)
EU/1/15/999/006	150 (3 pakkningar sem hver inniheldur 50) hörð hylki (PVC/PE/PVDC/ál)

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Zykadia 150 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

INNRI ASKJA PAKKNINGA (ÁN BLUE BOX) SEM INNIHALDA 50 HÖRÐ HYLKI

1. HEITI LYFS

Zykadia 150 mg hörð hylki
ceritinib

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hart hylki inniheldur 150 mg ceritinib.

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Hart hylki

50 hörð hylki. Ekki má selja staka pakkningu.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/15/999/001	150 (3 pakkningar sem hver inniheldur 50) hörð hylki (PVC/PCTFE/ál)
EU/1/15/999/006	150 (3 pakkningar sem hver inniheldur 50) hörð hylki (PVC/PE/PVDC/ál)

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Zykadia 150 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNUR**

1. HEITI LYFS

Zykadia 150 mg hörð hylki
ceritinib

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Novartis Europharm Limited

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**ASKJA****1. HEITI LYFS**

Zykadia 150 mg filmhúðaðar töflur
ceritinib

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 150 mg ceritinib.

3. HJÁLPAREFNI**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Filmhúðuð tafla

84 filmhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/15/999/004

84 filmhúðaðar töflur

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Zykadia 150 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM ÞYNNUR
--

1. HEITI LYFS

Zykadia 150 mg töflur
ceritinib

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Novartis Europharm Limited

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Zykadia 150 mg hörð hylki ceritinib

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar

1. Upplýsingar um Zykadia og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Zykadia
3. Hvernig nota á Zykadia
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Zykadia
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Zykadia og við hverju það er notað

Upplýsingar um Zykadia

Zykadia er krabbameinslyf sem inniheldur virka efnið ceritinib. Það er notað til meðferðar hjá fullorðnum með langt gengið lungnakrabbamein sem kallast lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð. Zykadia er einungis notað þegar sjúkdómurinn er af völdum galla í geni sem kallast ALK (anaplastic lymphoma kinase).

Við hverju Zykadia er notað

Hjá sjúklingum með galla í ALK myndast afbrigðilegt prótein sem örvar vöxt krabbameinsfrumna. Zykadia hindrar verkun þessa afbrigðilega próteins og hægir þannig á vexti og útbreiðslu lungnakrabbameins sem ekki er af smáfrumugerð.

Leitaðu til læknisins eða lyfjafræðings ef þú hefur einhverjar spurningar um verkun Zykadia eða af hverju þér hefur verið ávísað þessu lyfi.

2. Áður en byrjað er að nota Zykadia

Ekki má nota Zykadia

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir ceritinibi eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en Zykadia er notað:

- ef þú ert með lifrarsjúkdóm.
- ef þú ert með lungnasjúkdóm eða átt í erfiðleikum með öndun.
- ef þú ert með hjartasjúkdóm, þar með talið hægjan hjartslátt eða ef niðurstöður hjartalínurits hafa sýnt að þú ert með óeðlilega rafvirkni í hjartanu sem kallast „lenging á QT bili“.
- ef þú ert með sykursýki (mikið magn af sykri í blóðinu).
- ef þú ert með kvilla í brisi.
- ef þú ert á sterameðferð.

Segðu læknum eða lyfjafræðingi strax frá því ef þú finnur fyrir einhverju af eftirfarandi einkennum meðan á meðferð með Zykadia stendur:

- þreyta, kláði í húð, gulnun húðar eða hvítunnar í augunum, ógleði eða uppköst, minnkuð matarlyst, verkir hægra megin í kvið, dökkt eða brúnt þvag, blæðingar eða marblettir koma af minna tilefni en venjulega. Þetta geta verið einkenni lifrarsjúkdóms.
 - nýtilkominn eða versnandi hósti með eða án slímmyndunar, hiti, brjóstverkur, öndunarerfiðleikar eða mæði. Þetta geta verið einkenni lungnasjúkdóms.
 - brjóstverkur eða óþægindi fyrir brjósti, breytingar á hjartslætti (hraður eða hægur), sundl, yfirlið, svimi, blámi á vörum, mæði, þroti á neðri útlimum eða í húð. Þetta geta verið einkenni hjartasjúkdóms.
 - verulegur niðurgangur, ógleði eða uppköst. Þetta eru einkenni meltingartruflana.
 - mikill þorsti eða aukin tíðni þvagláta. Þetta geta verið einkenni mikils sykurmagns í blóði.
- Læknirinn gæti þurft að breyta meðferðinni, gera tímabundið hlé eða stöðva endanlega meðferð með Zykadia.

Blóðrannsóknir meðan á meðferð með Zykadia stendur

Læknirinn á að gera blóðrannsóknir áður en meðferðin hefst, á 2 vikna fresti fyrstu þrjá mánuði meðferðarinnar og mánaðarlega eftir það. Tilgangur þessara rannsókna er að kanna lifrarstarfsemi. Læknirinn á einnig að gera blóðrannsóknir til að kanna starfsemi brissins og blóðsykursmagnið áður en meðferð með Zykadia hefst og reglulega meðan á meðferðinni stendur.

Börn og unglingar

Ekki er ráðlagt að nota Zykadia handa börnum og unglingum yngri en 18 ára.

Notkun annarra lyfja samhliða Zykadia

Látið læknum eða lyfjafræðingi vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð, þar með talið lyf sem fengin eru án lyfseðils svo sem vítamín og fæðubótarefni, því þau geta haft áhrif á verkun Zykadia. Það er sérstaklega mikilvægt að þú greinir frá því ef þú notar eitthvert eftirtalinna lyfja

Lyf sem geta aukið hættu á aukaverkunum af Zykadia:

- lyf sem notuð eru við alnæmi/HIV (t.d. ritonavir, saquinavir).
- lyf sem notuð eru við sýkingum. Þar með talin lyf við sveppasýkingum (sveppalyf svo sem ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol) og lyf við ákveðnum gerðum bakteríusýkinga (sýklalyf svo sem telithromycin).

Eftirtalin lyf geta dregið úr verkun Zykadia:

- jóhannesarjurt, náttúruleyfl sem notað er við þunglyndi.
- lyf sem notuð eru við krömpum eða flogum (flogaveikilyf svo sem fenytoin, carbamazepin eða fenobarbital).
- lyf sem notuð eru við berklum (t.d. rifampicin, rifabutin).

Zykadia getur aukið aukaverkanir sem tengjast eftirtöldum lyfjum:

- lyf sem notuð eru við óreglulegum hjartslætti eða öðrum hjartasjúkdómum (t.d. amiodaron, disopyramid, procainamid, kínidín, sotalol, dofetilid, ibutilid og digoxín).
- lyf sem notuð eru við magakvillum (t.d. cisaprid).
- lyf sem notuð eru við geðsjúkdómum (t.d. haloperidol, droperidol, pimozid).
- lyf sem notuð eru við þunglyndi (t.d. nefazodon).
- midazolam, lyf sem notað er við bráðum krömpum eða sem róandi lyf fyrir eða meðan á skurðaðgerð eða annars konar aðgerð stendur.
- warfarin og dabigatran, lyf sem notuð eru til að koma í veg fyrir blóðtappa.
- diclofenac, lyf sem notað er við liðverkjum og bólgu.
- alfentanil og fentanyl, lyf sem notuð eru við verulegum verkum.
- ciclosporin, sirolimus og tacrolimus, lyf sem notuð eru við líffæraígræðslur til að koma í veg fyrir höfnun líffæris.
- dihydroergotamin og ergotamin, lyf sem notuð eru við mígreni.

- domperidon, lyf sem notað er við ógleði og uppköstum.
- moxifloxacin og claritromycin, lyf sem notuð eru við bakteríusýkingum.
- metadon, lyf sem notað er við verkjum og ópíóíðfíkn.
- cloroquin og halofantrin, lyf sem notuð eru við malaríu.
- topotecan, lyf sem notað er við ákveðnum gerðum af krabbameini.
- colchicin, lyf sem notað er við þvagsýrugigt.
- pravastátín og rosuvastátín, lyf sem notuð eru til að draga úr kólesterólmagni.
- sulfasalazin, lyf sem notað er við garnabólgu sjúkdómi eða iktsýki.

Leitaðu upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi ef þú ert ekki viss hvort lyf sem þú notar sé eitt af lyfjunum sem talin eru upp hér að framan.

Nota skal þessi lyf með varúð og hugsanlega þarf að forðast notkun þeirra meðan á meðferð með Zykadia stendur. Ef þú notar eitthvert þessara lyfja gæti lækurinn þurft að ávísa öðru lyfi í staðinn.

Þú skalt einnig láta læknum vita ef þú ert þegar á meðferð með Zykadia og þér er ávísað nýju lyfi sem þú hefur ekki áður tekið á sama tíma og Zykadia.

Getnaðarvarnarlyf til inntöku

Ef þú tekur Zykadia á meðan þú notar getnaðarvarnarlyf til inntöku, geta getnaðarvarnarlyfin til inntöku orðið óvirk.

Notkun Zykadia með mat eða drykk

Þú átt ekki að borða greipaldin eða drekka greipaldinsafa meðan á meðferð stendur. Það getur valdið því að magn Zykadia í blóðinu aukist upp í skaðlegt magn.

Meðganga og brjóstgjöf

Þú verður að nota mjög öfluga getnaðarvörn meðan á meðferð með Zykadia stendur og í 3 mánuði eftir að meðferð lýkur. Ráðfærðu þig við læknum um getnaðarvarnir sem gætu hentað þér.

Ekki er ráðlagt að nota Zykadia á meðgöngu nema hugsanlegur ávinningur vegi þyngra en hugsanleg áhætta fyrir barnið. Við meðgöngu, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum áður en lyfið er notað. Lækurinn ræðir við þig hugsanlega áhættu sem fylgir notkun Zykadia á meðgöngu.

Ekki á að nota Zykadia meðan barn er á brjósti. Þú og lækurinn ákveðið í sameiningu hvort þú eigir að hafa barnið á brjósti eða nota Zykadia. Þú átt ekki að gera hvort tveggja.

Akstur og notkun véla

Gæta skal sérstakrar varúðar við akstur og notkun véla meðan á meðferð með Zykadia stendur því þú getur fundið fyrir sjóntruflunum eða þreytu.

Zykadia inniheldur natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverju hylki, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

3. Hvernig nota á Zykadia

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum.

Hversu mikið á að nota

- Ráðlagður skammtur er 450 mg (þrjú hylki) tekin einu sinni á sólarhring með mat, en læknirinn getur breytt þessum ráðleggingum ef þörf krefur. Læknirinn segir þér nákvæmlega hversu mörg hylki þú átt að taka. Ekki breyta skammtinum án þess að ráðfæra þig við lækinn.
- Taktu Zykadia einu sinni á sólarhring á um það bil sama tíma á hverjum degi með mat (til dæmis snarli eða fullri máltíð). Ef þú getur ekki borðað þegar þú tekur Zykadia skaltu ráðfæra þig við lækinn.
- Gleypu hylkin í heilu lagi með vatni. Ekki tyggja eða kremja þau.
- Ef þú kastar upp eftir að hafa gleypst Zykadia hylki skaltu ekki taka fleiri hylki fyrr en komið er að næsta áætluðum skammti.

Hversu lengi á að taka Zykadia

- Haltu áfram að taka Zykadia eins lengi og læknirinn segir til um.
- Þetta er langtímameðferð sem hugsanlega varir í mánuði. Læknirinn fylgist með sjúkdómnum til að sjá hvort meðferðin hafi tilætluð áhrif.

Ef þú hefur einhverjar spurningar um hversu lengi þú átt að taka Zykadia, skaltu leita til læknisins eða lyfjafræðings.

Ef notaður er stærri skammtur af Zykadia en mælt er fyrir um

Ef þú tekur of mörg hylki fyrir slysni eða ef einhver annar tekur lyfið fyrir slysni skaltu hafa samband við lækni eða sjúkrahús til að fá ráðleggingar tafarlaust. Læknismeðferð getur verið nauðsynleg.

Ef gleymist að nota Zykadia

Hvað þú átt að gera ef þú gleymir að taka skammt fer eftir því hversu langt er þar til þú átt að taka næsta skammt.

- Ef 12 klst. eða lengra er þar til þú átt að taka næsta skammt skaltu taka hylkin sem gleymdust um leið og þú manst eftir því. Taktu síðan næstu hylki á venjulegum tíma.
 - Ef innan við 12 klst. eru þar til þú átt að taka næsta skammt skaltu sleppa hylkjunum sem gleymdust. Taktu síðan næstu hylki á venjulegum tíma.
- Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.

Ef hætt er að nota Zykadia

Ekki hætta að nota lyfið nema í samráði við lækinn.

Leitið til læknisins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

HÆTTU að taka Zykadia og leitaðu lækni aðstoðar tafarlaust ef þú finnur fyrir einhverju af eftirtöldu, sem getur verið einkenni ofnæmisviðbragða:

- Öndunarerfiðleikar eða kyngingarerfiðleikar
- Þroti í andliti, vörum, tungu eða hálsi
- Verulegur kláði í húð, með rauðum útbrotum eða upphleyptum bólum

Sumar aukaverkanir geta verið alvarlegar

Ef þú finnur fyrir einhverri eftirtalinna aukaverkana, skaltu strax láta lækinn eða lyfjafræðing vita:

- Brjóstverkur eða óþægindi fyrir brjósti, breytingar á hjartslætti (hraður eða hægur), sundl, yfirlið, svimi, blámi á vörum, mæði, þroti á neðri útlimum eða í húð (hugsanlega einkenni hjartasjúkdóms)
- Nýtilkominn eða versnandi hósti með eða án slímmyndunar, hiti, brjóstverkur, öndunarerfiðleikar eða mæði (hugsanlega einkenni lungnasjúkdóms)
- Þreyta, kláði í húð, gulnun húðar eða augnhvítu, ógleði eða uppköst, minnkuð matarlyst, verkir hægra megin í kvið, dökkt eða brúnt þvag, blæðingar eða marblettir koma af minna tilefni en venjulega (hugsanlega einkenni lifrarsjúkdóms)
- Verulegur niðurgangur, ógleði eða uppköst
- Mikill þorsti, aukin tíðni þvagláta (einkenni mikils sykurmagns í blóði)
- Verulegur verkur í efri hluta kviðar (einkenni bólgu í brisi, einnig þekkt sem brisbólga)

Aðrar hugsanlegar aukaverkanir

Aðrar aukaverkanir eru taldar upp hér að neðan. Ef þessar aukaverkanir verða verulegar skaltu láta lækinn eða lyfjafræðing vita.

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- Þreyta (þreyta og þróttleysi)
- Óeðlilegar niðurstöður úr blóðrannsóknunum til að kanna lifrarstarfsemi (mikið magn ensíma sem kallast alanín amínótransferasi og/eða aspartat amínótransferasi og/eða gammaglútamýltransferasi og/eða alkalískur fosfatasi í blóði, mikið magn bílirúbíns)
- Kviðverkur
- Minnkuð matarlyst
- Þyngdartap
- Hægðatregða
- Útbrot
- Óeðlilegar niðurstöður úr blóðrannsóknunum til að kanna nýrnastarfsemi (mikið magn kreatíníns)
- Brjóstsviði (hugsanlega einkenni meltingarfærakvilla)
- Fækkun rauðra blóðkorna, kallast blóðleysi

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- Sjóntruflanir
- Lítið magn af fosfati í blóði (þetta kæmi fram í blóðrannsóknunum)
- Mikið magn ensíma í blóði sem kallast lípasi og/eða amýlasi (þetta kæmi fram í blóðrannsóknunum)
- Verulega minnkað þvagflæði (hugsanlegt einkenni nýrnasjúkdóms)

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V**. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Zykadia

- Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.
- Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og þynnunni á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.
- Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.
- Ekki skal nota lyfið ef vart verður við skemmdir á pakkningunni eða ef einhver merki eru um að átt hafi verið við hana.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Zykadia inniheldur

- Virka innihaldsefnið í Zykadia er ceritinib. Hvert hart hylki inniheldur 150 mg af ceritinibi.
- Önnur innihaldsefni eru:
 - Innihald hylkis: vatnsfrí kísilkvoða; hýdroxýprópýlsellulósi, lítið útskiptur; natríumsterkju glýkólat (gerð A) (sjá „Zykadia inniheldur natríum“ í kafla 2); magnesíumsterat; sellulósi, örkristallaður.
 - Hylkisskel: gelatína; indigótín (E132) og titantvíoxíð (E171).
 - Prentblek: Skellakk (aflitað, afvaxað) gljái 45%; svart járnoxíð (E172); própýlen glýkól og ammóníum hýdroxíð 28%.

Lýsing á útliti Zykadia og pakkningastærðir

Zykadia hörð hylki eru með hvítan ógegnsæjan bol og bláa ógegnsæja hettu, eru um það bil 23,3 mm löng, með „LDK 150MG“ prentað á hettuna og „NVR“ á bolinn. Þau innihalda hvítt eða því sem næst hvítt duft.

Hylkin eru í þynnum og fást í pakkningum sem innihalda 40, 90 eða 150 (3 pakkningar sem hver inniheldur 50) hylki. Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar hérlandis.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

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

Novartis Pharmaceuticals S.R.L.
Str. Livezeni nr. 7A
540472 Targu Mures
Rúmenía

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nürnberg
Þýskaland

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien

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

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

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

Ελλάδα

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

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

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

Κύπρος

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Zykadia 150 mg filmuhúðaðar töflur ceritinib

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til lækisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar

1. Upplýsingar um Zykadia og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Zykadia
3. Hvernig nota á Zykadia
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Zykadia
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Zykadia og við hverju það er notað

Upplýsingar um Zykadia

Zykadia er krabbameinslyf sem inniheldur virka efnið ceritinib. Það er notað til meðferðar hjá fullorðnum með langt gengið lungnakrabbamein sem kallast lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð. Zykadia er einungis notað þegar sjúkdómurinn er af völdum galla í geni sem kallast ALK (anaplastic lymphoma kinase).

Við hverju Zykadia er notað

Hjá sjúklingum með galla í ALK myndast afbrigðilegt prótein sem örvar vöxt krabbameinsfrumna. Zykadia hindrar verkun þessa afbrigðilega próteins og hægir þannig á vexti og útbreiðslu lungnakrabbameins sem ekki er af smáfrumugerð.

Leitaðu til lækisins eða lyfjafræðings ef þú hefur einhverjar spurningar um verkun Zykadia eða af hverju þér hefur verið ávísað þessu lyfi.

2. Áður en byrjað er að nota Zykadia

Ekki má nota Zykadia

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir ceritinibi eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en Zykadia er notað:

- ef þú ert með lifrarsjúkdóm.
- ef þú ert með lungnasjúkdóm eða átt í erfiðleikum með öndun.
- ef þú ert með hjartasjúkdóm, þar með talið hægán hjartslátt eða ef niðurstöður hjartalínurits hafa sýnt að þú ert með óeðlilega rafvirkni í hjartanu sem kallast „lenging á QT bili“.
- ef þú ert með sykursýki (mikið magn af sykri í blóðinu).
- ef þú ert með kvilla í brisi.
- ef þú ert á sterameðferð.

Segðu læknum eða lyfjafræðingi strax frá því ef þú finnur fyrir einhverju af eftirfarandi einkennum meðan á meðferð með Zykadia stendur:

- þreyta, kláði í húð, gulnun húðar eða hvítunnar í augunum, ógleði eða uppköst, minnkuð matarlyst, verkir hægra megin í kvið, dökkt eða brúnt þvag, blæðingar eða marblettir koma af minna tilefni en venjulega. Þetta geta verið einkenni lifrarsjúkdóms.
 - nýtilkominn eða versnandi hósti með eða án slímmyndunar, hiti, brjóstverkur, öndunarerfiðleikar eða mæði. Þetta geta verið einkenni lungnasjúkdóms.
 - brjóstverkur eða óþægindi fyrir brjósti, breytingar á hjartslætti (hraður eða hægur), sundl, yfirlið, svimi, blámi á vörum, mæði, þroti á neðri útlímum eða í húð. Þetta geta verið einkenni hjartasjúkdóms.
 - verulegur niðurgangur, ógleði eða uppköst. Þetta eru einkenni meltingartruflana.
 - mikill þorsti eða aukin tíðni þvagláta. Þetta geta verið einkenni mikils sykurmagns í blóði.
- Læknirinn gæti þurft að breyta meðferðinni, gera tímabundið hlé eða stöðva endanlega meðferð með Zykadia.

Blóðrannsóknir meðan á meðferð með Zykadia stendur

Læknirinn á að gera blóðrannsóknir áður en meðferðin hefst, á 2 vikna fresti fyrstu þrjá mánuði meðferðarinnar og mánaðarlega eftir það. Tilgangur þessara rannsókna er að kanna lifrarstarfsemi. Læknirinn á einnig að gera blóðrannsóknir til að kanna starfsemi brissins og blóðsykursmagns áður en meðferð með Zykadia hefst og reglulega meðan á meðferðinni stendur.

Börn og unglingar

Ekki er ráðlagt að nota Zykadia handa börnum og unglingum yngri en 18 ára.

Notkun annarra lyfja samhliða Zykadia

Látið læknum eða lyfjafræðingi vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð, þar með talið lyf sem fengin eru án lyfseðils svo sem vítamín og fæðubótarefni, því þau geta haft áhrif á verkun Zykadia. Það er sérstaklega mikilvægt að þú greinir frá því ef þú notar eitthvert eftirtalinna lyfja

Lyf sem geta aukið hættu á aukaverkunum af Zykadia:

- lyf sem notuð eru við alnæmi/HIV (t.d. ritonavir, saquinavir).
- lyf sem notuð eru við sýkingum. Þar með talin lyf við sveppasýkingum (sveppalyf svo sem ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol) og lyf við ákveðnum gerðum bakteríusýkinga (sýklalyf svo sem telithromycin).

Eftirtalin lyf geta dregið úr verkun Zykadia:

- jóhannesarjurt, náttúruleyfl sem notað er við þunglyndi.
- lyf sem notuð eru við krömpum eða flogum (flogaveikilyf svo sem fenytoin, carbamazepin eða fenobarbital).
- lyf sem notuð eru við berklum (t.d. rifampicin, rifabutin).

Zykadia getur aukið aukaverkanir sem tengjast eftirtöldum lyfjum:

- lyf sem notuð eru við óreglulegum hjartslætti eða öðrum hjartasjúkdómum (t.d. amiodaron, disopyramid, procainamid, kínidín, sotalol, dofetilid, ibutilid og digoxín).
- lyf sem notuð eru við magakvillum (t.d. cisaprid).
- lyf sem notuð eru við geðsjúkdómum (t.d. haloperidol, droperidol, pimozid).
- lyf sem notuð eru við þunglyndi (t.d. nefazodon).
- midazolam, lyf sem notað er við bráðum krömpum eða sem róandi lyf fyrir eða meðan á skurðaðgerð eða annars konar aðgerð stendur.
- warfarin og dabigatran, lyf sem notuð eru til að koma í veg fyrir blóðtappa.
- diclofenac, lyf sem notað er við liðverkjum og bólgu.
- alfentanil og fentanyl, lyf sem notuð eru við verulegum verkum.
- ciclosporin, sirolimus og tacrolimus, lyf sem notuð eru við líffæraígræðslur til að koma í veg fyrir höfnun líffæris.
- dihydroergotamin og ergotamin, lyf sem notuð eru við mígreni.

- domperidon, lyf sem notað er við ógleði og uppköstum.
- moxifloxacin og claritromycin, lyf sem notuð eru við bakteríusýkingum.
- metadon, lyf sem notað er við verkjum og ópíóíðfíkn.
- cloroquin og halofantrin, lyf sem notuð eru við malaríu.
- topotecan, lyf sem notað er við ákveðnum gerðum af krabbameini.
- colchicin, lyf sem notað er við þvagsýrugigt.
- pravastatín og rosuvastatín, lyf sem notuð eru til að draga úr kólesterólmagni.
- sulfasalazin, lyf sem notað er við garnabólguþjófþingi eða íktsýki.

Leitaðu upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi ef þú ert ekki viss hvort lyf sem þú notar sé eitt af lyfjunum sem talin eru upp hér að framan.

Nota skal þessi lyf með varúð og hugsanlega þarf að forðast notkun þeirra meðan á meðferð með Zykadia stendur. Ef þú notar eitthvert þessara lyfja gæti lækurinn þurft að ávísa öðru lyfi í staðinn.

Þú skalt einnig láta læknum vita ef þú ert þegar á meðferð með Zykadia og þér er ávísað nýju lyfi sem þú hefur ekki áður tekið á sama tíma og Zykadia.

Getnaðarvarnarlyf til inntöku

Ef þú tekur Zykadia á meðan þú notar getnaðarvarnarlyf til inntöku, geta getnaðarvarnarlyfin til inntöku orðið óvirk.

Notkun Zykadia með mat eða drykk

Þú átt ekki að borða greipaldin eða drekka greipaldinsafa meðan á meðferð stendur. Það getur valdið því að magn Zykadia í blóðinu aukist upp í skaðlegt magn.

Meðganga og brjóstgjöf

Þú verður að nota mjög öfluga getnaðarvörn meðan á meðferð með Zykadia stendur og í 3 mánuði eftir að meðferð lýkur. Ráðfærðu þig við læknum um getnaðarvarnir sem gætu hentað þér.

Ekki er ráðlagt að nota Zykadia á meðgöngu nema hugsanlegur ávinningur vegi þyngra en hugsanleg áhætta fyrir barnið. Við meðgöngu, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum áður en lyfið er notað. Lækurinn ræðir við þig hugsanlega áhættu sem fylgir notkun Zykadia á meðgöngu.

Ekki á að nota Zykadia meðan barn er á brjósti. Þú og lækurinn ákveðið í sameiningu hvort þú eigir að hafa barnið á brjósti eða nota Zykadia. Þú átt ekki að gera hvort tveggja.

Akstur og notkun véla

Gæta skal sérstakrar varúðar við akstur og notkun véla meðan á meðferð með Zykadia stendur því þú getur fundið fyrir sjóntruflunum eða þreytu.

Zykadia inniheldur natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

3. Hvernig nota á Zykadia

Notið lyfið alltaf eins og lækinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum.

Hversu mikið á að nota

- Ráðlagður skammtur er 450 mg (þrjár töflur) tekin einu sinni á sólarhring með mat, en lækinn getur breytt þessum ráðleggingum ef þörf krefur. Lækinn segir þér nákvæmlega hversu margar töflur þú átt að taka. Ekki breyta skammtinum án þess að ráðfæra þig við lækinn.
- Taktu Zykadia einu sinni á sólarhring á um það bil sama tíma á hverjum degi með mat (til dæmis snarli eða fullri máltíð). Ef þú getur ekki borðað þegar þú tekur Zykadia skaltu ráðfæra þig við lækinn.
- Gleypu töflurnar í heilu lagi með vatni. Ekki tyggja eða kremja þær.
- Ef þú kastar upp eftir að hafa gleypst Zykadia töflur skaltu ekki taka fleiri töflur fyrr en komið er að næsta áætluðum skammti.

Hversu lengi á að taka Zykadia

- Haltu áfram að taka Zykadia eins lengi og lækinn segir til um.
- Þetta er langtímameðferð sem hugsanlega varir í mánuði. Lækinn fylgist með sjúkdómnum til að sjá hvort meðferðin hafi tilætluð áhrif.

Ef þú hefur einhverjar spurningar um hversu lengi þú átt að taka Zykadia, skaltu leita til læknisins eða lyfjafræðings.

Ef notaður er stærri skammtur af Zykadia en mælt er fyrir um

Ef þú tekur of margar töflur fyrir slysni eða ef einhver annar tekur lyfið fyrir slysni skaltu hafa samband við lækni eða sjúkrahús til að fá ráðleggingar tafarlaust. Læknismeðferð getur verið nauðsynleg.

Ef gleymist að nota Zykadia

Hvað þú átt að gera ef þú gleymir að taka skammt fer eftir því hversu langt er þar til þú átt að taka næsta skammt.

- Ef 12 klst. eða lengra er þar til þú átt að taka næsta skammt skaltu taka töflurnar sem gleymdust um leið og þú manst eftir því. Taktu síðan næstu töflur á venjulegum tíma.
- Ef innan við 12 klst. eru þar til þú átt að taka næsta skammt skaltu sleppa töflunum sem gleymdust. Taktu síðan næstu töflur á venjulegum tíma.

Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.

Ef hætt er að nota Zykadia

Ekki hætta að nota lyfið nema í samráði við lækinn.

Leitið til læknisins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

HÆTTU að taka Zykadia og leitaðu læknisaðstoðar tafarlaust ef þú finnur fyrir einhverju af eftirtöldu, sem getur verið einkenni ofnæmisviðbragða:

- Öndunarerfiðleikar eða kyngingarerfiðleikar
- Þroti í andliti, vörum, tungu eða hálsi
- Verulegur kláði í húð, með rauðum útbrotum eða upphleypum bólum

Sumar aukaverkanir geta verið alvarlegar

Ef þú finnur fyrir einhverri eftirtalinna aukaverkana, skaltu strax láta lækinn eða lyfjafræðing vita:

- Brjóstverkur eða óþægindi fyrir brjósti, breytingar á hjartslætti (hraður eða hægur), sundl, yfirlið, svimi, blámi á vörum, mæði, þroti á neðri útlimum eða í húð (hugsanlega einkenni hjartasjúkdóms)
- Nýtilkominn eða versnandi hósti með eða án slímmyndunar, hiti, brjóstverkur, öndunarerfiðleikar eða mæði (hugsanlega einkenni lungnasjúkdóms)
- Þreyta, kláði í húð, gulnun húðar eða augnhvítu, ógleði eða uppköst, minnkuð matarlyst, verkir hægra megin í kvið, dökkt eða brúnt þvag, blæðingar eða marblettir koma af minna tilefni en venjulega (hugsanlega einkenni lifrarsjúkdóms)
- Verulegur niðurgangur, ógleði eða uppköst
- Mikill þorsti, aukin tíðni þvagláta (einkenni mikils sykurmagns í blóði)
- Verulegur verkur í efri hluta kviðar (einkenni bólgu í brisi, einnig þekkt sem brisbólga)

Aðrar hugsanlegar aukaverkanir

Aðrar aukaverkanir eru taldar upp hér að neðan. Ef þessar aukaverkanir verða verulegar skaltu láta lækinn eða lyfjafræðing vita.

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- Þreyta (þreyta og þróttleysi)
- Óeðlilegar niðurstöður úr blóðrannsóknunum til að kanna lifrarstarfsemi (mikið magn ensíma sem kallast alanín amínótransferasi og/eða aspartat amínótransferasi og/eða gammaglútamýltransferasi og/eða alkalískur fosfatasi í blóði, mikið magn bílirúbíns)
- Kviðverkur
- Minnkuð matarlyst
- Þyngdartap
- Hægðatregða
- Útbrot
- Óeðlilegar niðurstöður úr blóðrannsóknunum til að kanna nýrnastarfsemi (mikið magn kreatíníns)
- Brjóstsviði (hugsanlega einkenni meltingarfærakvilla)
- Fækkun rauðra blóðkorna, kallast blóðleysi

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- Sjóntruflanir
- Lítið magn af fosfati í blóði (þetta kæmi fram í blóðrannsóknunum)
- Mikið magn ensíma í blóði sem kallast lípasi og/eða amýlasi (þetta kæmi fram í blóðrannsóknunum)
- Verulega minnkað þvagflæði (hugsanlegt einkenni nýrnasjúkdóms)

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V**. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Zykadia

- Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.
- Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og þynnunni á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.
- Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.
- Ekki skal nota lyfið ef vart verður við skemmdir á pakkningunni eða ef einhver merki eru um að átt hafi verið við hana.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Zykadia inniheldur

- Virka innihaldsefnið í Zykadia er ceritinib. Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 150 mg af ceritinibi.
- Önnur innihaldsefni eru:
 - Töflukjarni: sellulósi, örkristallaður; hýdroxýprópýlsellulósi, lítið útskiptur; póvidón; natríumkroskarmellósi (sjá „Zykadia inniheldur natríum“ í kafla 2); magnesíumsterat; vatnsfrí kísilkvoða.
 - Filmuhúð: hýprómellósi; títantvíoxíð (E171); makrógól; talkúm; indigo carmine alumininum lake (E132).

Lýsing á útliti Zykadia og pakkingastærðir

Zykadia filmuhúðaðar töflur (töflur) eru ljósbláar, kringlóttar (þvermál um það bil 9,1 mm), tvíkúptar með sniðbrún, án deiliskoru, með „NVR“ ígreipt í aðra hliðina og „ZY1“ í hina hliðina.

Töflurnar eru í þynnum og fást í pakkingu sem inniheldur 84 töflur (4 þynnur með 21 töflu).

Markaðsleyfishafi

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merlion Road
Dublin 4
Írland

Framleiðandi

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovškova ulica 57
1000 Ljubljana
Slóvenía

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

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nürnberg
Þýskaland

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

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

Ελλάδα

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

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

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>