

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Zykadia 150 mg harde kapsler

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver harde kapsel inneholder 150 mg ceritinib.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Kapsel, hard.

Kapsel med hvit ugjennomsiktig bunn og blå ugjennomsiktig topp, størrelse 00 (omtrentlig lengde: 23,3 mm), merket med "LDK 150MG" på toppen og "NVR" på bunnen, som inneholder et hvitt til nesten hvitt pulver.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Zykadia som monoterapi er indisert som førstelinjebehandling av voksne med anaplastisk lymfom kinase (ALK)-positiv avansert ikke-småcellet lungekreft (NSCLC).

Zykadia som monoterapi er indisert til behandling av voksne med anaplastisk lymfom kinase (ALK)-positiv avansert ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) tidligere behandlet med krizotinib.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med ceritinib bør startes og følges opp av en lege med erfaring i bruk av legemidler mot kreft.

ALK-testing

En nøyaktig og validert ALK-test er nødvendig for seleksjon av ALK-positive NSCLC-pasienter (se pkt. 5.1).

ALK-positiv NSCLC status bør avklares før oppstart av behandling med ceritinib. Testing av ALK-positiv NSCLC bør utføres av laboratorier med dokumentert kompetanse innen den spesifikke teknologien som benyttes.

Dosering

Anbefalt dose av ceritinib er 450 mg tatt oralt én gang daglig sammen med mat til samme tid hver dag.

Anbefalt maksimal dose sammen med mat er 450 mg tatt oralt én gang daglig. Behandlingen bør bare fortsette så lenge man observerer en klinisk nytte.

Dersom pasienten glemmer å ta en dose skal dosen tas med mindre det er under 12 timer til neste dose.

Ved oppkast i løpet av behandlingen, skal pasienten ikke ta en ekstra dose, men fortsette med neste planlagte dose.

Ceritinib bør avsluttes hos pasienter som ikke tolererer 150 mg daglig sammen med mat.

Dosejusteringer på grunn av bivirkninger

Midlertidig doseavbrudd og/eller dosereduksjon av ceritinib kan være nødvendig basert på individuell sikkerhet og tolerabilitet. Dersom dosereduksjon er nødvendig på grunn av en bivirkning som ikke er oppført i tabell 1, bør dette gjøres ved reduksjoner på 150 mg daglig. Tidlig identifisering og håndtering av bivirkninger med standard støttende tiltak bør vurderes.

Hos pasienter behandlet med 450 mg ceritinib sammen med mat hadde 24,1 % av pasientene en bivirkning som krevde minst én dosereduksjon, og 55,6 % av pasientene hadde en bivirkning som krevde minst ett doseavbrudd. Median tid til første dosereduksjon uavhengig av årsak var 9,7 uker.

Tabell 1 oppsummerer anbefalinger for doseavbrudd, dosereduksjon eller seponering av ceritinib ved håndtering av utvalgte bivirkninger.

Tabell 1 Anbefalinger for dosejusteringer og tiltak ved bivirkninger av ceritinib

Bivirkning	Dosering av ceritinib
Alvorlig eller uakseptabel kvalme, oppkast eller diaré, til tross for optimal antiemetisk eller stoppende behandling	Avbryt behandling med ceritinib fram til bedring, gjenoppta deretter ceritinib med en dose redusert med 150 mg.
Økning i alaninaminotransferase (ALAT) eller aspartataminotransferase (ASAT) > 5 ganger øvre normalgrense (ULN) med samtidig total bilirubin ≤ 2 ganger ULN	Avbryt behandling med ceritinib til verdien er tilbake til baseline ALAT/ASAT-nivå eller til ≤ 3 ganger ULN, gjenoppta deretter med en dose redusert med 150 mg.
Økning i ALAT eller ASAT > 3 ganger ULN med samtidig økning i total bilirubin > 2 ganger ULN (i fravær av kolestase eller hemolyse)	Seponer ceritinib permanent.
Enhver grad av behandlingsrelatert interstitiell lungesykdom (ILS)/pneumonitt	Seponer ceritinib permanent.
QT korrigert for hjertefrekvens (QTc) > 500 msek ved minst 2 separate elektrokardiogrammer (EKG)	Avbryt behandling med ceritinib til verdien er tilbake til baseline eller til QTc ≤ 480 msek, sjekk og dersom nødvendig korrigere elektrolytter, start deretter opp igjen med en dose redusert med 150 mg.
QTc > 500 msek eller > 60 msek endring fra baseline og torsade de pointes eller polymorf ventrikulær takykardi eller tegn/symptomer på alvorlig arytmi	Seponer ceritinib permanent.
Bradykardi ^a (symptomatisk, kan være alvorlig og av medisinsk betydning, medisinsk intervensjon påkrevd)	Avbryt behandling med ceritinib til bradykardien er asymptomatisk igjen (grad ≤ 1) eller til hjertefrekvensen er 60 slag per minutt eller mer. Vurder samtidige brukte legemidler som er kjent for å forårsake bradykardi, i tillegg til antihypertensive legemidler. Dersom et medvirkende samtidig brukt legemiddel identifiseres og avbrytes, eller dersom dosen justeres, start behandling med ceritinib igjen ved samme dose som tidligere etter at bradykardien er asymptomatisk igjen eller hjertefrekvensen er 60 slag per minutt eller mer. Dersom ingen medvirkende legemidler identifiseres, eller dersom medvirkende legemidler ikke avbrytes eller dosen endres, start behandling med ceritinib igjen med en dose redusert med 150 mg, til bradykardien er asymptomatisk eller hjertefrekvensen er 60 slag per minutt eller mer.

Bradykardi ^a (livstruende konsekvenser, umiddelbar intervensjon påkrevd)	Seponer ceritinib permanent dersom ingen medvirkende legemidler identifiseres. Dersom et medvirkende legemiddel identifiseres og avbrytes, eller dersom dosen av det justeres, start behandling med ceritinib igjen med en dose redusert med 150 mg fram til bradykardien er asymptomatisk igjen eller til hjerterefrekvensen er 60 slag per minutt eller mer, under hyppig overvåking ^b .
Vedvarende hyperglykemi på mer enn 250 mg/dl til tross for optimal antihyperglykemisk behandling	Avbryt behandling med ceritinib til hyperglykemien er tilfredsstillende kontrollert, gjenoppta deretter behandling med ceritinib med en dose redusert med 150 mg. Dersom tilfredsstillende glukosekontroll ikke oppnås med optimal medisinsk behandling, seponer ceritinib permanent.
Økning av lipase eller amylase til grad ≥ 3	Avbryt behandling med ceritinib inntil lipase eller amylase reduseres til grad ≤ 1 , gjenoppta deretter med en dose redusert med 150 mg.
^a Hjerterefrekvens mindre enn 60 slag per minutt ^b Seponer permanent dersom hendelsen skjer igjen	

Sterke CYP3A-hemmere

Samtidig bruk av sterke CYP3A-hemmere bør unngås (se pkt. 4.5). Dersom samtidig bruk av en sterk CYP3A-hemmer ikke kan unngås, bør dosen med ceritinib reduseres med omtrent en tredjedel (ikke klinisk verifisert), avrundet til nærmeste hele 150 mg kapsel. Pasienten bør overvåkes nøye med hensyn på sikkerhet.

Dersom langtidsbehandling med en sterk CYP3A-hemmer er nødvendig og pasienten tolererer den reduserte dosen godt, kan dosen økes igjen under nøye overvåking med hensyn på sikkerhet, for å unngå mulig underbehandling.

Etter avslutning av en sterk CYP3A-hemmer, gjenoppta dosen som ble brukt før oppstart av den sterke CYP3A-hemmeren.

CYP3A substrater

Når ceritinib administreres samtidig med andre legemidler, så må preparatomtalen (SPC) for det andre legemidlet gjennomgås for anbefalinger om samtidig administrering av CYP3A4-hemmere.

Samtidig administrering av ceritinib med substrater som metaboliseres primært av CYP3A- eller CYP3A-substrater som er kjent for å ha lav terapeutisk indeks bør unngås (f.eks. alfuzosin, amiodaron, cisaprid, ciklosporin, dihydroergotamin, ergotamin, fentanyl, pimozid, quetiapin, kinidin, lovastatin, simvastatin, sildenafil, midazolam, triazolam, takrolimus, alfentanil og sirolimus) og andre legemidler som er mindre følsomme for CYP3A4-hemming bør brukes om mulig. Dersom det er uunngåelig, bør dosereduksjon vurderes for samtidig administrerte legemidler som er CYP3A-substrater med smale terapeutiske indekser.

Spesielle populasjoner

Nedsatt nyrefunksjon

En egen farmakokinetisk studie hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon har ikke vært utført. Basert på tilgjengelige data, er imidlertid eliminering av ceritinib via nyrene ubetydelig. Dosejustering er derfor ikke nødvendig hos pasienter med lett til moderat nedsatt nyrefunksjon. Forsiktighet bør utvises hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon, siden det ikke finnes erfaring med ceritinib hos denne populasjonen (se pkt. 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Basert på tilgjengelige data, elimineres ceritinib hovedsakelig via leveren. Særlig forsiktighet bør utvises ved behandling av pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon, og dosen bør reduseres med omtrent en tredjedel, avrundet til nærmeste hele 150 mg kapsel (se pkt. 4.4 og 5.2). Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med lett eller moderat nedsatt leverfunksjon.

Eldre (≥ 65 år)

Begrensede data på sikkerhet og effekt av ceritinib hos pasienter i alderen 65 år og eldre, tyder ikke på at dosejustering er nødvendig hos eldre pasienter (se pkt. 5.2). Det finnes ingen tilgjengelige data hos pasienter over 85 år.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av ceritinib hos barn og ungdom i alderen opp til 18 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Ceritinib er til oral bruk. Kapslene bør administreres oralt én gang daglig sammen med mat til samme tid hver dag. Det er viktig at ceritinib tas sammen med mat for å oppnå hensiktsmessig eksponering. Mat kan variere fra et lett til et fullt måltid (se pkt. 5.2). Kapslene bør svelges hele med vann, og bør ikke tygges eller knuses.

For pasienter som utvikler en samtidig medisinsk tilstand og ikke klarer å ta ceritinib med mat, se pkt. 4.5.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Levertoksisitet

Tilfeller av levertoksisitet forekom hos 1,1 % av pasientene som fikk ceritinib i kliniske studier. Økning til grad 3 eller 4 i ALAT-nivå ble observert hos 25 % av pasientene. De fleste tilfellene kunne håndteres med doseavbrudd og/eller dosereduksjon. Få tilfeller krevde seponering av behandling.

Pasienter bør overvåkes med leverfunksjonstester (inkludert ALAT, ASAT og total bilirubin) før oppstart av behandling, annenhver uke i løpet av de tre første månedene med behandling og deretter hver måned. Hos pasienter som utvikler transaminaseøkninger, bør hyppigere oppfølging av levertransaminaser og totalbilirubin utføres etter klinisk behov (se pkt. 4.2 og 4.8). Særlig forsiktighet bør utvises ved behandling av pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon, og dosen bør justeres (se pkt. 4.2). Begrenset erfaring hos disse pasientene viste en forverring av den underliggende tilstanden (hepatisk encefalopati) hos 2 av 10 pasienter eksponert for enkeltdoser på 750 mg ceritinib under fastende forhold (se pkt. 4.2, 4.8 og 5.2). Andre faktorer, bortsett fra studiebehandlingen, kan ha påvirket observerte hendelser med hepatisk encefalopati, men en sammenheng mellom studiebehandling og hendelser kan ikke utelukkes helt. Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med lett eller moderat nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2).

Interstitiell lungesykdom/Pneumonitt

Alvorlig, livstruende eller fatal ILS/pneumonitt har vært observert hos pasienter som har blitt behandlet med ceritinib i kliniske studier. De fleste av disse alvorlige/livstruende tilfellene bedret seg eller ble helt bra etter avbrudd i behandlingen.

Pasienter bør overvåkes for lungesyntomer som indikerer ILS/pneumonitt. Andre potensielle årsaker til ILS/pneumonitt bør ekskluderes, og hos pasienter som diagnostiseres med enhver grad av behandlingsrelatert ILS/pneumonitt bør ceritinib seponeres permanent (se pkt. 4.2 og 4.8).

Forlengelse av QT-intervall

Forlengelse av QTc har vært observert i kliniske studier hos pasienter behandlet med ceritinib (se pkt. 4.8 og 5.2), noe som kan føre til økt risiko for ventrikulære takyarytmier (f.eks. torsade de pointes) eller plutselig død.

Bruk av ceritinib hos pasienter med medfødt forlenget QT-syndrom bør unngås. Fordelene og de potensielle risikoene ved ceritinib bør vurderes før oppstart av behandling hos pasienter som har pre-eksisterende bradykardi (hjerterefrekvens under 60 slag per minutt), pasienter som tidligere har hatt eller er predisponert for QTc-forlengelse, pasienter som tar antiarytmika eller andre legemidler som er kjent for å forlenge QT-intervallet og pasienter med relevante pre-eksisterende hjertesykdommer og/eller elektrolyttforstyrrelser. Regelmessig EKG-overvåking og regelmessig overvåking av elektrolytter (f.eks. kalium) anbefales hos disse pasientene. Ved oppkast, diaré, dehydrering eller nedsatt nyrefunksjon bør elektrolyttene korrigeres etter klinisk behov. Ceritinib bør seponeres permanent hos pasienter som utvikler QTc > 500 msek eller > 60 msek endring fra baseline, og torsade de pointes eller polymorf ventrikulær takykardi eller tegn/syntomer på alvorlig arytm. Ceritinib bør avbrytes midlertidig hos pasienter som utvikler QTc > 500 msek ved minst to separate EKG, inntil bedring til baseline eller QTc ≤ 480 msek, og deretter startes opp igjen med en dose redusert med 150 mg (se pkt. 4.2, 4.8 og 5.2).

Bradykardi

Asyntomatisk tilfeller av bradykardi (hjerterefrekvens under 60 slag per minutt) har vært observert hos 21 av 925 pasienter (2,3 %) behandlet med ceritinib i kliniske studier.

Bruk av ceritinib i kombinasjon med andre legemidler som er kjent for å gi bradykardi (f.eks. betablokkere, ikke-dihydropyridin kalsiumkanalblokkere, klonidin og digoksin) bør unngås hvis mulig. Hjerterefrekvens og blodtrykk bør overvåkes regelmessig. Ved tilfeller av symptomatisk bradykardi som ikke er livstruende, bør ceritinib avbrytes midlertidig til bradykardien er asyntomatisk igjen eller til hjerterefrekvensen er 60 slag per minutt eller mer. Andre legemidler som brukes samtidig bør evalueres og dosen av ceritinib bør justeres hvis nødvendig. Ved livstruende bradykardi bør ceritinib seponeres permanent dersom ingen medvirkende legemiddel brukt samtidig blir identifisert. Dersom hendelsen er relatert til et samtidig brukt legemiddel som er kjent for å forårsake bradykardi eller hypotensjon, bør imidlertid ceritinib avbrytes midlertidig til bradykardien er asyntomatisk eller fram til hjerterefrekvensen er 60 slag per minutt eller mer. Dersom det samtidig brukte legemidlet kan justeres eller seponeres, bør ceritinib startes opp igjen med en dose som er redusert med 150 mg ved bedring til asyntomatisk bradykardi eller til en hjerterefrekvens på 60 slag per minutt eller mer, under hyppig overvåking (se pkt. 4.2 og 4.8).

Gastrointestinale bivirkninger

Diaré, kvalme eller oppkast forekom hos 76,9 % av 108 pasienter behandlet med ceritinib ved anbefalt dose på 450 mg tatt med mat i en doseoptimaliseringsstudie, og var hovedsakelig grad 1 (52,8 %) og grad 2 (22,2 %) bivirkninger. To pasienter (1,9 %) opplevde én grad 3 bivirkning hver (henholdsvis diaré og oppkast). Ni pasienter (8,3 %) måtte avbryte studiebehandling på grunn av diaré, kvalme eller oppkast. En pasient (0,9 %) trengte dosejustering på grunn av oppkast. I samme studie var forekomsten og alvorlighetsgraden av gastrointestinale bivirkninger høyere hos pasienter behandlet med ceritinib 750 mg fastende (diaré 80,0 %, kvalme 60,0 %, oppkast 65,5 %; 17,3 % rapporterte en grad 3-hendelse) sammenlignet med 450 mg med mat (diaré 59,3 %, kvalme 42,6 %, oppkast 38,0 %; 1,9 % rapporterte en grad 3-hendelse).

I 450 mg sammen med mat- og 750 mg fastende-armene av denne doseoptimaliseringsstudien trengte ingen pasienter seponering av ceritinib på grunn av diaré, kvalme eller oppkast (se pkt. 4.8).

Pasienter bør følges opp og behandles etter standard praksis, inkludert stoppende midler, antiemetika og væskepåfyll, etter klinisk behov. Doseavbrudd og dosereduksjon bør benyttes om nødvendig (se pkt. 4.2 og 4.8). Ved oppkast under behandlingen, bør pasienten ikke ta en ekstra dose, men fortsette med neste planlagte dose.

Hyperglykemi

Tilfeller av hyperglykemi (alle grader) ble rapportert hos færre enn 10 % av pasientene som ble behandlet med ceritinib i kliniske studier; grad 3-4 hyperglykemi ble rapportert hos 5,4 % av pasientene. Risikoen for hyperglykemi var høyere hos pasienter med diabetes mellitus og/eller samtidig bruk av steroider.

Pasienter bør overvåkes for fastende plasmaglukose før oppstart av behandling med ceritinib, og deretter regelmessig etter klinisk behov. Antihyperglykemiske legemidler bør startes opp eller optimaliseres etter behov (se pkt. 4.2 og 4.8).

Økning av lipase og/eller amylase

I kliniske studier har økning av lipase og/eller amylase forekommet hos pasienter behandlet med ceritinib. Pasienter bør overvåkes for økning av lipase og amylase før oppstart av behandlingen med ceritinib, og deretter regelmessig etter klinisk behov (se pkt. 4.2 og 4.8). Tilfeller av pankreatitt er rapportert hos pasienter behandlet med ceritinib (se pkt. 4.8).

Natriuminnhold

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver kapsel, og er så godt som “natriumfritt”.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Legemidler som kan øke plasmakonsentrasjonen av ceritinib

Sterke CYP3A-hemmere

Hos friske frivillige resulterte samtidig administrering av en enkeltdose på 450 mg ceritinib fastende og ketokonazol (200 mg to ganger daglig i 14 dager), en sterk CYP3A/P-gp-hemmer, i en henholdsvis 2,9 og 1,2 ganger økning i AUC_{inf} og C_{maks} for ceritinib, sammenlignet med ceritinib gitt alene. Simuleringer antydte at AUC ved steady-state for ceritinib i reduserte doser etter samtidig administrasjon av 200 mg ketokonazol to ganger daglig i 14 dager, var sammenlignbar med AUC ved steady-state for ceritinib alene. Samtidig bruk av sterke CYP3A-hemmere bør unngås under behandling med ceritinib. Dersom det ikke er mulig å unngå samtidig bruk med sterke CYP3A-hemmere (inkludert, men ikke begrenset til, ritonavir, sakinavir, telitromycin, ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol, posakonazol og nefazodon), bør dosen med ceritinib reduseres til omtrent en tredjedel, avrundet til nærmeste hele 150 mg kapsel. Etter avslutning av en sterk CYP3A-hemmer, bør ceritinib gjenopptas med dosen som ble brukt før oppstart av den sterke CYP3A-hemmeren.

P-gp-hemmere

I følge *in vitro* data er ceritinib et substrat for efflukstransportøren P-glykoprotein (P-gp). Dersom ceritinib gis sammen med legemidler som hemmer P-gp, er det sannsynlig at konsentrasjonen av ceritinib øker. Forsiktighet bør utvises ved samtidig bruk av P-gp-hemmere og bivirkninger bør overvåkes nøye.

Legemidler som kan redusere plasmakonsentrasjonen av ceritinib

Sterke CYP3A-hemmere og P-gp-induktorer

Hos friske frivillige resulterte samtidig administrering av en enkeltdose på 750 mg ceritinib fastende og rifampicin (600 mg daglig i 14 dager), en sterk CYP3A/P-gp-induktor, i en henholdsvis 70 % og 44 % reduksjon i AUC_{inf} og C_{maks} for ceritinib, sammenlignet med ceritinib gitt alene. Samtidig administrering av ceritinib med sterke CYP3A/P-gp-induktorer reduserer plasmakonsentrasjonen av ceritinib. Samtidig bruk av sterke CYP3A-induktorer bør unngås, og dette inkluderer, men er ikke begrenset til, karbamazepin, fenobarbital, fenytoin, rifabutin, rifampin og johannesurt (*Hypericum perforatum*). Forsiktighet bør utvises ved samtidig bruk av P-gp-induktorer.

Legemidler som påvirker gastrisk pH

Løseligheten til ceritinib er pH-avhengig og løseligheten reduseres når pH øker *in vitro*.

Syrenøytraliserende midler (protonpumpehemmere, H_2 -reseptorantagonister, antacider) kan endre løseligheten av ceritinib og redusere biotilgjengeligheten. Samtidig administrering av en enkeltdose på 750 mg ceritinib fastende og en protonpumpehemmer (esomeprazol) 40 mg daglig i 6 dager hos fastende friske frivillige reduserte AUC med 76 % og C_{maks} med 79 % for ceritinib.

Legemiddelinteraksjonsstudien ble utformet for å observere effekten av protonpumpehemmere i det verste scenariet, men i klinisk bruk synes virkningen av protonpumpehemmere på ceritinibeksponering å være mindre uttalt. En egen studie for å undersøke effekten av syrenøytraliserende midler på biotilgjengeligheten av ceritinib under steady-state har ikke vært utført. Forsiktighet bør utvises ved samtidig bruk med protonpumpehemmere siden eksponering av ceritinib kan bli redusert. Det finnes ingen tilgjengelige data ved samtidig bruk av H_2 -reseptorantagonister eller antacider. Risikoen for en klinisk relevant reduksjon i biotilgjengeligheten til ceritinib er imidlertid muligens redusert ved samtidig bruk av H_2 -reseptorantagonister hvis de gis 10 timer før eller 2 timer etter ceritinibdosen, og for antacider hvis de gis 2 timer før eller 2 timer etter ceritinibdosen.

Legemidler som kan få sin plasmakonsentrasjon endret av ceritinib

CYP3A- og CYP2C9-substrater

I følge *in vitro* data hemmer ceritinib metabolismen av et CYP3A-substrat, midazolam, og et CYP2C9-substrat, diklofenak via kompetitiv inhibering. Det ble også observert en tidsavhengig hemming av CYP3A.

Ceritinib er klassifisert *in vivo* som en sterk CYP3A4-hemmer og har potensial til å interagere med legemidler som metaboliseres via CYP3A, noe som kan føre til økte serumkonsentrasjoner av det andre legemidlet. Samtidig administrering av en enkelt dose av midazolam (et sensitivt CYP3A-substrat) etterfulgt av 3 uker med ceritinib dosering hos pasienter (750 mg daglig fastende) økte midazolam AUC_{inf} (90% KI) med 5,4 ganger (4,6, 6,3) sammenlignet med midazolam alene. Samtidig administrering av ceritinib og substrater primært metabolisert av CYP3A eller CYP3A-substrater med lav terapeutisk indeks bør unngås (f.eks. alfuzosin, amiodaron, cisaprid, ciklosporin, dihydroergotamin, ergotamin, fentanyl, primo- og quetiapin, kinidin, lovastatin, simvastatin, sildenafil, midazolam, triazolam, takrolimus, alfentanil og sirolimus) og andre legemidler som er mindre følsomme overfor CYP3A4-hemming bør brukes om mulig. Dersom det er uunngåelig, bør dosereduksjon vurderes for samtidig administrerte legemidler som er CYP3A-substrater med lav terapeutisk indeks.

Ceritinib er klassifisert *in vivo* som en svak CYP2C9-hemmer. Samtidig administrering av en enkeltdose warfarin (et CYP2C9-substrat) etterfulgt av 3 uker med ceritinibdosering hos pasienter (750 mg daglig fastende) økte S-warfarin AUC_{inf} (90% KI) med 54 % (36 %, 75 %) sammenlignet med inntak av warfarin alene. Samtidig administrering av ceritinib med substrat som metaboliseres primært av CYP2C9 eller CYP2C9-substrater med lav terapeutisk indeks (f.eks. fenytoin og warfarin) bør unngås. Dersom det er uunngåelig, bør dosereduksjon vurderes for samtidig administrerte legemidler som er CYP2C9-substrater med lav terapeutiske indekser. Dersom samtidig administrering med warfarin er uunngåelig, kan økt monitorering av INR (internasjonal normalisert ratio) vurderes.

CYP2A6- og CYP2E1-substrater

I følge *in vitro* data hemmer ceritinib også CYP2A6 og CYP2E1 ved klinisk relevante konsentrasjoner. Ceritinib kan derfor ha potensiale til å øke plasmakonsentrasjonene av samtidig administrerte legemidler som hovedsakelig metaboliseres av disse enzymene. Forsiktighet bør utvises ved samtidig bruk av CYP2A6- og CYP2E1-substrater og bivirkninger bør overvåkes nøye.

En risiko for induksjon av andre PXR-regulerte enzymer bortsett fra CYP3A4 kan ikke fullstendig utelukkes. Effekten av orale antikonseptiva gitt samtidig kan reduseres.

Legemidler som er substrater for transportører

I følge *in vitro* data hemmer ikke ceritinib den apikale efflukstransportøren MRP2, de hepatiske opptakstransportørene OATP1B1 eller OATP1B3, de renale organiske anion opptakstransportørene OAT1 og OAT3, eller de organiske kation opptakstransportørene OCT1 eller OCT2 ved klinisk relevante konsentrasjoner. Det er derfor lite sannsynlig at kliniske legemiddelinteraksjoner vil forekomme som et resultat av ceritinibmediert hemming av substrater for disse transportørene. Basert på *in vitro* data forventes ceritinib å hemme intestinal P-gp og BCRP ved klinisk relevante konsentrasjoner. Ceritinib kan derfor ha potensiale til å øke plasmakonsentrasjoner av samtidig administrerte legemidler, som transporteres av disse proteinene. Forsiktighet bør utvises ved samtidig bruk av BCRP-substrater (f.eks. rosuvastatin, topotekan, sulfasalazin) og P-gp-substrater (digoksin, dabigatran, kolkisin, pravastatin) og bivirkninger bør overvåkes nøye.

Farmakodynamiske interaksjoner

QT-forlengelse ble observert i kliniske studier med ceritinib. Ceritinib bør derfor brukes med forsiktighet hos pasienter som har eller kanskje vil utvikle forlengelse av QT-intervallet, inkludert de pasientene som tar antiarytmiske legemidler som klasse I (f.eks. kinidin, prokainamid, disopyramid) eller klasse III (f.eks. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid) antiarytmika eller andre legemidler som kan føre til QT-forlengelse, slik som domperidon, droperidol, klorokin, halofantrin, klaritromycin, haloperidol, metadon, cisaprid og moksifloksasin. Overvåking av QT-intervallet er indisert ved samtidig bruk av slike legemidler (se pkt. 4.2 og 4.4).

Interaksjoner med mat og drikke

Ceritinib skal tas sammen med mat. Biotilgjengeligheten til ceritinib øker ved tilstedeværelse av mat.

For pasienter som utvikler en samtidig medisinsk tilstand og ikke klarer å ta ceritinib med mat, kan ceritinib tas på tom mage som et alternativt vedlikeholdsregime. I disse tilfeller skal ikke mat inntas senest to timer før og tidligst én time etter inntak av dosen. Pasienter bør ikke skifte mellom fastende inntak og inntak sammen med mat. Dosen må justeres på riktig måte, dvs. for pasienter behandlet med 450 mg eller 300 mg med mat, bør dosen økes til henholdsvis 750 mg eller 450 mg på tom mage (se pkt. 5.2). Hos pasienter behandlet med 150 mg sammen med mat bør behandlingen seponeres. For senere dosejustering og håndtering av bivirkninger, følg tabell 1 (se pkt. 4.2). Maksimal tillatt dose i fastende tilstand er 750 mg (se pkt. 5.2).

Pasienter bør informeres om å unngå grapefrukt og grapefruktjuice, siden de kan hemme CYP3A i tarmveggen og kan øke biotilgjengeligheten av ceritinib.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Kvinner som kan bli gravide/Prevensjon

Kvinner som kan bli gravide bør rådes til å bruke en svært sikker prevensjonsmetode under behandling med ceritinib, og i opptil 3 måneder etter at behandlingen er avsluttet (se pkt. 4.5).

Graviditet

Det er ingen eller begrenset mengde data på bruk av ceritinib hos gravide kvinner.

Dyrestudier er utilstrekkelige med hensyn på reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3).

Ceritinib skal ikke brukes under graviditet, hvis ikke den kliniske tilstanden til kvinnen gjør behandling med ceritinib nødvendig.

Amming

Det er ukjent om ceritinib/metabolitter blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. En risiko for det nyfødte barnet kan ikke utelukkes.

Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren, må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller behandlingen med ceritinib skal avsluttes/avstås fra (se pkt. 5.3).

Fertilitet

Det er ukjent om ceritinib har potensiale til å forårsake infertilitet hos mannlige og kvinnelige pasienter (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Zykadia har liten påvirkning på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. Forsiktighet bør utvises ved bilkjøring eller bruk av maskiner under behandling, fordi pasienten kan oppleve fatigue eller synsforstyrrelser.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

Bivirkninger beskrevet under gjenspeiler bruk av 750 mg ceritinib én gang daglig fastende hos 925 kreftpasienter med ALK-positiv avansert NSCLC i syv sammenslåtte kliniske studier, inkludert to randomiserte, aktivt kontrollerte fase 3 studier (studier A2301 og A2303).

Median varighet av eksponeringen for pasienter behandlet med 750 mg ceritinib fastende var 44,9 uker (variasjon: 0,1 til 200,1 uker).

Bivirkninger med forekomst ≥ 10 % hos pasienter behandlet med 750 mg ceritinib fastende var diaré, kvalme, oppkast, fatigue, unormale leverfunksjonstester, magesmerter, redusert appetitt, vekttap, forstoppelse, økt kreatinin i blod, utslett, anemi og øsofagale forstyrrelser.

Grad 3-4-bivirkninger med forekomst ≥ 5 % hos pasienter behandlet med 750 mg ceritinib fastende var unormale leverfunksjonstester, fatigue, oppkast, hyperglykemi, kvalme og diaré.

I doseoptimaliseringsstudien A2112 (ASCEND-8) hos både tidligere behandlede og ubehandlede pasienter med ALK-positiv avansert NSCLC var den totale sikkerhetsprofilen til ceritinib ved den anbefalte dosen på 450 mg med mat (N = 108) i overensstemmelse med 750 mg ceritinib fastende (N = 110), bortsett fra en reduksjon i gastrointestinale bivirkninger, samtidig som man oppnådde sammenlignbar steady state-eksponering (se pkt. 5.1 og under avsnitt "Gastrointestinale bivirkninger" nedenfor).

Bivirkningstabell

Tabell 2 viser frekvenskategorien for bivirkninger av ceritinib som ble rapportert hos pasienter behandlet med en dose på 750 mg fastende (N = 925) i syv kliniske studier. Frekvensen av utvalgte gastrointestinale bivirkninger (diaré, kvalme og oppkast) er basert på pasienter behandlet med en dose på 450 mg én gang daglig sammen med mat (N = 108).

Bivirkningene er listet opp etter MedDRA organklasser. Innen hver organklasse er bivirkningene rangert etter hyppighet, med den hyppigste bivirkningen først. I tillegg er den korresponderende frekvenskategorien angitt for hver bivirkning ved bruk av følgende konvensjon (CIOMS III): svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppe er bivirkningene presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 2 Bivirkninger hos pasienter behandlet med ceritinib

Organklasser	Ceritinib N = 925 %	Frekvenskategori
Sykdommer i blod og lymfatiske organer		
Anemi	15,2	Svært vanlige
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer		
Redusert appetitt	39,5	Svært vanlige
Hyperglykemi	9,4	Vanlige
Hypofosfatemi	5,3	Vanlige
Øyesykdommer		
Synsforstyrrelser ^a	7,40	Vanlige
Hjertesykdommer		
Perikarditt ^b	5,8	Vanlige
Bradykardi ^c	2,3	Vanlige
Sykdommer i respirasjonorganer, thorax og mediastinum		
Pneumonitt ^d	2,1	Vanlige
Gastrointestinale sykdommer		
Diaré ^e	59,3	Svært vanlige
Kvalme ^e	42,6	Svært vanlige
Oppkast ^e	38,0	Svært vanlige
Magesmerter ^f	46,1	Svært vanlige
Forstoppelse	24,0	Svært vanlige
Øsofagale forstyrrelser ^g	14,1	Svært vanlige
Pankreatitt	0,5	Mindre vanlige
Sykdommer i lever og galleveier		
Unormale leverfunksjonstester ^h	2,2	Vanlige
Levertoksisitet ⁱ	1,1	Vanlige
Hud- og underhudssykdommer		
Utslett ^j	19,6	Svært vanlige
Sykdommer i nyre- og urinveier		
Nyresvikt ^k	1,8	Vanlige
Nedsatt nyrefunksjon ^l	1,0	Vanlige
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		
Fatigue ^m	48,4	Svært vanlige

Undersøkelser		
Unormale leverfunksjonstester ⁿ	60,5	Svært vanlige
Vekttap	27,6	Svært vanlige
Økt kreatinin i blod	22,1	Svært vanlige
Forlenget QT ved elektrokardiogram	9,7	Vanlige
Økt lipase	4,8	Vanlige
Økt amylase	7,0	Vanlige
Inkluderer rapporterte tilfeller innen beslektede termer:		
^a	Synsforstyrrelser (nedsatt syn, uklart syn, fotopsi, flytere i synsfeltet, redusert synsskarphet, akkomodasjonsforstyrrelser, presbyopi)	
^b	Perikarditt (perikardiell effusjon, perikarditt)	
^c	Bradykardi (bradykardi, sinusbradykardi)	
^d	Pneumonitt (interstitiell lungesykdom, pneumonitt)	
^e	Frekvensen av disse utvalgte gastrointestinale bivirkninger (diaré, kvalme og oppkast) er basert på pasienter behandlet med den anbefalte dosen på 450 mg sammen med mat (N = 108) i studien A2112 (ASCEND-8) (se avsnitt "Gastrointestinale bivirkninger" nedenfor)	
^f	Magesmerter (magesmerter, smerter i øvre del av magen, mageubehag, ubehag i magesekken)	
^g	Øsofagale forstyrrelser (dyspepsi, gastroøsofagal reflukssykdom, dysfagi)	
^h	Unormale leverfunksjonstester (unormal leverfunksjon, hyperbilirubinemi)	
ⁱ	Levertoksisitet (legemiddelindusert leverskade, hepatitt kolestatisk, levercelleskade, hepatotoksisitet)	
^j	Utslett (utslett, dermatitt acneiform, makulopapulært utslett)	
^k	Nyresvikt (akutt nyreskade, nyresvikt)	
^l	Nedsatt nyrefunksjon (azotemi, nedsatt nyrefunksjon)	
^m	Fatigue (fatigue, asteni)	
ⁿ	Unormale leverfunksjonstester (økt alaninaminotransferase, økt aspartataminotransferase, økt gamma-glutamyltransferase, økt bilirubin i blod, økte transaminaser, økning i leverenzym, unormale leverfunksjonstester, forhøyet leverfunksjonstest, økt alkalisk fosfatase i blod)	

Eldre (> 65 år)

I syv kliniske studier var 168 av 925 pasienter (18,2 %) behandlet med ceritinib 65 år eller eldre. Sikkerhetsprofilen hos pasienter i alderen 65 år eller eldre var tilsvarende som for pasienter yngre enn 65 år (se pkt. 4.2). Det finnes ingen sikkerhetsdata hos pasienter eldre enn 85 år.

Levertoksisitet

Samtidig økning av ALAT eller ASAT over 3× ULN og total bilirubin over 2× ULN, uten økning av alkalisk fosfatase, har vært observert hos færre enn 1 % av pasientene i kliniske studier med ceritinib. Økning til grad 3- eller 4 i ALAT-nivå ble observert hos 25 % av pasientene som fikk ceritinib. Tilfeller av levertoksisitet ble håndtert med doseavbrudd eller -reduksjon hos 40,6 % av pasientene. 1 % av pasientene krevde permanent seponering av behandling i kliniske studier med ceritinib (se pkt. 4.2 og 4.4).

Leverfunksjonstester inkludert ALAT, ASAT og total bilirubin bør utføres før oppstart av behandling, annenhver uke de første tre månedene av behandlingen og deretter månedlig, med hyppigere testing for økninger av grad 2, 3 eller 4. Pasienter bør overvåkes for avvik i leverfunksjonstester og håndteres som anbefalt i pkt. 4.2 og 4.4.

Gastrointestinale bivirkninger

Kvalme, diaré og oppkast var blant de vanligst rapporterte gastrointestinale hendelsene. I doseoptimaliseringsstudien A2112 (ASCEND-8) hos både tidligere behandlede og ubehandlede pasienter med ALK-positiv avansert NSCLC ved anbefalt dose ceritinib på 450 mg tatt med mat (N = 108), var bivirkningene diaré, kvalme og oppkast hovedsakelig av grad 1 (52,8 %) og grad 2 (22,2 %). Grad 3 tilfeller av diaré og oppkast ble hver rapportert hos to forskjellige pasienter (1,9 %). Gastrointestinale hendelser ble primært behandlet med legemidler tatt samtidig, inkludert antiemetika/stoppende legemidler. Ni pasienter (8,3 %) hadde behov for avbrudd i studiebehandlingen.

grunnet diaré, kvalme eller oppkast. Én pasient (0,9 %) trengte dosejustering. I 450 mg med mat- og 750 mg fastende-armene hadde ingen pasienter diaré, kvalme eller oppkast der seponering var nødvendig. I den samme studien var forekomsten og alvorlighetsgraden av gastrointestinale bivirkninger redusert hos pasienter behandlet med 450 mg ceritinib sammen med mat (diaré 59,3 %, kvalme 42,6 %, oppkast 38,0 %; 1,9 % rapporterte en grad 3-hendelse) sammenlignet med hos pasienter som ble behandlet med 750 mg ceritinib fastende (diaré 80,0 %, kvalme 60,0 %, oppkast 65,5 %; 17,3 % rapporterte en grad 3-hendelse). Pasientene bør håndteres som anbefalt i pkt. 4.2 og 4.4.

Forlenget QT-intervall

QTc-forlengelse har vært observert hos pasienter behandlet med ceritinib. I de syv kliniske studiene hadde 9,7 % av pasientene behandlet med ceritinib en QTc-forlengelse (enhver grad), inkludert grad 3- eller 4-hendelser hos 2,1 % av pasientene. Disse hendelsene krevde dosereduksjon eller -avbrudd hos 2,1 % av pasientene og førte til seponering hos 0,2 % av pasientene.

Behandling med ceritinib anbefales ikke hos pasienter som har medfødt lang QT-syndrom eller som tar legemidler kjent for å forlenge QTc-intervallet (se pkt. 4.4 og 4.5). Særlig forsiktighet bør utvises når ceritinib administreres til pasienter med økt risiko for å oppleve torsade de pointes under behandling med et QTc-forlengende legemiddel.

Pasienter bør overvåkes for QT-forlengelse og håndteres som anbefalt i pkt. 4.2 og 4.4.

Bradykardi

I de syv kliniske studiene ble bradykardi og/eller sinusbradykardi (hjerterefrekvens under 60 slag per minutt) (alle grad 1) rapportert hos 2,3 % av pasientene. Disse hendelsene krevde dosereduksjon eller -avbrudd hos 0,2 % av pasientene. Ingen av disse hendelsene førte til seponering av behandlingen med ceritinib. Samtidig bruk av legemidler som er assosiert med bradykardi bør overvåkes nøye. Pasienter som utvikler symptomatisk bradykardi bør håndteres som anbefalt i pkt. 4.2 og 4.4.

Interstitiell lungesykdom/Pneumonitt

Alvorlig, livstruende eller fatal interstitiell lungesykdom (ILS)/pneumonitt har vært observert hos pasienter behandlet med ceritinib. I de syv kliniske studiene har ILS/pneumonitt av enhver grad vært rapportert hos 2,1 % av pasientene behandlet med ceritinib, og hendelser av grad 3 eller 4 har vært rapportert hos 1,2 % av pasientene. Disse hendelsene krevde dosereduksjon eller -avbrudd hos 1,1 % av pasientene og førte til seponering hos 0,9 % av pasientene. Pasienter med lungesyntomer som indikerer ILS/pneumonitt bør følges opp. Andre mulige årsaker til ILS/pneumonitt bør ekskluderes (se pkt. 4.2 og 4.4).

Hyperglykemi

Hyperglykemi (enhver grad) ble rapportert hos 9,4 % av pasientene behandlet med ceritinib i de syv kliniske studiene, og grad 3- eller 4-hendelser ble rapportert hos 5,4 % av pasientene. Disse hendelsene krevde dosereduksjon eller -avbrudd hos 1,4 % av pasientene og førte til seponering hos 0,1 % av pasientene. Risikoen for hyperglykemi var høyere hos pasienter med diabetes mellitus og/eller samtidig bruk av steroider. Overvåking av fastende serumglukose er påkrevd før oppstart av behandling med ceritinib, og deretter regelmessig etter klinisk behov. Administrering av antihyperglykemiske legemidler bør startes opp eller optimaliseres som indisert (se pkt. 4.2 og 4.4).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Det finnes ingen rapportert erfaring med overdosering hos mennesker. Generelle støttende tiltak bør igangsettes ved alle tilfeller av overdosering.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: antineoplastiske midler, anaplastisk lymfomkinasehemmere (ALK).
ATC-kode: L01ED02.

Virkningsmekanisme

Ceritinib er en oral svært selektiv og potent ALK-hemmer. Ceritinib hemmer autofosforylering av ALK, ALK-mediert fosforylering av nedstrøms signalproteiner og celledeling av ALK-avhengige kreftceller både *in vitro* og *in vivo*.

Translokasjon av ALK bestemmer uttrykket av det resulterende fusjonsproteinet og medfølgende forstyrret ALK-signalerings i NSCLC. I de fleste tilfellene av NSCLC er EML4 translokasjonspartneren til ALK. Dette danner et EML4-ALK fusjonsprotein, som inneholder proteinkinase-domenet til ALK fusjonert med den N-terminale delen av EML4. Ceritinib ble vist å ha en effekt mot EML4-ALK-aktivitet i en NSCLC cellelinje (H2228), noe som resulterte i hemming av celledeling *in vitro* og regresjon av svulster i H2228-deriverte xenograft i mus og rotte.

Klinisk effekt og sikkerhet

Tidligere ubehandlet ALK-positiv avansert NSCLC - randomisert fase 3 studie A2301 (ASCEND-4)

Effekten og sikkerheten av ceritinib til behandling av avanserte ALK-positive NSCLC pasienter som ikke tidligere har mottatt systemisk behandling mot kreft (inkludert ALK-hemmer) med unntak av neoadjuvant eller adjuvant behandling, ble vist i en global multisenter, randomisert, åpen fase 3 studie A2301.

Totalt 376 pasienter ble randomisert i et 1:1-forhold (klassifisert av WHO funksjonsstatus, tidligere adjuvant/neoadjuvant kjemoterapi og tilstedeværelse/fravær av hjernemetastase ved screening) for å motta enten ceritinib (750 mg daglig, fastende) eller kjemoterapi (basert på utprøvers valg - pemetreksed [500 mg/m²] sammen med cisplatin [75 mg/m²] eller karboplatin [AUC 5-6] administrert hver 21. dag). Pasienter som fullførte 4 sykluser med kjemoterapi (induksjon) uten progressiv sykdom, mottok deretter pemetreksed (500 mg/m²) alene som vedlikeholdsbehandling hver 21. dag. Ett hundre og åttini (189) pasienter ble randomisert til ceritinib og hundre og åttisv (187) ble randomisert til kjemoterapi.

Median alder var 54 år (variasjon: 22 til 81 år); 78,5 % av pasientene var yngre enn 65 år. Totalt var 57,4 % av pasientene kvinner. Av studiepopulasjonen var 53,7 % kaukasiere, 42,0 % asiater, 1,6 % svarte og 2,6 % andre etniske grupper. De fleste pasientene hadde adenokarsinom (96,5 %) og hadde aldri røyket eller vært tidligere røykere (92,0 %). Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)-funksjonsstatusen var 0/1/2 hos 37,0 %/56,4 %/6,4 % av pasientene, og 32,2 % hadde hjernemetastase ved baseline. 59,5 % av pasientene med hjernemetastase ved baseline hadde ikke tidligere mottatt strålebehandling mot hjernen. Pasienter med symptomatiske CNS (sentralnervesystem) metastaser som var nevrologisk ustabile eller trengte økende steroiddoser 2 uker før screening for å håndtere CNS-symptomer, ble ekskludert fra studien.

Pasientene fikk lov til å fortsette den tildelte studiebehandlingen utover den første progresjonen i tilfeller der det fortsatt var klinisk fordel etter utprøvers mening. Pasienter randomisert til kjemoterapiarmen, kunne bytte for å motta ceritinib ved RECIST-definert sykdomsprogresjon

bekreftet av BUVK (blindet uavhengig vurderingskomité). Ett hundre og fem (105) pasienter av de 145 pasientene (72,4 %) som avsluttet behandlingen i kjemoterapiarmen fikk etterfølgende ALK-hemmere som første antineoplastiske terapi. Av disse pasientene fikk 81 ceritinib.

Median varighet for oppfølging var 19,7 måneder (fra randomisering til cut-off dato) ved primæranalysen.

Studien oppnådde sitt hovedmål som viste en statistisk signifikant forbedring i progresjonsfri overlevelse (PFS) av BUVK (se tabell 3 og figur 1). PFS fordelene med ceritinib var konsekvent ved utprøvers vurdering og på tvers av ulike undergrupper, inkludert alder, kjønn, etnisitet, røykestatus, ECOG-funksjonsstatus og sykdomsbyrde.

Ved primæranalysen var total overlevelses (OS)-data umodne med 107 dødsfall som representerte omtrent 42,3 % av de nødvendige hendelsene for den endelige OS-analysen.

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

Tabell 3 ASCEND-4 (studie A2301) - Effekteresultater hos pasienter med tidligere ubehandlet ALK-positiv avansert NSCLC (primæranalyse)

	Ceritinib (N = 189)	Kjemoterapi (N = 187)
Progresjonsfri overlevelse (basert på BUVK)		
Antall hendelser, n (%)	89 (47,1)	113 (60,4)
Median, måneder ^d (95 % KI)	16,6 (12,6, 27,2)	8,1 (5,8, 11,1)
HR (95 % KI) ^a	0,55 (0,42, 0,73)	
p-verdi ^b	< 0,001	
Total overlevelse ^c		
Antall hendelser, n (%)	48 (25,4)	59 (31,6)
Median, måneder ^d (95 % KI)	IE (29,3, IE)	26,2 (22,8, IE)
OS ved 24 måneder ^d , % (95 % KI)	70,6 (62,2, 77,5)	58,2 (47,6, 67,5)
HR (95 % KI) ^a	0,73 (0,50, 1,08)	
p-verdi ^b	0,056	
Tumor respons (basert på BUVK)		
Total responsrate (95 % KI)	72,5 % (65,5, 78,7)	26,7 % (20,5, 33,7)
Varighet av respons (basert på BUVK)		
Antall respondere	137	50
Median, måneder ^d (95 % KI)	23,9 (16,6, IE)	11,1 (7,8, 16,4)
Hendelsesfri rate ved 18 måneder ^d , % (95 % KI)	59,0 (49,3, 67,4)	30,4 (14,1, 48,6)

HR = hasard ratio; KI = konfidensintervall; BUVK=blindet uavhengig vurderingskomité; IE = ikke estimerbart

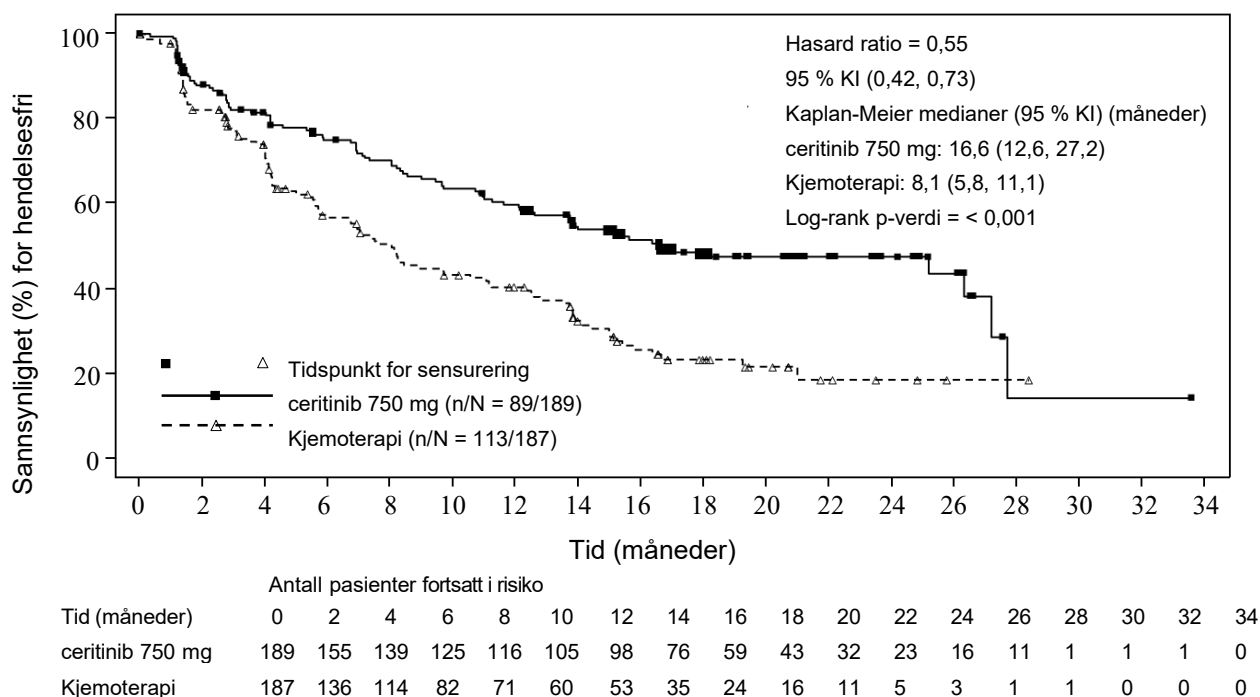
^a Basert på stratifisert Cox proporsjonal hasard analyse.

^b Basert på stratifisert log-rank test.

^c OS-analyse ble ikke justert for effektene av bytte.

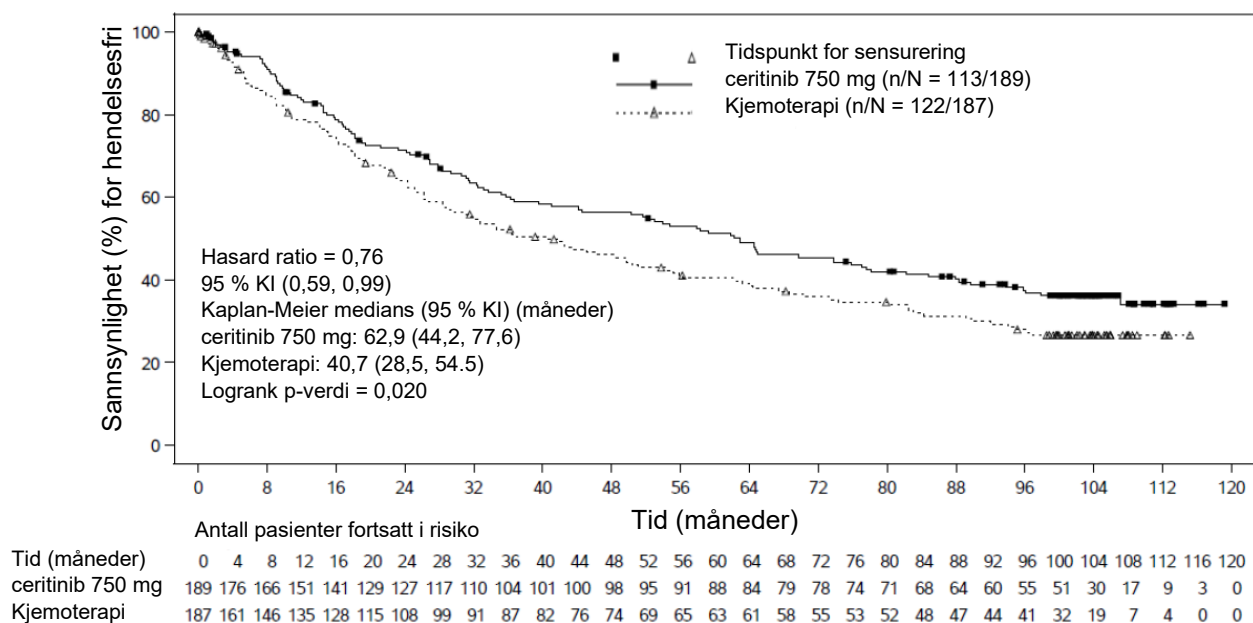
^d Estimert ved bruk av Kaplan-Meier metoden.

Figur 1 ASCEND-4 (studie A2301) - Kaplan-Meier kurver for progresjonsfri overlevelse vurdert av BUVK (primæranalyse)



Ved den endelige OS-analysen hadde 113 (59,8 %) pasienter dødd i ceritinibarmen og 122 (65,2 %) i kjemoterapiarmen. Median OS var 62,9 måneder (95 % KI: 44,2, 77,6) og 40,7 måneder (95 % KI: 28,5, 54,5) for henholdsvis ceritinibarmen og kjemoterapiarmen. Det var en statistisk signifikant reduksjon på 24 % i risikoen for å dø i ceritinibarmen sammenlignet med kjemoterapiarmen (HR 0,76; 95 % KI: 0,59, 0,99, $p = 0,020$). Det var en høy frekvens av bytte, hvorav 61,5 % av pasientene i kjemoterapiarmen byttet til å motta ceritinib. I tillegg fikk pasienter i begge armer nestelinje antineoplastiske behandlinger, inkludert andre ALK-hemmere, som påvirket OS-resultatet.

Figur 2 ASCEND-4 (studie A2301) - Kaplan-Meier plot av total overlevelse av behandlingsarm (endelig OS-analyse)



I studie A2301 ble 44 pasienter med målbar hjernemetastase ved baseline og minst én radiologisk vurdering av hjernen (22 pasienter i ceritinibarmen og 22 pasienter i kjemoterapiarmen) vurdert for intrakraniell respons av BUVK nevreradiolog per modifisert RECIST 1.1 (dvs. opptil 5 lesjoner i hjernen). Den totale intrakranielle responsraten (OIRR) var høyere med ceritinib (72,7 %, 95 % KI: 49,8, 89,3) sammenlignet med kjemoterapiarmen (27,3 %, 95 % KI: 10,7, 50,2).

Median PFS ved BUVK ved bruk av RECIST 1.1 var lengre i ceritinibarmen sammenlignet med kjemoterapiarmen i begge undergrupper av pasienter med hjernemetastaser og uten hjernemetastaser. Median PFS hos pasienter med hjernemetastaser var henholdsvis 10,7 måneder (95 % KI: 8,1, 16,4) mot 6,7 måneder (95 % KI: 4,1, 10,6) i henholdsvis ceritinib og kjemoterapiarmene, med HR 0,70 (95 % KI: 0,44, 1,12). Median PFS hos pasienter uten hjernemetastaser var henholdsvis 26,3 måneder (95 % KI: 15,4, 27,7) mot 8,3 måneder (95 % KI: 6,0, 13,7) i henholdsvis ceritinib og kjemoterapiarmene med HR 0,48 (95 % KI: 0,33, 0,69).

Tidligere behandlet ALK-positiv avansert NSCLC - randomisert fase 3 studie A2303 (ASCEND-5)

Effekten og sikkerheten av ceritinib til behandling av avanserte ALK-positive NSCLC pasienter som har mottatt tidligere behandling med krizotinib, ble vist i en global multisenter, randomisert, åpen fase 3 studie A2303.

I analysen ble totalt 231 pasienter med avansert ALK-positiv NSCLC som tidligere har fått behandling med krizotinib og kjemoterapi (ett eller to regimer platinabasert dublett inkludert). Ett hundre og femten (115) pasienter ble randomisert til ceritinib og hundre og seksten (116) ble randomisert til kjemoterapi (enten pemetreksed eller docetaxel). Syttitre (73) pasienter fikk docetaxel og 40 pasienter mottok pemetreksed. I ceritinibarmen ble 115 pasienter behandlet med 750 mg én gang daglig fastende. Medianalderen var 54,0 år (variasjon: 28 til 84 år); 77,1 % av pasientene var yngre enn 65 år. Totalt var 55,8 % av pasientene kvinner. I studiepopulasjonen var 64,5 % kauasiere, 29,4 % asiater, 0,4 % svarte og 2,6 % andre etniske grupper. Flertallet av pasienter hadde adenokarsinom (97,0 %) og hadde enten aldri røyket eller vært tidligere røykere (96,1 %). ECOG-funksjonsstatusen var henholdsvis 0/1/2 hos 46,3 %/47,6 %/6,1 % av pasientene, og 58,0 % hadde hjernemetastase ved baseline. Alle pasientene var tidligere behandlet med krizotinib. Alle unntatt én pasient fikk tidligere kjemoterapi (inkludert platinabasert dublett) mot fremskreden sykdom; 11,3 % av pasientene i ceritinibarmen og 12,1 % av pasientene i kjemoterapiarmen ble behandlet med to tidligere kjemoterapibehandlinger mot fremskreden sykdom.

Pasientene fikk lov til å fortsette den tildelte studiebehandlingen utover den første progresjonen i tilfelle det var fortsatt klinisk fordel etter utprøvers mening. Pasienter randomisert til kjemoterapiarm, kunne bytte for å motta ceritinib ved RECIST-definert sykdomsprogresjon bekreftet av BUVK.

Median varighet for oppfølging var 16,5 måneder (fra randomisering til cut-off dato) ved primæranalysen.

Studien oppnådde sitt hovedmål som viste en statistisk signifikant forbedring i PFS av BUVK med en estimert risikoreduksjon på 51 % i ceritinibarmen sammenlignet med kjemoterapiarmen (se tabell 4 og figur 3). PFS fordelene med ceritinib var tilsvarende i ulike undergrupper, inkludert alder, kjønn, rase, røykestatus, ECOG-funksjonsstatus og tilstedeværelse av hjernemetastaser eller tidligere respons på krizotinib. PFS fordelene ble ytterligere støttet av utprøvers vurdering samt analyse av total responsrate (ORR) og sykdomskontrollrate (DCR).

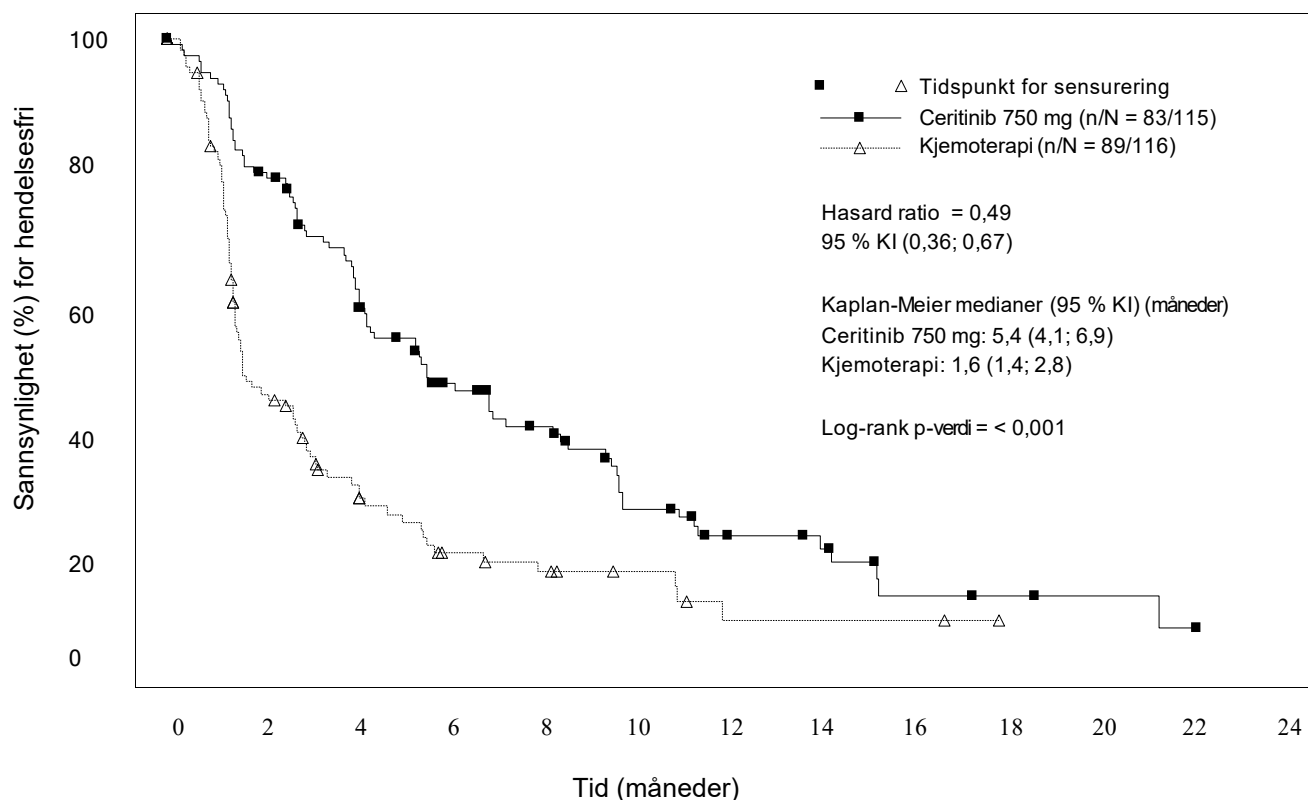
Ved primæranalysen var OS-data umodne med 48 (41,7 %) hendelser i ceritinibarmen og 50 (43,1 %) hendelser i kjemoterapiarmen, som tilsvarte omtrent 50 % av de nødvendige hendelsene for den siste OS-analysen. I tillegg mottok 81 pasienter (69,8 %) i kjemoterapiarmen påfølgende ceritinib som første antineoplastiske terapi etter avslutning av studiebehandlingen.

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

Tabell 4 ASCEND-5 (studie A2303) - Effekresultater hos pasienter med tidligere behandlet ALK-positiv metastatisk/avansert NSCLC (primæranalyse)

	Ceritinib (N = 115)	Kjemoterapi (N = 116)
Varighet av oppfølging		16,5
Median (måneder) (min – maks)		(2,8 – 30,9)
Progresjonsfri overlevelse (basert på BUVK)		
Antall hendelser, n (%)	83 (72,2 %)	89 (76,7 %)
Median, måneder (95 % KI)	5,4 (4,1, 6,9)	1,6 (1,4, 2,8)
HR (95 % KI) ^a	0,49 (0,36, 0,67)	
p-verdi ^b	< 0,001	
Total overlevelse ^c		
Antall hendelser, n (%)	48 (41,7 %)	50 (43,1 %)
Median, måneder (95 % KI)	18,1 (13,4, 23,9)	20,1 (11,9, 25,1)
HR (95 % KI) ^a	1,00 (0,67, 1,49)	
p-verdi ^b	0,496	
Tumor respons (basert på BUVK)		
Objektiv respons rate (95 % KI)	39,1 % (30,2, 48,7)	6,9 % (3,0, 13,1)
Varighet av respons		
Antall respondere	45	8
Median, måneder ^d (95 % KI)	6,9 (5,4, 8,9)	8,3 (3,5, IE)
Hendelsesfri sannsynlighetsestimat på 9 måneder ^d (95 % KI)	31,5 % (16,7 %, 47,3 %)	45,7 % (6,9 %, 79,5 %)
HR = hasard ratio; KI = konfidensintervall; BUVK = blindet uavhengig vurderingskomité;		
IE = ikke estimerbart		
^a Basert på stratifisert Cox proporsjonal hasard analyse.		
^b Basert på stratifisert log-rank test.		
^c OS-analyse ble ikke justert for effektene av bytte.		
^d Estimert ved bruk av Kaplan-Meier metoden.		

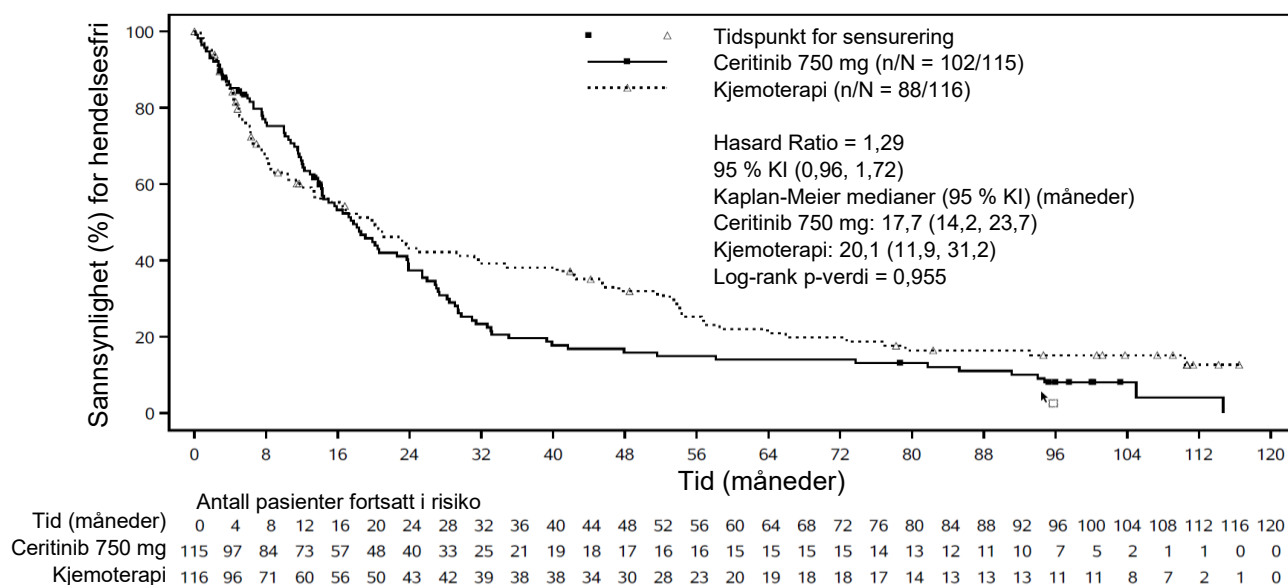
Figur 3 ASCEND-5 (studie A2303) – Kaplan-Meier plot av progresjonsfri overlevelse vurdert av BUVK (primæranalyse)



Tid (måneder)	Antall pasienter fortsatt i risiko												
	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24
Ceritinib 750 mg	115	87	68	40	31	18	12	9	4	3	2	1	0
Kjemoterapi	116	45	26	12	9	6	2	2	2	0	0	0	0

Ved den endelige OS-analysen, med en median oppfølgingsperiode på 110 måneder, hadde 102 (88,7 %) pasienter dødd i ceritinibarmen og 88 (75,9 %) i kjemoterapiarmen. Median OS var 17,7 måneder (95 % KI: 14,2, 23,7) og 20,1 måneder (95 % KI: 11,9, 31,2) for henholdsvis ceritinibarmen og kjemoterapiarmen. Det var ingen statistisk signifikant forskjell i OS mellom de to behandlingsarmene (HR 1,29; 95 % KI: 0,96, 1,72; $p = 0,955$). Det var en høy frekvens av tidlig bytte, med 88 (76 %) av pasientene i kjemoterapiarmen som byttet til å motta ceritinib. I tillegg fikk pasienter i begge armer nestelinje antineoplastiske behandlinger, inkludert andre ALK-hemmere. Samlet sett var behandlingsbytte og nestelinje behandlinger en stor forvrengende faktor som kan ha utvannet enhver potensiell forskjell i OS mellom behandlingsarmene.

Figur 4 ASCEND-5 (studie A2303) – Kaplan-Meier plot av total overlevelse av behandlingsarm (endelig OS-analyse)



I studie A2303 ble 133 pasienter med hjernemetastase ved baseline (66 pasienter i ceritinibarmen og 67 pasienter i kjemoterapiarmen) vurdert for intrakraniell respons av BUVK nevroradiolog per modifisert RECIST 1.1 (dvs. opptil 5 lesjoner i hjernen). OIRR hos pasienter med målbar sykdom i hjernen ved baseline og minst én vurdering etter baseline var høyere i ceritinibarmen (35,3 %, 95 % KI: 14,2, 61,7) sammenlignet med kjemoterapiarmen (5,0 %, 95 % KI: 0,1, 24,9). Median PFS ved BUVK ved bruk av RECIST 1.1 var lengre i ceritinibarmen sammenlignet med kjemoterapiarmen i begge undergrupper av pasienter med hjernemetastaser og uten hjernemetastaser. Median PFS hos pasienter med hjernemetastaser var henholdsvis 4,4 måneder (95 % KI: 3,4, 6,2) mot 1,5 måneder (95 % KI: 1,3, 1,8) i henholdsvis ceritinib og kjemoterapiarmene med HR 0,54 (95 % KI: 0,36, 0,80). Median PFS hos pasienter uten hjernemetastaser var 8,3 måneder (95 % KI: 4,1, 14,0) mot 2,8 måneder (95 % KI: 1,4, 4,1) i henholdsvis ceritinib og kjemoterapiarmen med HR 0,41 (95 % KI: 0,24, 0,69).

Doseoptimaliseringsstudie A2112 (ASCEND-8)

Effekten av 450 mg ceritinib sammen med mat ble undersøkt i en multisenter, åpen doseoptimaliseringsstudie A2112 (ASCEND-8). Totalt 147 tidligere ubehandlede pasienter med ALK-positiv lokalavansert eller metastatisk NSCLC ble randomisert til å motta 450 mg ceritinib én gang daglig sammen med mat (N = 73) eller 750 mg ceritinib én gang daglig under fastende forhold (N = 74). Et sekundært hovedeffektendepunkt var ORR i henhold til RECIST 1.1, som evaluert av en blindet uavhengig komité (BIRC).

Populasjonskarakteristika av de tidligere ubehandlede pasientene med ALK-positiv lokalavansert eller metastatisk NSCLC i de to armene, 450 mg med mat (N = 73) og 750 mg fastende (N = 74), var henholdsvis: gjennomsnittsalder 54,3 og 51,3 år, alder mindre enn 65 (78,1 % og 83,8 %), kvinner (56,2 % og 47,3 %), kaukasiske (49,3 % og 54,1 %), asiatiske (39,7 % og 35,1 %), aldri eller tidligere røykere (90,4 % og 95,9 %) WHO PS 0 eller 1 (91,7 % og 91,9 %), adenokarsinom histologi (98,6 % og 93,2 %) og metastaser i hjernen (32,9 % og 28,4 %).

Effektresultater fra ASCEND-8 er oppsummert i tabell 5 nedenfor.

Tabell 5 ASCEND-8 (Studie A2112) - Effekresultater hos pasienter med tidligere ubehandlet ALK-positiv lokalt avansert eller metastatisk NSCLC evaluert av BIRC

Effektparameter	Ceritinib 450 mg med mat (n = 73)	Ceritinib 750 mg fastende (n = 74)
Total responsrate (ORR: CR+PR), n (%) (95 % KI) ^a	57 (78,1) (66,9, 86,9)	56 (75,7) (64,3, 84,9)

KI: Konfidensintervall

Komplett respons (CR), delvis respons (PR) bekreftet av gjentatte vurderinger utført ikke mindre enn 4 uker etter responskriteriene først ble møtt

Total responsrate bestemt på grunnlag av vurdering gjennomført av BIRC per RECIST 1.1

^aEksakt binominal 95 % konfidensintervall

Enkeltarmede studier X2101 og A2201

Bruk av ceritinib i behandling av ALK-positive NSCLC-pasienter tidligere behandlet med en ALK-hemmer ble undersøkt i to globale, multisenter, åpne, enkeltarmede fase 1/2 studier (studie X2101 og studie A2201).

I studie X2101 ble totalt 246 ALK-positive NSCLC pasienter behandlet med 750 mg ceritinib én gang daglig fastende, derav 163 som tidligere hadde blitt behandlet med en ALK-hemmer og 83 som var ALK-hemmer naive. Av de 163 ALK-positive NSCLC pasientene som tidligere var blitt behandlet med en ALK-hemmer, var median alder 52 år (variasjon: 24-80 år) og 86,5 % var yngre enn 65 år og 54 % var kvinner. De fleste pasientene var kaukasiere (66,3 %) eller asiater (28,8 %). Andelen som hadde adenokarsinom var 93,3 % og 96,9 % hadde enten aldri røyket eller vært tidligere røykere. Alle pasientene var behandlet med minst ett behandlingsregime før inkludering i studien, og 84,0 % med to eller flere tidligere regimer.

Studie A2201 involverte 140 pasienter som tidligere var blitt behandlet med 1-3 linjer med cytotoxisk kjemoterapi etterfulgt av behandling med krizotinib, og som da hadde progrediert med krizotinib. Median alder var 51 år (variasjon: 29-80 år) og 87,1 % av pasientene var yngre enn 65 år og 50,0 % var kvinner. De fleste pasientene var kaukasiere (60,0 %) eller asiater (37,9 %). Andelen pasienter som hadde adenokarsinom var 92,1 %.

Hovedeffektdataene for begge studiene er oppsummert i tabell 6. Endelige data på total overlevelse (OS) presenteres for studie A2201. For studie X2101 var OS-data ennå ikke klare på tidspunktet for analysen.

Tabell 6 ALK-positiv avansert NSCLC - oversikt over effektresultater fra studie X2101 og A2201

	Studie X2101 ceritinib 750 mg N = 163	Studie A2201 ceritinib 750 mg N = 140
Varighet av oppfølging	10,2	14,1
Median (måneder) (min – maks)	(0,1 – 24,1)	(0,1 – 35,5)
Total responsrate		
Utprøver (95 % KI)	56,4 % (48,5, 64,2)	40,7 % (32,5, 49,3)
BUVK (95 % KI)	46,0 % (38,2, 54,0)	35,7 % (27,8, 44,2)
Varighet av respons*		
Utprøver (måneder, 95 % KI)	8,3 (6,8, 9,7)	10,6 (7,4, 14,7)
BUVK (95 % KI)	8,8 (6,0, 13,1)	12,9 (9,3, 18,4)
Progresjonsfri overlevelse		
Utprøver (måneder, 95 % KI)	6,9 (5,6, 8,7)	5,8 (5,4, 7,6)
BUVK (måneder, 95 % KI)	7,0 (5,7, 8,7)	7,4 (5,6, 10,9)
Total overlevelse (måneder, 95 % KI)	16,7 (14,8, IE)	15,6 (13,6, 24,2)
IE = ikke estimerbart		
Studie X2101: Respons vurdert ved bruk av RECIST 1.0		
Studie A2201: Respons vurdert ved bruk av RECIST 1.1		
*Inkluderer kun pasienter med bekreftet CR, PR		

I studie X2101 og A2201 ble hjernemetastaser sett hos henholdsvis 60,1 % og 71,4 % av pasientene. ORR, DOR og PFS (vurdert av BUVK) for pasienter med hjernemetastaser ved baseline var i overensstemmelse med det som var rapportert for totalpopulasjonen i disse studiene.

Ikke-adenokarsinom histologi

Begrenset informasjon er tilgjengelig hos ALK-positive NSCLC-pasienter med ikke-adenokarsinom histologi.

Eldre

Begrenset data på effekt er tilgjengelig hos eldre pasienter. Ingen data på effekt er tilgjengelig hos pasienter over 85 år.

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med ceritinib i alle undergrupper av den pediatrike populasjonen ved lungekarsinom (småcellet og ikke-småcellet karsinom) (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrik bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Toppnivåer (C_{maks}) av ceritinib i plasma nås omtrent 4 til 6 timer etter oral administrering av en enkeltdose hos pasienter. Oral absorpsjon ble estimert til å være ≥ 25 % basert på prosent metabolitter i feces. Absolutt biotilgjengelighet av ceritinib har ikke blitt bestemt.

Systemisk eksponering av ceritinib økte ved samtidig inntak av mat. AUC_{inf} -verdiene for ceritinib var omtrent 58 % og 73 % høyere (C_{maks} omtrent 43 % og 41 % høyere) når en enkeltdose av ceritinib 500 mg ble gitt til friske personer sammen med henholdsvis et fettfattig måltid (inneholdende ca. 330 kilokalorier og 9 gram fett) og et fettrikt måltid (inneholdende ca. 1000 kilokalorier og 58 gram fett), sammenlignet med ved fastende tilstand.

I en doseoptimaliseringsstudie A2112 (ASCEND-8) hos pasienter som sammenlignet ceritinib 450 mg eller 600 mg daglig sammen med mat (ca. 100 til 500 kilokalorier og 1,5 til 15 gram fett) med 750 mg daglig under fastende forhold (forhåndsgodkjente betingelser for administrering av dose og mat), var det ingen klinisk signifikant forskjell i systemisk steady-state eksponering av ceritinib for gruppen som fikk 450 mg med mat ($n = 36$), sammenlignet med gruppen som fikk 750 mg fastende ($N = 31$), og kun små økninger i steady-state AUC (90 % KI) med 4 % (13 %, 24 %) og C_{maks} (90 % KI) med 3 % (14 %, 22 %). I motsetning til dette økte steady-state AUC (90 % KI) og C_{maks} (90 % KI) for gruppen som fikk 600 mg ($n = 30$) med henholdsvis 24 % (3 %, 49 %) og 25 % (4 %, 49 %), i forhold til gruppen som fikk 750 mg fastende. Maksimal anbefalt dose av ceritinib er 450 mg tatt oralt én gang daglig med mat (se pkt. 4.2).

Etter enkeltdose oral administrering av ceritinib hos pasienter, økte plasmaeksposeringen for ceritinib, representert ved C_{maks} og AUC_{last} , doseproporsjonalt i doseområdet 50 til 750 mg under fastende forhold. I motsetning til data fra enkeltdoser, økte predose-konsentrasjonen (C_{min}) etter gjentatt daglig dosering på en mer enn doseproporsjonal måte.

Distribusjon

Binding av ceritinib til humane plasmaproteiner *in vitro* er omtrent 97 % og er uavhengig av konsentrasjon, fra 50 ng/ml til 10 000 ng/ml. Ceritinib har også en svak foretrukket distribusjon til røde blodceller relativt til plasma, med en gjennomsnittlig *in vitro* blod til plasma ratio på 1,35. Studier *in vitro* tyder på at ceritinib er et substrat for P-glykoprotein (P-gp), men ikke for brystkrefresistensprotein (BCRP) eller multiresistensprotein (MRP2). Tilsynelatende passiv permeabilitet for ceritinib *in vitro* ble bestemt å være lav.

I rotter krysser ceritinib den intakte blod-hjernebarrieren med en hjerne-til-blod eksponeringsratio på ca. 15 %. Det finnes ikke data på hjerne-til-blod eksponering hos mennesker.

Biotransformasjon

In vitro studier viste at CYP3A var det viktigste enzymet involvert i metabolsk clearance av ceritinib.

Etter en oral enkeltadministrering av en radioaktiv ceritinibdose på 750 mg fastende, var ceritinib den viktigste sirkulerende komponenten i plasma hos mennesker. Totalt 11 metabolitter ble funnet sirkulerende i plasma ved lave nivåer og hver metabolitt bidro i gjennomsnitt med AUC på $\leq 2,3$ %. De viktigste metabolismeveiene som er identifisert i friske frivillige inkluderer monooksygenering, O-dealkylering og N-formylering. Sekundære metabolismeveier som involverer de primære metabolittene inkluderte glukuronidering og dehydrogenering. Det ble også observert at en tiolgruppe ble satt på O-dealkylert ceritinib.

Eliminasjon

Etter orale enkeltdoser av ceritinib under fastende forhold varierte gjennomsnittlig geometrisk tilsynelatende terminal halveringstid ($t_{1/2}$) for ceritinib i plasma fra 31 til 41 timer hos pasienter i doseområdet 400 til 750 mg. Ved daglig oral dosering av ceritinib oppnås steady-state etter omtrent 15 dager og forblir deretter stabil, med en gjennomsnittlig geometrisk akkumulasjonsratio på 6,2 etter 3 uker med daglig dosering. Gjennomsnittlig geometrisk tilsynelatende clearance (CL/F) av ceritinib var lavere ved steady-state (33,2 liter/time) etter daglig dosering på 750 mg enn etter en oral enkeltdose på 750 mg (88,5 liter/time), noe som tyder på at ceritinib utviser en ikke-lineær farmakokinetikk over tid.

Den primære ekskresjonsveien for ceritinib og dens metabolitter er feces. Mengden uendret ceritinib i feces utgjør gjennomsnittlig 68 % av en oral dose. Bare 1,3 % av den administrerte orale dosen finnes igjen i urinen.

Spesielle populasjoner

Nedsatt leverfunksjon

Effekten av nedsatt leverfunksjon på enkeltdosfarmakokinetikken til ceritinib (750 mg under faste forhold) ble undersøkt hos personer med lett (Child-Pugh klasse A, $n = 8$), moderat (Child-Pugh klasse B, $N = 7$), eller alvorlig (Child-Pugh klasse C, $N = 7$) nedsatt leverfunksjon og hos 8 friske personer med normal leverfunksjon. Geometrisk gjennomsnittlig AUC_{inf} (ubundet AUC_{inf}) av ceritinib økte med henholdsvis 18 % (35 %) og 2 % (22 %) hos personer med lett og moderat nedsatt leverfunksjon, sammenlignet med personer med normal leverfunksjon.

Geometrisk gjennomsnittlig AUC_{inf} (ubundet AUC_{inf}) av ceritinib økte med 66 % (108 %) hos personer med alvorlig nedsatt leverfunksjon sammenlignet med personer med normal leverfunksjon (se pkt. 4.2). En egen farmakokinetisk studie ved steady-state hos pasienter med nedsatt leverfunksjon har ikke vært utført.

Nedsatt nyrefunksjon

En egen farmakokinetisk studie hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon har ikke vært utført. I følge tilgjengelig data er eliminasjon av ceritinib via nyrene neglisjerbar (1,3 % av en administrert oral enkeltdose).

Basert på en populasjonsfarmakokinetisk analyse av 345 pasienter med lett nedsatt nyrefunksjon (Cl_{cr} 60 til < 90 ml/min), 82 pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon (Cl_{cr} 30 til < 60 ml/min) og 546 pasienter med normal nyrefunksjon (≥ 90 ml/min), var eksponering for ceritinib tilsvarende hos pasienter med lett og moderat nedsatt nyrefunksjon og normal nyrefunksjon. Dette tyder på at dosejustering ikke er nødvendig hos pasienter med lett og moderat nedsatt nyrefunksjon. Pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon ($Cl_{cr} < 30$ ml/min) var ikke inkludert i de kliniske studiene med ceritinib (se pkt. 4.2).

Effekter av alder, kjønn og rase

Populasjonsfarmakokinetiske analyser viste at alder, kjønn og rase ikke hadde noen påvirkning på eksponeringen for ceritinib av klinisk betydning.

Elektrofysiologi av hjertet

Ceritinibs potensiale til å forårsake forlengelse av QT-intervallet ble undersøkt i syv kliniske studier med ceritinib. Flere EKG i serie ble samlet etter en enkeltdose og ved steady-state for å evaluere effekten av ceritinib på QT-intervallet hos 925 pasienter behandlet med ceritinib 750 mg én gang daglig fastende. En kategorisk avvikende analyse av EKG viste ny $QTc > 500$ msek hos 12 pasienter (1,3 %). Det var 58 pasienter (6,3 %) med en økning i QTc fra baseline > 60 msek. En sentral tendensanalyse av QTc data ved gjennomsnittlige konsentrasjoner ved steady-state basert på data fra studie A2301 viste at øvre grense for det tosidige 90 % KI for QTc -økning fra baseline var på 15,3 msek for ceritinib 750 mg fastende. En farmakokinetisk analyse tydet på at ceritinib forårsaker konsentrasjonavhengige økninger av QTc (se pkt. 4.4).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Farmakologiske sikkerhetsstudier tyder på at det er lite sannsynlig at ceritinib forstyrrer vitale funksjoner i respirasjonssystemet og sentralnervesystemet. *In vitro* data viser at IC_{50} for hemmende effekt av ceritinib på hERG kaliumkanalen var 0,4 mikromolar. En *in vivo* telemetristudie hos aper viste en moderat forlengelse av QT hos 1 av 4 dyr ved den høyeste dosen med ceritinib. EKG-studier hos aper etter 4 eller 13 uker med dosering med ceritinib har ikke vist QT-forlengelse eller unormal EKG.

Mikronukleustesten i TK6-celler var positiv. Det ble ikke observert tegn på mutagenisitet eller klastogenisitet i andre *in vitro* og *in vivo* studier av gentoksisitet med ceritinib. Gentoksisk risiko forventes derfor ikke i mennesker.

Det har ikke vært utført studier på karsinogenisitet med ceritinib.

Toksikologistudier på reproduksjon (f.eks. embryo-føtale utviklingsstudier) hos drektige rotter og kaniner tydet ikke på føtotoksisitet eller teratogenisitet etter dosering med ceritinib under organogenesen. Plasmaeksponering hos mordyr var imidlertid mindre enn det som er observert ved anbefalt human dose. Det har ikke vært utført formelle ikke-kliniske studier på mulige effekter av ceritinib på fertilitet.

Den viktigste toksisiteten relatert til administrering av ceritinib hos rotter og aper var inflammasjon i de ekstrahepatiske gallegangene sammen med økt antall nøytrofile granulocytter i perifert blod. Inflammasjon med blandede celler/nøytrofile i de ekstrahepatiske gallegangene spredte seg til bukspyttkjertelen og/eller tolvfingertarmen ved høyere doser. Det ble observert gastrointestinal toksisitet hos begge arter karakterisert ved vekttap, redusert matinntak, oppkast (ape), diaré og, ved høye doser, ved histopatologiske lesjoner inkludert erosjon, inflammasjon i slimhinner og skumcellemakrofager i kryptene i tolvfingertarm og submukosa. Leveren var også affisert hos begge arter, ved eksponeringer tilsvarende klinisk eksponering ved den anbefalte humane dosen, og inkluderte minimale økninger av levertransaminaser hos noen få dyr og vakuolisering av epitel i de intrahepatiske gallegangene. Alveolære skumcellemakrofager (bekreftet fosfolipidose) ble sett i lungene hos rotter, men ikke hos aper, og lymfeknutene hos rotter og aper hadde makrofagaggregater. Effekter på målorganer viste delvis til full bedring.

Effekter på skjoldbruskkjertelen ble observert både hos rotter (lette økninger i tyroideastimulerende hormon og triiodtyronin/tyroksin T3/T4-konsentrasjoner uten mikroskopikorrelat) og aper (deplesjon av kolloid hos hanner i en 4-ukers studie, og en ape ved høy dose med diffus follikulær cellehyperplasi og økt tyroideastimulerende hormon i en 13-ukers studie). Siden disse ikke-kliniske effektene var milde, variable og inkonsistente er sammenhengen mellom ceritinib og endringer i skjoldbruskkjertelen hos dyr uklare.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Kapselinnhold

Cellulose, mikrokrySTALLinsk
Hydroksypropylcellulose, lavsubstituert
Natriumstivelseglykolat (type A)
Magnesiumstearat
Silika, kolloidal vannfri

Kapselskall

Gelatin
Indigokarmin (E132)
Titandioksid (E171)

Trykkfarge

Skjellakk (bleket, voksfri) glasur 45 %
Svart jernoksid (E172)
Propylenglykol
Ammoniumhydroksid 28 %

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

PVC/PCTFE (polyvinylklorid/polyklortrifluoroetylen) – Aluminium blisterbrett som inneholder 10 harde kapsler.

Pakninger som inneholder 40, 90 eller 150 (3 pakninger med 50) harde kapsler.

PVC/PE/PVDC (polyvinylklorid/polyetylen/polyvinylidenklorid) – Aluminium blisterbrett som inneholder 10 harde kapsler.

Pakninger som inneholder 90 eller 150 (3 pakninger med 50) harde kapsler.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMRE

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 6. mai 2015
Dato for siste fornyelse: 16. februar 2022

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Zykadia 150 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjert tablett inneholder 150 mg ceritinib.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert (tablett)

Lyseblå, rund, bikonveks filmdrasjert tablett med skråkanter, uten delestrek, merket med "NVR" på den ene siden og "ZY1" på den andre siden. Omtrentlig diameter: 9,1 mm.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Zykadia som monoterapi er indisert som førstelinjebehandling av voksne med anaplastisk lymfom kinase (ALK)-positiv avansert ikke-småcellet lungekreft (NSCLC).

Zykadia som monoterapi er indisert til behandling av voksne med anaplastisk lymfom kinase (ALK)-positiv avansert ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) tidligere behandlet med krizotinib.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med ceritinib bør startes og følges opp av en lege med erfaring i bruk av legemidler mot kreft.

ALK-testing

En nøyaktig og validert ALK-test er nødvendig for seleksjon av ALK-positive NSCLC-pasienter (se pkt. 5.1).

ALK-positiv NSCLC status bør avklares før oppstart av behandling med ceritinib. Testing av ALK-positiv NSCLC bør utføres av laboratorier med dokumentert kompetanse innen den spesifikke teknologien som benyttes.

Dosering

Anbefalt dose av ceritinib er 450 mg tatt oralt én gang daglig sammen med mat til samme tid hver dag.

Anbefalt maksimal dose sammen med mat er 450 mg tatt oralt én gang daglig. Behandlingen bør bare fortsette så lenge man observerer en klinisk nytte.

Dersom pasienten glemmer å ta en dose skal dosen tas med mindre det er under 12 timer til neste dose.

Ved oppkast i løpet av behandlingen, skal pasienten ikke ta en ekstra dose, men fortsette med neste planlagte dose.

Ceritinib bør avsluttes hos pasienter som ikke tolererer 150 mg daglig sammen med mat.

Dosejusteringer på grunn av bivirkninger

Midlertidig doseavbrudd og/eller dosereduksjon av ceritinib kan være nødvendig basert på individuell sikkerhet og tolerabilitet. Dersom dosereduksjon er nødvendig på grunn av en bivirkning som ikke er oppført i tabell 1, bør dette gjøres ved reduksjoner på 150 mg daglig. Tidlig identifisering og håndtering av bivirkninger med standard støttende tiltak bør vurderes.

Hos pasienter behandlet med 450 mg ceritinib sammen med mat hadde 24,1 % av pasientene en bivirkning som krevde minst én dosereduksjon, og 55,6 % av pasientene hadde en bivirkning som krevde minst ett doseavbrudd. Median tid til første dosereduksjon uavhengig av årsak var 9,7 uker.

Tabell 1 oppsummerer anbefalinger for doseavbrudd, dosereduksjon eller seponering av ceritinib ved håndtering av utvalgte bivirkninger.

Tabell 2 Anbefalinger for dosejusteringer og tiltak ved bivirkninger av ceritinib

Bivirkning	Dosering av ceritinib
Alvorlig eller uakseptabel kvalme, oppkast eller diaré, til tross for optimal antiemetisk eller stoppende behandling	Avbryt behandling med ceritinib fram til bedring, gjenoppta deretter ceritinib med en dose redusert med 150 mg.
Økning i alaninaminotransferase (ALAT) eller aspartataminotransferase (ASAT) > 5 ganger øvre normalgrense (ULN) med samtidig total bilirubin ≤ 2 ganger ULN	Avbryt behandling med ceritinib til verdien er tilbake til baseline ALAT/ASAT-nivå eller til ≤ 3 ganger ULN, gjenoppta deretter med en dose redusert med 150 mg.
Økning i ALAT eller ASAT > 3 ganger ULN med samtidig økning i total bilirubin > 2 ganger ULN (i fravær av kolestase eller hemolyse)	Seponer ceritinib permanent.
Enhver grad av behandlingsrelatert interstitiell lungesykdom (ILS)/pneumonitt	Seponer ceritinib permanent.
QT korrigert for hjertefrekvens (QTc) > 500 msek ved minst 2 separate elektrokardiogrammer (EKG)	Avbryt behandling med ceritinib til verdien er tilbake til baseline eller til QTc ≤ 480 msek, sjekk og dersom nødvendig korrigere elektrolytter, start deretter opp igjen med en dose redusert med 150 mg.
QTc > 500 msek eller > 60 msek endring fra baseline og torsade de pointes eller polymorf ventrikulær takykardi eller tegn/symptomer på alvorlig arytmi	Seponer ceritinib permanent.
Bradykardi ^a (symptomatisk, kan være alvorlig og av medisinsk betydning, medisinsk intervensjon påkrevd)	Avbryt behandling med ceritinib til bradykardien er asymptomatisk igjen (grad ≤ 1) eller til hjertefrekvensen er 60 slag per minutt eller mer. Vurder samtidige brukte legemidler som er kjent for å forårsake bradykardi, i tillegg til antihypertensive legemidler. Dersom et medvirkende samtidig brukt legemiddel identifiseres og avbrytes, eller dersom dosen justeres, start behandling med ceritinib igjen ved samme dose som tidligere etter at bradykardien er asymptomatisk igjen eller hjertefrekvensen er 60 slag per minutt eller mer. Dersom ingen medvirkende legemidler identifiseres, eller dersom medvirkende legemidler ikke avbrytes eller dosen endres, start behandling med ceritinib igjen med en dose redusert med 150 mg, til bradykardien er asymptomatisk eller hjertefrekvensen er 60 slag per minutt eller mer.

Bradykardi ^a (livstruende konsekvenser, umiddelbar intervensjon påkrevd)	Seponer ceritinib permanent dersom ingen medvirkende legemidler identifiseres. Dersom et medvirkende legemiddel identifiseres og avbrytes, eller dersom dosen av det justeres, start behandling med ceritinib igjen med en dose redusert med 150 mg fram til bradykardien er asymptomatisk igjen eller til hjerterefrekvensen er 60 slag per minutt eller mer, under hyppig overvåking ^b .
Vedvarende hyperglykemi på mer enn 250 mg/dl til tross for optimal antihyperglykemisk behandling	Avbryt behandling med ceritinib til hyperglykemien er tilfredsstillende kontrollert, gjenoppta deretter behandling med ceritinib med en dose redusert med 150 mg. Dersom tilfredsstillende glukosekontroll ikke oppnås med optimal medisinsk behandling, seponer ceritinib permanent.
Økning av lipase eller amylase til grad ≥ 3	Avbryt behandling med ceritinib inntil lipase eller amylase reduseres til grad ≤ 1 , gjenoppta deretter med en dose redusert med 150 mg.
^a Hjerterefrekvens mindre enn 60 slag per minutt ^b Seponer permanent dersom hendelsen skjer igjen	

Sterke CYP3A-hemmere

Samtidig bruk av sterke CYP3A-hemmere bør unngås (se pkt. 4.5). Dersom samtidig bruk av en sterk CYP3A-hemmer ikke kan unngås, bør dosen med ceritinib reduseres med omtrent en tredjedel (ikke klinisk verifisert), avrundet til nærmeste hele 150 mg tablett. Pasienten bør overvåkes nøye med hensyn på sikkerhet.

Dersom langtidsbehandling med en sterk CYP3A-hemmer er nødvendig og pasienten tolererer den reduserte dosen godt, kan dosen økes igjen under nøye overvåking med hensyn på sikkerhet, for å unngå mulig underbehandling.

Etter avslutning av en sterk CYP3A-hemmer, gjenoppta dosen som ble brukt før oppstart av den sterke CYP3A-hemmeren.

CYP3A-substrater

Når ceritinib administreres samtidig med andre legemidler, så må preparatomtalen (SPC) for det andre legemidlet gjennomgås for anbefalinger om samtidig administrering av CYP3A4-hemmere.

Samtidig administrering av ceritinib med substrater som metaboliseres primært av CYP3A- eller CYP3A-substrater som er kjent for å ha lav terapeutisk indeks bør unngås (f.eks. Alfuzosin, amiodaron, cisaprid, ciklosporin, dihydroergotamin, ergotamin, fentanyl, pimoziid, quetiapin, kinidin, lovastatin, simvastatin, sildenafil, midazolam, triazolam, takrolimus, alfentanil og sirolimus) og andre legemidler som er mindre følsomme for CYP3A4-hemming bør brukes om mulig. Dersom det er uunngåelig, bør dosereduksjon vurderes for samtidig administrerte legemidler som er CYP3A-substrater med smale terapeutiske indekser.

Spesielle populasjoner

Nedsatt nyrefunksjon

En egen farmakokinetisk studie hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon har ikke vært utført. Basert på tilgjengelige data, er imidlertid eliminering av ceritinib via nyrene ubetydelig. Dosejustering er derfor ikke nødvendig hos pasienter med lett til moderat nedsatt nyrefunksjon. Forsiktighet bør utvises hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon, siden det ikke finnes erfaring med ceritinib hos denne populasjonen (se pkt. 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Basert på tilgjengelige data, elimineres ceritinib hovedsakelig via leveren. Særlig forsiktighet bør utvises ved behandling av pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon, og dosen bør reduseres med omtrent en tredjedel, avrundet til nærmeste hele 150 mg tablett (se pkt. 4.4 og 5.2). Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med lett eller moderat nedsatt leverfunksjon.

Eldre (≥ 65 år)

Begrensede data på sikkerhet og effekt av ceritinib hos pasienter i alderen 65 år og eldre, tyder ikke på at dosejustering er nødvendig hos eldre pasienter (se pkt. 5.2). Det finnes ingen tilgjengelige data hos pasienter over 85 år.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av ceritinib hos barn og ungdom i alderen opp til 18 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Ceritinib er til oral bruk. Tablettene bør administreres oralt én gang daglig sammen med mat til samme tid hver dag. Det er viktig at ceritinib tas sammen med mat for å oppnå hensiktsmessig eksponering. Mat kan variere fra et lett til et fullt måltid (se pkt. 5.2). Tablettene bør svelges hele med vann, og bør ikke tygges eller knuses.

For pasienter som utvikler en samtidig medisinsk tilstand og ikke klarer å ta ceritinib med mat, se pkt. 4.5.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Levertoksisitet

Tilfeller av levertoksisitet forekom hos 1,1 % av pasientene som fikk ceritinib i kliniske studier. Økning til grad 3 eller 4 i ALAT-nivå ble observert hos 25 % av pasientene. De fleste tilfellene kunne håndteres med doseavbrudd og/eller dosereduksjon. Få tilfeller krevde seponering av behandling.

Pasienter bør overvåkes med leverfunksjonstester (inkludert ALAT, ASAT og total bilirubin) før oppstart av behandling, annenhver uke i løpet av de tre første månedene med behandling og deretter hver måned. Hos pasienter som utvikler transaminaseøkninger, bør hyppigere oppfølging av levertransaminaser og totalbilirubin utføres etter klinisk behov (se pkt. 4.2 og 4.8). Særlig forsiktighet bør utvises ved behandling av pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon, og dosen bør justeres (se pkt. 4.2). Begrenset erfaring hos disse pasientene viste en forverring av den underliggende tilstanden (hepatisk encefalopati) hos 2 av 10 pasienter eksponert for enkeltdoser på 750 mg ceritinib under fastende forhold (se pkt. 4.2, 4.8 og 5.2). Andre faktorer, bortsett fra studiebehandlingen, kan ha påvirket observerte hendelser med hepatisk encefalopati, men en sammenheng mellom studiebehandling og hendelser kan ikke utelukkes helt. Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med lett eller moderat nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2).

Interstitiell lungesykdom/Pneumonitt

Alvorlig, livstruende eller fatal ILS/pneumonitt har vært observert hos pasienter som har blitt behandlet med ceritinib i kliniske studier. De fleste av disse alvorlige/livstruende tilfellene bedret seg eller ble helt bra etter avbrudd i behandlingen.

Pasienter bør overvåkes for lungesymptomer som indikerer ILS/pneumonitt. Andre potensielle årsaker til ILS/pneumonitt bør ekskluderes, og hos pasienter som diagnostiseres med enhver grad av behandlingsrelatert ILS/pneumonitt bør ceritinib seponeres permanent (se pkt. 4.2 og 4.8).

Forlengelse av QT intervall

Forlengelse av QTc har vært observert i kliniske studier hos pasienter behandlet med ceritinib (se pkt. 4.8 og 5.2), noe som kan føre til økt risiko for ventrikulære takyarytmier (f.eks. torsade de pointes) eller plutselig død.

Bruk av ceritinib hos pasienter med medfødt forlenget QT-syndrom bør unngås. Fordelene og de potensielle risikoene ved ceritinib bør vurderes før oppstart av behandling hos pasienter som har pre-eksisterende bradykardi (hjerterefrekvens under 60 slag per minutt), pasienter som tidligere har hatt eller er predisponert for QTc-forlengelse, pasienter som tar antiarytmika eller andre legemidler som er kjent for å forlenge QT-intervallet og pasienter med relevante pre-eksisterende hjertesykdommer og/eller elektrolyttforstyrrelser. Regelmessig EKG-overvåking og regelmessig overvåking av elektrolytter (f.eks. kalium) anbefales hos disse pasientene. Ved oppkast, diaré, dehydrering eller nedsatt nyrefunksjon bør elektrolyttene korrigeres etter klinisk behov. Ceritinib bør seponeres permanent hos pasienter som utvikler QTc > 500 msek eller > 60 msek endring fra baseline, og torsade de pointes eller polymorf ventrikulær takykardi eller tegn/symptomer på alvorlig arytmi. Ceritinib bør avbrytes midlertidig hos pasienter som utvikler QTc > 500 msek ved minst to separate EKG, inntil bedring til baseline eller QTc ≤ 480 msek, og deretter startes opp igjen med en dose redusert med 150 mg (se pkt. 4.2, 4.8 og 5.2).

Bradykardi

Asymptomatiske tilfeller av bradykardi (hjerterefrekvens under 60 slag per minutt) har vært observert hos 21 av 925 pasienter (2,3 %) behandlet med ceritinib i kliniske studier.

Bruk av ceritinib i kombinasjon med andre legemidler som er kjent for å gi bradykardi (f.eks. betablokkere, ikke-dihydropyridin kalsiumkanalblokkere, klonidin og digoksin) bør unngås hvis mulig. Hjerterefrekvens og blodtrykk bør overvåkes regelmessig. Ved tilfeller av symptomatisk bradykardi som ikke er livstruende, bør ceritinib avbrytes midlertidig til bradykardien er asymptomatisk igjen eller til hjerterefrekvensen er 60 slag per minutt eller mer. Andre legemidler som brukes samtidig bør evalueres og dosen av ceritinib bør justeres hvis nødvendig. Ved livstruende bradykardi bør ceritinib seponeres permanent dersom ingen medvirkende legemiddel brukt samtidig blir identifisert. Dersom hendelsen er relatert til et samtidig brukt legemiddel som er kjent for å forårsake bradykardi eller hypotensjon, bør imidlertid ceritinib avbrytes midlertidig til bradykardien er asymptomatisk eller fram til hjerterefrekvensen er 60 slag per minutt eller mer. Dersom det samtidig brukte legemidlet kan justeres eller seponeres, bør ceritinib startes opp igjen med en dose som er redusert med 150 mg ved bedring til asymptomatisk bradykardi eller til en hjerterefrekvens på 60 slag per minutt eller mer, under hyppig overvåking (se pkt. 4.2 og 4.8).

Gastrointestinale bivirkninger

Diaré, kvalme eller oppkast forekom hos 76,9 % av 108 pasienter behandlet med ceritinib ved anbefalt dose på 450 mg tatt med mat i en doseoptimaliseringsstudie, og var hovedsakelig grad 1 (52,8 %) og grad 2 (22,2 %) bivirkninger. To pasienter (1,9 %) opplevde én grad 3 bivirkning hver (henholdsvis diaré og oppkast). Ni pasienter (8,3 %) måtte avbryte studiebehandling på grunn av diaré, kvalme eller oppkast. En pasient (0,9 %) trengte dosejustering på grunn av oppkast. I samme studie var forekomsten og alvorlighetsgraden av gastrointestinale bivirkninger høyere hos pasienter behandlet med 750 mg ceritinib fastende (diaré 80,0 %, kvalme 60,0 %, oppkast 65,5 %; 17,3 % rapporterte en grad 3-hendelse) sammenlignet med 450 mg med mat (diaré 59,3 %, kvalme 42,6 %, oppkast 38,0 %; 1,9 % rapporterte en grad 3-hendelse).

I 450 mg sammen med mat- og 750 mg fastende-armene av denne doseoptimaliseringsstudien trengte ingen pasienter seponering av ceritinib på grunn av diaré, kvalme eller oppkast (se pkt. 4.8).

Pasienter bør følges opp og behandles etter standard praksis, inkludert stoppende midler, antiemetika og væskepåfyll, etter klinisk behov. Doseavbrudd og dosereduksjon bør benyttes om nødvendig (se pkt. 4.2 og 4.8). Ved oppkast under behandlingen, bør pasienten ikke ta en ekstra dose, men fortsette med neste planlagte dose.

Hyperglykemi

Tilfeller av hyperglykemi (alle grader) ble rapportert hos færre enn 10 % av pasientene som ble behandlet med ceritinib i kliniske studier; grad 3-4 hyperglykemi ble rapportert hos 5,4 % av pasientene. Risikoen for hyperglykemi var høyere hos pasienter med diabetes mellitus og/eller samtidig bruk av steroider.

Pasienter bør overvåkes for fastende plasmaglukose før oppstart av behandling med ceritinib, og deretter regelmessig etter klinisk behov. Antihyperglykemiske legemidler bør startes opp eller optimaliseres etter behov (se pkt. 4.2 og 4.8).

Økning av lipase og/eller amylase

I kliniske studier har økning av lipase og/eller amylase forekommet hos pasienter behandlet med ceritinib. Pasienter bør overvåkes for økning av lipase og amylase før oppstart av behandlingen med ceritinib, og deretter regelmessig etter klinisk behov (se pkt. 4.2 og 4.8). Tilfeller av pankreatitt er rapportert hos pasienter behandlet med ceritinib (se pkt. 4.8).

Natriuminnhold

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver filmdrasjerte tablett, og er så godt som “natriumfritt”.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Legemidler som kan øke plasmakonsentrasjonen av ceritinib

Sterke CYP3A-hemmere

Hos friske frivillige resulterte samtidig administrering av en enkeltdose på 450 mg ceritinib fastende og ketokonazol (200 mg to ganger daglig i 14 dager), en sterk CYP3A/P-gp-hemmer, i en henholdsvis 2,9 og 1,2 ganger økning i AUC_{inf} og C_{maks} for ceritinib, sammenlignet med ceritinib gitt alene. Simuleringer antydte at AUC ved steady-state for ceritinib i reduserte doser etter samtidig administrasjon av 200 mg ketokonazol to ganger daglig i 14 dager, var sammenlignbar med AUC ved steady-state for ceritinib alene. Samtidig bruk av sterke CYP3A-hemmere bør unngås under behandling med ceritinib. Dersom det ikke er mulig å unngå samtidig bruk med sterke CYP3A-hemmere (inkludert, men ikke begrenset til, ritonavir, sakinavir, telitromycin, ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol, posakonazol og nefazodon), bør dosen med ceritinib reduseres til omtrent en tredjedel, avrundet til nærmeste hele 150 mg tablett. Etter avslutning av en sterk CYP3A-hemmer, bør ceritinib gjenopptas med dosen som ble brukt før oppstart av den sterke CYP3A-hemmeren.

P-gp-hemmere

I følge *in vitro* data er ceritinib et substrat for efflukstransportøren P-glykoprotein (P-gp). Dersom ceritinib gis sammen med legemidler som hemmer P-gp, er det sannsynlig at konsentrasjonen av ceritinib øker. Forsiktighet bør utvises ved samtidig bruk av P-gp-hemmere og bivirkninger bør overvåkes nøye.

Legemidler som kan redusere plasmakonsentrasjonen av ceritinib

Sterke CYP3A-hemmere og P-gp-induktorer

Hos friske frivillige resulterte samtidig administrering av en enkeltdose på 750 mg ceritinib fastende og rifampicin (600 mg daglig i 14 dager), en sterk CYP3A/P-gp-induktor, i en henholdsvis 70 % og 44 % reduksjon i AUC_{inf} og C_{maks} for ceritinib, sammenlignet med ceritinib gitt alene. Samtidig administrering av ceritinib med sterke CYP3A/P-gp-induktorer reduserer plasmakonsentrasjonen av ceritinib. Samtidig bruk av sterke CYP3A-induktorer bør unngås, og dette inkluderer, men er ikke begrenset til, karbamazepin, fenobarbital, fenytoin, rifabutin, rifampin og johannesurt (*Hypericum perforatum*). Forsiktighet bør utvises ved samtidig bruk av P-gp-induktorer.

Legemidler som påvirker gastrisk pH

Løseligheten til ceritinib er pH-avhengig og løseligheten reduseres når pH øker *in vitro*.

Syrenøytraliserende midler (protonpumpehemmere, H_2 -reseptorantagonister, antacider) kan endre løseligheten av ceritinib og redusere biotilgjengeligheten. Samtidig administrering av en enkeltdose på 750 mg ceritinib fastende og en protonpumpehemmer (esomeprazol) 40 mg daglig i 6 dager hos fastende friske frivillige reduserte AUC med 76 % og C_{maks} med 79 % for ceritinib.

Legemiddelinteraksjonsstudien ble utformet for å observere effekten av protonpumpehemmere i det verste scenariet, men i klinisk bruk synes virkningen av protonpumpehemmere på ceritinibeksponering å være mindre uttalt. En egen studie for å undersøke effekten av syrenøytraliserende midler på biotilgjengeligheten av ceritinib under steady-state har ikke vært utført. Forsiktighet bør utvises ved samtidig bruk med protonpumpehemmere siden eksponering av ceritinib kan bli redusert. Det finnes ingen tilgjengelige data ved samtidig bruk av H_2 -reseptorantagonister eller antacider. Risikoen for en klinisk relevant reduksjon i biotilgjengeligheten til ceritinib er imidlertid muligens redusert ved samtidig bruk av H_2 -reseptorantagonister hvis de gis 10 timer før eller 2 timer etter ceritinibdosen, og for antacider hvis de gis 2 timer før eller 2 timer etter ceritinibdosen.

Legemidler som kan få sin plasmakonsentrasjon endret av ceritinib

CYP3A- og CYP2C9-substrater

I følge *in vitro* data hemmer ceritinib metabolismen av et CYP3A-substrat, midazolam, og et CYP2C9-substrat, diklofenak via kompetitiv inhibering. Det ble også observert en tidsavhengig hemming av CYP3A.

Ceritinib er klassifisert *in vivo* som en sterk CYP3A4-hemmer og har potensial til å interagere med legemidler som metaboliseres via CYP3A, noe som kan føre til økte serumkonsentrasjoner av det andre legemidlet. Samtidig administrering av en enkelt dose av midazolam (et sensitivt CYP3A-substrat) etterfulgt av 3 uker med ceritinib dosering hos pasienter (750 mg daglig fastende) økte midazolam AUC_{inf} (90% KI) med 5,4 ganger (4,6, 6,3) sammenlignet med midazolam alene. Samtidig administrering av ceritinib og substrater primært metabolisert av CYP3A eller CYP3A-substrater med lav terapeutisk indeks bør unngås (f.eks. alfuzosin, amiodaron, cisaprid, ciklosporin, dihydroergotamin, ergotamin, fentanyl, primo- og quetiapin, kinidin, lovastatin, simvastatin, sildenafil, midazolam, triazolam, takrolimus, alfentanil og sirolimus) og andre legemidler som er mindre følsomme overfor CYP3A4-hemming bør brukes om mulig. Dersom det er uunngåelig, bør dosereduksjon vurderes for samtidig administrerte legemidler som er CYP3A-substrater med lav terapeutisk indeks.

Ceritinib er klassifisert *in vivo* som en svak CYP2C9-hemmer. Samtidig administrering av en enkeltdose warfarin (et CYP2C9-substrat) etterfulgt av 3 uker med ceritinibdosering hos pasienter (750 mg daglig fastendet) økte S-warfarin AUC_{inf} (90% KI) med 54 % (36 %, 75 %) sammenlignet med inntak av warfarin alene. Samtidig administrering av ceritinib med substrat som metaboliseres primært av CYP2C9 eller CYP2C9-substrater med lav terapeutisk indeks (f.eks. fenytoin og warfarin) bør unngås. Dersom det er uunngåelig, bør dosereduksjon vurderes for samtidig administrerte legemidler som er CYP2C9-substrater med lav terapeutiske indekser. Dersom samtidig administrering med warfarin er uunngåelig, kan økt monitorering av INR (internasjonal normalisert ratio) vurderes.

CYP2A6- og CYP2E1-substrater

I følge *in vitro* data hemmer ceritinib også CYP2A6 og CYP2E1 ved klinisk relevante konsentrasjoner. Ceritinib kan derfor ha potensiale til å øke plasmakonsentrasjonene av samtidig administrerte legemidler som hovedsakelig metaboliseres av disse enzymene. Forsiktighet bør utvises ved samtidig bruk av CYP2A6- og CYP2E1-substrater og bivirkninger bør overvåkes nøye.

En risiko for induksjon av andre PXR-regulerte enzymer bortsett fra CYP3A4 kan ikke fullstendig utelukkes. Effekten av orale antikonseptiva gitt samtidig kan reduseres.

Legemidler som er substrater for transportører

I følge *in vitro* data hemmer ikke ceritinib den apikale efflukstransportøren MRP2, de hepatiske opptakstransportørene OATP1B1 eller OATP1B3, de renale organiske anion opptakstransportørene OAT1 og OAT3, eller de organiske kation opptakstransportørene OCT1 eller OCT2 ved klinisk relevante konsentrasjoner. Det er derfor lite sannsynlig at kliniske legemiddelinteraksjoner vil forekomme som et resultat av ceritinibmediert hemming av substrater for disse transportørene. Basert på *in vitro* data forventes ceritinib å hemme intestinal P-gp og BCRP ved klinisk relevante konsentrasjoner. Ceritinib kan derfor ha potensiale til å øke plasmakonsentrasjoner av samtidig administrerte legemidler, som transporteres av disse proteinene. Forsiktighet bør utvises ved samtidig bruk av BCRP-substrater (f.eks. rosuvastatin, topotekan, sulfasalazin) og P-gp-substrater (digoksin, dabigatran, kolkisin, pravastatin) og bivirkninger bør overvåkes nøye.

Farmakodynamiske interaksjoner

QT-forlengelse ble observert i kliniske studier med ceritinib. Ceritinib bør derfor brukes med forsiktighet hos pasienter som har eller kanskje vil utvikle forlengelse av QT-intervallet, inkludert de pasientene som tar antiarytmiske legemidler som klasse I (f.eks. kinidin, prokainamid, disopyramid) eller klasse III (f.eks. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid) antiarytmika eller andre legemidler som kan føre til QT-forlengelse, slik som domperidon, droperidol, klorokin, halofantrin, klaritromycin, haloperidol, metadon, cisaprid og moksifloksasin. Overvåking av QT-intervallet er indisert ved samtidig bruk av slike legemidler (se pkt. 4.2 og 4.4).

Interaksjoner med mat og drikke

Ceritinib skal tas sammen med mat. Biotilgjengeligheten til ceritinib øker ved tilstedeværelse av mat.

For pasienter som utvikler en samtidig medisinsk tilstand og ikke klarer å ta ceritinib med mat, kan ceritinib tas på tom mage som et alternativt vedlikeholdsregime. I disse tilfeller skal ikke mat inntas senest to timer før og tidligst én time etter inntak av dosen. Pasienter bør ikke skifte mellom fastende inntak og inntak sammen med mat. Dosen må justeres på riktig måte, dvs. for pasienter behandlet med 450 mg eller 300 mg med mat, bør dosen økes til henholdsvis 750 mg eller 450 mg på tom mage (se pkt. 5.2). Hos pasienter behandlet med 150 mg sammen med mat bør behandlingen seponeres. For senere dosejustering og håndtering av bivirkninger, følg tabell 1 (se pkt. 4.2). Maksimal tillatt dose i fastende tilstand er 750 mg (se pkt. 5.2).

Pasienter bør informeres om å unngå grapefrukt og grapefruktjuice, siden de kan hemme CYP3A i tarmveggen og kan øke biotilgjengeligheten av ceritinib.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Kvinner som kan bli gravide/Prevensjon

Kvinner som kan bli gravide bør rådes til å bruke en svært sikker prevensjonsmetode under behandling med ceritinib, og i opptil 3 måneder etter at behandlingen er avsluttet (se pkt. 4.5).

Graviditet

Det er ingen eller begrenset mengde data på bruk av ceritinib hos gravide kvinner.

Dyrestudier er utilstrekkelige med hensyn på reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3).

Ceritinib skal ikke brukes under graviditet, hvis ikke den kliniske tilstanden til kvinnen gjør behandling med ceritinib nødvendig.

Amming

Det er ukjent om ceritinib/metabolitter blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. En risiko for det nyfødte barnet kan ikke utelukkes.

Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren, må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller behandlingen med ceritinib skal avsluttes/avstås fra (se pkt. 5.3).

Fertilitet

Det er ukjent om ceritinib har potensiale til å forårsake infertilitet hos mannlige og kvinnelige pasienter (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Zykadia har liten påvirkning på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. Forsiktighet bør utvises ved bilkjøring eller bruk av maskiner under behandling, fordi pasienten kan oppleve fatigue eller synsforstyrrelser.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

Bivirkninger beskrevet under gjenspeiler bruk av 750 mg ceritinib én gang daglig fastende hos 925 kreftpasienter med ALK-positiv avansert NSCLC i syv sammenslåtte kliniske studier, inkludert to randomiserte, aktivt kontrollerte fase 3 studier (studier A2301 og A2303).

Median varighet av eksponeringen for pasienter behandlet med 750 mg ceritinib fastende var 44,9 uker (variasjon: 0,1 til 200,1 uker).

Bivirkninger med forekomst ≥ 10 % hos pasienter behandlet med 750 mg ceritinib fastende var diaré, kvalme, oppkast, fatigue, unormale leverfunksjonstester, magesmerter, redusert appetitt, vekttap, forstoppelse, økt kreatinin i blod, utslett, anemi og øsofagale forstyrrelser.

Grad 3-4-bivirkninger med forekomst ≥ 5 % hos pasienter behandlet med 750 mg ceritinib fastende var unormale leverfunksjonstester, fatigue, oppkast, hyperglykemi, kvalme og diaré.

I doseoptimaliseringsstudien A2112 (ASCEND-8) hos både tidligere behandlede og ubehandlede pasienter med ALK-positiv avansert NSCLC var den totale sikkerhetsprofilen til ceritinib ved den anbefalte dosen på 450 mg med mat ($n = 108$) i overensstemmelse med 750 mg ceritinib fastende ($n = 110$), bortsett fra en reduksjon i gastrointestinale bivirkninger, samtidig som man oppnådde sammenlignbar steady state-eksponering (se pkt. 5.1 og under avsnitt "Gastrointestinale bivirkninger" nedenfor).

Bivirkningstabell

Tabell 2 viser frekvenskategorien for bivirkninger av ceritinib som ble rapportert hos pasienter behandlet med en dose på 750 mg fastende (N = 925) i syv kliniske studier. Frekvensen av utvalgte gastrointestinale bivirkninger (diaré, kvalme og oppkast) er basert på pasienter behandlet med en dose på 450 mg én gang daglig sammen med mat (N= 108).

Bivirkningene er listet opp etter MedDRA organklasser. Innen hver organklasse er bivirkningene rangert etter hyppighet, med den hyppigste bivirkningen først. I tillegg er den korresponderende frekvenskategorien angitt for hver bivirkning ved bruk av følgende konvensjon (CIOMS III): svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppe er bivirkningene presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 2 Bivirkninger hos pasienter behandlet med ceritinib

Organklasser	Ceritinib N = 925 %	Frekvenskategori
Sykdommer i blod og lymfatiske organer		
Anemi	15,2	Svært vanlige
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer		
Redusert appetitt	39,5	Svært vanlige
Hyperglykemi	9,4	Vanlige
Hypofosfatemi	5,3	Vanlige
Øyesykdommer		
Synsforstyrrelser ^a	7,40	Vanlige
Hjertesykdommer		
Perikarditt ^b	5,8	Vanlige
Bradykardi ^c	2,3	Vanlige
Sykdommer i respirasjonorganer, thorax og mediastinum		
Pneumonitt ^d	2,1	Vanlige
Gastrointestinale sykdommer		
Diaré ^e	59,3	Svært vanlige
Kvalme ^e	42,6	Svært vanlige
Oppkast ^e	38,0	Svært vanlige
Magesmerter ^f	46,1	Svært vanlige
Forstoppelse	24,0	Svært vanlige
Øsofagale forstyrrelser ^g	14,1	Svært vanlige
Pankreatitt	0,5	Mindre vanlige
Sykdommer i lever og galleveier		
Unormale leverfunksjonstester ^h	2,2	Vanlige
Levertoksisitet ⁱ	1,1	Vanlige
Hud- og underhudssykdommer		
Utslett ^j	19,6	Svært vanlige
Sykdommer i nyre- og urinveier		
Nyresvikt ^k	1,8	Vanlige
Nedsatt nyrefunksjon ^l	1,0	Vanlige
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		
Fatigue ^m	48,4	Svært vanlige

Undersøkelser		
Unormale leverfunksjonstester ⁿ	60,5	Svært vanlige
Vekttap	27,6	Svært vanlige
Økt kreatinin i blod	22,1	Svært vanlige
Forlenget QT ved elektrokardiogram	9,7	Vanlige
Økt lipase	4,8	Vanlige
Økt amylase	7,0	Vanlige
Inkluderer rapporterte tilfeller innen beslektede termer:		
^a	Synsforstyrrelser (nedsatt syn, uklart syn, fotopsi, flytere i synsfeltet, redusert synsskarphet, akkomodasjonsforstyrrelser, presbyopi)	
^b	Perikarditt (perikardiell effusjon, perikarditt)	
^c	Bradykardi (bradykardi, sinusbradykardi)	
^d	Pneumonitt (interstitiell lungesykdom, pneumonitt)	
^e	Frekvensen av disse utvalgte gastrointestinale bivirkninger (diaré, kvalme og oppkast) er basert på pasienter behandlet med den anbefalte dosen på 450 mg sammen med mat (N = 108) i studien A2112 (ASCEND-8) (se avsnitt "Gastrointestinale bivirkninger" nedenfor)	
^f	Magesmerter (magesmerter, smerter i øvre del av magen, mageubehag, ubehag i magesekken)	
^g	Øsofagale forstyrrelser (dyspepsi, gastroøsofagal reflukssykdom, dysfagi)	
^h	Unormale leverfunksjonstester (unormal leverfunksjon, hyperbilirubinemi)	
ⁱ	Levertoksisitet (legemiddelindusert leverskade, hepatitt kolestatisk, levercelleskade, hepatotoksisitet)	
^j	Utslett (utslett, dermatitt acneiform, makulopapulært utslett)	
^k	Nyresvikt (akutt nyreskade, nyresvikt)	
^l	Nedsatt nyrefunksjon (azotemi, nedsatt nyrefunksjon)	
^m	Fatigue (fatigue, asteni)	
ⁿ	Unormale leverfunksjonstester (økt alaninaminotransferase, økt aspartataminotransferase, økt gamma-glutamyltransferase, økt bilirubin i blod, økte transaminaser, økning i leverenzym, unormale leverfunksjonstester, forhøyet leverfunksjonstest, økt alkalisk fosfatase i blod)	

Eldre (> 65 år)

I syv kliniske studier var 168 av 925 pasienter (18,2 %) behandlet med ceritinib 65 år eller eldre. Sikkerhetsprofilen hos pasienter i alderen 65 år eller eldre var tilsvarende som for pasienter yngre enn 65 år (se pkt. 4.2). Det finnes ingen sikkerhetsdata hos pasienter eldre enn 85 år.

Levertoksisitet

Samtidig økning av ALAT eller ASAT over $3 \times$ ULN og total bilirubin over $2 \times$ ULN, uten økning av alkalisk fosfatase, har vært observert hos færre enn 1 % av pasientene i kliniske studier med ceritinib. Økning til grad 3- eller 4 i ALAT-nivå ble observert hos 25 % av pasientene som fikk ceritinib. Tilfeller av levertoksisitet ble håndtert med doseavbrudd eller -reduksjon hos 40,6 % av pasientene. 1 % av pasientene krevde permanent seponering av behandling i kliniske studier med ceritinib (se pkt. 4.2 og 4.4).

Leverfunksjonstester inkludert ALAT, ASAT og total bilirubin bør utføres før oppstart av behandling, annenhver uke de første tre månedene av behandlingen og deretter månedlig, med hyppigere testing for økninger av grad 2, 3 eller 4. Pasienter bør overvåkes for avvik i leverfunksjonstester og håndteres som anbefalt i pkt. 4.2 og 4.4.

Gastrointestinale bivirkninger

Kvalme, diaré og oppkast var blant de vanligst rapporterte gastrointestinale hendelsene. I doseoptimaliseringsstudien A2112 (ASCEND-8) hos både tidligere behandlede og ubehandlede pasienter med ALK-positiv avansert NSCLC ved anbefalt dose ceritinib på 450 mg tatt med mat (n = 108), var bivirkningene diaré, kvalme og oppkast hovedsakelig av grad 1 (52,8 %) og grad 2 (22,2 %). Grad 3 tilfeller av diaré og oppkast ble hver rapportert hos to forskjellige pasienter (1,9 %). Gastrointestinale hendelser ble primært behandlet med legemidler tatt samtidig, inkludert antiemetika/stoppende legemidler. Ni pasienter (8,3 %) hadde behov for avbrudd i studiebehandlingen

grunnet diaré, kvalme eller oppkast. Én pasient (0,9 %) trengte dosejustering. I 450 mg med mat- og 750 mg fastende-armene hadde ingen pasienter diaré, kvalme eller oppkast der seponering var nødvendig. I den samme studien var forekomsten og alvorlighetsgraden av gastrointestinale bivirkninger redusert hos pasienter behandlet med 450 mg ceritinib sammen med mat (diaré 59,3 %, kvalme 42,6 %, oppkast 38,0 %; 1,9 % rapporterte en grad 3-hendelse) sammenlignet med hos pasienter som ble behandlet med 750 mg ceritinib fastende (diaré 80,0 %, kvalme 60,0 %, oppkast 65,5 %; 17,3 % rapporterte en grad 3-hendelse). Pasientene bør håndteres som anbefalt i pkt. 4.2 og 4.4.

Forlenget QT-intervall

QTc-forlengelse har vært observert hos pasienter behandlet med ceritinib. I de syv kliniske studiene hadde 9,7 % av pasientene behandlet med ceritinib en QTc-forlengelse (enhver grad), inkludert grad 3- eller 4-hendelser hos 2,1 % av pasientene. Disse hendelsene krevde dosereduksjon eller -avbrudd hos 2,1 % av pasientene og førte til seponering hos 0,2 % av pasientene.

Behandling med ceritinib anbefales ikke hos pasienter som har medfødt lang QT-syndrom eller som tar legemidler kjent for å forlenge QTc-intervallet (se pkt. 4.4 og 4.5). Særlig forsiktighet bør utvises når ceritinib administreres til pasienter med økt risiko for å oppleve torsade de pointes under behandling med et QTc-forlengende legemiddel.

Pasienter bør overvåkes for QT-forlengelse og håndteres som anbefalt i pkt. 4.2 og 4.4.

Bradykardi

I de syv kliniske studiene ble bradykardi og/eller sinusbradykardi (hjerterefrekvens under 60 slag per minutt) (alle grad 1) rapportert hos 2,3 % av pasientene. Disse hendelsene krevde dosereduksjon eller -avbrudd hos 0,2 % av pasientene. Ingen av disse hendelsene førte til seponering av behandlingen med ceritinib. Samtidig bruk av legemidler som er assosiert med bradykardi bør overvåkes nøye. Pasienter som utvikler symptomatisk bradykardi bør håndteres som anbefalt i pkt. 4.2 og 4.4.

Interstitiell lungesykdom/Pneumonitt

Alvorlig, livstruende eller fatal interstitiell lungesykdom (ILS)/pneumonitt har vært observert hos pasienter behandlet med ceritinib. I de syv kliniske studiene har ILS/pneumonitt av enhver grad vært rapportert hos 2,1 % av pasientene behandlet med ceritinib, og hendelser av grad 3 eller 4 har vært rapportert hos 1,2 % av pasientene. Disse hendelsene krevde dosereduksjon eller -avbrudd hos 1,1 % av pasientene og førte til seponering hos 0,9 % av pasientene. Pasienter med lungesyntomer som indikerer ILS/pneumonitt bør følges opp. Andre mulige årsaker til ILS/pneumonitt bør ekskluderes (se pkt. 4.2 og 4.4).

Hyperglykemi

Hyperglykemi (enhver grad) ble rapportert hos 9,4 % av pasientene behandlet med ceritinib i de syv kliniske studiene, og grad 3- eller 4-hendelser ble rapportert hos 5,4 % av pasientene. Disse hendelsene krevde dosereduksjon eller -avbrudd hos 1,4 % av pasientene og førte til seponering hos 0,1 % av pasientene. Risikoen for hyperglykemi var høyere hos pasienter med diabetes mellitus og/eller samtidig bruk av steroider. Overvåking av fastende serumglukose er påkrevd før oppstart av behandling med ceritinib, og deretter regelmessig etter klinisk behov. Administrering av antihyperglykemiske legemidler bør startes opp eller optimaliseres som indisert (se pkt. 4.2 og 4.4).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Det finnes ingen rapportert erfaring med overdosering hos mennesker. Generelle støttende tiltak bør igangsettes ved alle tilfeller av overdosering.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: antineoplastiske, anaplastisk lymfomkinaschemmere (ALK). ATC-kode: L01ED02.

Virkningsmekanisme

Ceritinib er en oral svært selektiv og potent ALK-hemmer. Ceritinib hemmer autofosforylering av ALK, ALK-mediert fosforylering av nedstrøms signalproteiner og celledeling av ALK-avhengige kreftceller både *in vitro* og *in vivo*.

Translokasjon av ALK bestemmer uttrykket av det resulterende fusjonsproteinet og medfølgende forstyrret ALK-signalering i NSCLC. I de fleste tilfellene av NSCLC er EML4 translokasjonspartneren til ALK. Dette danner et EML4-ALK fusjonsprotein, som inneholder proteinkinase-domenet til ALK fusjonert med den N-terminale delen av EML4. Ceritinib ble vist å ha en effekt mot EML4-ALK-aktivitet i en NSCLC cellelinje (H2228), noe som resulterte i hemming av celledeling *in vitro* og regresjon av svulster i H2228-deriverte xenograft i mus og rotte.

Klinisk effekt og sikkerhet

Tidligere ubehandlet ALK-positiv avansert NSCLC - randomisert fase 3 studie A2301 (ASCEND-4)

Effekten og sikkerheten av ceritinib til behandling av avanserte ALK-positive NSCLC pasienter som ikke tidligere har mottatt systemisk behandling mot kreft (inkludert ALK-hemmer) med unntak av neoadjuvant eller adjuvant behandling, ble vist i en global multisenter, randomisert, åpen fase 3 studie A2301.

Totalt 376 pasienter ble randomisert i et 1:1-forhold (klassifisert av WHO funksjonsstatus, tidligere adjuvant/neoadjuvant kjemoterapi og tilstedeværelse/fravær av hjernemetastase ved screening) for å motta enten ceritinib (750 mg daglig, fastende) eller kjemoterapi (basert på utprøvers valg - pemetreksed [500 mg/m²] sammen med cisplatin [75 mg/m²] eller karboplatin [AUC 5-6] administrert hver 21. dag). Pasienter som fullførte 4 sykluser med kjemoterapi (induksjon) uten progressiv sykdom, mottok deretter pemetreksed (500 mg/m²) alene som vedlikeholdsbehandling hver 21. dag. Ett hundre og åttini (189) pasienter ble randomisert til ceritinib og hundre og åttisv (187) ble randomisert til kjemoterapi.

Median alder var 54 år (variasjon: 22 til 81 år); 78,5 % av pasientene var yngre enn 65 år. Totalt var 57,4 % av pasientene kvinner. Av studiepopulasjonen var 53,7 % kaukasiere, 42,0 % asiater, 1,6 % svarte og 2,6 % andre etniske grupper. De fleste pasientene hadde adenokarsinom (96,5 %) og hadde aldri røyket eller vært tidligere røykere (92,0 %). Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)-funksjonsstatusen var 0/1/2 hos 37,0 %/56,4 %/6,4 % av pasientene, og 32,2 % hadde hjernemetastase ved baseline. 59,5 % av pasientene med hjernemetastase ved baseline hadde ikke tidligere mottatt strålebehandling mot hjernen. Pasienter med symptomatiske CNS (sentralnervesystem) metastaser som var nevrologisk ustabile eller trengte økende steroiddoser 2 uker før screening for å håndtere CNS-symptomer, ble ekskludert fra studien.

Pasientene fikk lov til å fortsette den tildelte studiebehandlingen utover den første progresjonen i tilfeller der det fortsatt var klinisk fordel etter utprøvers mening. Pasienter randomisert til kjemoterapiarmen, kunne bytte for å motta ceritinib ved RECIST-definert sykdomsprogresjon

bekreftet av BUVK (blindet uavhengig vurderingskomité). Ett hundre og fem (105) pasienter av de 145 pasientene (72,4 %) som avsluttet behandlingen i kjemoterapiarmen fikk etterfølgende ALK-hemmere som første antineoplastiske terapi. Av disse pasientene fikk 81 ceritinib.

Median varighet for oppfølging var 19,7 måneder (fra randomisering til cut-off dato) ved primæranalysen.

Studien oppnådde sitt hovedmål som viste en statistisk signifikant forbedring i progresjonsfri overlevelse (PFS) av BUVK (se tabell 3 og figur 1). PFS fordelene med ceritinib var konsekvent ved utprøvers vurdering og på tvers av ulike undergrupper, inkludert alder, kjønn, etnisitet, røykestatus, ECOG-funksjonsstatus og sykdomsbyrde.

Ved primæranalysen var total overlevelses (OS)-data umodne med 107 dødsfall som representerte omtrent 42,3 % av de nødvendige hendelsene for den endelige OS-analysen.

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

Tabell 3 ASCEND-4 (studie A2301) - Effekteresultater hos pasienter med tidligere ubehandlet ALK-positiv avansert NSCLC (primæranalyse)

	Ceritinib (N = 189)	Kjemoterapi (N = 187)
Progresjonsfri overlevelse (basert på BUVK)		
Antall hendelser, n (%)	89 (47,1)	113 (60,4)
Median, måneder ^d (95 % KI)	16,6 (12,6, 27,2)	8,1 (5,8, 11,1)
HR (95 % KI) ^a	0,55 (0,42, 0,73)	
p-verdi ^b	< 0,001	
Total overlevelse ^c		
Antall hendelser, n (%)	48 (25,4)	59 (31,6)
Median, måneder ^d (95 % KI)	16,6 (12,6, 27,2)	8,1 (5,8, 11,1)
OS ved 24 måneder ^d , % (95 % KI)	70,6 (62,2, 77,5)	58,2 (47,6, 67,5)
HR (95 % KI) ^a	0,73 (0,50, 1,08)	
p-verdi ^b	0,056	
Tumor respons (basert på BUVK)		
Total responsrate (95 % KI)	72,5 % (65,5, 78,7)	26,7 % (20,5, 33,7)
Varighet av respons (basert på BUVK)		
Antall respondere	137	50
Median, måneder ^d (95 % KI)	23,9 (16,6, IE)	11,1 (7,8, 16,4)
Hendelsesfri rate ved 18 måneder ^d , % (95 % KI)	59,0 (49,3, 67,4)	30,4 (14,1, 48,6)

HR = hasard ratio; KI = konfidensintervall; BUVK = blindet uavhengig vurderingskomité; IE = ikke estimerbart

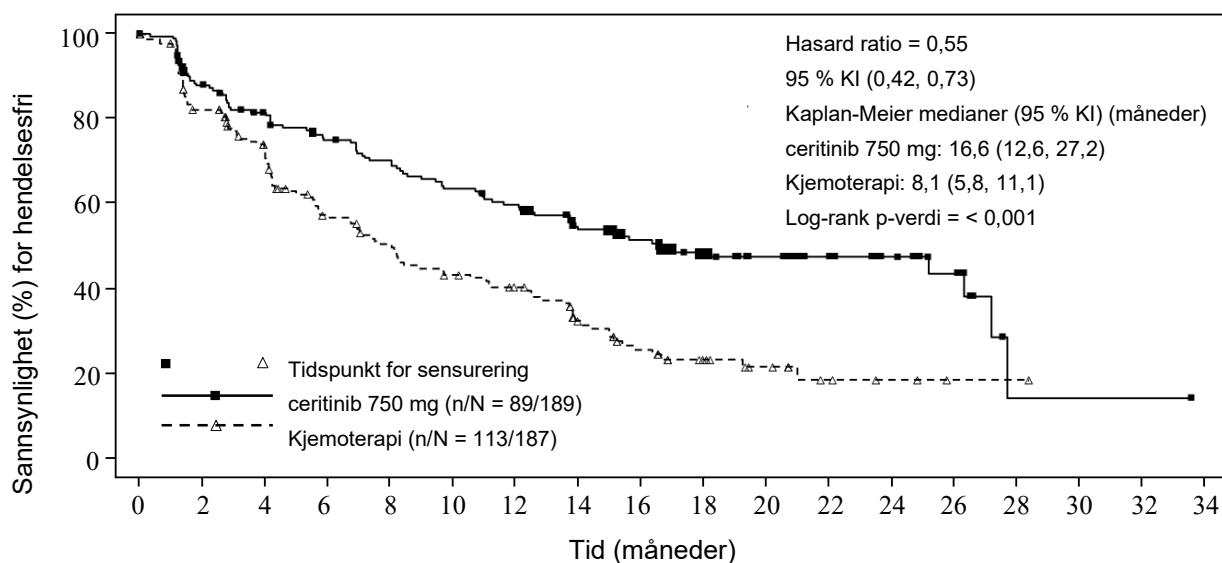
^a Basert på stratifisert Cox proporsjonal hasard analyse.

^b Basert på stratifisert log-rank test.

^c OS-analyse ble ikke justert for effektene av bytte.

^d Estimert ved bruk av Kaplan-Meier metoden.

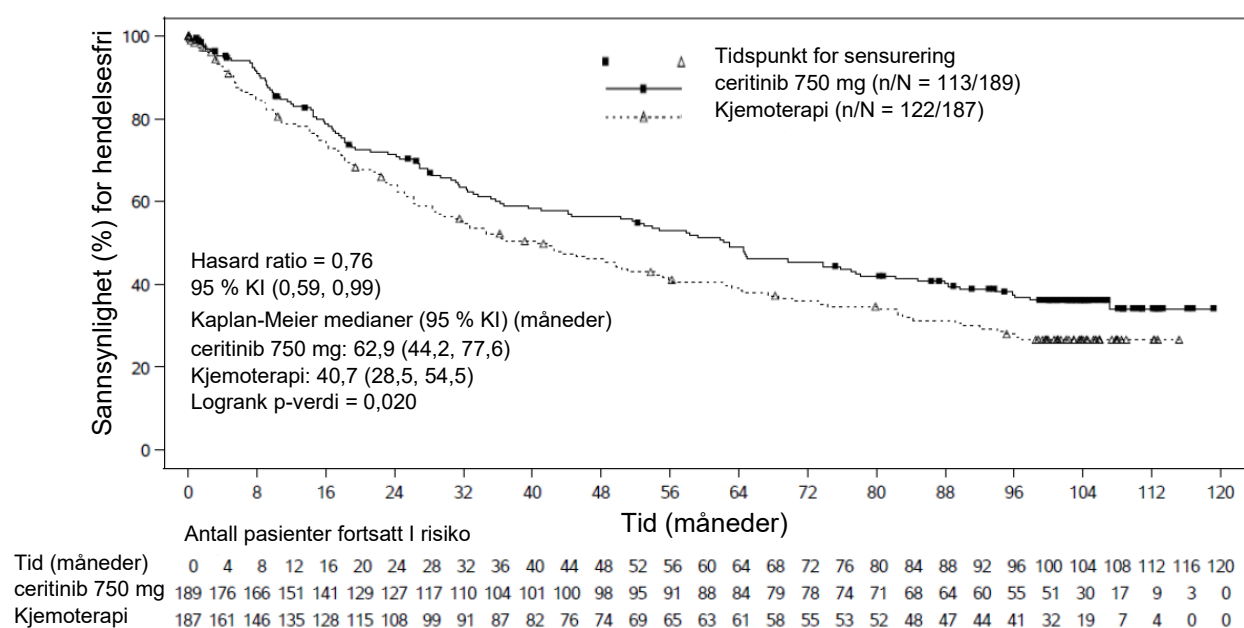
Figur 1 ASCEND-4 (studie A2301) - Kaplan-Meier kurver for progresjonsfri overlevelse vurdert av BUVK (primæranalyse)



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

Ved den endelige OS-analysen hadde 113 (59,8 %) pasienter dødd i ceritinibarmen og 122 (65,2 %) i kjemoterapiarmen. Median OS var 62,9 måneder (95 % KI: 44,2, 77,6) og 40,7 måneder (95 % KI: 28,5, 54,5) for henholdsvis ceritinibarmen og kjemoterapiarmen. Det var en statistisk signifikant reduksjon på 24 % i risikoen for å dø i ceritinibarmen sammenlignet med kjemoterapiarmen (HR 0,76; 95 % KI: 0,59, 0,99, $p = 0,020$). Det var en høy frekvens av bytte, hvorav 61,5 % av pasientene i kjemoterapiarmen byttet til å motta ceritinib. I tillegg fikk pasienter i begge armer nestelinje neoplastiske behandlinger, inkludert andre ALK-hemmere, som påvirket OS-resultatet.

Figur 2 ASCEND-4 (studie A2301) - Kaplan-Meier plot av total overlevelse av behandlingsarm (endelig OS-analyse)



I studie A2301 ble 44 pasienter med målbar hjernemetastase ved baseline og minst én radiologisk vurdering av hjernen (22 pasienter i ceritinibarmen og 22 pasienter i kjemoterapiarmen) vurdert for intrakraniell respons av BUVK nevreradiolog per modifisert RECIST 1.1 (dvs. opptil 5 lesjoner i hjernen). Den totale intrakranielle responsraten (OIRR) var høyere med ceritinib (72,7 %, 95 % KI: 49,8, 89,3) sammenlignet med kjemoterapiarmen (27,3 %, 95 % KI: 10,7, 50,2).

Median PFS ved BUVK ved bruk av RECIST 1.1 var lengre i ceritinibarmen sammenlignet med kjemoterapiarmen i begge undergrupper av pasienter med hjernemetastaser og uten hjernemetastaser. Median PFS hos pasienter med hjernemetastaser var henholdsvis 10,7 måneder (95 % KI: 8,1, 16,4) mot 6,7 måneder (95 % KI: 4,1, 10,6) i henholdsvis ceritinib og kjemoterapiarmene, med HR 0,70 (95 % KI: 0,44, 1,12). Median PFS hos pasienter uten hjernemetastaser var henholdsvis 26,3 måneder (95 % KI: 15,4, 27,7) mot 8,3 måneder (95 % KI: 6,0, 13,7) i henholdsvis ceritinib og kjemoterapiarmene med HR 0,48 (95 % KI: 0,33, 0,69).

Tidligere behandlet ALK-positiv avansert NSCLC - randomisert fase 3 studie A2303 (ASCEND-5)

Effekten og sikkerheten av ceritinib til behandling av avanserte ALK-positive NSCLC pasienter som har mottatt tidligere behandling med krizotinib, ble vist i en global multisenter, randomisert, åpen fase 3 studie A2303.

I analysen ble totalt 231 pasienter med avansert ALK-positiv NSCLC som tidligere har fått behandling med krizotinib og kjemoterapi (ett eller to regimer platinabasert dublett inkludert). Ett hundre og femten (115) pasienter ble randomisert til ceritinib og hundre og seksten (116) ble randomisert til kjemoterapi (enten pemetreksed eller docetaxel). Syttitre (73) pasienter fikk docetaxel og 40 pasienter mottok pemetreksed. I ceritinibarmen ble 115 pasienter behandlet med 750 mg én gang daglig fastende. Medianalderen var 54,0 år (variasjon: 28 til 84 år); 77,1 % av pasientene var yngre enn 65 år. Totalt var 55,8 % av pasientene kvinner. I studiepopulasjonen var 64,5 % kaukasiere, 29,4 % asiater, 0,4 % svarte og 2,6 % andre etniske grupper. Flertallet av pasienter hadde adenokarsinom (97,0 %) og hadde enten aldri røyket eller vært tidligere røykere (96,1 %). ECOG-funksjonsstatusen var henholdsvis 0/1/2 hos 46,3 %/47,6 %/6,1 % av pasientene, og 58,0 % hadde hjernemetastase ved baseline. Alle pasientene var tidligere behandlet med krizotinib. Alle unntatt én pasient fikk tidligere kjemoterapi (inkludert platinabasert dublett) mot fremskreden sykdom; 11,3 % av pasientene i ceritinibarmen og 12,1 % av pasientene i kjemoterapiarmen ble behandlet med to tidligere kjemoterapibehandlinger mot fremskreden sykdom.

Pasientene fikk lov til å fortsette den tildelte studiebehandlingen utover den første progresjonen i tilfelle det var fortsatt klinisk fordel etter utprøvers mening. Pasienter randomisert til kjemoterapiarm, kunne bytte for å motta ceritinib ved RECIST-definert sykdomsprogresjon bekreftet av BUVK.

Median varighet for oppfølging var 16,5 måneder (fra randomisering til cut-off dato) ved primæranalysen.

Studien oppnådde sitt hovedmål som viste en statistisk signifikant forbedring i PFS av BUVK med en estimert risikoreduksjon på 51 % i ceritinibarmen sammenlignet med kjemoterapiarmen (se tabell 4 og figur 3). PFS fordelene med ceritinib var konsistent i ulike undergrupper, inkludert alder, kjønn, rase, røykestatus, ECOG-funksjonsstatus og tilstedeværelse av hjernemetastaser eller tidligere respons på krizotinib. PFS fordelene ble ytterligere støttet av utprøvers vurdering samt analyse av total responsrate (ORR) og sykdomskontrollrate (DCR).

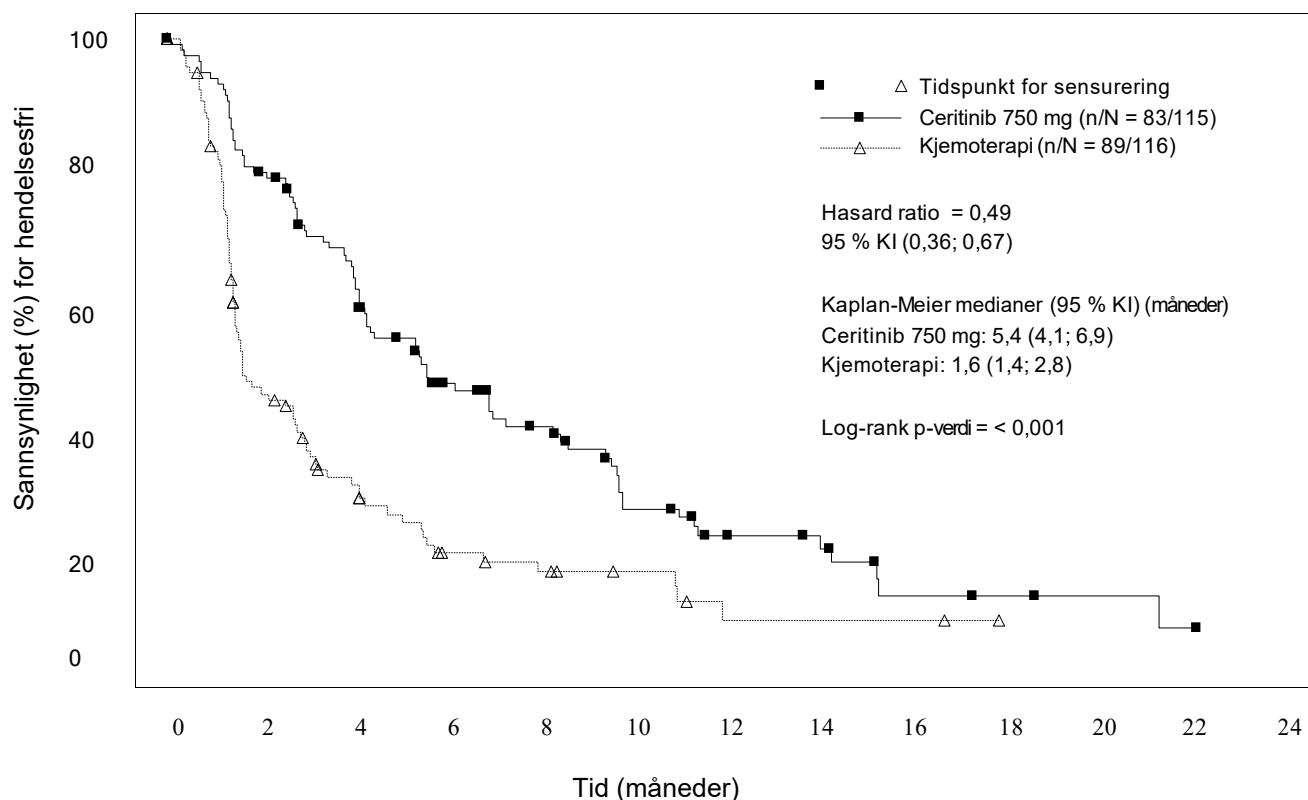
Ved primæranalysen var OS-data umodne med 48 (41,7 %) hendelser i ceritinibarmen og 50 (43,1 %) hendelser i kjemoterapiarmen, som tilsvarte omtrent 50 % av de nødvendige hendelsene for den siste OS-analysen. I tillegg mottok 81 pasienter (69,8 %) i kjemoterapiarmen påfølgende ceritinib som første antineoplastiske terapi etter avslutning av studiebehandlingen.

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

Tabell 4 ASCEND-5 (studie A2303) - Effekresultater hos pasienter med tidligere behandlet ALK-positiv metastatisk/avansert NSCLC (primæranalyse)

	Ceritinib (N = 115)	Kjemoterapi (N = 116)
Varighet av oppfølging		16,5
Median (måneder) (min – maks)		(2,8 – 30,9)
Progresjonsfri overlevelse (basert på BUVK)		
Antall hendelser, n (%)	83 (72,2 %)	89 (76,7 %)
Median, måneder (95 % KI)	5,4 (4,1, 6,9)	1,6 (1,4, 2,8)
HR (95 % KI) ^a	0,49 (0,36, 0,67)	
p-verdi ^b	< 0,001	
Total overlevelse ^c		
Antall hendelser, n (%)	48 (41,7 %)	50 (43,1 %)
Median, måneder (95 % KI)	18,1 (13,4, 23,9)	20,1 (11,9, 25,1)
HR (95 % KI) ^a	1,00 (0,67, 1,49)	
p-verdi ^b	0,496	
Tumor respons (basert på BUVK)		
Objektiv respons rate (95 % KI)	39,1 % (30,2, 48,7)	6,9 % (3,0, 13,1)
Varighet av respons		
Antall respondere	45	8
Median, måneder ^d (95 % KI)	6,9 (5,4, 8,9)	8,3 (3,5, IE)
Hendelsesfri sannsynlighetsestimat på 9 måneder ^d (95 % KI)	31,5 % (16,7 %, 47,3 %)	45,7 % (6,9 %, 79,5 %)
HR = hasard ratio; KI = konfidensintervall; BUVK = blindet uavhengig vurderingskomité;		
IE = ikke estimerbart		
^a Basert på stratifisert Cox proporsjonal hasard analyse.		
^b Basert på stratifisert log-rank test.		
^c OS-analyse ble ikke justert for effektene av bytte.		
^d Estimert ved bruk av Kaplan-Meier metoden.		

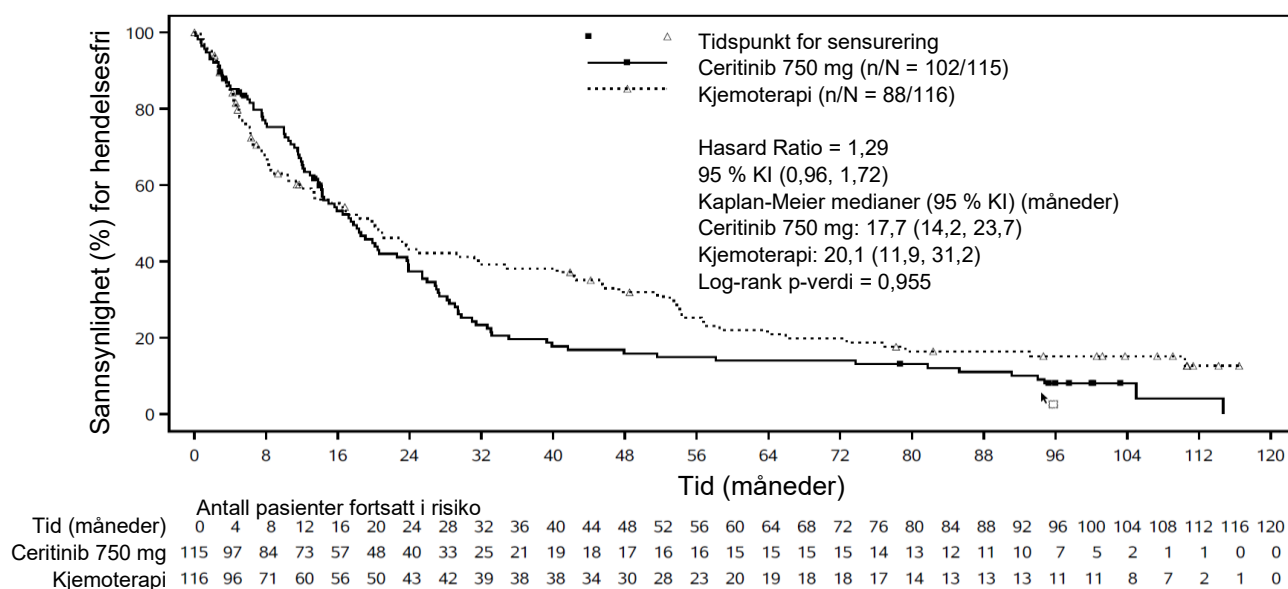
Figur 3 ASCEND-5 (studie A2303) – Kaplan-Meier plot av progresjonsfri overlevelse vurdert av BUVK (primæranalysen)



Tid (måneder)	Antall pasienter fortsatt i risiko												
	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24
Ceritinib 750 mg	115	87	68	40	31	18	12	9	4	3	2	1	0
Kjemoterapi	116	45	26	12	9	6	2	2	2	0	0	0	0

Ved den endelige OS-analysen, med en median oppfølgingsperiode på 110 måneder, hadde 102 (88,7 %) pasienter dødd i ceritinibarmen og 88 (75,9 %) i kjemoterapiarmen. Median OS var 17,7 måneder (95 % KI: 14,2, 23,7) og 20,1 måneder (95 % KI: 11,9, 31,2) for henholdsvis ceritinibarmen og kjemoterapiarmen. Det var ingen statistisk signifikant forskjell i OS mellom de to behandlingsarmene (HR 1,29; 95 % KI: 0,96, 1,72; $p = 0,955$). Det var en høy frekvens av tidlig bytte, med 88 (76 %) av pasientene i kjemoterapiarmen som byttet til å motta ceritinib. I tillegg fikk pasienter i begge armer nestelinje antineoplastiske behandlinger, inkludert andre ALK-hemmere. Samlet sett var behandlingsbytte og nestelinje behandlinger en stor forvrengende faktor som kan ha utvannet enhver potensiell forskjell i OS mellom behandlingsarmene.

Figur 4 ASCEND-5 (studie A2303) – Kaplan-Meier plot av total overlevelse av behandlingsarm (endelig OS-analyse)



I studie A2303 ble 133 pasienter med hjernemetastase ved baseline (66 pasienter i ceritinibarmen og 67 pasienter i kjemoterapiarmen) vurdert for intrakraniell respons av BUVK nevroradiolog per modifisert RECIST 1.1 (dvs. opptil 5 lesjoner i hjernen). OIRR hos pasienter med målbar sykdom i hjernen ved baseline og minst én vurdering etter baseline var høyere i ceritinibarmen (35,3 %, 95 % KI: 14,2, 61,7) sammenlignet med kjemoterapiarmen (5,0 %, 95 % KI: 0,1, 24,9). Median PFS ved BUVK ved bruk av RECIST 1.1 var lengre i ceritinibarmen sammenlignet med kjemoterapiarmen i begge undergrupper av pasienter med hjernemetastaser og uten hjernemetastaser. Median PFS hos pasienter med hjernemetastaser var henholdsvis 4,4 måneder (95 % KI: 3,4, 6,2) mot 1,5 måneder (95 % KI: 1,3, 1,8) i henholdsvis ceritinib og kjemoterapiarmene med HR 0,54 (95 % KI: 0,36, 0,80). Median PFS hos pasienter uten hjernemetastaser var 8,3 måneder (95 % KI: 4,1, 14,0) mot 2,8 måneder (95 % KI: 1,4, 4,1) i henholdsvis ceritinib og kjemoterapiarmen med HR 0,41 (95 % KI: 0,24, 0,69).

Doseoptimaliseringstudie A2112 (ASCEND-8)

Effekten av 450 mg ceritinib sammen med mat ble undersøkt i en multisenter, åpen doseoptimaliseringsstudie A2112 (ASCEND-8). Totalt 147 tidligere ubehandlede pasienter med ALK-positiv lokalavansert eller metastatisk NSCLC ble randomisert til å motta 450 mg ceritinib én gang daglig sammen med mat (N = 73) eller 750 mg ceritinib én gang daglig under fastende forhold (N = 74). Et sekundært hovedeffektendepunkt var ORR i henhold til RECIST 1.1, som evaluert av en blindet uavhengig komité (BIRC).

Populasjonskarakteristika av de tidligere ubehandlede pasientene med ALK-positiv lokalavansert eller metastatisk NSCLC i de to armene, 450 mg med mat (N = 73) og 750 mg fastende (N = 74), var henholdsvis: gjennomsnittsalder 54,3 og 51,3 år, alder mindre enn 65 (78,1 % og 83,8 %), kvinner (56,2 % og 47,3 %), kaukasiske (49,3 % og 54,1 %), asiatiske (39,7 % og 35,1 %), aldri eller tidligere røykere (90,4 % og 95,9 %) WHO PS 0 eller 1 (91,7 % og 91,9 %), adenokarsinom histologi (98,6 % og 93,2 %) og metastaser i hjernen (32,9 % og 28,4 %).

Effektresultater fra ASCEND-8 er oppsummert i tabell 5 nedenfor.

Tabell 5 ASCEND-8 (Studie A2112) - Effekresultater hos pasienter med tidligere ubehandlet ALK-positiv lokalt avansert eller metastatisk NSCLC evaluert av BIRC

Effektparameter	Ceritinib 450 mg med mat (N = 73)	Ceritinib 750 mg fastende (N = 74)
Total responsrate (ORR: CR+PR), n (%) (95 % KI) ^a	57 (78,1) (66,9, 86,9)	56 (75,7) (64,3, 84,9)

KI: Konfidensintervall

Komplett respons (CR), delvis respons (PR) bekreftet av gjentatte vurderinger utført ikke mindre enn 4 uker etter responskriteriene først ble møtt

Total responsrate bestemt på grunnlag av vurdering gjennomført av BIRC per RECIST 1.1

^aEksakt binominal 95 % konfidensintervall

Enkeltarmede studier X2101 og A2201

Bruk av ceritinib i behandling av ALK-positive NSCLC-pasienter tidligere behandlet med en ALK-hemmer ble undersøkt i to globale, multisenter, åpne, enkeltarmede fase 1/2 studier (studie X2101 og studie A2201).

I studie X2101 ble totalt 246 ALK-positive NSCLC pasienter behandlet med 750 mg ceritinib én gang daglig fastende, derav 163 som tidligere hadde blitt behandlet med en ALK-hemmer og 83 som var ALK-hemmer naive. Av de 163 ALK-positive NSCLC pasientene som tidligere var blitt behandlet med en ALK-hemmer, var median alder 52 år (variasjon: 24-80 år) og 86,5 % var yngre enn 65 år og 54 % var kvinner. De fleste pasientene var kaukasiere (66,3 %) eller asiater (28,8 %). Andelen som hadde adenokarsinom var 93,3 % og 96,9 % hadde enten aldri røyket eller vært tidligere røykere. Alle pasientene var behandlet med minst ett behandlingsregime før inkludering i studien, og 84,0 % med to eller flere tidligere regimer.

Studie A2201 involverte 140 pasienter som tidligere var blitt behandlet med 1-3 linjer med cytotoxisk kjemoterapi etterfulgt av behandling med krizotinib, og som da hadde progrediert med krizotinib. Median alder var 51 år (variasjon: 29-80 år) og 87,1 % av pasientene var yngre enn 65 år og 50,0 % var kvinner. De fleste pasientene var kaukasiere (60,0 %) eller asiater (37,9 %). Andelen pasienter som hadde adenokarsinom var 92,1 %.

Hovedeffektdataene for begge studiene er oppsummert i tabell 6. Endelige data på total overlevelse (OS) presenteres for studie A2201. For studie X2101 var OS-data ennå ikke klare på tidspunktet for analysen.

Tabell 6 ALK-positiv avansert NSCLC - oversikt over effektresultater fra studie X2101 og A2201

	Studie X2101 ceritinib 750 mg N = 163	Studie A2201 ceritinib 750 mg N = 140
Varighet av oppfølging	10,2	14,1
Median (måneder) (min – maks)	(0,1 – 24,1)	(0,1 – 35,5)
Total responsrate		
Utpøver (95 % KI)	56,4 % (48,5, 64,2)	40,7 % (32,5, 49,3)
BUVK (95 % KI)	46,0 % (38,2, 54,0)	35,7 % (27,8, 44,2)
Varighet av respons*		
Utpøver (måneder, 95 % KI)	8,3 (6,8, 9,7)	10,6 (7,4, 14,7)
BUVK (95 % KI)	8,8 (6,0, 13,1)	12,9 (9,3, 18,4)
Progresjonsfri overlevelse		
Utpøver (måneder, 95 % KI)	6,9 (5,6, 8,7)	5,8 (5,4, 7,6)
BUVK (måneder, 95 % KI)	7,0 (5,7, 8,7)	7,4 (5,6, 10,9)
Total overlevelse (måneder, 95 % KI)	16,7 (14,8, IE)	15,6 (13,6, 24,2)
IE = ikke estimerbart		
Studie X2101: Respons vurdert ved bruk av RECIST 1.0		
Studie A2201: Respons vurdert ved bruk av RECIST 1.1		
*Inkluderer kun pasienter med bekreftet CR, PR		

I studie X2101 og A2201 ble hjernemetastaser sett hos henholdsvis 60,1 % og 71,4 % av pasientene. ORR, DOR og PFS (vurdert av BUVK) for pasienter med hjernemetastaser ved baseline var i overensstemmelse med det som var rapportert for totalpopulasjonen i disse studiene.

Ikke-adenokarsinom histologi

Begrenset informasjon er tilgjengelig hos ALK-positive NSCLC-pasienter med ikke-adenokarsinom histologi.

Eldre

Begrenset data på effekt er tilgjengelig hos eldre pasienter. Ingen data på effekt er tilgjengelig hos pasienter over 85 år.

Pediatrisk populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med ceritinib i alle undergrupper av den pediatriske populasjonen ved lungekarsinom (småcellet og ikke-småcellet karsinom) (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrisk bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Toppnivåer (C_{maks}) av ceritinib i plasma nås omtrent 4 til 6 timer etter oral administrering av en enkeltdose hos pasienter. Oral absorpsjon ble estimert til å være ≥ 25 % basert på prosent metabolitter i feces. Absolutt biotilgjengelighet av ceritinib har ikke blitt bestemt.

Systemisk eksponering av ceritinib økte ved samtidig inntak av mat. AUC_{inf} -verdiene for ceritinib var omtrent 39 % og 64 % høyere (C_{maks} omtrent 42 % og 58 % høyere) når en enkeltdose (tablett) av ceritinib 750 mg ble gitt til friske personer sammen med henholdsvis et fettfattig måltid (inneholdende ca. 330 kilokalorier og 9 gram fett) og et fettrikt måltid (inneholdende ca. 1000 kilokalorier og 58 gram fett), sammenlignet med ved fastende tilstand.

I en doseoptimaliseringsstudie A2112 (ASCEND-8) hos pasienter som sammenlignet ceritinib 450 mg eller 600 mg daglig sammen med mat (ca. 100 til 500 kilokalorier og 1,5 til 15 gram fett) med 750 mg daglig under fastende forhold (forhåndsgodkjente betingelser for administrering av dose og mat), var det ingen klinisk signifikant forskjell i systemisk steady-state eksponering av ceritinib for gruppen som fikk 450 mg med mat ($n = 36$), sammenlignet med gruppen som fikk 750 mg fastende ($N = 31$), og kun små økninger i steady-state AUC (90 % KI) med 4 % (13 %, 24 %) og C_{maks} (90 % KI) med 3 % (14 %, 22 %). I motsetning til dette økte steady-state AUC (90 % KI) og C_{maks} (90 % KI) for gruppen som fikk 600 mg ($N = 30$) med henholdsvis 24 % (3 %, 49 %) og 25 % (4 %, 49 %), i forhold til gruppen som fikk 750 mg fastende. Maksimal anbefalt dose av ceritinib er 450 mg tatt oralt én gang daglig med mat (se pkt. 4.2).

Etter enkeltdose oral administrering av ceritinib hos pasienter, økte plasmaeksposeringen for ceritinib, representert ved C_{maks} og AUC_{last} , doseproporsjonalt i doseområdet 50 til 750 mg under fastende forhold. I motsetning til data fra enkeltdoser, økte predose-konsentrasjonen (C_{min}) etter gjentatt daglig dosering på en mer enn doseproporsjonal måte.

Distribusjon

Binding av ceritinib til humane plasmaproteiner *in vitro* er omtrent 97 % og er uavhengig av konsentrasjon, fra 50 ng/ml til 10 000 ng/ml. Ceritinib har også en svak foretrukket distribusjon til røde blodceller relativt til plasma, med en gjennomsnittlig *in vitro* blod til plasma ratio på 1,35. Studier *in vitro* tyder på at ceritinib er et substrat for P-glykoprotein (P-gp), men ikke for brystkrefresistensprotein (BCRP) eller multiresistensprotein (MRP2). Tilsynelatende passiv permeabilitet for ceritinib *in vitro* ble bestemt å være lav.

I rotter krysser ceritinib den intakte blod-hjernebarrieren med en hjerne-til-blod eksponeringsratio på ca. 15 %. Det finnes ikke data på hjerne-til-blod eksponering hos mennesker.

Biotransformasjon

In vitro studier viste at CYP3A var det viktigste enzymet involvert i metabolsk clearance av ceritinib.

Etter en oral enkeltadministrering av en radioaktiv ceritinib-dose på 750 mg fastende, var ceritinib den viktigste sirkulerende komponenten i plasma hos mennesker. Totalt 11 metabolitter ble funnet sirkulerende i plasma ved lave nivåer og hver metabolitt bidro i gjennomsnitt med AUC på $\leq 2,3$ %. De viktigste metabolismeveiene som er identifisert i friske frivillige inkluderer monooksygenering, O-dealkylering og N-formylering. Sekundære metabolismeveier som involverer de primære metabolittene inkluderte glukuronidering og dehydrogenering. Det ble også observert at en tiolgruppe ble satt på O-dealkylert ceritinib.

Eliminasjon

Etter orale enkeltdoser av ceritinib under fastende forhold varierte gjennomsnittlig geometrisk tilsynelatende terminal halveringstid ($t_{1/2}$) for ceritinib i plasma fra 31 til 41 timer hos pasienter i doseområdet 400 til 750 mg. Ved daglig oral dosering av ceritinib oppnås steady-state etter omtrent 15 dager og forblir deretter stabil, med en gjennomsnittlig geometrisk akkumulasjonsratio på 6,2 etter 3 uker med daglig dosering. Gjennomsnittlig geometrisk tilsynelatende clearance (CL/F) av ceritinib var lavere ved steady-state (33,2 liter/time) etter daglig dosering på 750 mg enn etter en oral enkeltdose på 750 mg (88,5 liter/time), noe som tyder på at ceritinib utviser en ikke-lineær farmakokinetikk over tid.

Den primære ekskresjonsveien for ceritinib og dens metabolitter er feces. Mengden uendret ceritinib i feces utgjør gjennomsnittlig 68 % av en oral dose. Bare 1,3 % av den administrerte orale dosen finnes igjen i urinen.

Spesielle populasjoner

Nedsatt leverfunksjon

Effekten av nedsatt leverfunksjon på enkeltdosfarmakokinetikken til ceritinib (750 mg under faste forhold) ble undersøkt hos personer med lett (Child-Pugh klasse A, $n = 8$), moderat (Child-Pugh klasse B, $N = 7$), eller alvorlig (Child-Pugh klasse C, $N = 7$) nedsatt leverfunksjon og hos 8 friske personer med normal leverfunksjon. Geometrisk gjennomsnittlig AUC_{inf} (ubundet AUC_{inf}) av ceritinib økte med henholdsvis 18 % (35 %) og 2 % (22 %) hos personer med lett og moderat nedsatt leverfunksjon, sammenlignet med personer med normal leverfunksjon.

Geometrisk gjennomsnittlig AUC_{inf} (ubundet AUC_{inf}) av ceritinib økte med 66 % (108 %) hos personer med alvorlig nedsatt leverfunksjon sammenlignet med personer med normal leverfunksjon (se pkt. 4.2). En egen farmakokinetisk studie ved steady-state hos pasienter med nedsatt leverfunksjon har ikke vært utført.

Nedsatt nyrefunksjon

En egen farmakokinetisk studie hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon har ikke vært utført. I følge tilgjengelig data er eliminasjon av ceritinib via nyrene neglisjerbar (1,3 % av en administrert oral enkeltdose).

Basert på en populasjonsfarmakokinetisk analyse av 345 pasienter med lett nedsatt nyrefunksjon (Cl_{cr} 60 til < 90 ml/min), 82 pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon (Cl_{cr} 30 til < 60 ml/min) og 546 pasienter med normal nyrefunksjon (≥ 90 ml/min), var eksponering for ceritinib tilsvarende hos pasienter med lett og moderat nedsatt nyrefunksjon og normal nyrefunksjon. Dette tyder på at dosejustering ikke er nødvendig hos pasienter med lett og moderat nedsatt nyrefunksjon. Pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon ($Cl_{cr} < 30$ ml/min) var ikke inkludert i de kliniske studiene med ceritinib (se pkt. 4.2).

Effekter av alder, kjønn og rase

Populasjonsfarmakokinetiske analyser viste at alder, kjønn og rase ikke hadde noen påvirkning på eksponeringen for ceritinib av klinisk betydning.

Elektrofysiologi av hjertet

Ceritinibs potensiale til å forårsake forlengelse av QT-intervallet ble undersøkt i syv kliniske studier med ceritinib. Flere EKG i serie ble samlet etter en enkeltdose og ved steady-state for å evaluere effekten av ceritinib på QT-intervallet hos 925 pasienter behandlet med ceritinib 750 mg én gang daglig fastende. En kategorisk avvikende analyse av EKG viste ny $QTc > 500$ msek hos 12 pasienter (1,3 %). Det var 58 pasienter (6,3 %) med en økning i QTc fra baseline > 60 msek. En sentral tendensanalyse av QTc data ved gjennomsnittlige konsentrasjoner ved steady-state basert på data fra studie A2301 viste at øvre grense for det tosidige 90 % KI for QTc -økning fra baseline var på 15,3 msek for ceritinib 750 mg fastende. En farmakokinetisk analyse tydet på at ceritinib forårsaker konsentrasjonavhengige økninger av QTc (se pkt. 4.4).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Farmakologiske sikkerhetsstudier tyder på at det er lite sannsynlig at ceritinib forstyrrer vitale funksjoner i respirasjonssystemet og sentralnervesystemet. *In vitro* data viser at IC_{50} for hemmende effekt av ceritinib på hERG kaliumkanalen var 0,4 mikromolar. En *in vivo* telemetristudie hos aper viste en moderat forlengelse av QT hos 1 av 4 dyr ved den høyeste dosen med ceritinib. EKG-studier hos aper etter 4 eller 13 uker med dosering med ceritinib har ikke vist QT-forlengelse eller unormal EKG.

Mikronukleustesten i TK6-celler var positiv. Det ble ikke observert tegn på mutagenisitet eller klastogenisitet i andre *in vitro* og *in vivo* studier av gentoksisitet med ceritinib. Gentoksisk risiko forventes derfor ikke i mennesker.

Det har ikke vært utført studier på karsinogenisitet med ceritinib.

Toksikologistudier på reproduksjon (f.eks. embryo-føtale utviklingsstudier) hos drektige rotter og kaniner tydet ikke på føtotoksisitet eller teratogenisitet etter dosering med ceritinib under organogenesen. Plasmaeksponering hos mordyr var imidlertid mindre enn det som er observert ved anbefalt human dose. Det har ikke vært utført formelle ikke-kliniske studier på mulige effekter av ceritinib på fertilitet.

Den viktigste toksisiteten relatert til administrering av ceritinib hos rotter og aper var inflammasjon i de ekstrahepatiske gallegangene sammen med økt antall nøytrofile granulocytter i perifert blod. Inflammasjon med blandede celler/nøytrofile i de ekstrahepatiske gallegangene spredte seg til bukspyttkjertelen og/eller tolvfingertarmen ved høyere doser. Det ble observert gastrointestinal toksisitet hos begge arter karakterisert ved vekttap, redusert matinntak, oppkast (ape), diaré og, ved høye doser, ved histopatologiske lesjoner inkludert erosjon, inflammasjon i slimhinner og skumcellemakrofager i kryptene i tolvfingertarm og submukosa. Leveren var også affisert hos begge arter, ved eksponeringer tilsvarende klinisk eksponering ved den anbefalte humane dosen, og inkluderte minimale økninger av levertransaminaser hos noen få dyr og vakuolisering av epitel i de intrahepatiske gallegangene. Alveolære skumcellemakrofager (bekreftet fosfolipidose) ble sett i lungene hos rotter, men ikke hos aper, og lymfeknutene hos rotter og aper hadde makrofagaggregater. Effekter på målorganer viste delvis til full bedring.

Effekter på skjoldbruskkjertelen ble observert både hos rotter (lette økninger i tyroideastimulerende hormon og triiodtyronin/tyroksin T3/T4-konsentrasjoner uten mikroskopikorrelat) og aper (deplesjon av kolloid hos hanner i en 4-ukers studie, og en ape ved høy dose med diffus follikulær cellehyperplasi og økt tyroideastimulerende hormon i en 13-ukers studie). Siden disse ikke-kliniske effektene var milde, variable og inkonsistente er sammenhengen mellom ceritinib og endringer i skjoldbruskkjertelen hos dyr uklar.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Tablettkjerne

Cellulose, mikrokrySTALLinsk
Hydroksypropylcellulose, lavsubstituert
Povidon
Krysskarmellosenatrium
Magnesiumstearat
Silika, kolloidal vannfri

Filmdrasjering

Hypromellose
Titandioksid (E171)
Makrogol
Talkum
Indigokarmin aluminumlakk (E132)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

PVC/PCTFE(polyvinylklorid/polyklortrifluoroetylen) – Aluminium blisterbrett som inneholder 21 filmdrasjerte tabletter.

Pakning som inneholder 84 filmdrasjerte tabletter (4 blisterbrett per pakning).

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMRE

EU/1/15/999/004

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 6. mai 2015

Dato for siste fornyelse: 16. februar 2022

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKERE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKERE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirkere av biologisk virkestoff

150 mg harde kapsler

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

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

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

150 mg filmdrasjerte tabletter

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovškova ulica 57
1000 Ljubljana
Slovenia

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

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

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**KARTONG TIL ENKELTPAKNING INNEHOLDER 40 ELLER 90 HARDE KAPSLER****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Zykadia 150 mg harde kapsler
ceritinib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver harde kapsel inneholder 150 mg ceritinib.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Kapsel, hard

40 harde kapsler

90 harde kapsler

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTOLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Zykadia 150 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

**YTTERKARTONG TIL PAKNING (INKLUDERT BLUE BOX) INNEHOLDER 150
(3 PAKNINGER Å 50) HARDE KAPSLER**

1. LEGEMIDLETS NAVN

Zykadia 150 mg harde kapsler
ceritinib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver harde kapsel inneholder 150 mg ceritinib.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Kapsel, hard

150 (3 pakninger à 50) harde kapsler.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR
BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

150 (3 pakninger à 50) harde kapsler (PVC/PCTFE/Alu)
150 (3 pakninger à 50) harde kapsler (PVC/PE/PVDC/Alu)

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Zykadia 150 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**DELPAKNING AV PAKNING (UTEN BLUE BOX) INNEHOLDER 50 HARDE KAPSLER****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Zykadia 150 mg harde kapsler
ceritinib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver harde kapsel inneholder 150 mg ceritinib.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Kapsel, hard

50 harde kapsler. Skal ikke selges separat.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

150 (3 pakninger à 50) harde kapsler (PVC/PCTFE/Alu)
150 (3 pakninger à 50) harde kapsler (PVC/PE/PVDC/Alu)

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Zykadia 150 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP BLISTERBRETT

1. LEGEMIDLETS NAVN

Zykadia 150 mg harde kapsler
ceritinib

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

Novartis Europharm Limited

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**KARTONG****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Zykadia 150 mg filmdrasjert tablett
ceritinib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 150 mg ceritinib.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Tablett, filmdrasjert

84 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/15/999/004

84 filmdrasjerte tabletter

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Zykadia 150 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP BLISTERBRETT

1. LEGEMIDLETS NAVN

Zykadia 150 mg tabletter
ceritinib

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

Novartis Europharm Limited

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Zykadia 150 mg harde kapsler ceritinib

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Zykadia er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Zykadia
3. Hvordan du bruker Zykadia
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Zykadia
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Zykadia er og hva det brukes mot

Hva Zykadia er

Zykadia er et legemiddel mot kreft som inneholder virkestoffet ceritinib. Det brukes til å behandle langtkommede stadier av en type lungekreft som kalles ikke-småcellet lungekreft. Zykadia gis bare til pasienter hvor sykdommen skyldes en defekt i et gen som kalles ALK (anaplastisk lymfom kinase).

Hvordan Zykadia virker

Hos pasienter med defekter i ALK, produseres det et protein som stimulerer veksten av kreftceller. Zykadia blokkerer virkningen av dette unormale proteinet og bremser dermed vekst og spredning av lungekreften.

Dersom du har spørsmål om hvordan Zykadia virker eller lurer på hvorfor du har fått forskrevet dette legemidlet, spør lege eller apotek.

2. Hva du må vite før du bruker Zykadia

Bruk ikke Zykadia

- dersom du er allergisk overfor ceritinib eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege eller apotek før du bruker Zykadia:

- dersom du har problemer med leveren.
- dersom du har problemer med lungene eller pusteproblemer.
- dersom du har problemer med hjertet, inkludert redusert hjerterefrekvens, eller dersom resultater av et elektrokardiogram (EKG) har vist at du har en unormalitet i den elektriske aktiviteten i hjertet som kalles ”forlenget QT-intervall”.
- dersom du har diabetes (høyt nivå av sukker i blodet).
- dersom du har problemer med bukspyttkjertelen.
- dersom du bruker steroider.

Snakk umiddelbart med lege eller apotek dersom du opplever noen av følgende tegn eller symptomer under behandling med Zykadia:

- tretthet, hudkløe, gulfarging av huden din eller det hvite i øynene, kvalme eller oppkast, redusert appetitt, smerter på høyre side av magen, mørk eller brun urin, du får blødninger eller blåmerker lettere enn vanlig. Dette kan være tegn eller symptomer på leverproblemer.
- ny eller forverret hoste med eller uten slim, feber, smerter i brystet, pusteproblemer eller kortpustethet. Dette kan være symptomer på lungeproblemer.
- smerter eller ubehag i brystet, endringer i hjerterefrekvensen (raskere eller saktere), ørhet, besvimelse, svimmelhet, blåfarging av leppene, kortpustethet, opphovning av bein eller hud. Dette kan være tegn eller symptomer på hjerteproblemer.
- alvorlig diaré, kvalme eller oppkast. Dette er symptomer på fordøyelsesproblemer.
- sterk tørste eller økt hyppighet av vannlating. Dette kan være symptomer på høyt nivå av sukker i blodet.

Legen kan trenge å justere behandlingen din eller avbryte Zykadia for en periode eller for alltid.

Blodprøver under behandling med Zykadia

Legen skal ta blodprøver av deg før du starter med behandling, annenhver uke de første tre månedene med behandling og deretter månedlig. Hensikten med disse prøvene er å sjekke leverfunksjonen din. Legen bør også ta blodprøver for å undersøke hvor godt bukspyttkjertelen din fungerer og nivået av sukker i blodet ditt før du starter behandling med Zykadia, og regelmessig under behandlingen.

Barn og ungdom

Bruk av Zykadia hos barn og unge opptil 18 år anbefales ikke.

Andre legemidler og Zykadia

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Dette gjelder også reseptfrie legemidler slik som vitaminer eller naturlegemidler, fordi de kan ha en innvirkning på Zykadia. Det er spesielt viktig at du nevner følgende legemidler:

Legemidler som kan øke risikoen for bivirkninger av Zykadia:

- legemidler som brukes til å behandle aids/hiv (f.eks. ritonavir, sakinavir).
- legemidler som brukes til å behandle infeksjoner. Dette inkluderer legemidler som brukes til å behandle soppinfeksjoner (soppdrepende midler som ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol, posakonazol) og legemidler som behandler visse typer bakterieinfeksjoner (antibiotika som telitromycin).

Følgende legemidler kan redusere effekten av Zykadia:

- johannesurt, et naturlegemiddel som brukes til å behandle depresjon.
- legemidler som brukes til å stoppe kramper eller anfall (antiepileptika som fenytoin, karbamazepin eller fenobarbital).
- legemidler som brukes til å behandle tuberkulose (f.eks. rifampicin, rifabutin).

Zykadia kan øke bivirkningene forbundet med følgende legemidler:

- legemidler brukt til å behandle ujevn hjerterefrekvens eller andre hjerteproblemer (f.eks. amiodaron, disopyramid, prokainamid, kinidin, sotalol, dofetilid, ibutilid og digoksin).
- legemidler som brukes til å behandle mageproblemer (f.eks. cisaprid).
- legemidler som brukes til å behandle mentale helseproblemer (f.eks. haloperidol, droperidol, pimozid).
- legemidler som brukes til å behandle depresjon (f.eks. nefazodon).
- midazolam, et legemiddel som brukes til å behandle akutte anfall eller som sovemiddel før eller under en operasjon eller et medisinsk inngrep.
- warfarin og dabigatran, legemidler som brukes til å hindre blodpropp.
- diklofenak, et legemiddel som brukes til å behandle smerter og betennelse i ledd.
- alfentanil og fentanyl, legemidler som brukes til å behandle sterke smerter.
- ciklosporin, sirolimus og takrolimus, legemidler som brukes ved organtransplantasjon for å hindre avstøting av det transplanterte organet.

- dihydroergotamin og ergotamin, legemidler som brukes til å behandle migrene.
- domperidon, et legemiddel som brukes til å behandle kvalme og oppkast.
- moksifloksacin og klaritromycin, legemidler som brukes til å behandle bakterieinfeksjoner.
- metadon, et legemiddel som brukes til å behandle avhengighet av opoider.
- klorokin og halofantrin, legemidler som brukes til å behandle malaria.
- topotekan, et legemiddel som brukes til å behandle visse typer kreft.
- kolkisin, et legemiddel som brukes til å behandle urinsyregikt.
- pravastatin og rosuvastatin, legemidler som brukes til å redusere kolesterolnivået.
- sulfasalazin, et legemiddel som brukes til å behandle betennelse i tarmen (inflammatorisk tarmsykdom) eller revmatoid artritt.

Spør lege eller apotek dersom du er usikker på om et legemiddel du bruker er et av legemidlene listet opp ovenfor.

Disse legemidlene bør brukes med forsiktighet eller kan være nødvendig å unngå under behandlingen med Zykadia. Dersom du tar noen av disse, kan det hende legen vil forskrive et annet legemiddel til deg.

Du bør også snakke med legen dersom du allerede bruker Zykadia og får forskrevet et nytt legemiddel som du ikke har brukt før sammen med Zykadia.

Orale prevensjonsmidler

Dersom du bruker Zykadia mens du bruker orale prevensjonsmidler (som tas gjennom munnen), kan prevensjonsmidlet miste effekten.

Inntak av Zykadia sammen med mat og drikke

Du bør ikke spise grapefrukt eller drikke grapefruktjuice under behandling. Det kan gjøre at mengden Zykadia i blodet ditt øker til et skadelig nivå.

Graviditet og amming

Du må bruke en svært sikker prevensjonsmetode under behandling med Zykadia og i 3 måneder etter at du har avsluttet behandlingen. Snakk med lege om hvilken prevensjonsmetode som passer for deg.

Zykadia anbefales ikke under graviditet, dersom ikke den mulige nytten overveier den mulige risikoen for barnet. Snakk med lege før du tar dette legemidlet dersom du er gravid, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid. Legen vil diskutere de mulige risikoene ved å ta Zykadia under graviditet med deg.

Zykadia bør ikke brukes ved amming. Du og legen vil sammen avgjøre om du skal amme eller ta Zykadia. Du skal ikke gjøre begge deler.

Kjøring og bruk av maskiner

Du bør være forsiktig når du kjører bil og bruker maskiner mens du tar Zykadia, fordi du kan oppleve synsforstyrrelser eller tretthet.

Zykadia inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver kapsel, og er så godt som “natriumfritt”.

3. Hvordan du bruker Zykadia

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen eller apoteket har fortalt deg. Kontakt lege hvis du er usikker.

Hvor mye du skal ta

Den anbefalte dosen er 450 mg (tre kapsler) tatt én gang daglig sammen med mat. Legen kan endre denne anbefalingen hvis det er nødvendig. Legen vil fortelle deg nøyaktig hvor mange kapsler du skal ta. Du må ikke endre dosen uten å snakke med legen.

- Ta Zykadia én gang daglig til omtrent samme tid hver dag sammen med mat (for eksempel et mellommåltid eller et hovedmåltid). Snakk med lege hvis du ikke kan spise mat mens du tar Zykadia.
- Svelg kapslene hele med vann. Ikke tygg eller knus dem.
- Dersom du kaster opp etter at du svelger Zykadia-kapslene, må du ikke ta flere kapsler før din neste planlagte dose.

Hvor lenge du skal ta Zykadia

- Fortsett å ta Zykadia så lenge legen sier du skal gjøre det.
- Dette er en langtidsbehandling som kanskje varer i måneder. Legen vil følge med på tilstanden din for å se at behandlingen har ønsket effekt.

Dersom du har spørsmål om hvor lenge du skal ta Zykadia, snakk med lege eller apotek.

Dersom du tar for mye av Zykadia

Dersom du ved et uhell tar for mange kapsler, eller dersom noen andre ved et uhell tar ditt legemiddel, kontakt lege eller sykehus umiddelbart for å få råd. Medisinsk behandling kan være nødvendig.

Dersom du har glemt å ta Zykadia

Hva du skal gjøre dersom du glemmer å ta en dose kommer an på hvor lenge det er til din neste dose.

- Dersom din neste dose er om 12 timer eller mer, ta de glemte kapslene så snart du husker det. Ta deretter de neste kapslene til vanlig tid.
- Dersom din neste dose er om mindre enn 12 timer, la være å ta de glemte kapslene. Ta deretter de neste kapslene til vanlig tid.

Du skal ikke ta dobbel dose som erstatning for en glemt dose.

Dersom du avbryter behandling med Zykadia

Slutt ikke å ta dette legemidlet før du har snakket med legen.

Spør lege dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

STOPP å ta Zykadia og søk legehjelp umiddelbart dersom du opplever noen av følgende, som kan være tegn på en allergisk reaksjon:

- Vanskeligheter med å puste eller svelge
- Opphovning av ansikt, lepper, tunge eller hals
- Sterk kløe i huden, med rødt utslett eller opphevede kuler

Noen bivirkninger kan være alvorlige

Dersom du opplever noen av følgende bivirkninger, kontakt lege eller apotek umiddelbart:

- Smerter eller ubehag i brystet, endringer i hjerterefrekvensen (raskere eller saktere), ørhet, besvimelse, svimmelhet, blåfarging av leppene, kortpustethet, opphovning av nedre del av ben og armer eller hud (mulige tegn eller symptomer på hjerteproblemer)
- Ny eller forverret hoste med eller uten slim, feber, smerter i brystet, pusteproblemer eller kortpustethet (mulige tegn på lungeproblemer)
- Tretthet, hudkløe, gulfarging av huden din eller det hvite i øynene, kvalme eller oppkast, redusert appetitt, smerter på høyre side av magen, mørk eller brun urin, du får blødninger eller blåmerker lettere enn vanlig. Dette kan være tegn eller symptomer på leverproblemer

- Alvorlig diaré, kvalme eller oppkast
- Sterk tørste eller økt hyppighet av vannlating (symptomer på høyt nivå av sukker i blodet)
- Sterke smerter øverst i magen (tegn på betennelse i bukspyttkjertelen, også kjent som pankreatitt)

Andre mulige bivirkninger

Andre mulige bivirkninger er listet opp nedenfor. Dersom disse bivirkningene blir alvorlige, kontakt lege eller apotek.

Svært vanlige (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer):

- Tretthet (fatigue og asteni)
- Unormale resultater av blodprøver tatt for å sjekke leverfunksjon (høye nivåer av enzymer kalt alaninaminotransferase og/eller aspartataminotransferase og/eller gammaglutamyltransferase og/eller alkalisk fosfatase i blod, høye nivåer av bilirubin)
- Magesmerter
- Nedsatt appetitt
- Vekttap
- Forstoppelse
- Utslett
- Unormale resultater av blodprøver tatt for å sjekke nyrefunksjon (høye nivåer av kreatinin)
- Halsbrann (mulig tegn på sykdom i fordøyelseskanalen)
- Redusert antall røde blodceller, kjent som anemi

Vanlige (kan forekomme hos opp til 1 av 10 personer):

- Synsproblemer
- Lave nivåer av fosfat i blodet (dette vil oppdages i blodprøver)
- Høye nivåer av enzymer kalt lipase og/eller amylase i blodet (dette vil oppdages i blodprøver)
- Betydelig nedsatt urinmengde (mulig tegn på nyreproblemer)

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Zykadia

- Oppbevares utilgjengelig for barn.
- Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og blisterbrettet etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.
- Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.
- Bruk ikke dette legemidlet dersom du oppdager at pakningen er skadet eller det ser ut som om den har vært åpnet.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetningen av Zykadia

- Virkestoffet i Zykadia er ceritinib. Hver harde kapsel inneholder 150 mg ceritinib.
- Andre innholdsstoffer er:
 - Kapselinnhold: cellulose, mikrokrystallinsk, hydroksypropylcellulose lavsubstituert, natriumstivelseglykolat (type A) (se avsnitt 2 "Zykadia inneholder natrium"), magnesiumstearat, silika, kolloidal vannfri
 - Kapselskall: gelatin, indigokarmin (E132) og titandioksid (E171).
 - Trykkfarge: Skjellakk (bleket, voksfri) glasur 45 %, svart jernoksid (E172), propylenglykol og ammoniumhydroksid 28 %.

Hvordan Zykadia ser ut og innholdet i pakningen

Zykadia harde kapsler har en hvit ugjennomsiktig bunn og en blå ugjennomsiktig topp, (er omtrent 23,3 mm lange), merket med "LDK 150MG" på toppen og "NVR" på bunnen. De inneholder et hvitt til nesten hvitt pulver.

Kapslene leveres i blisterbrett og er tilgjengelig i pakninger som inneholder 40, 90 eller 150 kapsler (3 pakninger med 50). Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført i ditt land.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

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

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): , og på nettstedet til www.felleskatalogen.no.

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Zykadia 150 mg filmdrasjerte tabletter ceritinib

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Zykadia er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Zykadia
3. Hvordan du bruker Zykadia
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Zykadia
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Zykadia er og hva det brukes mot

Hva Zykadia er

Zykadia er et legemiddel mot kreft som inneholder virkestoffet ceritinib. Det brukes til å behandle langtkommede stadier av en type lungekreft som kalles ikke-småcellet lungekreft. Zykadia gis bare til pasienter hvor sykdommen skyldes en defekt i et gen som kalles ALK (anaplastisk lymfom kinase).

Hvordan Zykadia virker

Hos pasienter med defekter i ALK, produseres det et protein som stimulerer veksten av kreftceller. Zykadia blokkerer virkningen av dette unormale proteinet og bremser dermed vekst og spredning av lungekreften.

Dersom du har spørsmål om hvordan Zykadia virker eller lurer på hvorfor du har fått forskrevet dette legemidlet, spør lege eller apotek.

2. Hva du må vite før du bruker Zykadia

Bruk ikke Zykadia

- dersom du er allergisk overfor ceritinib eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege eller apotek før du bruker Zykadia:

- dersom du har problemer med leveren.
- dersom du har problemer med lungene eller pusteproblemer.
- dersom du har problemer med hjertet, inkludert redusert hjerterefrekvens, eller dersom resultater av et elektrokardiogram (EKG) har vist at du har en unormalitet i den elektriske aktiviteten i hjertet som kalles ”forlenget QT-intervall”.
- dersom du har diabetes (høyt nivå av sukker i blodet).
- dersom du har problemer med bukspyttkjertelen.
- dersom du bruker steroider.

Snakk umiddelbart med lege eller apotek dersom du opplever noen av følgende tegn eller symptomer under behandling med Zykadia:

- tretthet, hudkløe, gulfarging av huden din eller det hvite i øynene, kvalme eller oppkast, redusert appetitt, smerter på høyre side av magen, mørk eller brun urin, du får blødninger eller blåmerker lettere enn vanlig. Dette kan være tegn eller symptomer på leverproblemer.
- ny eller forverret hoste med eller uten slim, feber, smerter i brystet, pusteproblemer eller kortpustethet. Dette kan være symptomer på lungeproblemer.
- smerter eller ubehag i brystet, endringer i hjerterefrekvensen (raskere eller saktere), ørhet, besvimelse, svimmelhet, blåfarging av leppene, kortpustethet, opphovning av bein eller hud. Dette kan være tegn eller symptomer på hjerteproblemer.
- alvorlig diaré, kvalme eller oppkast. Dette er symptomer på fordøyelsesproblemer.
- sterk tørste eller økt hyppighet av vannlating. Dette kan være symptomer på høyt nivå av sukker i blodet.

Legen kan trenge å justere behandlingen din eller avbryte Zykadia for en periode eller for alltid.

Blodprøver under behandling med Zykadia

Legen skal ta blodprøver av deg før du starter med behandling, annenhver uke de første tre månedene med behandling og deretter månedlig. Hensikten med disse prøvene er å sjekke leverfunksjonen din. Legen bør også ta blodprøver for å undersøke hvor godt bukspyttkjertelen din fungerer og nivået av sukker i blodet ditt før du starter behandling med Zykadia, og regelmessig under behandlingen.

Barn og ungdom

Bruk av Zykadia hos barn og unge opptil 18 år anbefales ikke.

Andre legemidler og Zykadia

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Dette gjelder også reseptfrie legemidler slik som vitaminer eller naturlegemidler, fordi de kan ha en innvirkning på Zykadia. Det er spesielt viktig at du nevner følgende legemidler:

Legemidler som kan øke risikoen for bivirkninger av Zykadia:

- legemidler som brukes til å behandle aids/hiv (f.eks. ritonavir, sakinavir).
- legemidler som brukes til å behandle infeksjoner. Dette inkluderer legemidler som brukes til å behandle soppinfeksjoner (soppdrepende midler som ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol, posakonazol) og legemidler som behandler visse typer bakterieinfeksjoner (antibiotika som telitromycin).

Følgende legemidler kan redusere effekten av Zykadia:

- johannesurt, et naturlegemiddel som brukes til å behandle depresjon.
- legemidler som brukes til å stoppe kramper eller anfall (antiepileptika som fenytoin, karbamazepin eller fenobarbital).
- legemidler som brukes til å behandle tuberkulose (f.eks. rifampicin, rifabutin).

Zykadia kan øke bivirkningene forbundet med følgende legemidler:

- legemidler brukt til å behandle ujevn hjerterefrekvens eller andre hjerteproblemer (f.eks. amiodaron, disopyramid, prokainamid, kinidin, sotalol, dofetilid, ibutilid og digoksin).
- legemidler som brukes til å behandle mageproblemer (f.eks. cisaprid).
- legemidler som brukes til å behandle mentale helseproblemer (f.eks. haloperidol, droperidol, pimozid).
- legemidler som brukes til å behandle depresjon (f.eks. nefazodon).
- midazolam, et legemiddel som brukes til å behandle akutte anfall eller som sovemiddel før eller under en operasjon eller et medisinsk inngrep.
- warfarin og dabigatran, legemidler som brukes til å hindre blodpropp.
- diklofenak, et legemiddel som brukes til å behandle smerter og betennelse i ledd.
- alfentanil og fentanyl, legemidler som brukes til å behandle sterke smerter.
- ciklosporin, sirolimus og takrolimus, legemidler som brukes ved organtransplantasjon for å hindre avstøting av det transplanterte organet.

- dihydroergotamin og ergotamin, legemidler som brukes til å behandle migrene.
- domperidon, et legemiddel som brukes til å behandle kvalme og oppkast.
- moksifloksacin og klaritromycin, legemidler som brukes til å behandle bakterieinfeksjoner.
- metadon, et legemiddel som brukes til å behandle avhengighet av opoider.
- klorokin og halofantrin, legemidler som brukes til å behandle malaria.
- topotekan, et legemiddel som brukes til å behandle visse typer kreft.
- kolkisin, et legemiddel som brukes til å behandle urinsyregikt.
- pravastatin og rosuvastatin, legemidler som brukes til å redusere kolesterolnivået.
- sulfasalazin, et legemiddel som brukes til å behandle betennelse i tarmen (inflammatorisk tarmsykdom) eller revmatoid artritt.

Spør lege eller apotek dersom du er usikker på om et legemiddel du bruker er et av legemidlene listet opp ovenfor.

Disse legemidlene bør brukes med forsiktighet eller kan være nødvendig å unngå under behandlingen med Zykadia. Dersom du tar noen av disse, kan det hende legen vil forskrive et annet legemiddel til deg.

Du bør også snakke med legen dersom du allerede bruker Zykadia og får forskrevet et nytt legemiddel som du ikke har brukt før sammen med Zykadia.

Orale prevensjonsmidler

Dersom du bruker Zykadia mens du bruker orale prevensjonsmidler (som tas gjennom munnen), kan prevensjonsmidlet miste effekten.

Inntak av Zykadia sammen med mat og drikke

Du bør ikke spise grapefrukt eller drikke grapefruktjuice under behandling. Det kan gjøre at mengden Zykadia i blodet ditt øker til et skadelig nivå.

Graviditet og amming

Du må bruke en svært sikker prevensjonsmetode under behandling med Zykadia og i 3 måneder etter at du har avsluttet behandlingen. Snakk med lege om hvilken prevensjonsmetode som passer for deg.

Zykadia anbefales ikke under graviditet, dersom ikke den mulige nytten overveier den mulige risikoen for barnet. Snakk med lege før du tar dette legemidlet dersom du er gravid, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid. Legen vil diskutere de mulige risikoene ved å ta Zykadia under graviditet med deg.

Zykadia bør ikke brukes ved amming. Du og legen vil sammen avgjøre om du skal amme eller ta Zykadia. Du skal ikke gjøre begge deler.

Kjøring og bruk av maskiner

Du bør være forsiktig når du kjører bil og bruker maskiner mens du tar Zykadia, fordi du kan oppleve synsforstyrrelser eller tretthet.

Zykadia inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver filmdrasjerte tablett, og er så godt som "natriumfritt".

3. Hvordan du bruker Zykadia

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen eller apoteket har fortalt deg. Kontakt lege hvis du er usikker.

Hvor mye du skal ta

Den anbefalte dosen er 450 mg (tre tabletter) tatt én gang daglig sammen med mat. Legen kan endre denne anbefalingen hvis det er nødvendig. Legen vil fortelle deg nøyaktig hvor mange tabletter du skal ta. Du må ikke endre dosen uten å snakke med legen.

- Ta Zykadia én gang daglig til omtrent samme tid hver dag sammen med mat (for eksempel et mellommåltid eller et hovedmåltid). Snakk med lege hvis du ikke kan spise mat mens du tar Zykadia.
- Svelg tablettene hele med vann. Ikke tygg eller knus dem.
- Dersom du må kaste opp etter at du svelger Zykadia-tablettene, må du ikke ta flere tabletter før din neste planlagte dose.

Hvor lenge du skal ta Zykadia

- Fortsett å ta Zykadia så lenge legen sier du skal gjøre det.
- Dette er en langtidsbehandling som kanskje varer i måneder. Legen vil følge med på tilstanden din for å se at behandlingen har ønsket effekt.

Dersom du har spørsmål om hvor lenge du skal ta Zykadia, snakk med lege eller apotek.

Dersom du tar for mye av Zykadia

Dersom du ved et uhell tar for mange tabletter, eller dersom noen andre ved et uhell tar ditt legemiddel, kontakt lege eller sykehus umiddelbart for å få råd. Medisinsk behandling kan være nødvendig.

Dersom du har glemt å ta Zykadia

Hva du skal gjøre dersom du glemmer å ta en dose kommer an på hvor lenge det er til din neste dose.

- Dersom din neste dose er om 12 timer eller mer, ta de glemte tablettene så snart du husker det. Ta deretter de neste tablettene til vanlig tid.
- Dersom din neste dose er om mindre enn 12 timer, la være å ta de glemte tablettene. Ta deretter de neste tablettene til vanlig tid.

Du skal ikke ta dobbel dose som erstatning for en glemt dose.

Dersom du avbryter behandling med Zykadia

Slutt ikke å ta dette legemidlet før du har snakket med legen.

Spør lege dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

STOPP å ta Zykadia og søk legehjelp umiddelbart dersom du opplever noen av følgende, som kan være tegn på en allergisk reaksjon:

- Vanskeligheter med å puste eller svelge
- Opphovning av ansikt, lepper, tunge eller hals
- Sterk kløe i huden, med rødt utslett eller opphevede kuler

Noen bivirkninger kan være alvorlige

Dersom du opplever noen av følgende bivirkninger, kontakt lege eller apotek umiddelbart:

- Smerter eller ubehag i brystet, endringer i hjerterefrekvensen (raskere eller saktere), ørhet, besvimelse, svimmelhet, blåfarging av leppene, kortpustethet, opphovning av nedre del av ben og armer eller hud (mulige tegn eller symptomer på hjerteproblemer)
- Ny eller forverret hoste med eller uten slim, feber, smerter i brystet, pusteproblemer eller kortpustethet (mulige tegn på lungeproblemer)
- Tretthet, hudkløe, gulfarging av huden din eller det hvite i øynene, kvalme eller oppkast, redusert appetitt, smerter på høyre side av magen, mørk eller brun urin, du får blødninger eller blåmerker lettere enn vanlig. Dette kan være tegn eller symptomer på leverproblemer
- Alvorlig diaré, kvalme eller oppkast
- Sterk tørste eller økt hyppighet av vannlating (symptomer på høyt nivå av sukker i blodet)
- Sterke smerter øverst i magen (tegn på betennelse i bukspyttkjertelen, også kjent som pankreatitt)

Andre mulige bivirkninger

Andre mulige bivirkninger er listet opp nedenfor. Dersom disse bivirkningene blir alvorlige, kontakt lege eller apotek.

Svært vanlige (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer):

- Tretthet (fatigue og asteni)
- Unormale resultater av blodprøver tatt for å sjekke leverfunksjon (høye nivåer av enzymer kalt alaninaminotransferase og/eller aspartataminotransferase og/eller gammaglutamyltransferase og/eller alkalisk fosfatase i blod, høye nivåer av bilirubin)
- Magesmerter
- Nedsatt appetitt
- Vekttap
- Forstoppelse
- Utslett
- Unormale resultater av blodprøver tatt for å sjekke nyrefunksjon (høye nivåer av kreatinin)
- Halsbrann (mulig tegn på sykdom i fordøyelseskanalen)
- Redusert antall røde blodceller, kjent som anemi

Vanlige (kan forekomme hos opp til 1 av 10 personer):

- Synsproblemer
- Lave nivåer av fosfat i blodet (dette vil oppdages i blodprøver)
- Høye nivåer av enzymer kalt lipase og/eller amylase i blodet (dette vil oppdages i blodprøver)
- Betydelig nedsatt urinemengde (mulig tegn på nyreproblemer)

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Zykadia

- Oppbevares utilgjengelig for barn.
- Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og blisterbrettet etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.
- Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.
- Bruk ikke dette legemidlet dersom du oppdager at pakningen er skadet eller det ser ut som om den har vært åpnet.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetningen av Zykadia

- Virkestoffet i Zykadia er ceritinib. Hver filmdrasjert tablett inneholder 150 mg ceritinib.
- Andre innholdsstoffer er:
 - Tablettkjerne: cellulose, mikrokrySTALLinsk; hydroksypropylcellulose, lavsubstituert, povidon, krysskarmellosenatrium (se avsnitt 2 “Zykadia inneholder natrium”), magnesiumstearat, silika, kolloidal vannfri.
 - Filmdrasjering: hypromellose, titandioksid (E171), makrogol, talkum, indigokarmin aluminumlakk (E132).

Hvordan Zykadia ser ut og innholdet i pakningen

Lyseblå, rund (omtrentlig diameter: 9,1 mm), bikonveks filmdrasjert tablett med skråkanter, uten delestrek, merket med ”NVR” på den ene siden og ”ZY1” på den andre siden.

Tablettene leveres i blisterbrett og er tilgjengelig i en pakning som inneholder 84 tabletter (4 blister med 21 tabletter).

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovškova ulica 57
1000 Ljubljana
Slovenia

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

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>, og på nettstedet til www.felleskatalogen.no.