

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Zykadia 150 mg hårda kapslar

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En hård kapsel innehåller 150 mg ceritinib.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Hård kapsel.

Kapsel med vit ogenomskinlig underdel och blå ogenomskinlig överdel, storlek 00 (ungefärlig längd: 23,3 mm), märkt med "LDK 150MG" på överdelen och "NVR" på underdelen. Kapseln innehåller ett vitt till benvitt pulver.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Zykadia som monoterapi är avsett för förstalinjens behandling av vuxna patienter med anaplastisk lymfomkinas (ALK)-positiv avancerad icke-småcellig lungcancer (NSCLC).

Zykadia som monoterapi är avsett för behandling av vuxna patienter med anaplastiskt lymfomkinas (ALK)-positiv avancerad icke-småcellig lungcancer (NSCLC) som tidigare behandlats med krizotinib.

4.2 Dosering och administreringssätt

Behandling med ceritinib ska inledas och övervakas av läkare med erfarenhet av användning av cancerläkemedel.

ALK-testning

En noggrann och validerad ALK-analys krävs för identifiering av ALK-positiva patienter med NSCLC (se avsnitt 5.1).

ALK-positiv NSCLC-status ska konstateras innan behandling med ceritinib inleds. Analys avseende ALK-positiv NSCLC ska utföras på laboratorier med konstaterade kunskaper i den specifika teknik som används.

Dosering

Rekommenderad dos ceritinib är 450 mg peroralt en gång dagligen tillsammans med föda, vid samma tidpunkt varje dag.

Högsta rekommenderade dos tillsammans med föda är 450 mg peroralt en gång dagligen. Behandlingen ska pågå så länge klinisk nytta kan observeras.

Om patienten missar att ta en dos ska den dosen ersättas, om inte nästa dos ska tas inom 12 timmar.

Om kräkningar inträffar under behandlingens gång ska patienten inte ta en extra dos, utan fortsätta med nästa planerade dos.

Ceritinib ska sättas ut hos patienter som inte kan tolerera 150 mg dagligen tillsammans med föda.

Dosjustering på grund av biverkningar

Tillfälligt doseringsuppehåll och/eller dosminskning av ceritinib kan behövas baserat på säkerhet och tolerabilitet för den enskilde patienten. Om dosminskning krävs på grund av en läkemedelsbiverkning, som inte anges i tabell 1, ska denna ske genom stegvis minskning med 150 mg dagligen. Tidig upptäckt och behandling av biverkningar med rutinmässiga stödjande vårdåtgärder ska övervägas.

Hos patienter som behandlades med ceritinib 450 mg tillsammans med föda hade 24,1 % av patienterna en biverkning som krävde minst en dosreduktion och 55,6 % av patienterna hade en biverkning som krävde minst ett dosavbrott. Mediantiden till första dosreduktion var 9,7 veckor.

I tabell 1 sammanfattas rekommendationerna för avbrytande, dosminskning eller utsättning av ceritinib vid ett urval biverkningar.

Tabell 1 Dosjustering av ceritinib och behandlingsrekommendationer vid biverkningar

Kriterium	Ceritinibdos
Svårt eller intolerabelt illamående, kräkningar eller diarré trots optimal antiemetisk behandling eller diarrébehandling	Gör uppehåll i ceritinibbehandlingen tills förbättring skett, återinsätt sedan ceritinib efter dosminskning med 150 mg.
Förhöjt alaninaminotransferas (ALAT) eller aspartataminotransferas (ASAT) >5 gånger det övre normalvärdet (ULN), samtidigt med totalt bilirubin ≤2 gånger ULN	Gör uppehåll i ceritinibbehandlingen tills återhämtning skett till utgångsvärdet för ALAT/ASAT eller till ≤3 gånger ULN, återinsätt sedan efter dosminskning med 150 mg.
ALAT- eller ASAT-förhöjning >3 gånger ULN med samtidig ökning av totalt bilirubin >2 gånger ULN (utan kolestas eller hemolys)	Sätt ut ceritinib permanent.
Behandlingsrelaterad interstitiell lungsjukdom (ILD)/pneumonit oavsett grad	Sätt ut ceritinib permanent.
QTc (QT korrigerad för hjärtfrekvens) >500 ms på minst 2 separata EKG	Gör uppehåll i ceritinibbehandlingen tills återhämtning skett till baslinjevärdet eller till ett QTc ≤480 ms, kontrollera och vid behov korrigera elektrolyter, återinsätt sedan efter dosminskning med 150 mg.
QTc >500 ms eller förändring med >60 ms från baslinjen och torsades de pointes eller polymorf kammartakykardi eller tecken/symtom på allvarlig arytmi	Sätt ut ceritinib permanent.

Bradykardi ^a (symtomatisk, kan vara allvarlig och medicinskt signifikant, medicinsk intervention indicerad)	Gör uppehåll i ceritinibbehandlingen till asymtomatisk (grad ≤ 1) bradykardi eller en hjärtfrekvens på 60 slag per minut (bpm) eller mer. Utvärdera samtidiga läkemedel kända för att orsaka bradykardi, liksom blodtryckssänkande läkemedel. Om en bidragande samtidig läkemedelsbehandling identifieras och sätts ut eller dosen av denna justeras, ska ceritinib återinsättas med samma dos som tidigare när återhämtning skett till asymtomatisk bradykardi eller en hjärtfrekvens på 60 bpm eller mer. Om ingen bidragande samtidig läkemedelsbehandling identifieras eller om en bidragande samtidig läkemedelsbehandling inte sätts ut eller dosjusteras, ska ceritinib återinsättas med dosen minskad med 150 mg när återhämtning skett till asymtomatisk bradykardi eller en hjärtfrekvens på 60 bpm eller mer.
Bradykardi ^a (livshotande konsekvenser, akut intervention indicerad)	Sätt ut ceritinib permanent om ingen bidragande samtidig läkemedelsbehandling kan identifieras. Om en bidragande samtidig läkemedelsbehandling identifieras och sätts ut eller dosen av denna justeras, ska ceritinib återinsättas med dosen minskad med 150 mg när återhämtning skett till asymtomatisk bradykardi eller en hjärtfrekvens på 60 bpm eller mer, och med täta kontroller ^b .
Persisterande hyperglykemi överstigande 250 mg/dl trots optimal blodsockersänkande behandling	Gör uppehåll i ceritinibbehandlingen tills hyperglykemin är under kontroll, återinsätt sedan dosen minskad med 150 mg. Om adekvat glukoskontroll inte kan uppnås med optimal läkemedelsbehandling ska ceritinib sättas ut permanent.
Lipas- eller amylasförhöjning, grad ≥ 3	Gör uppehåll i ceritinibbehandlingen tills lipas eller amylas återgår till grad ≤ 1 , återinsätt sedan dosen minskad med 150 mg.
^a	Hjärtfrekvens understigande 60 slag per minut (bpm)
^b	Sätt ut permanent vid recidiv.

Starka CYP3A-hämmare

Samtidig användning av starka CYP3A-hämmare ska undvikas (se avsnitt 4.5). Om samtidig användning av en stark CYP3A-hämmare är oundviklig, ska dosen ceritinib minskas med cirka en tredjedel (dosen inte kliniskt verifierad), avrundat till närmaste multipel av 150 mg-dosstyrkan. Patienter bör övervakas noga för säkerheten.

Om samtidig långtidsbehandling med en stark CYP3A-hämmare är nödvändigt och patienten tolererar reducerad dos väl, kan dosen ökas igen med noggrann övervakning för säkerhet, för att undvika risken underbehandling.

Efter utsättande av en stark CYP3A-hämmare, återuppta vid den dos som togs innan användning av den starka CYP3A-hämmaren.

CYP3A-substrat

När ceritinib ges tillsammans med andra läkemedel, måste produktresumén (SmPC) för den andra produkten konsulteras för rekommendationer vid samtidig administrering med CYP3A4-hämmare.

Samtidig administrering av ceritinib med substrat som metaboliseras huvudsakligen av CYP3A eller CYP3A-substrat som är kända för att ha smala terapeutiska index (t.ex. alfuzosin, amiodaron, cisaprid, ciklosporin, dihydroergotamin, ergotamin, fentanyl, pimozid, kvetiapin, kinidin, lovastatin, simvastatin, sildenafil, midazolam, triazolam, takrolimus, alfentanil och sirolimus) bör undvikas och alternativa läkemedel som är mindre känsliga för CYP3A4-inhibition bör användas om möjligt. Om det är oundvikligt bör dosreduktion för samadministrerade läkemedel som är CYP3A-substrat med smala terapeutiska index beaktas.

Särskilda populationer

Nedsatt njurfunktion

En särskild farmakokinetisk studie har inte utförts hos patienter med nedsatt njurfunktion. Baserat på tillgängliga data är emellertid den renala elimineringen av ceritinib försumbar. Ingen dosjustering krävs därför för patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion. Försiktighet ska iaktas för patienter med svår njurfunktionsnedsättning, eftersom erfarenheter av ceritinib i denna population saknas (se avsnitt 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Baserat på tillgängliga data elimineras ceritinib huvudsakligen via levern. Särskild försiktighet bör iaktas vid behandling av patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion och dosen bör minskas med ungefär en tredjedel, avrundad till närmaste multipel av 150 mg-dosstyrka (se avsnitt 4.4 och 5.2). Ingen dosjustering behövs för patienter med lätt eller måttligt nedsatt leverfunktion.

Äldre (≥65 år)

De begränsade data om säkerhet och effekt för ceritinib som avser användning till patienter 65 år och äldre tyder inte på att någon dosjustering behövs för äldre patienter (se avsnitt 5.2). Det finns inga tillgängliga data hos patienter över 85 års ålder.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för ceritinib för barn och ungdomar upp till 18 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

Ceritinib är för oral användning. Kapslarna ska administreras peroralt en gång dagligen tillsammans med föda vid samma tid varje dag. Det är viktigt att ceritinib tas tillsammans med föda för att uppnå ändamålsenlig exponering. Föda kan sträcka sig från en lätt till en fullständig måltid (se avsnitt 5.2). Kapslarna ska sväljas hela med vatten och får inte tuggas eller krossas.

För patienter som utvecklar ett samtidigt sjukdomstillstånd och inte kan ta ceritinib tillsammans med föda, se avsnitt 4.5.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Levertoxicitet

Fall av levertoxicitet sågs i kliniska studier hos 1,1 % av de patienter som fick ceritinib. ALAT-höjning från grad 3 till 4 observerades hos 25 % av patienterna. De flesta fallen kunde hanteras med dosuppehåll och/eller dossänkning. I ett fåtal fall krävdes utsättning av behandlingen.

Patienterna ska monitoreras med levertester (ALAT, ASAT och totalt bilirubin) innan behandlingen sätts in, varannan vecka under de första tre månaderna av behandlingen och därefter en gång i månaden. Patienter som får förhöjda transaminaser ska kontrolleras oftare avseende levertransaminaser och totalt bilirubin efter kliniskt behov (se avsnitt 4.2 och 4.8). Särskild försiktighet bör iaktas vid behandling av patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion och dosen bör justeras (se avsnitt 4.2). Begränsad erfarenhet hos dessa patienter visade på en försämring av det underliggande tillståndet (hepatisk encefalopati) hos 2 av 10 patienter utsatta för 750 mg, som enstaka doser ceritinib under fastande förhållanden (se avsnitt 4.2, 4.8 och 5.2). Andra faktorer, förutom studiebehandling, kan ha påverkat observerade fall av hepatisk encefalopati, men sambandet mellan studiebehandling och fall kan inte helt uteslutas. Ingen dosjustering behövs för patienter med lätt eller måttligt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2).

Interstitiell lungsjukdom/pneumonit

Allvarlig, livshotande eller fatal ILD/pneumonit har observerats hos patienter som behandlats med ceritinib i kliniska studier. I de flesta av dessa allvarliga/livshotande fall förbättrades symtomen eller gick helt tillbaka efter behandlingsavbrott.

Patienterna ska kontrolleras avseende lungsymtom som kan tyda på ILD/pneumonit. Andra möjliga orsaker till ILD/pneumonit ska uteslutas och ceritinib ska sättas ut permanent hos patienter med någon grad av konstaterad behandlingsrelaterad ILD/pneumonit (se avsnitt 4.2 och 4.8).

Förlängt QT-intervall

QTc-förlängning har observerats i kliniska studier hos patienter som behandlas med ceritinib (se avsnitt 4.8 och 5.2), vilket kan leda till ökad risk för ventrikulär takyarytmi (t.ex. torsades de pointes) eller plötslig död.

Använd inte ceritinib till patienter med medfött långt QT-syndrom. Fördelarna och potentiella riskerna med ceritinib bör övervägas innan behandling sätts in hos patienter, som har befintlig bradykardi (hjärtfrekvens mindre än 60 slag per minut [bpm]), patienter som har en historia av eller predisposition för QTc-förlängning, patienter som tar anti-antiarytmika eller andra läkemedel som är kända för att förlänga QT-intervallet och patienter med relevant, befintlig hjärtsjukdom och/eller elektrolytrubbningar. Regelbundna kontroller med EKG och elektrolytmätning (t.ex. kalium) rekommenderas hos dessa patienter. Vid kräkning, diarré, dehydrering eller nedsatt njurfunktion ska elektrolytvärdena korrigeras efter kliniskt behov. Ceritinib ska sättas ut permanent hos patienter med QTc >500 ms eller med ökning på >60 ms från baslinjen och torsades de pointes eller polymorf kammartakykardi eller tecken/symtom på allvarlig arytm. Gör uppehåll i behandlingen med ceritinib om QTc >500 ms på minst två separata EKG:n tills värdet återgått till baslinjen eller ett QTc ≤480 ms, återinsätt sedan dosen minskad med 150 mg (se avsnitt 4.2, 4.8 och 5.2).

Bradykardi

Asymtomatisk bradykardi (hjärtfrekvens mindre än 60 bpm) har observerats hos 21 av 925 (2,3 %) patienter som behandlats med ceritinib i kliniska studier.

Användning av ceritinib i kombination med andra läkemedel som orsakar bradykardi (t.ex. betablockerare, kalciumkanalblockerare av icke-dihydropyridintyp, klonidin och digoxin) ska undvikas i möjligaste mån. Blodtryck och hjärtfrekvens ska kontrolleras regelbundet. Vid symtomatisk bradykardi som inte är livshotande ska uppehåll göras i ceritinibbehandlingen tills bradykardin återigen är asymtomatisk eller tills hjärtfrekvensen är 60 bpm eller mer, samtidig användning av andra läkemedel utvärderas och ceritinibdosen justeras vid behov. Vid livshotande bradykardi ska ceritinib sättas ut permanent om ingen bidragande samtidig läkemedelsbehandling kan identifieras. Om det finns en bidragande samtidig läkemedelsbehandling som kan orsaka bradykardi eller hypotoni ska uppehåll göras i ceritinibbehandlingen tills återhämtning skett till asymtomatisk bradykardi eller en hjärtfrekvens på 60 bpm eller mer. Om en bidragande samtidig läkemedelsbehandling kan dosjusteras eller sättas ut, ska ceritinib återinsättas med dosen minskad med 150 mg när återhämtning skett till asymtomatisk bradykardi eller en hjärtfrekvens på 60 bpm eller mer, och med täta kontroller (se avsnitt 4.2 och 4.8).

Gastrointestinala biverkningar

Diarré, illamående eller kräkningar inträffade hos 76,9 % av 108 patienter som behandlades med ceritinib vid den rekommenderade dosen på 450 mg, som togs tillsammans med föda i en dosoptimeringsstudie och var främst händelser av grad 1 (52,8 %) och grad 2 (22,2 %). Två patienter (1,9 %) upplevde en händelse av grad 3 vardera (diarré respektive kräkningar). Hos nio patienter (8,3 %) krävdes studieavbrott på grund av diarré, illamående eller kräkningar. En patient (0,9 %) krävde dosjustering på grund av kräkningar. I samma studie var förekomsten och svårighetsgraden av gastrointestinala biverkningar högre för patienter som behandlades med ceritinib 750 mg på fastande mage (diarré 80,0 %, illamående 60,0 %, kräkningar 65,5 %; 17,3 % rapporterade en grad 3-händelse) jämfört med 450 mg tillsammans med föda (diarré 59,3 %, illamående 42,6 %, kräkningar 38,0 %; 1,9 % rapporterade en grad 3-händelse).

I armarna med 450 mg tillsammans med föda och 750 mg på fastande mage i denna dosoptimeringsstudie, krävdes inte avbrytande av behandling med ceritinib hos några patienter på grund av diarré, illamående eller kräkningar (se avsnitt 4.8).

Patienterna bör övervakas och behandlas enligt gängse riktlinjer med preparat mot diarré och illamående samt vätskeersättning efter kliniskt behov. Avbryt behandlingen eller minska dosen vid behov (se avsnitt 4.2 och 4.8). Om kräkning inträffar under pågående behandling ska patienten inte ta en extra dos, utan bör fortsätta med nästa planerade dos.

Hyperglykemi

Hyperglykemi (av alla grader) har rapporterats hos mindre än 10 % av de patienter som behandlats med ceritinib i kliniska studier. Hyperglykemi grad 3-4 rapporterades hos 5,4 % av patienterna. Risken för hyperglykemi var högre hos patienter med diabetes mellitus och/eller samtidig steroidbehandling.

Kontrollera fasteglukos i plasma innan ceritinibbehandlingen inleds och därefter med jämna mellanrum efter kliniskt behov. Läkemedel mot hyperglykemi ska sättas in eller optimeras efter behov (se avsnitt 4.2 och 4.8).

Lipas- och/eller amylasförhöjningar

Förhöjda värden av lipas och/eller amylas har förekommit hos patienter, som behandlats med ceritinib i kliniska studier. Patienter bör övervakas för lipas- och amylasförhöjningar före starten av ceritinibbehandling och därefter med jämna mellanrum, när det är kliniskt indicerat (se avsnitt 4.2 och 4.8). Fall av pankreatit har rapporterats hos patienter som behandlats med ceritinib (se avsnitt 4.8).

Natriuminnehåll

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per filmdragerad tablett, dvs. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Substanter som kan öka plasmakoncentrationen av ceritinib

Starka CYP3A-hämmare

Hos friska försökspersoner resulterade samtidig administrering på fastande mage av en singeldos 450 mg ceritinib och ketokonazol (200 mg två gånger dagligen i 14 dagar), en stark CYP3A-/P-gp-hämmare, i ökning av AUC_{inf} och C_{max} med 2,9 respektive 1,2 gånger jämfört med när ceritinib administrerades ensamt. AUC för ceritinib vid steady-state, efter reducerade doser vid samtidig administrering med ketokonazol 200 mg två gånger dagligen i 14 dagar, förutsades av simuleringar för att likna AUC vid steady-state för ceritinib givet ensamt. Samtidig användning av starka CYP3A-hämmare ska undvikas under behandling med ceritinib. Om det inte är möjligt att undvika samtidig användning av starka CYP3A-hämmare (bland andra ritonavir, sakvinavir, telitromycin, ketokonazol, itraconazol, vorikonazol, posakonazol och nefazodon), ska dosen ceritinib minskas med ungefär en tredjedel, avrundat till närmaste multipel av 150 mg-dosstyrkan. Efter utsättande av en stark CYP3A-hämmare, ska behandling med ceritinib återupptas med den dos som togs innan användning av den starka CYP3A-hämmaren.

P-gp-hämmare

Enligt *in vitro*-data är ceritinib ett substrat för effluxtransportören P-glykoprotein (P-gp). Om ceritinib administreras tillsammans med läkemedel som hämmar P-gp kan ceritinibkoncentrationen öka. Iakttta försiktighet vid samtidig användning av P-gp-hämmare och övervaka biverkningar noga.

Substanter som kan minska plasmakoncentrationen av ceritinib

Starka CYP3A- och P-gp-inducerare

Hos friska försökspersoner resulterade samtidig administrering på fastande mage av en singeldos 750 mg ceritinib och rifampicin (600 mg dagligen i 14 dagar), en stark CYP3A-/P-gp-inducerare, i minskning av AUC_{inf} och C_{max} med 70 % respektive 44 % jämfört med när ceritinib administrerades ensamt. Samtidig administrering av ceritinib och starka CYP3A-/P-gp-inducerare sänker plasmakoncentrationen av ceritinib. Samtidig användning av starka CYP3A-inducerare, t.ex. karbamazepin, fenobarbital, fenytoin, rifabutin, rifampicin och johannesört (*Hypericum perforatum*), ska undvikas. Iakttta försiktighet vid samtidig användning av P-gp-inducerare.

Substanter som påverkar gastriskt pH

Ceritinib visar pH-beroende löslighet och blir svårlöst när pH-värdet ökar *in vitro*.

Magsyrareduktionsmedel (t.ex. protonpumpshämmare, H_2 -receptorantagonister, antacida) kan förändra lösligheten av ceritinib och minska dess biotillgänglighet. Samtidig administrering på fastande mage av en singeldos 750 mg ceritinib och en protonpumpshämmare (esomeprazol) 40 mg dagligen under 6 dagar hos friska, fastande försökspersoner minskade AUC för ceritinib med 76 % och C_{max} med 79 %. Läkemedelsinteraktionsstudien var utformad för att observera effekten av protonpumpshämmare i det värsta scenariot, men i klinisk användning verkar protonpumpshämmarens inverkan på ceritinibexponering vara mindre uttalad. En särskild studie för att utvärdera effekten av magsyrareduktionsmedel på biotillgängligheten för ceritinib vid steady state har inte utförts.

Försiktighet bör iakttas vid samtidig användning av protonpumpshämmare, eftersom exponeringen för ceritinib kan minskas. Det finns inga data med samtidig användning av H_2 -blockerare eller antacida. Dock är risken för en kliniskt relevant sänkning av biotillgängligheten av ceritinib eventuellt lägre med samtidig användning av H_2 -blockerare, om de administreras 10 timmar före eller 2 timmar efter ceritinibdosen och med antacida om de administreras 2 timmar före eller 2 timmar efter ceritinibdosen.

Substanter vars plasmakoncentration kan förändras av ceritinib

CYP3A- och CYP2C9-substrat

Enligt *in vitro*-data har ceritinib en kompetitivt hämmande effekt på metabolismen av ett CYP3A-substrat, midazolam, och ett CYP2C9-substrat, diklofenak. Även tidsberoende hämning av CYP3A observerades.

Ceritinib har klassificerats *in vivo* som en stark CYP3A4-hämmare och har potential att interagera med läkemedel som metaboliseras av CYP3A, vilket kan leda till ökade serumkoncentrationer av det andra läkemedlet. Samtidig administrering av en enstaka dos av midazolam (ett känsligt CYP3A-substrat) efter 3 veckor med ceritinibbehandling hos patienter (750 mg dagligen i fastande tillstånd) ökade midazolams AUC_{inf} (90 % CI) 5,4 gånger (4,6; 6,3) jämfört med enbart midazolam.

Samtidig administrering av ceritinib med substrat som metaboliseras huvudsakligen av CYP3A eller CYP3A-substrat, som är kända för att ha smala terapeutiska index (t.ex. alfuzosin, amiodaron, cisaprid, ciklosporin, dihydroergotamin, ergotamin, fentanyl, pimozid, kvetiapin, kinidin, lovastatin, simvastatin, sildenafil, midazolam, triazolam, takrolimus, alfentanil och sirolimus) bör undvikas och alternativa läkemedel som är mindre känsliga för CYP3A4-hämning bör användas om möjligt. Om det är oundvikligt bör dosreduktion för samadministrerade läkemedel som är CYP3A-substrat med smala terapeutiska index beaktas.

Ceritinib har klassificerats *in vivo* som en svag CYP2C9-hämmare. Samtidig administrering av en enstaka dos av warfarin (ett CYP2C9-substrat) efter 3 veckors ceritinibbehandling (750 mg dagligen i fastande tillstånd) ökade AUC_{inf} (90 % CI) för S-warfarin med 54 % (36 %; 75 %) jämfört med 3 veckor för warfarin ensamt. Samtidig administrering av ceritinib med substrat, som huvudsakligen metaboliseras av CYP2C9 eller CYP2C9-substrat, som är kända för att ha smala terapeutiska index (t.ex. fenytoin och warfarin) bör undvikas. Om det är oundvikligt, bör dosreduktion för samadministrerade läkemedel som är CYP2C9-substrat med smala terapeutiska index beaktas. Ökad frekvens av monitorering av INR kan övervägas om samtidig administrering med warfarin är oundvikligt.

CYP2A6- och CYP2E1-substrat

Baserat på *in vitro*-data hämmar ceritinib även CYP2A6 och CYP2E1 i kliniskt relevanta koncentrationer. Det är därför möjligt att ceritinib kan öka plasmakoncentrationen av samtidigt administrerade läkemedel som i huvudsak metaboliseras av dessa enzymer. Iaktta försiktighet vid samtidig användning av CYP2A6- och CYP2E1-substrat och övervaka biverkningar noga.

En risk för induktion av andra PXR-reglerade enzymer förutom CYP3A4 kan inte helt uteslutas. Effekten av p-pillar som tas samtidigt kan reduceras.

Substanter som är substrat till transportproteiner

Baserat på *in vitro*-data hämmar ceritinib inte apikala effluxtransportören MRP2, de hepatiska transportproteinerna OATP1B1 och OATP1B3, de renala organiska anjontransportörerna OAT1 och OAT3 eller de organiska katjontransportörerna OCT1 och OCT2 i kliniskt relevanta koncentrationer. Någon klinisk läkemedelsinteraktion på grund av ceritinibmedierad hämning av substraten till dessa transportproteiner är därför osannolik. Baserat på *in vitro*-data, förutspås ceritinib att hämma tarm-P gp och -BCRP vid kliniskt relevanta koncentrationer. Därför kan ceritinib ha potential att öka plasmakoncentrationerna av samtidigt administrerade läkemedel som transporteras av dessa proteiner. Försiktighet bör iaktas vid samtidig användning av BCRP-substrat (t.ex. rosuvastatin, topotekan, sulfasalazin) och P gp-substrat (digoxin, dabigatran, kolkicin, pravastatin) och biverkningarna noggrant övervakas.

Farmakodynamiska interaktioner

Förlängt QT-intervall har observerats i kliniska studier av ceritinib. Ceritinib ska därför användas med försiktighet till patienter som har eller löper risk att utveckla förlängt QT-intervall, såsom patienter som tar antiarytmika klass I (t.ex. kinidin, prokainamid, disopyramid) eller klass III (t.ex. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid) anti-antiarytmika eller andra läkemedel som kan leda till QT-förlängning som domperidon, droperidol, klorokin, halofantrin, klaritromycin, haloperidol, metadon, cisaprid och moxifloxacin. Övervakning av QT-intervallet indikeras vid kombinationer av sådana läkemedel (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Interaktioner med mat och dryck

Ceritinib ska tas tillsammans med föda. Biotillgängligheten för ceritinib ökar i närvaro av föda.

För patienter som utvecklar ett samtidigt sjukdomstillstånd och inte kan ta ceritinib tillsammans med föda, kan ceritinib tas på tom mage som för den alternativa fortsatta behandlingsregimen, där ingen föda bör tas i minst två timmar före och en timme efter dos. Patienterna bör inte växla mellan dosering på fastande mage eller tillsammans med föda. Dosen måste justeras ordentligt, dvs, för patienter som behandlas med 450 mg eller 300 mg tillsammans med föda, ska dosen ökas till 750 mg eller 450 mg, som tas på en tom mage (se avsnitt 5.2). För patienter som behandlas med 150 mg tillsammans med föda ska den avbrytas. För följande dosjusteringar och hanteringsrekommendationer för biverkningar, följ tabell 1 (se avsnitt 4.2). Den maximala tillåtna dosen på fastande mage är 750 mg (se avsnitt 5.2).

Patienterna ska instrueras att undvika grapefrukt och grapefruktjuice eftersom dessa kan hämma CYP3A i tarmväggen och öka biotillgängligheten för ceritinib.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor/Preventivmetod

Fertila kvinnor ska tillrådas att använda en effektiv preventivmetod under behandlingen med ceritinib och upp till 3 månader efter avslutad behandling (se avsnitt 4.5).

Graviditet

Det finns inga eller begränsad mängd data från användningen av ceritinib i gravida kvinnor.

Djurstudier är ofullständiga vad gäller reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3).

Ceritinib ska inte användas under graviditet såvida inte kvinnans kliniska tillstånd nödvändiggör behandling med ceritinib.

Amning

Det är okänt om ceritinib/metaboliter utsöndras i bröstmjolk. En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas.

Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandling med ceritinib efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

Fertilitet

Risken för infertilitet hos män och kvinnor vid behandling med ceritinib är okänd (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Zykadia har en mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Försiktighet ska iakttas vid framförande av fordon eller användning av maskiner eftersom patienterna kan drabbas av trötthet eller synstörningar.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Biverkningar som beskrivs nedan avser exponering för ceritinib 750 mg dagligen på fastande mage hos 925 patienter med ALK-positiv avancerad NSCLC, från sju kliniska studier inklusive två randomiserade, aktivt kontrollerade, fas 3-studier (studierna A2301 och A2303).

Medianexponeringstiden för ceritinib 750 mg på fastande mage var 44,9 veckor (mellan 0,1 och 200,1 veckor).

Biverkningar som förekom hos fler än 10 % av patienterna som behandlades med 750 mg på fastande mage var diarré, illamående, kräkningar, trötthet, avvikande leverfunktionsvärden, buksmärtor, nedsatt aptit, viktnedgång, förstoppning, förhöjt blodkreatinin, hudutslag, anemi och besvär från matstrupen.

Biverkningar av grad 3-4 som förekom hos ≥ 5 % av patienterna som behandlades med 750 mg på fastande mage var avvikande leverfunktionsvärden, trötthet, kräkningar, hyperglykemi, illamående och diarré.

I dosoptimeringsstudien A2112 (ASCEND-8) hos både tidigare behandlade och obehandlade patienter med ALK-positiv avancerad NSCLC, var den övergripande säkerhetsprofilen för ceritinib vid den rekommenderade dosen 450 mg tillsammans med föda (N = 108) överensstämmande med ceritinib 750 mg på fastande mage (N = 110), förutom en minskning av gastrointestinala biverkningar, samtidigt som jämförbar exponering vid steady state uppnåddes (se avsnitt 5.1 och underrubriken "Biverkningar från Magtarmkanalen" nedan).

Tabell över biverkningar

Tabell 2 visar frekvenskategorier för de biverkningar av ceritinib som rapporterades hos patienter som behandlats med en dos om 750 mg på fastande mage (N = 925) i sju kliniska studier. Frekvensen av utvalda gastrointestinala biverkningar (diarré, illamående och kräkningar) är baserad på patienter som behandlas med en dos på 450 mg en gång dagligen tillsammans med föda (N = 108).

Biverkningarna förtecknas enligt MedDRAs klassificering av organsystem. Inom varje organsystem rangordnas biverkningarna efter frekvens med den oftast förekommande biverkningen först. Dessutom anges motsvarande frekvenskategori för varje biverkning i enlighet med följande konvention (CIOMS III): mycket vanliga ($>1/10$); vanliga ($>1/100$, $<1/10$); mindre vanliga ($>1/1\,000$, $<1/100$); sällsynta ($>1/10\,000$, $<1/1\,000$), mycket sällsynta ($<1/10\,000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Inom varje frekvensgrupp presenteras biverkningarna efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 2 Biverkningar hos patienter behandlade med ceritinib

Organsystem	Ceritinib N = 925 %	Frekvenskategori
Blodet och lymfsystemet		
Anemi	15,2	Mycket vanliga
Metabolism och nutrition		
Nedsatt aptit	39,5	Mycket vanliga
Hyperglykemi	9,4	Vanliga
Hypofosfatemi	5,3	Vanliga
Ögon		
Synstörningar ^a	7,0	Vanliga
Hjärtat		
Perikardit ^b	5,8	Vanliga
Bradykardi ^c	2,3	Vanliga
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		
Pneumonit ^d	2,1	Vanliga
Magtarmkanalen		
Diarré ^e	59,3	Mycket vanliga
Illamående ^e	42,6	Mycket vanliga
Kräkningar ^e	38,0	Mycket vanliga
Buksmärtor ^f	46,1	Mycket vanliga
Förstoppning	24,0	Mycket vanliga
Esofageala besvär ^g	14,1	Mycket vanliga
Pankreatit	0,5	Mindre vanliga
Lever och gallvägar		
Avvikande leverfunktionsvärden ^h	2,2	Vanliga
Levertoxicitet ⁱ	1,1	Vanliga
Hud och subkutan vävnad		
Hudutslag ^j	19,6	Mycket vanliga
Njurar och urinvägar		
Njursvikt ^k	1,8	Vanliga
Nedsatt njurfunktion ^l	1,0	Vanliga
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		
Trötthet ^m	48,4	Mycket vanliga

Undersökningar		
Avvikande levervärden ⁿ	60,5	Mycket vanliga
Viktminskning	27,6	Mycket vanliga
Förhöjt blodkreatinin	22,1	Mycket vanliga
QT-förlängning på EKG	9,7	Vanliga
Förhöjt lipas	4,8	Vanliga
Förhöjt amylas	7,0	Vanliga
Inkluderar fall som grupperats på följande sätt:		
a	Synstörningar (nedsatt syn, dimsyn, fotopsi, grumlingar i glaskroppen, nedsatt synskärpa, ackommodationsproblem, presbyopi)	
b	Perikardit (perikardiell utgjutning, perikardit)	
c	Bradykardi (bradykardi, sinusbradykardi)	
d	Pneumonit (interstitiell lungsjukdom, pneumonit)	
e	Frekvensen hos dessa utvalda gastrointestinala biverkningar (diarré, illamående och kräkningar) är baserad på patienter som behandlats med den rekommenderade dosen ceritinib 450 mg tillsammans med föda (N = 108) i studien A2112 (ASCEND-8) (se underrubriken "Biverkningar från Magtarmkanalen" nedan)	
f	Buksmärtor (buksmärtor, övre buksmärtor, obehag från buken, obehag i epigastriet)	
g	Esofageala besvär (dyspepsi, gastroesofageal refluxsjukdom, dysfagi)	
h	Avvikande levervärden (onormal leverfunktion, hyperbilirubinemi)	
i	Levertoxicitet (läkemedelsinducerad leverskada, kolestatisk hepatit, hepatocellulär skada, hepatotoxicitet)	
j	Hudutslag (utslag, akneiform dermatit, makulopapulöst utslag)	
k	Njursvikt (akut njurskada, njursvikt)	
l	Nedsatt njurfunktion (azotemi, nedsatt njurfunktion)	
m	Trötthet (trötthet, asteni)	
n	Avvikande levervärden (förhöjt alaninaminotransferas, förhöjt aspartataminotransferas, förhöjt gamma-glutamyltransferas, förhöjt blodbilirubin, förhöjda transaminaser, förhöjda leverenzymmer, onormalt leverfunktionstest, förhöjt leverfunktionstest, förhöjt alkaliskt fosfat i blod)	

Äldre (≥65 år)

I sju kliniska studier var 168 av 925 patienter (18,2 %) som behandlades med ceritinib 65 år eller äldre. Säkerhetsprofilen för patienter 65 år och äldre var densamma som för patienter under 65 års ålder (se avsnitt 4.2). Det finns inga säkerhetsdata hos patienter över 85 års ålder.

Levertoxicitet

Samtidiga förhöjningar av ALAT eller ASAT större än 3× ULN och totalt bilirubin större än 2× ULN utan förhöjda alkaliska fosfataser har observerats hos färre än 1 % av patienterna i kliniska studier med ceritinib. Ökningar till ALAT-förhöjningar grad 3 eller 4 observerades hos 25 % av patienterna som fick ceritinib. Levertoxicitet hanterades med dosavbrott eller -minskningar hos 40,6 % av patienterna. 1 % av patienterna krävde permanent utsättande av behandlingen i kliniska studier med ceritinib (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Levervärdestester, inklusive ALAT, ASAT och totalt bilirubin bör utföras före start av behandling, varannan vecka under de första tre månaderna av behandlingen och därefter varje månad, med mer frekvent testning för förhöjningar grad 2, 3 eller 4. Patienter bör övervakas för levervärdestestavvikelser och hanteras enligt rekommendationerna i avsnitt 4.2 och 4.4.

Gastrointestinala biverkningar

Illamående, diarré och kräkningar var bland de vanligast rapporterade gastrointestinala händelserna. I dosoptimeringsstudien A2112 (ASCEND-8) hos både tidigare behandlade och obehandlade patienter med ALK-positiv avancerad NSCLC vid den rekommenderade dosen av ceritinib 450 mg tillsammans med föda (N = 108), var biverkningar med diarré, illamående och kräkningar främst av grad 1 (52,8 %) och grad 2 (22,2 %). Grad 3-händelser med diarré och kräkningar rapporterades vardera hos två olika patienter (1,9 %). Gastrointestinala händelser hanterades i första hand med samtidigt givna läkemedel inkluderande antiemetiska/antidiarré-läkemedel. Nio patienter (8,3 %) krävde studieavbrott på grund av diarré, illamående eller kräkningar. En patient (0,9%) krävde dosjustering. I armarna med 450 mg tillsammans med föda och 750 mg på fastande mage hade inga patienter hade diarré, illamående eller kräkningar, som krävde avbrytande av studiemedicinering. I samma studie minskade incidensen och svårighetsgraden av gastrointestinala biverkningar för patienter som behandlades med ceritinib 450 mg tillsammans med föda (diarré 59,3 %, illamående 42,6 %, kräkningar 38,0 %; 1,9 % rapporterade en grad 3-händelse) jämfört med 750 mg på fastande mage (diarré 80,0 %, illamående 60,0 %, kräkningar 65,5 %; 17,3 % rapporterade en grad 3-händelse). Patienterna bör hanteras enligt rekommendationerna i avsnitt 4.2 och 4.4.

QT-förlängning

QTc-förlängning har observerats hos patienter som behandlats med ceritinib. I sju kliniska studier hade 9,7 % av patienterna, som behandlades med ceritinib, QT-förlängning (alla grader), inklusive grad 3 eller 4 hos 2,1 % av patienterna. Dessa händelser krävde dosreduktion eller terapiavbrott hos 2,1 % av patienterna och ledde till utsättning hos 0,2 % av patienterna.

Behandling med ceritinib rekommenderas inte till patienter med medfött långt QT-syndrom eller som tar läkemedel kända för att förlänga QTc-intervallet (se avsnitt 4.4 och 4.5). Särskild försiktighet bör iaktas vid administrering ceritinib till patienter med en ökad risk att drabbas av torsades de pointes under behandling med ett QTc-förlängande läkemedel.

Patienter bör övervakas för QT-förlängning och hanteras enligt rekommendationerna i avsnitt 4.2 och 4.4.

Bradykardi

Tvårs över de sju kliniska studierna, rapporterades bradykardi och/eller sinusbradykardi (hjärtfrekvens mindre än 60 bpm) (alla grad 1) hos 2,3 % av patienterna. Dessa händelser krävde dosreduktion eller avbrytande hos 0,2 % av patienterna. Ingen av dessa händelser ledde till utsättande av ceritinibbehandling. Samtidig användning av läkemedel associerade med bradykardi bör noggrant utvärderas. Patienter som utvecklar symtomatisk bradykardi bör hanteras enligt rekommendationerna i avsnitt 4.2 och 4.4.

Interstitiell lungsjukdom/pneumonit

Svår, livshotande eller dödlig interstitiell lungsjukdom (ILD)/pneumonit har observerats hos patienter som behandlats med ceritinib. Tvårs över de sju kliniska studierna, har ILD/pneumonit av någon grad rapporterats hos 2,1 % av patienterna som behandlades med ceritinib och grad 3 eller 4 har rapporterats hos 1,2 % av patienterna. Dessa händelser krävde dosreduktion eller terapiavbrott hos 1,1 % av patienterna och ledde till utsättning hos 0,9 % av patienterna. Patienter med lungsymtom som tyder på ILD/pneumonit ska övervakas. Andra möjliga orsaker till ILD/pneumonit bör uteslutas (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Hyperglykemi

Hyperglykemi (alla grader) rapporterades tvärs över de sju kliniska studierna hos 9,4 % av patienterna som behandlades med ceritinib; händelser grad 3 eller 4 rapporterades hos 5,4 % av patienterna. Dessa händelser krävde dosreduktion eller terapiavbrott hos 1,4 % av patienterna och ledde till utsättning hos 0,1 % av patienterna. Risken för hyperglykemi var högre hos patienter med diabetes mellitus och/eller samtidig steroidanvändning. Övervakning av fasteserumglukos krävs före starten av ceritinibbehandling och därefter regelbundet efter kliniskt behov. Administration av antihyperglykemiska läkemedel bör inledas eller optimera såsom anges (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Det finns ingen rapporterad erfarenhet av överdosering hos människa. Allmänt stödjande åtgärder bör sättas in vid alla fall av överdosering.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: antineoplastiska medel, anaplastiskt lymfomkinas- (ALK) hämmare, ATC-kod: L01ED02.

Verkningsmekanism

Ceritinib är en peroral, starkt selektiv och potent ALK-hämmare. Ceritinib hämmar autofosforylering av ALK, ALK-medierad fosforylering av nedströms signalproteiner och proliferation av ALK-beroende cancerceller såväl *in vitro* som *in vivo*.

ALK-translokation bestämmer uttrycket av det resulterande fusionsproteinet och efterföljande aberrant ALK-signalering vid NSCLC. I de flesta fall av NSCLC är EML4 translokationspartner till ALK. Detta skapar ett EML4-ALK-fusionsprotein som innehåller proteinkinasdomänen hos ALK fusionerad till N-terminaldelen hos EML4. Ceritinib har visats ha effekt mot EML4-ALK i en NSCLC-cellinje (H2228), vilket resulterade i hämning av cellproliferation *in vitro* och tumörregression i H2228-deriverade xenograft hos mus och råtta.

Klinisk effekt och säkerhet

Tidigare obehandlad ALK-positiv avancerad NSCLC – randomiserad fas 3-studie, A2301 (ASCEND-4)

Effekten och säkerheten hos ceritinib för behandling av avancerade ALK-positiva NSCLC-patienter, som inte har erhållit tidigare systemisk behandling mot cancerbehandling (inklusive ALK-hämmare) med undantag av neo-adjuvant/adjuvant behandling, visades i en global multicenter, randomiserad, öppen fas 3-studie, A2301.

Totalt 376 patienter randomiserades i ett 1:1-förhållande (stratifierat enligt WHO:s prestationsstatus, tidigare adjuvant/neo-adjuvant kemoterapi och närvaro/frånvaro av hjärnmetastaser vid screening) för att få antingen ceritinib (750 mg dagligen, fastande) eller kemoterapi (enligt prövaren – pemetrexed [500 mg/m²] plus cisplatin [75 mg/m²] eller karboplatin [AUC 5-6] administrerad var 21:a dag). Patienter som genomförde 4 cykler av kemoterapi (induktion) utan progressiv sjukdom fick därefter pemetrexed (500 mg/m²) som enstaka underhållsbehandling var 21:a dag. Etthundraåttionio (189) patienter randomiserades till ceritinib och etthundraåttiosju (187) randomiserades till kemoterapi.

Medianåldern var 54 år (intervall: 22 till 81 år); 78,5 % av patienterna var yngre än 65 år. Totalt 57,4 % av patienterna var kvinnor. 53,7 % av studiepopulationen var kaukasisk, 42,0 % asiatisk, 1,6 %, svart och 2,6 % andra raser. Majoriteten av patienterna hade adenokarcinom (96,5 %) och hade antingen aldrig rökt eller var tidigare rökare (92,0 %). Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG-prestationsstatusen var 0/1/2 hos 37,0 %/56,4 %/6,4 % av patienterna och 32,2 % hade hjärnmetastaser vid behandlingsstart. 59,5 % av patienter med hjärnmetastaser vid behandlingsstart hade inte fått någon tidigare strålbehandling av hjärnan. Patienter med symtomatiska metastaser i CNS (centrala nervsystemet), som var neurologiskt instabila eller hade krävt ökade doser av steroider inom 2 veckor före screening för att hantera CNS-symtom, uteslöts från studien.

Patienterna fick fortsätta den tilldelade studiebehandlingen utöver initial progression vid fortsatt klinisk nytta enligt prövarens åsikt. Patienter som randomiserades till kemoterapiarmen skulle kunde växla behandlingsarm för att få ceritinib vid RECIST-definierad sjukdomsprogression, bekräftad enligt en blindad, oberoende granskningskommitté (BIRC). Etthundrafem (105) patienter av de 145 patienterna (72,4 %) som avbröt behandlingen i kemoterapiarmen fick efterföljande ALK-hämmare som första antineoplastiska behandling. Av dessa patienter fick 81 ceritinib.

Mediantiden för uppföljning var 19,7 månader (från randomiseringen till slutdatum) vid den primära analysen.

Studien uppnådde sitt primära mål vilket visar en statistiskt signifikant förbättring i progressionsfri överlevnad (PFS) enligt BIRC (se tabell 3 och figur 1). PFS-nyttan av ceritinib var konsekvent enligt prövarens bedömning och mellan olika undergrupper, inklusive ålder, kön, ras, rökningsslag, ECOG-prestationsstatus och sjukdomsbyrda.

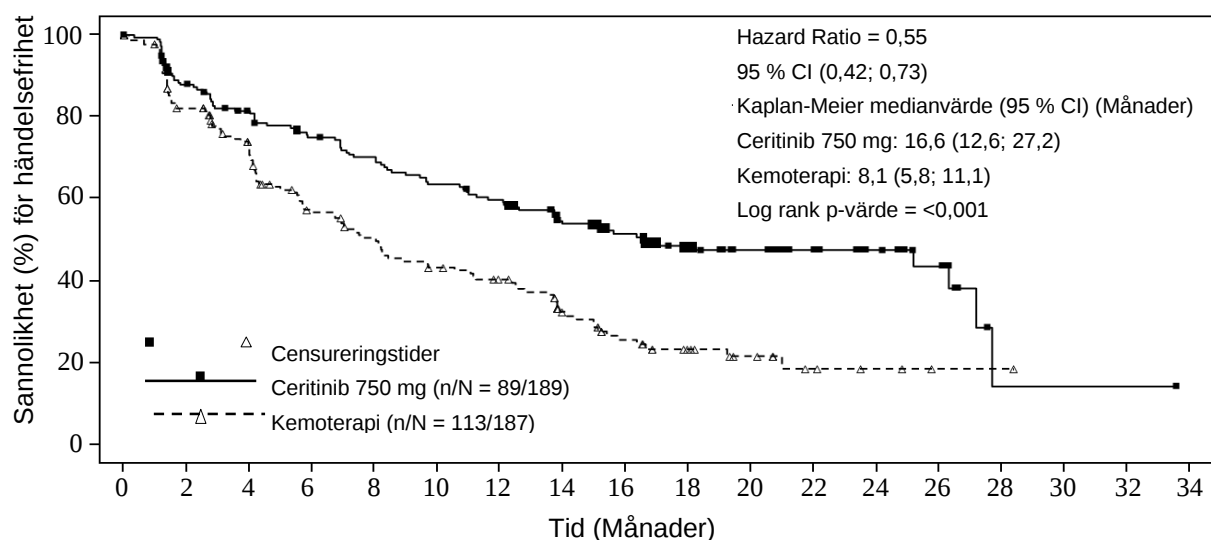
Vid tidpunkten för den primära analysen var de totala överlevnadsdata (OS) med 107 dödsfall, som representerade ungefär 42,3 % av de nödvändiga händelserna för den slutliga OS-analysen, inte fullgångna.

Effektdata från Studie A2301 sammanfattas i tabell 3, och Kaplan-Meier-kurvorna för PFS och OS visas i figur 1 respektive figur 2.

Tabell 3 ASCEND-4 (Studie A2301) – Effektnresultat hos patienter med tidigare obehandlad ALK-positiv avancerad NSCLC (primär analys)

	Ceritinib (N = 189)	Kemoterapi (N = 187)
Progressionsfri överlevnad (enligt BIRC)		
Antal händelser, n (%)	89 (47,1)	113 (60,4)
Median, månader ^d (95 % CI)	16,6 (12,6; 27,2)	8,1 (5,8; 11,1)
HR (95 % CI) ^a	0,55 (0,42; 0,73)	
p-värde ^b	<0,001	
Total överlevnad		
Antal händelser, n (%)	48 (25,4)	59 (31,6)
Median, månader ^d (95 % CI)	NE (29,3; NE)	26,2 (22,8; NE)
OS-kvot vid 24 månader ^d , % (95 % CI)	70,6 (62,2; 77,5)	58,2 (47,6; 67,5)
HR (95 % CI) ^a	0,73 (0,50; 1,08)	
p-värde ^b	0,056	
Tumörrespons (enligt BIRC)		
Total responsfrekvens (95 % CI)	72,5 % (65,5; 78,7)	26,7 % (20,5; 33,7)
Responsduration		
Antal responders	137	50
Median, månader ^d (95 % CI)	23,9 (16,6; NE)	11,1 (7,8; 16,4)
Händelsefri frekvens vid 18 månader ^d (95 % CI)	59,0 (49,3; 67,4)	30,4 (14,1; 48,6)
HR = hazard ratio (riskfaktor); CI = konfidensintervall; BIRC = Blinded Independent Review Committee (blindad, oberoende granskningskommitté); NE = not estimable (ej uppskattningsbar)		
^a Baserat på Cox stratifierade, proportionella riskanalys.		
^b Baserat på det stratifierade, log-rank-testet.		
^c Total överlevnadsanalys justerades inte för effekterna av att växla behandlingsarm.		
^d Beräknad med Kaplan-Meier-metoden.		

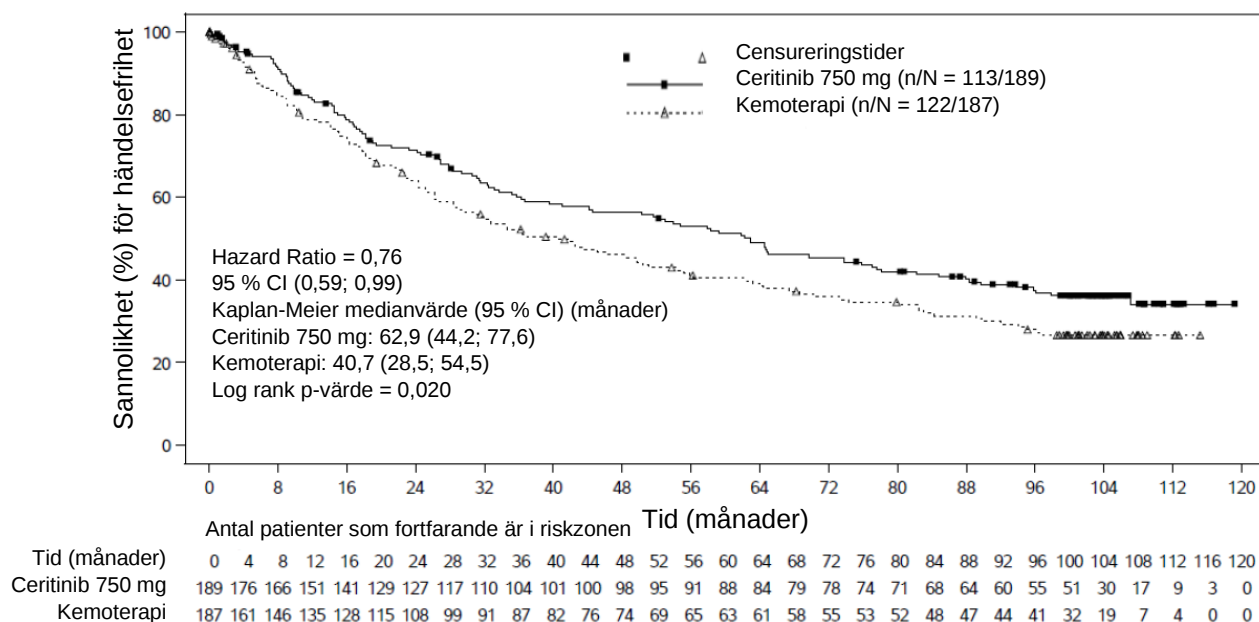
Figur 1 ASCEND-4 (Studie A2301) – Kaplan-Meier-kurvor av progressionsfri överlevnad enligt BIRC (primär analys)



	Antal patienter som fortfarande är i riskzonen															
Tid (Månader)	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30
Ceritinib 750 mg	189	155	139	125	116	105	98	76	59	43	32	23	16	11	1	1
Kemoterapi	187	136	114	82	71	60	53	35	24	16	11	5	3	1	1	0

Vid den slutliga OS-analysen hade 113 (59,8 %) patienter avlidit i ceritinibarmen och 122 (65,2 %) i kemoterapiarmen. Medianvärdet för OS var 62,9 månader (95 % CI: 44,2; 77,6) och 40,7 månader (95 % CI: 28,5; 54,5) för ceritinib- respektive kemoterapiarmen. Det fanns en statistiskt signifikant 24 % minskning av risken att avlida i ceritinibarmen jämfört med kemoterapiarmen (HR 0,76; 95 % CI 0,59; 0,99; p=0,020). Det fanns en hög frekvens av cross-over, med 61,5 % av patienterna i kemoterapiarmen som bytte till ceritinib. Dessutom fick patienter i båda armarna nästa linjens antineoplastiska behandlingar, inklusive andra ALK-hämmare, vilket påverkade utfall av OS.

Figur 2 ASCEND-4 (Studie A2301) – Kaplan-Meier-kurvor för total överlevnad per behandlingsarm (slutlig OS-analys)



I Studie A2301 utvärderades 44 patienter med mätbara hjärnmetastaser vid behandlingsstart och minst en radiologisk bedömning av hjärnan efter behandlingsstart (22 patienter i ceritinibarmen och 22 patienter i kemoterapiarmen) för intrakraniell respons enligt BIRC-neuroradiolog per modifierad RECIST 1.1 (dvs upp till 5 lesioner i hjärnan). Den totala intrakraniella svarsfrekvensen (OIRR) var högre med ceritinib (72,7 %, 95 % CI: 49,8; 89,3) jämfört med kemoterapiarmen (27,3 %, 95 % CI: 10,7; 50,2).

Medianvärdet för PFS enligt BIRC, som använde RECIST 1.1 var högre i ceritinibarmen jämfört med kemoterapiarmen i båda undergrupperna av patienter med hjärnmetastaser och utan hjärnmetastaser. Medianvärdet för PFS hos patienter med hjärnmetastaser var 10,7 månader (95 % CI: 8,1; 16,4) jämfört med 6,7 månader (95 % CI: 4,1; 10,6) i ceritinib- respektive kemoterapiarmar med HR 0,70 (95 % CI: 0,44; 1,12). Medianvärdet för PFS hos patienter utan hjärnmetastaser var 26,3 månader (95 % CI: 15,4; 27,7) jämfört med 8,3 månader (95 % CI: 6,0; 13,7) i ceritinib- respektive kemoterapiarmar med HR 0,48 (95 % CI: 0,33; 0,69).

Tidigare obehandlad ALK-positiv avancerad NSCLC – randomiserad fas 3-studie, A2303 (ASCEND-5)

Effekten och säkerheten av ceritinib för behandling av patienter med ALK-positiv, framskriden, icke-småcellig lungcancer, som tidigare har fått behandling med krizotinib, visades i en global multicenter, randomiserad, öppen fas 3-studie, A2303.

Totalt inkluderades 231 patienter med avancerad, ALK-positiv NSCLC, som tidigare fått behandling med krizotinib och kemoterapi (en eller två behandlingar inklusive en platinabaserad dubblett). Etthundrafemton (115) patienter randomiserades till ceritinib och etthundrasexton (116) randomiserades till kemoterapi (antingen pemetrexed eller docetaxel). Sjuttiotre (73) patienter fick docetaxel och 40 fick pemetrexed. I ceritinibarmen behandlades 115 patienter med 750 mg en gång dagligen på fastande mage. Medianåldern var 54,0 år (intervall: 28 till 84 år); 77,1 % av patienterna var yngre än 65 år. Totalt 55,8 % av patienterna var kvinnor. 64,5 % av studiepopulationen var kaukasiska; 29,4 % asiatiska; 0,4 % svarta och 2,6 % andra raser. Majoriteten av patienterna hade adenokarcinom (97,0 %) och hade antingen aldrig rökt eller var tidigare rökare (96,1 %). ECOG-prestationsstatusen var 0/1/2 hos 46,3 %/47,6 %/6,1 % av patienterna och 58,0 % hade hjärnmetastaser vid behandlingsstart. Alla patienter behandlades med tidigare krizotinib. Alla utom en patient fick kemoterapi tidigare (inklusive en platinadubblett) för avancerad sjukdom; 11,3 % av patienterna i ceritinibarmen och 12,1 % av patienterna i kemoterapiarmen hade behandlats tidigare med två kemoterapibehandlingar för avancerad sjukdom.

Patienterna fick fortsätta den tilldelade studiebehandlingen efter den första progressionen vid fortsatt klinisk nytta enligt prövarens åsikt. Patienter som randomiserats till kemoterapiarmen kunde dessutom genom att växla behandlingsarm fortsätta att mottaga ceritinib enligt RECIST-definerad sjukdomsprogression, som bekräftades enligt BIRC.

Mediantiden för uppföljning var 16,5 månader (från randomiseringen till slutdatum för datainsamling) vid den primära analysen.

Studien uppnådde sitt primära mål att visa en statistiskt signifikant förbättring i PFS enligt BIRC, med en uppskattad 51 % riskreduktion i ceritinibarmen jämfört med kemoterapiarmen (se tabell 4 och figur 3). PFS-fördelen med ceritinib var konsekvent i olika undergrupper, inklusive ålder, kön, ras, rökningssklass, ECOG-prestationsstatus och förekomst av hjärnmetastaser eller tidigare respons på krizotinib. PFS-fördelen stöddes ytterligare av bedömning av lokal prövare och analys av total responsfrekvens (ORR) och sjukdomskontrollhastighet (DCR).

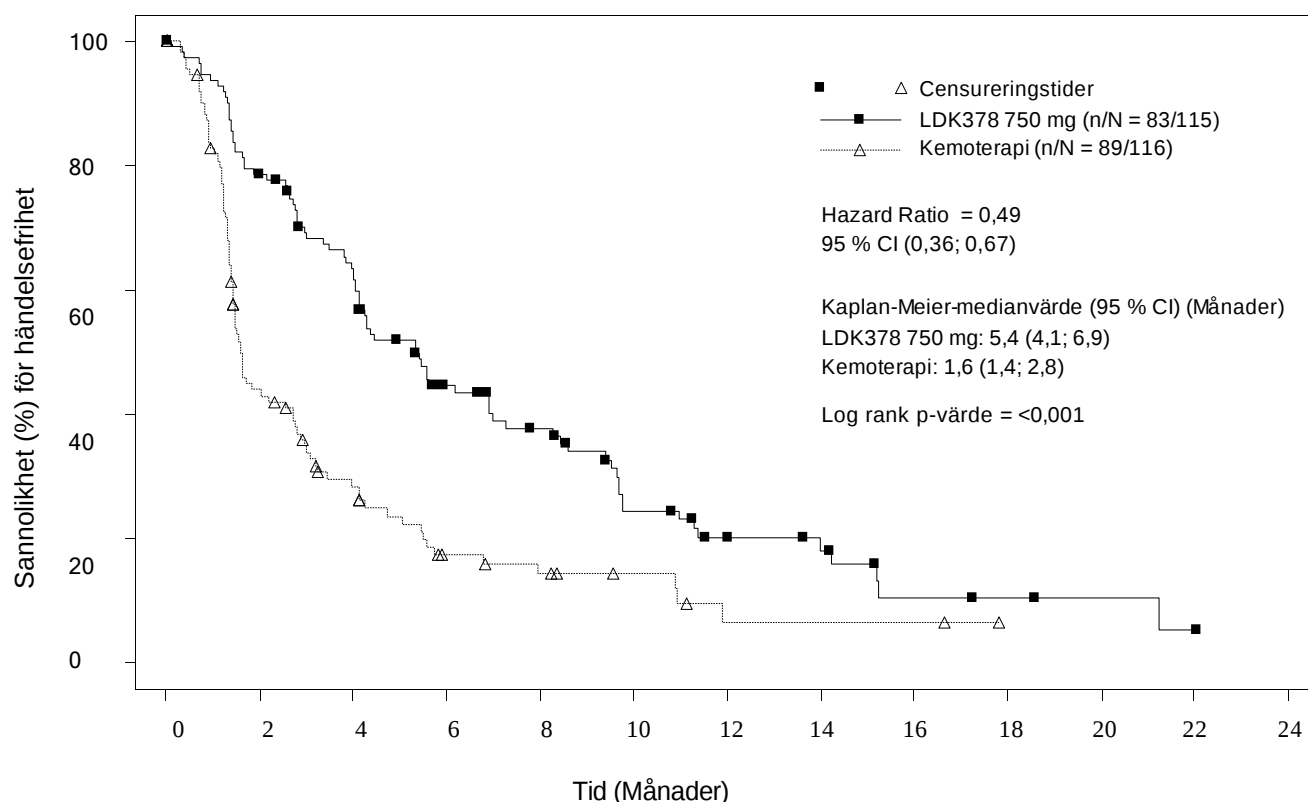
Vid den primära analysen var OS-data inte fullgångna med 48 (41,7 %) händelser i ceritinibarmen och 50 (43,1 %) händelser i kemoterapiarmen, motsvarande cirka 50 % av de erforderliga händelserna för den slutliga OS-analysen. Dessutom erhöll 81 patienter (69,8 %) i kemoterapiarmen efterföljande behandling med ceritinib som första antineoplastiska behandling efter avslutad studiebehandling.

Effektdata från studie A2303 sammanfattas i tabell 4, och Kaplan-Meier-kurvorna för PFS och OS visas i figur 3 respektive 4.

Tabell 4 ASCEND-5 (Studie A2303) - Effektnresultat hos patienter med tidigare behandlad ALK-positiv metastaserande/avancerad NSCLC (primär analys)

	Ceritinib (N = 115)	Kemoterapi (N = 116)
Uppföljningstid	16,5	
Median (månader) (min–max)	(2,8 – 30,9)	
Progressionsfri överlevnad (enligt BIRC)		
Antal händelser, n (%)	83 (72,2 %)	89 (76,7 %)
Median, månader (95 % CI)	5,4 (4,1; 6,9)	1,6 (1,4; 2,8)
HR (95 % CI) ^a	0,49 (0,36; 0,67)	
p-värde ^b	<0,001	
Total överlevnad		
Antal händelser, n (%)	48 (41,7 %)	50 (43,1 %)
Median, månader (95 % CI)	18,1 (13,4; 23,9)	20,1 (11,9; 25,1)
HR (95 % CI) ^a	1,00 (0,67; 1,49)	
p-värde ^b	0,496	
Tumörrespons (enligt BIRC)		
Objektiv responsfrekvens (95 % CI)	39,1% (30,2; 48,7)	6,9% (3,0; 13,1)
Responsduration		
Antal responders	45	8
Median, månader ^d (95 % CI)	6,9 (5,4; 8,9)	8,3 (3,5; NE)
Händelsefri sannolikhetsuppskattning vid 9 månader ^d (95 % CI)	31,5 % (16,7 %; 47,3 %)	45,7 % (6,9 %; 79,5 %)
HR = hazard ratio (riskfaktor); CI = konfidensintervall; BIRC = Blinded Independent Review Committee (blindad, oberoende granskningskommitté); NE = not estimable (ej uppskattningsbar)		
^a Baserat på Cox stratifierade, proportionella riskanalys.		
^b Baserat på det stratifierade, log-rank-testet.		
^c Total överlevnadsanalys justerades inte för de potentiellt störande effekterna av att växla behandlingsarm.		
^d Beräknad med Kaplan-Meier-metoden.		

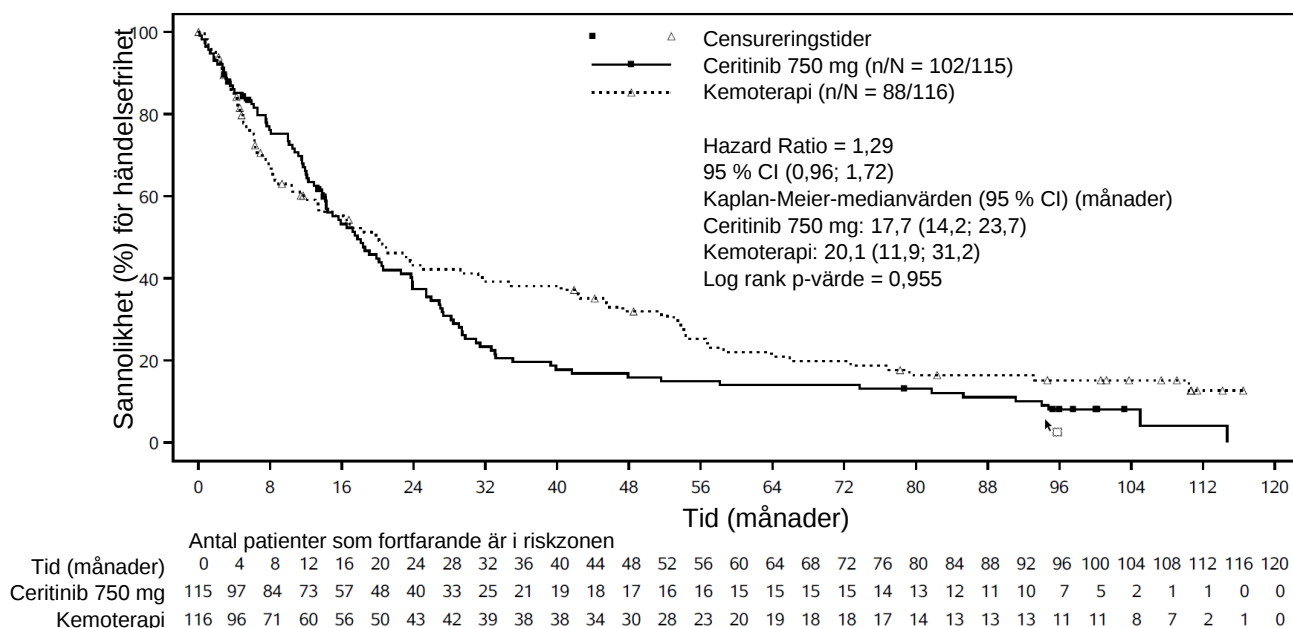
Figur 3 ASCEND-5 (Studie A2303) – Kaplan-Meier-kurvor av progressionsfri överlevnad enligt BIRC (primär analys)



Tid (Månader)	Antal patienter som fortfarande är i riskzonen												
	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24
LDK378 750 mg	115	87	68	40	31	18	12	9	4	3	2	1	0
Kemoterapi	116	45	26	12	9	6	2	2	2	0	0	0	0

Vid den slutliga OS-analysen, med en medianlängd för uppföljning på 110 månader, hade 102 (88,7 %) patienter avlidit i ceritinibarmen och 88 (75,9 %) i kemoterapiarmen. Medianvärdet för OS var 17,7 månader (95 % CI: 14,2; 23,7) och 20,1 månader (95 % CI: 11,9; 31,2) för ceritinib- respektive kemoterapiarmen. Det fanns ingen statistiskt signifikant skillnad i OS mellan de två behandlingsarmarna (HR 1,29; 95 % CI: 0,96; 1,72; p=0,955). Det fanns en hög frekvens av tidig cross-over, med 88 (76 %) av patienterna i kemoterapiarmen som bytte till ceritinib. Dessutom fick patienter i båda armarna nästa linjens antineoplastiska behandlingar, inklusive andra ALK-hämmare. Sammantaget var cross-over- och nästa linjens behandlingar en stor förväxlingsfaktor som kan ha spätt ut eventuella skillnader i OS mellan behandlingsarmarna.

Figur 4 ASCEND-5 (Studie A2303) – Kaplan-Meier-kurvor över totalöverlevnad i respektive behandlingsarm (slutlig OS-analys)



I Studie A2303 utvärderades 133 patienter med hjärnmetastaser vid behandlingsstart (66 patienter i ceritinibarmen och 67 patienter i kemoterapiarmen) för intrakraniell respons enligt BIRC-neuroradiolog per modifierad RECIST 1.1 (dvs upp till 5 lesioner i hjärnan). OIRR hos patienter med mätbar sjukdom i hjärnan vid behandlingsstart och minst en bedömning efter behandlingsstart var högre i ceritinibarmen (35,3 %, 95 % CI: 14,2; 61,7) jämfört med kemoterapiarmen (5,0 %, 95 % CI: 0,1; 24,9). Medianvärdet för PFS enligt BIRC, som använde RECIST 1.1 var högre i ceritinibarmen jämfört med kemoterapiarmen i båda undergrupperna av patienter med hjärnmetastaser och utan hjärnmetastaser. Medianvärdet för PFS hos patienter med hjärnmetastaser var 4,4 månader (95 % CI: 3,4; 6,2) jämfört med 1,5 månader (95 % CI: 1,3; 1,8) i ceritinib- respektive kemoterapiarmarna med HR 0,54 (95 % CI: 0,36; 0,80). Medianvärdet för PFS hos patienter utan hjärnmetastaser var 8,3 månader (95 % CI: 4,1; 14,0) jämfört med 2,8 månader (95 % CI: 1,4; 4,1) i ceritinib- respektive kemoterapiarmarna med HR 0,41 (95 % CI: 0,24; 0,69).

Dosoptimeringsstudie A2112 (ASCEND-8)

Effekten av ceritinib 450 mg tillsammans med föda utvärderades i en multicenter, öppen, doseringsoptimeringsstudie A2112 (ASCEND-8). Totalt 147 tidigare obehandlade patienter med ALK-positiv, lokalt avancerad eller metastatisk NSCLC randomiserades för att få ceritinib 450 mg en gång dagligen tillsammans med föda (N = 73) eller ceritinib 750 mg en gång dagligen på fastande mage (N = 74). Ett viktigt, sekundärt effektmått var ORR enligt RECIST 1.1, vilket utvärderades av BIRC.

Befolkningsegenskaperna för de tidigare obehandlade patienterna med ALK-positiv, lokalt avancerad eller metastaserad NSCLC över de två armarna, 450 mg tillsammans med föda (N = 73) respektive 750 mg på fastande mage (N = 74), var: medelålder 54,3 respektive 51,3 år, yngre än 65 år (78,1 % respektive 83,8 %), kvinnor (56,2 % respektive 47,3 %), kaukasiska (49,3 % respektive 54,1 %), asiatiska (39,7 % respektive 35,1 %), aldrig eller tidigare rökare (90,4 % respektive 95,9 %), WHO PS 0 eller 1 (91,7 % respektive 91,9 %), adenokarcinomhistologi (98,6 % respektive 93,2 %) och metastaser i hjärnan (32,9 % respektive 28,4 %).

Effektresultat från ASCEND-8 sammanfattas i tabell 5 nedan.

Tabell 5 ASCEND-8 (studie A2112) – Effektnresultat hos patienter med tidigare obehandlad ALK-positiv, lokalt avancerad eller metastatisk NSCLC enligt BIRC

Effektparameter	Ceritinib 450 mg tillsammans med föda (N = 73)	Ceritinib 750 mg på fastande mage (N = 74)
Total svarsfrekvens (ORR: CR+PR), n (%) (95 % CI) ^a	57 (78,1) (66,9; 86,9)	56 (75,7) (64,3; 84,9)

CI: Konfidensintervall
 Komplettn respons (CR), partiell respons (PR) bekräftat genom upprepade bedömningar, som utförs inte mindre än 4 veckor efter det att svarskriterierna först uppfylldes
 Total svarsfrekvens bestämd enligt bedömning av BIRC enligt RECIST 1.1
^a Exakt binomialt 95 % konfidensintervall

Singelarmstudier X2101 och A2201

Användning av ceritinib för behandling av ALK-positiva NSCLC-patienter, som tidigare behandlats med en ALK-hämmare har undersökts i två globala, multicenter, öppna fas 1/2-singelarmstudier (Studie X2101 och Studie A2201).

I studie X2101 behandlades totalt 246 patienter med ALK-positiv NSCLC med ceritinib i dosen 750 mg dagligen på fastande mage: 163 av dem hade tidigare behandlats med ALK-hämmare medan 83 inte tidigare behandlats med ALK-hämmare. Av de 163 ALK-positiva NSCLC-patienter som hade fått tidigare behandling med en ALK-hämmare, var medianåldern 52 år (intervall: 24-80 år); 86,5 % var yngre än 65 år och 54 % var kvinnor. Majoriteten av patienterna var kaukasier (66,3 %) eller asiater (28,8 %). Av patienterna hade 93,3 % adenokarcinom och 96,9 % hade antingen aldrig varit eller var före detta rökare. Samtliga patienter behandlades med minst en behandling före inkludering i studien, och 84,0 % med två eller flera behandlingsregimer.

I Studie A2201 deltog 140 patienter som tidigare behandlats med 1-3 omgångar kemoterapi följt av behandling med krizotinib, och vars sjukdom sedan progredierat på krizotinib. Medianåldern var 51 år (intervall: 29-80 år); 87,1 % av patienterna var yngre än 65 år och 50,0 % var kvinnor. Majoriteten av patienterna var kaukasier (60,0 %) eller asiater (37,9 %). Av patienterna hade 92,1 % adenokarcinom.

Viktiga effektdata för båda studierna sammanfattas i tabell 6. Slutgiltiga data för total överlevnad (OS) presenteras för Studie A2201. För Studie X2101, var data för OS ännu inte fullgångna vid tidpunkten för analysen.

Tabell 6 ALK-positiv, avancerad NSCLC – sammanfattning av effektsresultat från Studie X2101 och Studie A2201

	Studie X2101 ceritinib 750 mg N = 163	Studie A2201 ceritinib 750 mg N = 140
Uppföljningstid	10,2	14,1
Median (månader) (min–max)	(0,1-24,1)	(0,1-35,5)
Total responsfrekvens		
Prövare (95 % CI)	56,4 % (48,5; 64,2)	40,7 % (32,5; 49,3)
BIRC (95 % CI)	46,0 % (38,2; 54,0)	35,7 % (27,8; 44,2)
Responsduration*		
Prövare (månader, 95 % CI)	8,3 (6,8; 9,7)	10,6 (7,4; 14,7)
BIRC (månader, 95 % CI)	8,8 (6,0; 13,1)	12,9 (9,3; 18,4)
Progressionsfri överlevnad		
Prövare (månader, 95 % CI)	6,9 (5,6; 8,7)	5,8 (5,4; 7,6)
BIRC (månader, 95 % CI)	7,0 (5,7; 8,7)	7,4 (5,6; 10,9)
Total överlevnad (månader, 95 % CI)	16,7 (14,8; NE)	15,6 (13,6; 24,2)
NE = kan ej bedömas		
Studie X2101: Respons bedömd med användning av RECIST 1.0		
Studie A2201: Respons bedömd med användning av RECIST 1.1		
*Endast patienter med bekräftad CR eller PR		

I Studie X2101 och A2201 hade 60,1 % respektive 71,4 % av patienterna hjärnmetastaser. Den totala responsfrekvensen (ORR), responsdurationen (DOR) och progressionsfria överlevnaden (PFS) (bedömd enligt BIRC) för patienter med hjärnmetastaser vid baslinjen, var i linje med de som rapporterats för den totala populationen av dessa studier.

Histologiskt icke-adenokarcinom

Det finns begränsad information om ALK-positiva NSCLC-patienter vars tumörhistologi visar icke-adenokarcinom.

Äldre

Det finns begränsat med effektdata för äldre patienter. Det finns inga effektdata för patienter över 85 års ålder.

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för ceritinib för alla grupper av den pediatrika populationen för lungkarcinom (småcelligt och icke-småcelligt karcinom) (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Maximal plasmanivå ($C_{\max}$) av ceritinib uppnås 4 till 6 timmar efter engångs peroral administrering. Den orala absorptionen beräknades till ≥ 25 % baserat på procentandelarna metaboliter i feces. Den absoluta biotillgängligheten för ceritinib har inte fastställts.

Den systemiska exponeringen av ceritinib ökade när läkemedlet gavs tillsammans med föda. AUC_{inf} -värdena för ceritinib var cirka 58 % respektive 73 % högre ($C_{\max}$ cirka 43 % respektive 41 % högre) hos friska individer vid administrering av en enda dos ceritinib 500 mg tillsammans med föda med lågt fettinnehåll (innehållande cirka 330 kcal och 9 gram fett) respektive högt fettinnehåll (innehållande cirka 1 000 kcal och 58 gram fett), jämfört med på fastande mage.

I en dosoptimeringsstudie A2112 (ASCEND-8) hos patienter, som jämförde ceritinib 450 mg eller 600 mg dagligen tillsammans med föda (cirka 100 till 500 kcal och 1,5 till 15 gram fett) med 750 mg dagligen på fastande mage (dos och födoförhållande vid administrering som ursprungligen godkännts), var det ingen kliniskt meningsfull skillnad i systemisk steady-stateexponering av ceritinib 450 mg tillsammans med föda ($N = 36$) jämfört med 750 mg på fastande mage ($N = 31$). Endast små öknings i steady state-AUC (90 % CI) med 4 % (-13 %, 24 %) respektive $C_{\max}$ (90 % CI) med 3 % (-14 %, 22 %). I motsats till detta ökade steady state-AUC (90 % CI) respektive $C_{\max}$ (90 % CI) för 600 mg tillsammans med föda ($N = 30$) med 24 % (3 %, 49 %) och 25 % (4 %, 49 %), jämfört med 750 mg på fastande mage. Den maximala rekommenderade dosen av ceritinib är 450 mg oralt en gång dagligen tillsammans med föda (se avsnitt 4.2).

Efter peroral administrering av en singeldos ceritinib ökade plasmaexponeringen för ceritinib, i form av $C_{\max}$ och AUC_{last} , dosproportionellt i dosintervallet 50-750 mg på fastande mage. Till skillnad mot vid singeldoser verkade koncentrationen före dosering ($C_{\min}$) efter upprepad daglig dosering att öka mer än dosproportionellt.

Distribution

Bindningen av ceritinib till humana plasmaproteiner *in vitro* är cirka 97 % och oberoende av koncentrationen inom intervallet 50 ng/ml till 10 000 ng/ml. Ceritinib distribueras också något lättare till röda blodkroppar än till plasma. *In vitro* är blod-plasmakvoten 1,35. *In vitro*-studier tyder på att ceritinib är substrat för P-glykoprotein (P-gp), men inte för bröstcancerresistensprotein (BCRP) eller multiresistensprotein 2 (MRP2). Den synbara passiva permeabiliteten för ceritinib *in vitro* är låg.

Hos råttor passerar ceritinib blod-hjärnbarriären med en kvot hjärna-blodexponering (AUC_{inf}) på cirka 15 %. Det finns inga data om kvoten hjärna-blodexponering hos människa.

Metabolism

In vitro-studier visade att CYP3A var det viktigaste enzymet i den metabola nedbrytningen av ceritinib.

Efter peroral administrering av en singeldos radioaktivt ceritinib i dosen 750 mg på fastande mage var ceritinib den främsta cirkulerande komponenten i human plasma. Totalt 11 metaboliter befanns cirkulera i plasma i låga nivåer. Varje metabolit bidrog i genomsnitt till AUC för radioaktivitet med $\leq 2,3$ %. De viktigaste metabola vägarna hos friska försöksdeltagare var monooxygenering, O-dealkylering och N-formylering. Sekundära metabola vägar för de primära metaboliterna var glukuronidering och dehydrogenering. Tillägg av en tiolgrupp till O-dealkylerat ceritinib sågs även.

Eliminering

Efter perorala singeldoser av ceritinib på fastande mage låg den geometriska synbara halveringstiden ($T_{1/2}$) i plasma för ceritinib på i genomsnitt mellan 31 och 441 timmar hos patienter i dosintervallet 400 till 750 mg. Vid dagliga perorala doser ceritinib uppnås steady state efter cirka 15 dagar och är därefter stabil, med genomsnittlig geometrisk ackumuleringskvot på 6,2 efter 3 veckors daglig dosering. Geometrisk genomsnittlig synbar clearance (CL/F) för ceritinib var lägre vid steady state (33,2 liter/timme) efter 750 mg dagligen peroralt än efter en peroral singeldos om 750 mg (88,5 liter/timme), vilket tyder på att ceritinib uppvisar icke-linjär farmakokinetik över tid.

Primär utsöndringsväg för ceritinib och dess metaboliter är via feces. Återfunnet oförändrat ceritinib i feces utgör i genomsnitt 68 % av en peroral dos. Endast 1,3 % av den administrerade perorala dosen återfinns i urinen.

Särskilda populationer

Nedsatt leverfunktion

Effekten av nedsatt leverfunktion på farmakokinetiken med ceritinib (750 mg på fastande mage) utvärderades hos personer med lätt (Child-Pugh klass A, N = 8), måttlig (Child-Pugh klass B, N = 7) eller kraftigt (Child-Pugh klass C, N = 7) nedsatt leverfunktion och hos 8 friska försökspersoner med normal leverfunktion. Den geometriska genomsnittliga AUC_{inf} (obundet AUC_{inf}) av ceritinib ökade med 18 % (35 %) och 2 % (22 %) hos patienter med lätt och måttligt nedsatt leverfunktion jämfört med personer med normal leverfunktion.

Den geometriska genomsnittliga AUC_{inf} (obundet AUC_{inf}) av ceritinib ökade med 66 % (108 %) hos personer med kraftigt nedsatt leverfunktion jämfört med personer med normal leverfunktion (se avsnitt 4.2). En särskild farmakokinetisk studie vid steady-state har inte utförts hos patienter med nedsatt leverfunktion.

Nedsatt njurfunktion

En särskild farmakokinetisk studie har inte utförts hos patienter med nedsatt njurfunktion. Baserat på tillgängliga data är emellertid den renala elimineringen av ceritinib försumbar (1,3 % av en peroral singeldos).

Baserat på en populationsfarmakokinetisk analys på 345 patienter med lätt nedsatt njurfunktion (ClCr 60 till <90 ml/min), 82 patienter med måttligt nedsatt njurfunktion (ClCr 30 till <60 ml/min) och 546 patienter med normal njurfunktion (≥ 90 ml/min), var ceritinibexponeringen densamma hos patienter med lätt och måttligt nedsatt njurfunktion och normal njurfunktion, vilket visar att ingen dosjustering behövs för patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion. Patienter med allvarligt nedsatt njurfunktion (ClCr <30 ml/min) deltog inte i de kliniska studierna av ceritinib (se avsnitt 4.2).

Inverkan av ålder, kön och etnicitet

Populationsfarmakokinetiska analyser har visat att ålder, kön och etnicitet inte har någon kliniskt betydelsefull inverkan på ceritinibexponeringen.

Hjärtats elektrofysiologi

Risken för förlängt QT-intervall orsakat av ceritinib har undersökts i sju kliniska studier med ceritinib. Seriella EKG:n togs efter en singeldos och vid steady state för att bedöma ceritinibs effekt på QT-intervallet hos 925 patienter behandlade med ceritinib 750 mg en gång dagligen på fastande mage. En kategorisk extremvärdesanalys av EKG visade på ny QTc >500 ms hos 12 patienter (1,3 %). Hos 58 patienter (6,3 %) ökade QTc från baslinjen med >60 ms. En central tendensanalys av QTc-data vid genomsnittlig steady-state-koncentration från Studie A2301 visade att det övre gränsvärdet för tvåsidigt 90 % CI för QTc-ökning från baslinjen vid genomsnittliga steady state-koncentrationer var 15,3 ms vid en ceritinibdosis om 750 mg på fastande mage. En farmakokinetisk analys visade att ceritinib orsakar koncentrationsberoende ökning av QTc (se avsnitt 4.4).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Säkerhetsfarmakologiska studier tyder på att ceritinib sannolikt inte interfererar med vitala funktioner i andningsorganen eller centrala nervsystemet. *In vitro*-data visade att IC₅₀ för ceritinibs hämmande effekt på hERG-kaliumkanalen var 0,4 mikromolar. En telemetristudie *in vivo* på apa visade en lätt QT-förlängning hos 1 av 4 djur efter administrering av den högsta dosen ceritinib. EKG-studier på apa efter 4 eller 13 veckors administrering av ceritinib visade inte på någon QT-förlängning eller EKG-avvikelse.

Mikronukleustest på TK6-celler var positivt. Inga tecken på mutagenicitet eller klastogenicitet observerades i andra gentoxicitetsstudier med ceritinib *in vitro* och *in vivo*. Inga gentoxiska risker förväntas därför för människa.

Karcinogenicitetsstudier har inte utförts med ceritinib.

Reproduktionstoxikologiska studier (dvs. studier av embryofetal utveckling) hos dräktiga råttor och kaniner visade inte på någon fostertoxicitet eller teratogenicitet efter dosering av ceritinib under organogenesen, dock var plasmaexponeringen hos moderdjuret lägre än den som observerats med den rekommenderade dosen till människa. Inga formella icke-kliniska studier av ceritinibs potentiella effekter på fertiliteten har utförts.

Den främsta toxiska effekten av ceritinib hos råttor och apa var inflammation i extrahepatiska gallgångar och ökat neutrofilantal i perifert blod. Inflammation med blandade celler/neutrofiler i extrahepatiska gallgångar spreds till pankreas och/eller duodenum vid högre doser. Gastrointestinal toxicitet observerades hos båda arterna och visade sig genom viktnedgång, mindre födointag, emesis (apa), diarré och, i högre doser, som histopatologiska lesioner av typen erosion, slemhinneinflammation och skumceller i tunntarmskryptor och submukosa. Levern var också påverkad hos båda arterna, vid exponeringar som ungefärligen motsvarar kliniska exponeringar vid den rekommenderade dosen till människa. Man såg minimala öknings av levertransaminaser hos ett fåtal djur och vakuolisering av det intrahepatiska gallgångsepitetet. Alveolära skumceller (bekräftad fosfolipidos) sågs i lungorna hos råttor men inte hos apa. I lymfkörtlarna hos råttor och apa fanns makrofagaggregat. Effekterna på målorganen gick tillbaka partiellt eller fullständigt.

Effekter på sköldkörteln observerades i både råttor (milda öknings av tyreostimulerande hormon och trijodtyronin/tyroxin T₃/T₄-koncentrationer utan mikroskopiskt korrelerat) och apa (utarmning av kolloid hos män i en 4-veckorsstudie och en apa vid hög dos med diffus follikulär cellhyperplasi och ökat tyreostimulerande hormon i en 13-veckorsstudie). Eftersom dessa icke-kliniska effekter var milda, variabla och inkonsekventa, är förhållandet mellan ceritinib och sköldkörtelförändringar hos djur oklart.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kapselns innehåll

Cellulosa, mikrokristallin
Hydroxipropylcellulosa, lågsubstituerad
Natriumstärkelseglykolat (typ A)
Magnesiumstearat
Kiseldioxid, kolloidal, vattenfri

Kapselskal

Gelatin
Indigotin (E132)
Titandioxid (E171)

Tryckfärg

Shellack (blekt, avvaxad) 45 %
Svart järnoxid (E172)
Propylenglykol
Ammoniumhydroxid 28 %

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

PVC/PCTFE (polyvinylklorid/polyklortrifluoretylen) – Aluminiumblister innehållande 10 hårda kapslar.

Förpackningar innehållande 40, 90 eller 150 (3 förpackningar med 50 i varje) hårda kapslar.

PVC/PE/PVDC (polyvinylklorid/polyeten/polyvinylidenklorid) – Aluminiumblister innehållande 10 hårda kapslar.

Förpackningar innehållande 90 eller 150 (3 förpackningar med 50 i varje) hårda kapslar

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 06 maj 2015

Datum för den senaste förnyelsen: 16 februari 2022

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Zykadia 150 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En filmdragerad tablett innehåller 150 mg ceritinib.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett (tablett)

Ljusblå, rund, bikonvex filmdragerad tablett med fasade kanter, utan brytskåra, präglad med "NVR" på ena sidan och "ZY1" på andra sidan. Ungefärlig diameter: 9,1 mm.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Zykadia som monoterapi är avsett för förstalinjens behandling av vuxna patienter med anaplastisk lymfomkinas (ALK)-positiv avancerad icke-småcellig lungcancer (NSCLC).

Zykadia som monoterapi är avsett för behandling av vuxna patienter med anaplastiskt lymfomkinas (ALK)-positiv avancerad icke-småcellig lungcancer (NSCLC) som tidigare behandlats med krizotinib.

4.2 Dosering och administreringssätt

Behandling med ceritinib ska inledas och övervakas av läkare med erfarenhet av användning av cancerläkemedel.

ALK-testning

En noggrann och validerad ALK-analys krävs för identifiering av ALK-positiva patienter med NSCLC (se avsnitt 5.1).

ALK-positiv NSCLC-status ska konstateras innan behandling med ceritinib inleds. Analys avseende ALK-positiv NSCLC ska utföras på laboratorier med konstaterade kunskaper i den specifika teknik som används.

Dosering

Rekommenderad dos ceritinib är 450 mg peroralt en gång dagligen tillsammans med föda, vid samma tidpunkt varje dag.

Högsta rekommenderade dos tillsammans med föda är 450 mg peroralt en gång dagligen. Behandlingen ska pågå så länge klinisk nytta kan observeras.

Om patienten missar att ta en dos ska den dosen ersättas, om inte nästa dos ska tas inom 12 timmar.

Om kräkningar inträffar under behandlingens gång ska patienten inte ta en extra dos, utan fortsätta med nästa planerade dos.

Ceritinib ska sättas ut hos patienter som inte kan tolerera 150 mg dagligen tillsammans med föda.

Dosjustering på grund av biverkningar

Tillfälligt doseringsuppehåll och/eller dosminskning av ceritinib kan behövas baserat på säkerhet och tolerabilitet för den enskilde patienten. Om dosminskning krävs på grund av en läkemedelsbiverkning, som inte anges i tabell 1, ska denna ske genom stegvis minskning med 150 mg dagligen. Tidig upptäckt och behandling av biverkningar med rutinmässiga stödjande vårdåtgärder ska övervägas.

Hos patienter som behandlades med ceritinib 450 mg tillsammans med föda hade 24,1 % av patienterna en biverkning som krävde minst en dosreduktion och 55,6 % av patienterna hade en biverkning som krävde minst ett dosavbrott. Mediantiden till första dosreduktion var 9,7 veckor.

I tabell 1 sammanfattas rekommendationerna för avbrytande, dosminskning eller utsättning av ceritinib vid ett urval biverkningar.

Tabell 1 Dosjustering av ceritinib och behandlingsrekommendationer vid biverkningar

Kriterium	Ceritinibdos
Svårt eller intolerabelt illamående, kräkningar eller diarré trots optimal antiemetisk behandling eller diarrébehandling	Gör uppehåll i ceritinibbehandlingen tills förbättring skett, återinsätt sedan ceritinib efter dosminskning med 150 mg.
Förhöjt alaninaminotransferas (ALAT) eller aspartataminotransferas (ASAT) >5 gånger det övre normalvärdet (ULN), samtidigt med totalt bilirubin ≤2 gånger ULN	Gör uppehåll i ceritinibbehandlingen tills återhämtning skett till utgångsvärdet för ALAT/ASAT eller till ≤3 gånger ULN, återinsätt sedan efter dosminskning med 150 mg.
ALAT- eller ASAT-förhöjning >3 gånger ULN med samtidig ökning av totalt bilirubin >2 gånger ULN (utan kolestas eller hemolys)	Sätt ut ceritinib permanent.
Behandlingsrelaterad interstitiell lungsjukdom (ILD)/pneumonit oavsett grad	Sätt ut ceritinib permanent.
QTc (QT korrigerad för hjärtfrekvens) >500 ms på minst 2 separata EKG	Gör uppehåll i ceritinibbehandlingen tills återhämtning skett till baslinjevärdet eller till ett QTc ≤480 ms, kontrollera och vid behov korrigera elektrolyter, återinsätt sedan efter dosminskning med 150 mg.
QTc >500 ms eller förändring med >60 ms från baslinjen och torsades de pointes eller polymorf kammartakykardi eller tecken/symtom på allvarlig arytm	Sätt ut ceritinib permanent.
Bradykardi ^a (symtomatisk, kan vara allvarlig och medicinskt signifikant, medicinsk intervention indicerad)	Gör uppehåll i ceritinibbehandlingen till asymtomatisk (grad ≤1) bradykardi eller en hjärtfrekvens på 60 slag per minut (bpm) eller mer. Utvärdera samtidiga läkemedel kända för att orsaka bradykardi, liksom blodtryckssänkande läkemedel. Om en bidragande samtidig läkemedelsbehandling identifieras och sätts ut eller dosen av denna justeras, ska ceritinib återinsättas med samma dos som tidigare när återhämtning skett till asymtomatisk bradykardi eller en hjärtfrekvens på 60 bpm eller mer. Om ingen bidragande samtidig läkemedelsbehandling identifieras eller om en bidragande samtidig läkemedelsbehandling inte sätts ut eller dosjusteras, ska ceritinib återinsättas med dosen minskad med 150 mg när återhämtning skett till asymtomatisk bradykardi eller en hjärtfrekvens på 60 bpm eller mer.

Bradykardi ^a (livshotande konsekvenser, akut intervention indicerad)	Sätt ut ceritinib permanent om ingen bidragande samtidig läkemedelsbehandling kan identifieras. Om en bidragande samtidig läkemedelsbehandling identifieras och sätts ut eller dosen av denna justeras, ska ceritinib återinsättas med dosen minskad med 150 mg när återhämtning skett till asymtomatisk bradykardi eller en hjärtfrekvens på 60 bpm eller mer, och med täta kontroller ^b .
Persisterande hyperglykemi överstigande 250 mg/dl trots optimal blodsockersänkande behandling	Gör uppehåll i ceritinibbehandlingens tills hyperglykemin är under kontroll, återinsätt sedan dosen minskad med 150 mg. Om adekvat glukoskontroll inte kan uppnås med optimal läkemedelsbehandling ska ceritinib sättas ut permanent.
Lipas- eller amylasförhöjning, grad ≥ 3	Gör uppehåll i ceritinibbehandlingens tills lipas eller amylas återgår till grad ≤ 1 , återinsätt sedan dosen minskad med 150 mg.
^a Hjärtfrekvens understigande 60 slag per minut (bpm)	
^b Sätt ut permanent vid recidiv.	

Starka CYP3A-hämmare

Samtidig användning av starka CYP3A-hämmare ska undvikas (se avsnitt 4.5). Om samtidig användning av en stark CYP3A-hämmare är oundviklig, ska dosen ceritinib minskas med cirka en tredjedel (dosen inte kliniskt verifierad), avrundat till närmaste multipel av 150 mg-dosstyrkan. Patienter bör övervakas noga för säkerheten.

Om samtidig långtidsbehandling med en stark CYP3A-hämmare är nödvändigt och patienten tolererar reducerad dos väl, kan dosen ökas igen med noggrann övervakning för säkerhet, för att undvika risken underbehandling.

Efter utsättande av en stark CYP3A-hämmare, återuppta vid den dos som togs innan användning av den starka CYP3A-hämmaren.

CYP3A-substrat

När ceritinib ges tillsammans med andra läkemedel, måste produktresumén (SmPC) för den andra produkten konsulteras för rekommendationer vid samtidig administrering med CYP3A4-hämmare.

Samtidig administrering av ceritinib med substrat som metaboliseras huvudsakligen av CYP3A eller CYP3A-substrat som är kända för att ha smala terapeutiska index (t.ex. alfuzosin, amiodaron, cisaprid, ciklosporin, dihydroergotamin, ergotamin, fentanyl, pimozid, kvetiapin, kinidin, lovastatin, simvastatin, sildenafil, midazolam, triazolam, takrolimus, alfentanil och sirolimus) bör undvikas och alternativa läkemedel som är mindre känsliga för CYP3A4-inhibition bör användas om möjligt. Om det är oundvikligt bör dosreduktion för samadministrerade läkemedel som är CYP3A-substrat med smala terapeutiska index beaktas.

Särskilda populationer

Nedsatt njurfunktion

En särskild farmakokinetisk studie har inte utförts hos patienter med nedsatt njurfunktion. Baserat på tillgängliga data är emellertid den renala elimineringen av ceritinib försumbar. Ingen dosjustering krävs därför för patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion. Försiktighet ska iaktas för patienter med svår njurfunktionsnedsättning, eftersom erfarenheter av ceritinib i denna population saknas (se avsnitt 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Baserat på tillgängliga data elimineras ceritinib huvudsakligen via levern. Särskild försiktighet bör iakttas vid behandling av patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion och dosen bör minskas med ungefär en tredjedel, avrundad till närmaste multipel av 150 mg-dosstyrka (se avsnitt 4.4 och 5.2). Ingen dosjustering behövs för patienter med lätt eller måttligt nedsatt leverfunktion.

Äldre (≥65 år)

De begränsade data om säkerhet och effekt för ceritinib som avser användning till patienter 65 år och äldre tyder inte på att någon dosjustering behövs för äldre patienter (se avsnitt 5.2). Det finns inga tillgängliga data hos patienter över 85 års ålder.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för ceritinib för barn och ungdomar upp till 18 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

Ceritinib är för oral användning. Tabletterna ska administreras peroralt en gång dagligen tillsammans med föda vid samma tid varje dag. Det är viktigt att ceritinib tas tillsammans med föda för att uppnå ändamålsenlig exponering. Föda kan sträcka sig från en lätt till en fullständig måltid (se avsnitt 5.2). Tabletterna ska sväljas hela med vatten och får inte tuggas eller krossas.

För patienter som utvecklar ett samtidigt sjukdomstillstånd och inte kan ta ceritinib tillsammans med föda, se avsnitt 4.5.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Levertoxicitet

Fall av levertoxicitet sågs i kliniska studier hos 1,1 % av de patienter som fick ceritinib. ALAT-höjning från grad 3 till 4 observerades hos 25 % av patienterna. De flesta fallen kunde hanteras med dosuppehåll och/eller dossänkning. I ett fåtal fall krävdes utsättning av behandlingen.

Patienterna ska monitoreras med levertester (ALAT, ASAT och totalt bilirubin) innan behandlingen sätts in, varannan vecka under de första tre månaderna av behandlingen och därefter en gång i månaden. Patienter som får förhöjda transaminaser ska kontrolleras oftare avseende levertransaminaser och totalt bilirubin efter kliniskt behov (se avsnitt 4.2 och 4.8). Särskild försiktighet bör iakttas vid behandling av patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion och dosen bör justeras (se avsnitt 4.2). Begränsad erfarenhet hos dessa patienter visade på en försämring av det underliggande tillståndet (hepatisk encefalopati) hos 2 av 10 patienter utsatta för 750 mg, som enstaka doser ceritinib under fastande förhållanden (se avsnitt 4.2, 4.8 och 5.2). Andra faktorer, förutom studiebehandling, kan ha påverkat observerade fall av hepatisk encefalopati, men sambandet mellan studiebehandling och fall kan inte helt uteslutas. Ingen dosjustering behövs för patienter med lätt eller måttligt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2).

Interstitiell lungsjukdom/pneumonit

Allvarlig, livshotande eller fatal ILD/pneumonit har observerats hos patienter som behandlats med ceritinib i kliniska studier. I de flesta av dessa allvarliga/livshotande fall förbättrades symtomen eller gick helt tillbaka efter behandlingsavbrott.

Patienterna ska kontrolleras avseende lungsymtom som kan tyda på ILD/pneumonit. Andra möjliga orsaker till ILD/pneumonit ska uteslutas och ceritinib ska sättas ut permanent hos patienter med någon grad av konstaterad behandlingsrelaterad ILD/pneumonit (se avsnitt 4.2 och 4.8).

Förlängt QT-intervall

QTc-förlängning har observerats i kliniska studier hos patienter som behandlas med ceritinib (se avsnitt 4.8 och 5.2), vilket kan leda till ökad risk för ventrikulär takyarytmi (t.ex. torsades de pointes) eller plötslig död.

Använd inte ceritinib till patienter med medfött långt QT-syndrom. Fördelarna och potentiella riskerna med ceritinib bör övervägas innan behandling sätts in hos patienter, som har befintlig bradykardi (hjärtfrekvens mindre än 60 slag per minut [bpm]), patienter som har en historia av eller predisposition för QTc-förlängning, patienter som tar anti-antiarytmika eller andra läkemedel som är kända för att förlänga QT-intervallet och patienter med relevant, befintlig hjärtsjukdom och/eller elektrolytrubbningar. Regelbundna kontroller med EKG och elektrolytmätning (t.ex. kalium) rekommenderas hos dessa patienter. Vid kräkning, diarré, dehydrering eller nedsatt njurfunktion ska elektrolytvärdena korrigeras efter kliniskt behov. ceritinib ska sättas ut permanent hos patienter med QTc >500 ms eller med ökning på >60 ms från baslinjen och torsades de pointes eller polymorf kammartakykardi eller tecken/symtom på allvarlig arytm. Gör uppehåll i behandlingen med ceritinib om QTc >500 ms på minst två separata EKG:n tills värdet återgått till baslinjen eller ett QTc ≤480 ms, återinsätt sedan dosen minskad med 150 mg (se avsnitt 4.2, 4.8 och 5.2).

Bradykardi

Asymtomatisk bradykardi (hjärtfrekvens mindre än 60 bpm) har observerats hos 21 av 925 (2,3 %) patienter som behandlats med ceritinib i kliniska studier.

Användning av ceritinib i kombination med andra läkemedel som orsakar bradykardi (t.ex. betablockerare, kalciumkanalblockerare av icke-dihydropyridintyp, klonidin och digoxin) ska undvikas i möjligaste mån. Blodtryck och hjärtfrekvens ska kontrolleras regelbundet. Vid symtomatisk bradykardi som inte är livshotande ska uppehåll göras i ceritinibbehandlingen tills bradykardin återigen är asymtomatisk eller tills hjärtfrekvensen är 60 bpm eller mer, samtidig användning av andra läkemedel utvärderas och ceritinibdosen justeras vid behov. Vid livshotande bradykardi ska ceritinib sättas ut permanent om ingen bidragande samtidig läkemedelsbehandling kan identifieras. Om det finns en bidragande samtidig läkemedelsbehandling som kan orsaka bradykardi eller hypotoni ska uppehåll göras i ceritinibbehandlingen tills återhämtning skett till asymtomatisk bradykardi eller en hjärtfrekvens på 60 bpm eller mer. Om en bidragande samtidig läkemedelsbehandling kan dosjusteras eller sättas ut, ska ceritinib återinsättas med dosen minskad med 150 mg när återhämtning skett till asymtomatisk bradykardi eller en hjärtfrekvens på 60 bpm eller mer, och med täta kontroller (se avsnitt 4.2 och 4.8).

Gastrointestinala biverkningar

Diarré, illamående eller kräkningar inträffade hos 76,9 % av 108 patienter som behandlades med ceritinib vid den rekommenderade dosen på 450 mg, som togs tillsammans med föda i en dosoptimeringsstudie och var främst händelser av grad 1 (52,8 %) och grad 2 (22,2 %). Två patienter (1,9 %) upplevde en händelse av grad 3 vardera (diarré respektive kräkningar). Hos nio patienter (8,3 %) krävdes studieavbrott på grund av diarré, illamående eller kräkningar. En patient (0,9 %) krävde dosjustering på grund av kräkningar. I samma studie var förekomsten och svårighetsgraden av gastrointestinala biverkningar högre för patienter som behandlades med ceritinib 750 mg på fastande mage (diarré 80,0 %, illamående 60,0 %, kräkningar 65,5 %; 17,3 % rapporterade en grad 3-händelse) jämfört med 450 mg tillsammans med föda (diarré 59,3 %, illamående 42,6 %, kräkningar 38,0 %; 1,9 % rapporterade en grad 3-händelse).

I armarna med 450 mg tillsammans med föda och 750 mg på fastande mage i denna dosoptimeringsstudie, krävdes inte avbrytande av behandling med ceritinib hos några patienter på grund av diarré, illamående eller kräkningar (se avsnitt 4.8).

Patienterna bör övervakas och behandlas enligt gängse riktlinjer med preparat mot diarré och illamående samt vätskeersättning efter kliniskt behov. Avbryt behandlingen eller minska dosen vid behov (se avsnitt 4.2 och 4.8). Om kräkning inträffar under pågående behandling ska patienten inte ta en extra dos, utan bör fortsätta med nästa planerade dos.

Hyperglykemi

Hyperglykemi (av alla grader) har rapporterats hos mindre än 10 % av de patienter som behandlats med ceritinib i kliniska studier. Hyperglykemi grad 3-4 rapporterades hos 5,4 % av patienterna. Risken för hyperglykemi var högre hos patienter med diabetes mellitus och/eller samtidig steroidbehandling.

Kontrollera fasteglukos i plasma innan ceritinibbehandlingen inleds och därefter med jämna mellanrum efter kliniskt behov. Läkemedel mot hyperglykemi ska sättas in eller optimeras efter behov (se avsnitt 4.2 och 4.8).

Lipas- och/eller amylasförhöjningar

Förhöjda värden av lipas och/eller amylas har förekommit hos patienter, som behandlats med ceritinib i kliniska studier. Patienter bör övervakas för lipas- och amylasförhöjningar före starten av ceritinibbehandling och därefter med jämna mellanrum, när det är kliniskt indicerat (se avsnitt 4.2 och 4.8). Fall av pankreatit har rapporterats hos patienter som behandlats med ceritinib (se avsnitt 4.8).

Natriuminnehåll

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per kapsel, dvs. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Substanser som kan öka plasmakoncentrationen av ceritinib

Starka CYP3A-hämmare

Hos friska försökspersoner resulterade samtidig administrering på fastande mage av en singeldos 450 mg ceritinib och ketokonazol (200 mg två gånger dagligen i 14 dagar), en stark CYP3A-/P-gp-hämmare, i ökning av AUC_{inf} och C_{max} med 2,9 respektive 1,2 gånger jämfört med när ceritinib administrerades ensamt. AUC för ceritinib vid steady-state, efter reducerade doser vid samtidig administrering med ketokonazol 200 mg två gånger dagligen i 14 dagar, förutsades av simuleringar för att likna AUC vid steady-state för ceritinib givet ensamt. Samtidig användning av starka CYP3A-hämmare ska undvikas under behandling med ceritinib. Om det inte är möjligt att undvika samtidig användning av starka CYP3A-hämmare (bland andra ritonavir, sakvinavir, telitromycin, ketokonazol, itraconazol, vorikonazol, posakonazol och nefazodon), ska dosen ceritinib minskas med ungefär en tredjedel, avrundat till närmaste multipel av 150 mg-dosstyrkan. Efter utsättande av en stark CYP3A-hämmare, ska behandling med ceritinib återupptas med den dos som togs innan användning av den starka CYP3A-hämmaren.

P-gp-hämmare

Enligt *in vitro*-data är ceritinib ett substrat för effluxtransportören P-glykoprotein (P-gp). Om ceritinib administreras tillsammans med läkemedel som hämmar P-gp kan ceritinibkoncentrationen öka. Iakttta försiktighet vid samtidig användning av P-gp-hämmare och övervaka biverkningar noga.

Substanser som kan minska plasmakoncentrationen av ceritinib

Starka CYP3A- och P-gp-inducerare

Hos friska försökspersoner resulterade samtidig administrering på fastande mage av en singeldos 750 mg ceritinib och rifampicin (600 mg dagligen i 14 dagar), en stark CYP3A-/P-gp-inducerare, i minskning av AUC_{inf} och C_{max} med 70 % respektive 44 % jämfört med när ceritinib administrerades ensamt. Samtidig administrering av ceritinib och starka CYP3A-/P-gp-inducerare sänker plasmakoncentrationen av ceritinib. Samtidig användning av starka CYP3A-inducerare, t.ex. karbamazepin, fenobarbital, fenytoin, rifabutin, rifampicin och johannesört (*Hypericum perforatum*), ska undvikas. Iakttta försiktighet vid samtidig användning av P-gp-inducerare.

Substanser som påverkar gastriskt pH

Ceritinib visar pH-beroende löslighet och blir svårlöst när pH-värdet ökar *in vitro*. Magsyrareduktionsmedel (t.ex. protonpumpshämmare, H_2 -receptorantagonister, antacida) kan förändra lösligheten av ceritinib och minska dess biotillgänglighet. Samtidig administrering på fastande mage av en singeldos 750 mg ceritinib och en protonpumpshämmare (esomeprazol) 40 mg dagligen under 6 dagar hos friska, fastande försökspersoner minskade AUC för ceritinib med 76 % och C_{max} med 79 %. Läkemedelsinteraktionsstudien var utformad för att observera effekten av protonpumpshämmare i det värsta scenariot, men i klinisk användning verkar protonpumpshämmarens inverkan på ceritinibexponering vara mindre uttalad. En särskild studie för att utvärdera effekten av magsyrareduktionsmedel på biotillgängligheten för ceritinib vid steady state har inte utförts. Försiktighet bör iakttas vid samtidig användning av protonpumpshämmare, eftersom exponeringen för ceritinib kan minskas. Det finns inga data med samtidig användning av H_2 -blockerare eller antacida. Dock är risken för en kliniskt relevant sänkning av biotillgängligheten av ceritinib eventuellt lägre med samtidig användning av H_2 -blockerare, om de administreras 10 timmar före eller 2 timmar efter ceritinibdosen och med antacida om de administreras 2 timmar före eller 2 timmar efter ceritinibdosen.

Substanter vars plasmakoncentration kan förändras av ceritinib

CYP3A- och CYP2C9-substrat

Enligt *in vitro*-data har ceritinib en kompetitivt hämmande effekt på metabolismen av ett CYP3A-substrat, midazolam, och ett CYP2C9-substrat, diklofenak. Även tidsberoende hämning av CYP3A observerades.

Ceritinib har klassificerats *in vivo* som en stark CYP3A4-hämmare och har potential att interagera med läkemedel som metaboliseras av CYP3A, vilket kan leda till ökade serumkoncentrationer av det andra läkemedlet. Samtidig administrering av en enstaka dos av midazolam (ett känsligt CYP3A-substrat) efter 3 veckor med ceritinibbehandling hos patienter (750 mg dagligen i fastande tillstånd) ökade midazolams AUC_{inf} (90 % CI) 5,4 gånger (4,6; 6,3) jämfört med enbart midazolam.

Samtidig administrering av ceritinib med substrat som metaboliseras huvudsakligen av CYP3A eller CYP3A-substrat, som är kända för att ha smala terapeutiska index (t.ex. alfuzosin, amiodaron, cisaprid, ciklosporin, dihydroergotamin, ergotamin, fentanyl, pimozid, kvetiapin, kinidin, lovastatin, simvastatin, sildenafil, midazolam, triazolam, takrolimus, alfentanil och sirolimus) bör undvikas och alternativa läkemedel som är mindre känsliga för CYP3A4-hämning bör användas om möjligt. Om det är oundvikligt bör dosreduktion för samadministrerade läkemedel som är CYP3A-substrat med smala terapeutiska index beaktas.

Ceritinib har klassificerats *in vivo* som en svag CYP2C9-hämmare. Samtidig administrering av en enstaka dos av warfarin (ett CYP2C9-substrat) efter 3 veckors ceritinibbehandling (750 mg dagligen i fastande tillstånd) ökade AUC_{inf} (90 % CI) för S-warfarin med 54 % (36 %; 75 %) jämfört med 3 veckor för warfarin ensamt. Samtidig administrering av ceritinib med substrat, som huvudsakligen metaboliseras av CYP2C9 eller CYP2C9-substrat, som är kända för att ha smala terapeutiska index (t.ex. fenytoin och warfarin) bör undvikas. Om det är oundvikligt, bör dosreduktion för administrerade läkemedel som är CYP2C9-substrat med smala terapeutiska index beaktas. Ökad frekvens av övervakning av internationellt normaliserat förhållande (INR) kan övervägas om samtidig administrering med warfarin är oundvikligt.

CYP2A6- och CYP2E1-substrat

Baserat på *in vitro*-data hämmar ceritinib även CYP2A6 och CYP2E1 i kliniskt relevanta koncentrationer. Det är därför möjligt att ceritinib kan öka plasmakoncentrationen av samtidigt administrerade läkemedel som i huvudsak metaboliseras av dessa enzymer. Iaktta försiktighet vid samtidig användning av CYP2A6- och CYP2E1-substrat och övervaka biverkningar noga.

En risk för induktion av andra PXR-reglerade enzymer förutom CYP3A4 kan inte helt uteslutas. Effekten av p-piller som tas samtidigt kan reduceras.

Substanter som är substrat till transportproteiner

Baserat på *in vitro*-data hämmar ceritinib inte apikala effluxtransportören MRP2, de hepatiska transportproteinerna OATP1B1 och OATP1B3, de renala organiska anjontransportörerna OAT1 och OAT3 eller de organiska katjontransportörerna OCT1 och OCT2 i kliniskt relevanta koncentrationer. Någon klinisk läkemedelsinteraktion på grund av ceritinibmedierad hämning av substraten till dessa transportproteiner är därför osannolik. Baserat på *in vitro*-data, förutspås ceritinib att hämma tarm-P gp och -BCRP vid kliniskt relevanta koncentrationer. Därför kan ceritinib ha potential att öka plasmakoncentrationerna av samtidigt administrerade läkemedel som transporteras av dessa proteiner. Försiktighet bör iaktas vid samtidig användning av BCRP-substrat (t.ex. rosuvastatin, topotekan, sulfasalazin) och P gp-substrat (digoxin, dabigatran, kolkicin, pravastatin) och biverkningarna noggrant övervakas.

Farmakodynamiska interaktioner

Förlängt QT-intervall har observerats i kliniska studier av ceritinib. Ceritinib ska därför användas med försiktighet till patienter som har eller löper risk att utveckla förlängt QT-intervall, såsom patienter som tar antiarytmika klass I (t.ex. kinidin, prokainamid, disopyramid) eller klass III (t.ex. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid) anti-antiarytmika eller andra läkemedel som kan leda till QT-förlängning som domperidon, droperidol, klorokin, halofantrin, klaritromycin, haloperidol, metadon, cisaprid och moxifloxacin. Övervakning av QT-intervallet indikeras vid kombinationer av sådana läkemedel (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Interaktioner med mat och dryck

Ceritinib ska tas tillsammans med föda. Biotillgängligheten för ceritinib ökar i närvaro av föda.

För patienter som utvecklar ett samtidigt sjukdomstillstånd och inte kan ta ceritinib tillsammans med föda, kan ceritinib tas på tom mage som för den alternativa fortsatta behandlingsregimen, där ingen föda bör tas i minst två timmar före och en timme efter dos. Patienterna bör inte växla mellan dosering på fastande mage eller tillsammans med föda. Dosen måste justeras ordentligt, dvs, för patienter som behandlas med 450 mg eller 300 mg tillsammans med föda, ska dosen ökas till 750 mg eller 450 mg, som tas på en tom mage (se avsnitt 5.2). För patienter som behandlas med 150 mg tillsammans med föda ska den avbrytas. För följande dosjusteringar och hanteringsrekommendationer för biverkningar, följ tabell 1 (se avsnitt 4.2). Den maximala tillåtna dosen på fastande mage är 750 mg (se avsnitt 5.2).

Patienterna ska instrueras att undvika grapefrukt och grapefruktjuice eftersom dessa kan hämma CYP3A i tarmväggen och öka biotillgängligheten för ceritinib.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor/Preventivmetod

Fertila kvinnor ska tillrådas att använda en effektiv preventivmetod under behandlingen med ceritinib och upp till 3 månader efter avslutad behandling (se avsnitt 4.5).

Graviditet

Det finns inga eller begränsad mängd data från användningen av ceritinib i gravida kvinnor.

Djurstudier är ofullständiga vad gäller reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3).

Ceritinib ska inte användas under graviditet såvida inte kvinnans kliniska tillstånd nödvändiggör behandling med ceritinib.

Amning

Det är okänt om ceritinib/metaboliter utsöndras i bröstmjolk. En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas.

Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandling med ceritinib efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

Fertilitet

Risken för infertilitet hos män och kvinnor vid behandling med ceritinib är okänd (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Zykadia har en mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Försiktighet ska iakttas vid framförande av fordon eller användning av maskiner eftersom patienterna kan drabbas av trötthet eller synstörningar.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Biverkningar som beskrivs nedan avser exponering för ceritinib 750 mg dagligen på fastande mage hos 925 patienter med ALK-positiv avancerad NSCLC, från sju kliniska studier inklusive två randomiserade, aktivt kontrollerade, fas 3-studier (studierna A2301 och A2303).

Medianexponeringstiden för ceritinib 750 mg på fastande mage var 44,9 veckor (mellan 0,1 och 200,1 veckor).

Biverkningar som förekom hos fler än 10 % av patienterna som behandlades med 750 mg på fastande mage var diarré, illamående, kräkningar, trötthet, avvikande leverfunktionsvärden, buksmärtor, nedsatt aptit, viktnedgång, förstoppning, förhöjt blodkreatinin, hudutslag, anemi och besvär från matstrupen.

Biverkningar av grad 3-4 som förekom hos ≥ 5 % av patienterna som behandlades med 750 mg på fastande mage var avvikande leverfunktionsvärden, trötthet, kräkningar, hyperglykemi, illamående och diarré.

I dosoptimeringsstudien A2112 (ASCEND-8) hos både tidigare behandlade och obehandlade patienter med ALK-positiv avancerad NSCLC, var den övergripande säkerhetsprofilen för ceritinib vid den rekommenderade dosen 450 mg tillsammans med föda (N = 108) överensstämmande med ceritinib 750 mg på fastande mage (N = 110), förutom en minskning av gastrointestinala biverkningar, samtidigt som jämförbar exponering vid steady state uppnått (se avsnitt 5.1 och underrubriken "Biverkningar från Magtarmkanalen" nedan).

Tabell över biverkningar

Tabell 2 visar frekvenskategorier för de biverkningar av ceritinib som rapporterades hos patienter som behandlats med en dos om 750 mg på fastande mage (N = 925) i sju kliniska studier. Frekvensen av utvalda gastrointestinala biverkningar (diarré, illamående och kräkningar) är baserad på patienter som behandlas med en dos på 450 mg en gång dagligen tillsammans med föda (N = 108).

Biverkningarna förtecknas enligt MedDRAs klassificering av organsystem. Inom varje organsystem rangordnas biverkningarna efter frekvens med den oftast förekommande biverkningen först. Dessutom anges motsvarande frekvenskategori för varje biverkning i enlighet med följande konvention (CIOMS III): mycket vanliga ($>1/10$); vanliga ($>1/100$, $<1/10$); mindre vanliga ($>1/1\,000$, $<1/100$); sällsynta ($>1/10\,000$, $<1/1\,000$), mycket sällsynta ($<1/10\,000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Inom varje frekvensgrupp presenteras biverkningarna efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 2 Biverkningar hos patienter behandlade med ceritinib

Organsystem	Ceritinib N = 925 %	Frekvenskategori
Blodet och lymfsystemet		
Anemi	15,2	Mycket vanliga
Metabolism och nutrition		
Nedsatt aptit	39,5	Mycket vanliga
Hyperglykemi	9,4	Vanliga
Hypofosfatemi	5,3	Vanliga
Ögon		
Synstörningar ^a	7,0	Vanliga
Hjärtat		
Perikardit ^b	5,8	Vanliga
Bradykardi ^c	2,3	Vanliga
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		
Pneumonit ^d	2,1	Vanliga
Magtarmkanalen		
Diarré ^e	59,3	Mycket vanliga
Illamående ^e	42,6	Mycket vanliga
Kräkningar ^e	38,0	Mycket vanliga
Buksmärtor ^f	46,1	Mycket vanliga
Förstoppning	24,0	Mycket vanliga
Esofageala besvär ^g	14,1	Mycket vanliga
Pankreatit	0,5	Mindre vanliga
Lever och gallvägar		
Avvikande leverfunktionsvärden ^h	2,2	Vanliga
Levertoxicitet ⁱ	1,1	Vanliga
Hud och subkutan vävnad		
Hudutslag ^j	19,6	Mycket vanliga
Njurar och urinvägar		
Njursvikt ^k	1,8	Vanliga
Nedsatt njurfunktion ^l	1,0	Vanliga
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		
Trötthet ^m	48,4	Mycket vanliga

Undersökningar		
Avvikande levervärden ⁿ	60,5	Mycket vanliga
Viktminskning	27,6	Mycket vanliga
Förhöjt blodkreatinin	22,1	Mycket vanliga
QT-förlängning på EKG	9,7	Vanliga
Förhöjt lipas	4,8	Vanliga
Förhöjt amylas	7,0	Vanliga
Inkluderar fall som grupperats på följande sätt:		
a	Synstörningar (nedsatt syn, dimsyn, fotopsi, grumlingar i glaskroppen, nedsatt synskärpa, ackommodationsproblem, presbyopi)	
b	Perikardit (perikardiell utgjutning, perikardit)	
c	Bradykardi (bradykardi, sinusbradykardi)	
d	Pneumonit (interstitiell lungsjukdom, pneumonit)	
e	Frekvensen hos dessa utvalda gastrointestinala biverkningar (diarré, illamående och kräkningar) är baserad på patienter som behandlats med den rekommenderade dosen ceritinib 450 mg tillsammans med föda (N = 108) i studien A2112 (ASCEND-8) (se underrubriken "Biverkningar från Magtarmkanalen" nedan)	
f	Buksmärtor (buksmärtor, övre buksmärtor, obehag från buken, obehag i epigastriet)	
g	Esofageala besvär (dyspepsi, gastroesofageal refluxsjukdom, dysfagi)	
h	Avvikande levervärden (onormal leverfunktion, hyperbilirubinemi)	
i	Levertoxicitet (läkemedelsinducerad leverskada, kolestatisk hepatit, hepatocellulär skada, hepatotoxicitet)	
j	Hudutslag (utslag, akneiform dermatit, makulopapulöst utslag)	
k	Njursvikt (akut njurskada, njursvikt)	
l	Nedsatt njurfunktion (azotemi, nedsatt njurfunktion)	
m	Trötthet (trötthet, asteni)	
n	Avvikande levervärden (förhöjt alaninaminotransferas, förhöjt aspartataminotransferas, förhöjt gamma-glutamyltransferas, förhöjt blodbilirubin, förhöjda transaminaser, förhöjda leverenzymmer, onormalt leverfunktionstest, förhöjt leverfunktionstest, förhöjt alkaliskt fosfat i blod)	

Äldre (≥65 år)

I sju kliniska studier var 168 av 925 patienter (18,2 %) som behandlades med ceritinib 65 år eller äldre. Säkerhetsprofilen för patienter 65 år och äldre var densamma som för patienter under 65 års ålder (se avsnitt 4.2). Det finns inga säkerhetsdata hos patienter över 85 års ålder.

Levertoxicitet

Samtidiga förhöjningar av ALAT eller ASAT större än 3× ULN och totalt bilirubin större än 2× ULN utan förhöjda alkaliska fosfataser har observerats hos färre än 1 % av patienterna i kliniska studier med ceritinib. Ökningar till ALAT-förhöjningar grad 3 eller 4 observerades hos 25 % av patienterna som fick ceritinib. Levertoxicitet hanterades med dosavbrott eller -minskningar hos 40,6 % av patienterna. 1 % av patienterna krävde permanent utsättande av behandlingen i kliniska studier med ceritinib (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Levervärdestester, inklusive ALAT, ASAT och totalt bilirubin bör utföras före start av behandling, varannan vecka under de första tre månaderna av behandlingen och därefter varje månad, med mer frekvent testning för förhöjningar grad 2, 3 eller 4. Patienter bör övervakas för levervärdestestavvikelser och hanteras enligt rekommendationerna i avsnitt 4.2 och 4.4.

Gastrointestinala biverkningar

Illamående, diarré och kräkningar var bland de vanligast rapporterade gastrointestinala händelserna. I dosoptimeringsstudien A2112 (ASCEND-8) hos både tidigare behandlade och obehandlade patienter med ALK-positiv avancerad NSCLC vid den rekommenderade dosen av ceritinib 450 mg tillsammans med föda (N = 108), var biverkningar med diarré, illamående och kräkningar främst av grad 1 (52,8 %) och grad 2 (22,2 %). Grad 3-händelser med diarré och kräkningar rapporterades vardera hos två olika patienter (1,9 %). Gastrointestinala händelser hanterades i första hand med samtidigt givna läkemedel inkluderande antiemetiska/antidiarré-läkemedel. Nio patienter (8,3 %) krävde studieavbrott på grund av diarré, illamående eller kräkningar. En patient (0,9%) krävde dosjustering. I armarna med 450 mg tillsammans med föda och 750 mg på fastande mage hade inga patienter hade diarré, illamående eller kräkningar, som krävde avbrytande av studiemedicinering. I samma studie minskade incidensen och svårighetsgraden av gastrointestinala biverkningar för patienter som behandlades med ceritinib 450 mg tillsammans med föda (diarré 59,3 %, illamående 42,6 %, kräkningar 38,0 %; 1,9 % rapporterade en grad 3-händelse) jämfört med 750 mg på fastande mage (diarré 80,0 %, illamående 60,0 %, kräkningar 65,5 %; 17,3 % rapporterade en grad 3-händelse). Patienterna bör hanteras enligt rekommendationerna i avsnitt 4.2 och 4.4.

QT-förlängning

QTc-förlängning har observerats hos patienter som behandlats med ceritinib. I sju kliniska studier hade 9,7 % av patienterna, som behandlades med ceritinib, QT-förlängning (alla grader), inklusive grad 3 eller 4 hos 2,1 % av patienterna. Dessa händelser krävde dosreduktion eller terapiavbrott hos 2,1 % av patienterna och ledde till utsättning hos 0,2 % av patienterna.

Behandling med ceritinib rekommenderas inte till patienter med medfött långt QT-syndrom eller som tar läkemedel kända för att förlänga QTc-intervallet (se avsnitt 4.4 och 4.5). Särskild försiktighet bör iaktas vid administrering ceritinib till patienter med en ökad risk att drabbas av torsades de pointes under behandling med ett QTc-förlängande läkemedel.

Patienter bör övervakas för QT-förlängning och hanteras enligt rekommendationerna i avsnitt 4.2 och 4.4.

Bradykardi

Tvårs över de sju kliniska studierna, rapporterades bradykardi och/eller sinusbradykardi (hjärtfrekvens mindre än 60 bpm) (alla grad 1) hos 2,3 % av patienterna. Dessa händelser krävde dosreduktion eller avbrytande hos 0,2 % av patienterna. Ingen av dessa händelser ledde till utsättande av ceritinibbehandling. Samtidig användning av läkemedel associerade med bradykardi bör noggrant utvärderas. Patienter som utvecklar symtomatisk bradykardi bör hanteras enligt rekommendationerna i avsnitt 4.2 och 4.4.

Interstitiell lungsjukdom/pneumonit

Svår, livshotande eller dödlig interstitiell lungsjukdom (ILD)/pneumonit har observerats hos patienter som behandlats med ceritinib. Tvårs över de sju kliniska studierna, har ILD/pneumonit av någon grad rapporterats hos 2,1 % av patienterna som behandlades med ceritinib och grad 3 eller 4 har rapporterats hos 1,2 % av patienterna. Dessa händelser krävde dosreduktion eller terapiavbrott hos 1,1 % av patienterna och ledde till utsättning hos 0,9 % av patienterna. Patienter med lungsymtom som tyder på ILD/pneumonit ska övervakas. Andra möjliga orsaker till ILD/pneumonit bör uteslutas (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Hyperglykemi

Hyperglykemi (alla grader) rapporterades tvärs över de sju kliniska studierna hos 9,4 % av patienterna som behandlades med ceritinib; händelser grad 3 eller 4 rapporterades hos 5,4 % av patienterna. Dessa händelser krävde dosreduktion eller terapiavbrott hos 1,4 % av patienterna och ledde till utsättning hos 0,1 % av patienterna. Risken för hyperglykemi var högre hos patienter med diabetes mellitus och/eller samtidig steroidanvändning. Övervakning av fasteserumglukos krävs före starten av ceritinibbehandling och därefter regelbundet efter kliniskt behov. Administration av antihyperglykemiska läkemedel bör inledas eller optimera såsom anges (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Det finns ingen rapporterad erfarenhet av överdosering hos människa. Allmänt stödjande åtgärder bör sättas in vid alla fall av överdosering.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: antineoplastiska medel, anaplastiskt lymfomkinas- (ALK) hämmare, ATC-kod: L01ED02.

Verkningsmekanism

Ceritinib är en peroral, starkt selektiv och potent ALK-hämmare. Ceritinib hämmar autofosforylering av ALK, ALK-medierad fosforylering av nedströms signalproteiner och proliferation av ALK-beroende cancerceller såväl *in vitro* som *in vivo*.

ALK-translokation bestämmer uttrycket av det resulterande fusionsproteinet och efterföljande aberrant ALK-signalering vid NSCLC. I de flesta fall av NSCLC är EML4 translokationspartner till ALK. Detta skapar ett EML4-ALK-fusionsprotein som innehåller proteinkinasdomänen hos ALK fusionerad till N-terminaldelen hos EML4. Ceritinib har visats ha effekt mot EML4-ALK i en NSCLC-cellinje (H2228), vilket resulterade i hämning av cellproliferation *in vitro* och tumörregression i H2228-deriverade xenograft hos mus och råtta.

Klinisk effekt och säkerhet

Tidigare obehandlad ALK-positiv avancerad NSCLC – randomiserad fas 3-studie, A2301 (ASCEND-4)

Effekten och säkerheten hos ceritinib för behandling av avancerade ALK-positiva NSCLC-patienter, som inte har erhållit tidigare systemisk behandling mot cancerbehandling (inklusive ALK-hämmare) med undantag av neo-adjuvant/adjuvant behandling, visades i en global multicenter, randomiserad, öppen fas 3-studie, A2301.

Totalt 376 patienter randomiserades i ett 1:1-förhållande (stratifierat enligt WHO:s prestationsstatus, tidigare adjuvant/neo-adjuvant kemoterapi och närvaro/frånvaro av hjärnmetastaser vid screening) för att få antingen ceritinib (750 mg dagligen, fastande) eller kemoterapi (enligt prövaren – pemetrexed [500 mg/m²] plus cisplatin [75 mg/m²] eller karboplatin [AUC 5-6] administrerad var 21:a dag). Patienter som genomförde 4 cykler av kemoterapi (induktion) utan progressiv sjukdom fick därefter pemetrexed (500 mg/m²) som enstaka underhållsbehandling var 21:a dag. Etthundraåttionio (189) patienter randomiserades till ceritinib och etthundraåttiosju (187) randomiserades till kemoterapi.

Medianåldern var 54 år (intervall: 22 till 81 år); 78,5 % av patienterna var yngre än 65 år. Totalt 57,4 % av patienterna var kvinnor. 53,7 % av studiepopulationen var kaukasisk, 42,0 % asiatisk, 1,6 %, svart och 2,6 % andra raser. Majoriteten av patienterna hade adenokarcinom (96,5 %) och hade antingen aldrig rökt eller var tidigare rökare (92,0 %). Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG-prestationsstatusen var 0/1/2 hos 37,0 %/56,4 %/6,4 % av patienterna och 32,2 % hade hjärnmetastaser vid behandlingsstart. 59,5 % av patienter med hjärnmetastaser vid behandlingsstart hade inte fått någon tidigare strålbehandling av hjärnan. Patienter med symtomatiska metastaser i CNS (centrala nervsystemet), som var neurologiskt instabila eller hade krävt ökade doser av steroider inom 2 veckor före screening för att hantera CNS-symtom, uteslöts från studien.

Patienterna fick fortsätta den tilldelade studiebehandlingen utöver initial progression vid fortsatt klinisk nytta enligt prövarens åsikt. Patienter som randomiserades till kemoterapiarmen skulle kunde växla behandlingsarm för att få ceritinib vid RECIST-definierad sjukdomsprogression, bekräftad enligt en blindad, oberoende granskningskommitté (BIRC). Etthundrafem (105) patienter av de 145 patienterna (72,4 %) som avbröt behandlingen i kemoterapiarmen fick efterföljande ALK-hämmare som första antineoplastiska behandling. Av dessa patienter fick 81 ceritinib.

Mediantiden för uppföljning var 19,7 månader (från randomiseringen till slutdatum) vid den primära analysen.

Studien uppnådde sitt primära mål vilket visar en statistiskt signifikant förbättring i progressionsfri överlevnad (PFS) enligt BIRC (se tabell 3 och figur 1). PFS-nyttan av ceritinib var konsekvent enligt prövarens bedömning och mellan olika undergrupper, inklusive ålder, kön, ras, rökningsslag, ECOG-prestationsstatus och sjukdomsbyrda.

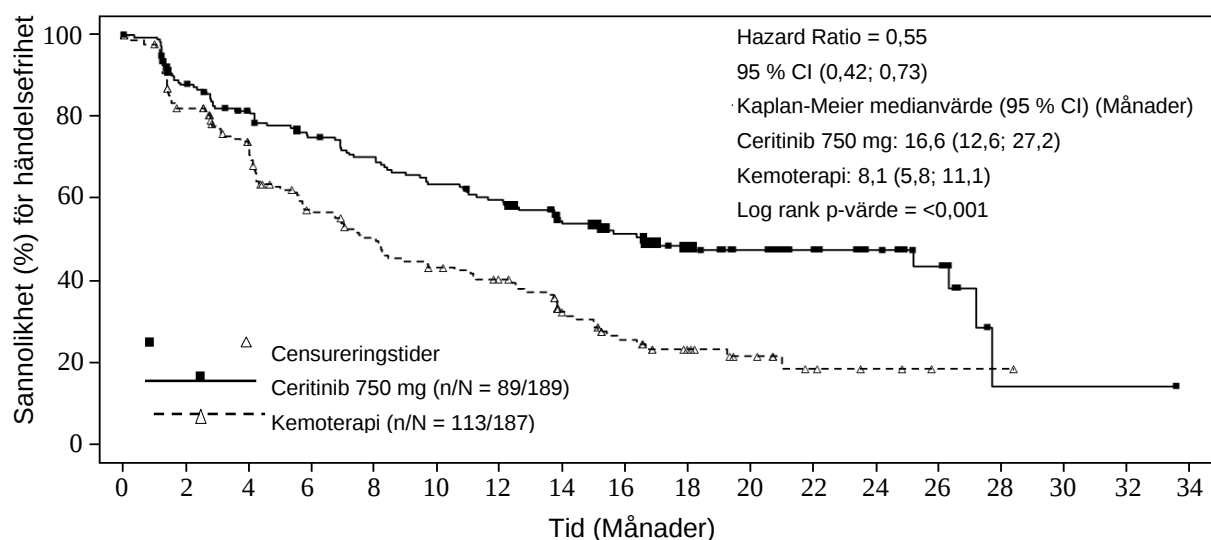
Vid tidpunkten för den primära analysen var de totala överlevnadsdata (OS) med 107 dödsfall, som representerade ungefär 42,3 % av de nödvändiga händelserna för den slutliga OS-analysen, inte fullgångna.

Effektdata från Studie A2301 sammanfattas i tabell 3, och Kaplan-Meier-kurvorna för PFS och OS visas i figur 1 respektive figur 2.

Tabell 3 ASCEND-4 (Studie A2301) – Effektnresultat hos patienter med tidigare obehandlad ALK-positiv avancerad NSCLC (primär analys)

	Ceritinib (N = 189)	Kemoterapi (N = 187)
Progressionsfri överlevnad (enligt BIRC)		
Antal händelser, n (%)	89 (47,1)	113 (60,4)
Median, månader ^d (95 % CI)	16,6 (12,6; 27,2)	8,1 (5,8; 11,1)
HR (95 % CI) ^a	0,55 (0,42; 0,73)	
p-värde ^b	<0,001	
Total överlevnad		
Antal händelser, n (%)	48 (25,4)	59 (31,6)
Median, månader ^d (95 % CI)	NE (29,3; NE)	26,2 (22,8; NE)
OS-kvot vid 24 månader ^d , % (95 % CI)	70,6 (62,2; 77,5)	58,2 (47,6; 67,5)
HR (95 % CI) ^a	0,73 (0,50; 1,08)	
p-värde ^b	0,056	
Tumörrespons (enligt BIRC)		
Total responsfrekvens (95 % CI)	72,5 % (65,5; 78,7)	26,7 % (20,5; 33,7)
Responsduration		
Antal responders	137	50
Median, månader ^d (95 % CI)	23,9 (16,6; NE)	11,1 (7,8; 16,4)
Händelsefritfrekvens vid 18 månader ^d (95 % CI)	59,0 (49,3; 67,4)	30,4 (14,1; 48,6)
HR = hazard ratio (riskfaktor); CI = konfidensintervall; BIRC = Blinded Independent Review Committee (blindad, oberoende granskningskommitté); NE = not estimable (ej uppskattningsbar)		
^a Baserat på Cox stratifierade, proportionella riskanalys.		
^b Baserat på det stratifierade, log-rank-testet.		
^c Total överlevnadsanalys justerades inte för effekterna av att växla behandlingsarm.		
^d Beräknad med Kaplan-Meier-metoden.		

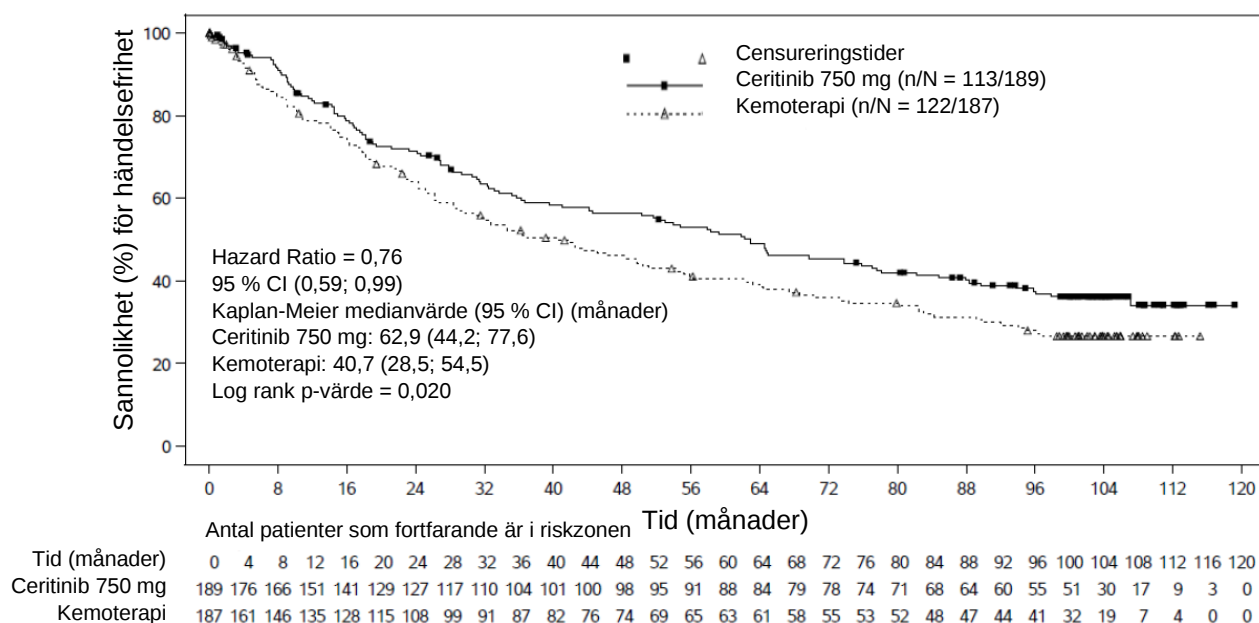
Figur 1 ASCEND-4 (Studie A2301) – Kaplan-Meier-kurvor av progressionsfri överlevnad enligt BIRC (primär analys)



	Antal patienter som fortfarande är i riskzonen															
Tid (Månader)	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30
Ceritinib 750 mg	189	155	139	125	116	105	98	76	59	43	32	23	16	11	1	1
Kemoterapi	187	136	114	82	71	60	53	35	24	16	11	5	3	1	1	0

Vid den slutliga OS-analysen hade 113 (59,8 %) patienter avlidit i ceritinibarmen och 122 (65,2 %) i kemoterapiarmen. Medianvärdet för OS var 62,9 månader (95 % CI: 44,2; 77,6) och 40,7 månader (95 % CI: 28,5; 54,5) för ceritinib- respektive kemoterapiarmen. Det fanns en statistiskt signifikant 24 % minskning av risken att avlida i ceritinibarmen jämfört med kemoterapiarmen (HR 0,76; 95 % CI 0,59; 0,99; $p=0,020$). Det fanns en hög frekvens av cross-over, med 61,5 % av patienterna i kemoterapiarmen som bytte till ceritinib. Dessutom fick patienter i båda armarna nästa linjens antineoplastiska behandlingar, inklusive andra ALK-hämmare, vilket påverkade utfall av OS.

Figur 2 ASCEND-4 (Studie A2301) – Kaplan-Meier-kurvor för total överlevnad per behandlingsarm (slutlig OS-analys)



I Studie A2301 utvärderades 44 patienter med mätbara hjärnmetastaser vid behandlingsstart och minst en radiologisk bedömning av hjärnan efter behandlingsstart (22 patienter i ceritinibarmen och 22 patienter i kemoterapiarmen) för intrakraniell respons enligt BIRC-neuroradiolog per modifierad RECIST 1.1 (dvs upp till 5 lesioner i hjärnan). Den totala intrakraniella svarsfrekvensen (OIRR) var högre med ceritinib (72,7 %, 95 % CI: 49,8; 89,3) jämfört med kemoterapiarmen (27,3 %, 95 % CI: 10,7; 50,2).

Medianvärdet för PFS enligt BIRC, som använde RECIST 1.1 var högre i ceritinibarmen jämfört med kemoterapiarmen i båda undergrupperna av patienter med hjärnmetastaser och utan hjärnmetastaser. Medianvärdet för PFS hos patienter med hjärnmetastaser var 10,7 månader (95 % CI: 8,1; 16,4) jämfört med 6,7 månader (95 % CI: 4,1; 10,6) i ceritinib- respektive kemoterapiarmar med HR 0,70 (95 % CI: 0,44; 1,12). Medianvärdet för PFS hos patienter utan hjärnmetastaser var 26,3 månader (95 % CI: 15,4; 27,7) jämfört med 8,3 månader (95 % CI: 6,0; 13,7) i ceritinib- respektive kemoterapiarmar med HR 0,48 (95 % CI: 0,33; 0,69).

Tidigare obehandlad ALK-positiv avancerad NSCLC – randomiserad fas 3-studie, A2303 (ASCEND-5)

Effekten och säkerheten av ceritinib för behandling av patienter med ALK-positiv, framskriden, icke-småcellig lungcancer, som tidigare har fått behandling med krizotinib, visades i en global multicenter, randomiserad, öppen fas 3-studie, A2303.

Totalt inkluderades 231 patienter med avancerad, ALK-positiv NSCLC, som tidigare fått behandling med krizotinib och kemoterapi (en eller två behandlingar inklusive en platinabaserad dubblett). Etthundrafemton (115) patienter randomiserades till ceritinib och etthundrasexton (116) randomiserades till kemoterapi (antingen pemetrexed eller docetaxel). Sjuttiotre (73) patienter fick docetaxel och 40 fick pemetrexed. I ceritinibarmen behandlades 115 patienter med 750 mg en gång dagligen på fastande mage. Medianåldern var 54,0 år (intervall: 28 till 84 år); 77,1 % av patienterna var yngre än 65 år. Totalt 55,8 % av patienterna var kvinnor. 64,5 % av studiepopulationen var kaukasiska; 29,4 % asiatiska; 0,4 % svarta och 2,6 % andra raser. Majoriteten av patienterna hade adenokarcinom (97,0 %) och hade antingen aldrig rökt eller var tidigare rökare (96,1 %). ECOG-prestationsstatusen var 0/1/2 hos 46,3 %/47,6 %/6,1 % av patienterna och 58,0 % hade hjärnmetastaser vid behandlingsstart. Alla patienter behandlades med tidigare krizotinib. Alla utom en patient fick kemoterapi tidigare (inklusive en platinadubblett) för avancerad sjukdom; 11,3 % av patienterna i ceritinibarmen och 12,1 % av patienterna i kemoterapiarmen hade behandlats tidigare med två kemoterapibehandlingar för avancerad sjukdom.

Patienterna fick fortsätta den tilldelade studiebehandlingen efter den första progressionen vid fortsatt klinisk nytta enligt prövarens åsikt. Patienter som randomiserats till kemoterapiarmen kunde dessutom genom att växla behandlingsarm fortsätta att mottaga ceritinib enligt RECIST-definerad sjukdomsprogression, som bekräftades enligt BIRC.

Mediantiden för uppföljning var 16,5 månader (från randomiseringen till slutdatum för datainsamling) vid den primära analysen.

Studien uppnådde sitt primära mål att visa en statistiskt signifikant förbättring i PFS enligt BIRC, med en uppskattad 51 % riskreduktion i ceritinibarmen jämfört med kemoterapiarmen (se tabell 4 och figur 3). PFS-fördelen med ceritinib var konsekvent i olika undergrupper, inklusive ålder, kön, ras, rökningssklass, ECOG-prestationsstatus och förekomst av hjärnmetastaser eller tidigare respons på krizotinib. PFS-fördelen stöddes ytterligare av bedömning av lokal prövare och analys av total responsfrekvens (ORR) och sjukdomskontrollhastighet (DCR).

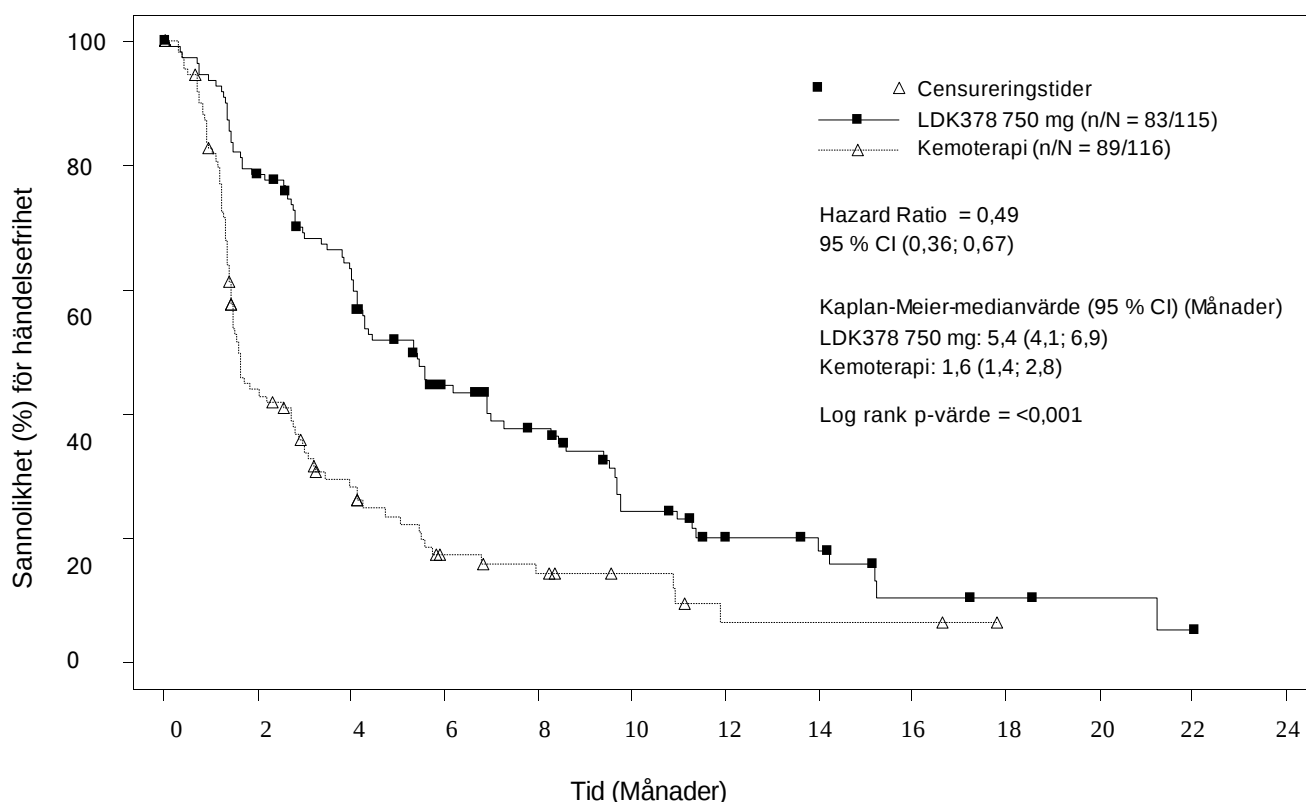
Vid den primära analysen var OS-data inte fullgångna med 48 (41,7 %) händelser i ceritinibarmen och 50 (43,1 %) händelser i kemoterapiarmen, motsvarande cirka 50 % av de erforderliga händelserna för den slutliga OS-analysen. Dessutom erhöll 81 patienter (69,8 %) i kemoterapiarmen efterföljande behandling med ceritinib som första antineoplastiska behandling efter avslutad studiebehandling.

Effektdata från studie A2303 sammanfattas i tabell 4, och Kaplan-Meier-kurvorna för PFS och OS visas i figur 3 respektive 4.

Tabell 4 ASCEND-5 (Studie A2303) - Effektnresultat hos patienter med tidigare behandlad ALK-positiv metastaserande/avancerad NSCLC (primär analys)

	Ceritinib (N = 115)	Kemoterapi (N = 116)
Uppföljningstid	16,5	
Median (månader) (min–max)	(2,8 – 30,9)	
Progressionsfri överlevnad (enligt BIRC)		
Antal händelser, n (%)	83 (72,2 %)	89 (76,7 %)
Median, månader (95 % CI)	5,4 (4,1; 6,9)	1,6 (1,4; 2,8)
HR (95 % CI) ^a	0,49 (0,36; 0,67)	
p-värde ^b	<0,001	
Total överlevnad		
Antal händelser, n (%)	48 (41,7 %)	50 (43,1 %)
Median, månader (95 % CI)	18,1 (13,4; 23,9)	20,1 (11,9; 25,1)
HR (95 % CI) ^a	1,00 (0,67; 1,49)	
p-värde ^b	0,496	
Tumörrespons (enligt BIRC)		
Objektiv responsfrekvens (95 % CI)	39,1% (30,2; 48,7)	6,9% (3,0; 13,1)
Responsduration		
Antal responders	45	8
Median, månader ^d (95 % CI)	6,9 (5,4; 8,9)	8,3 (3,5; NE)
Händelsefri sannolikhetsuppskattning vid 9 månader ^d (95 % CI)	31,5 % (16,7 %; 47,3 %)	45,7 % (6,9 %; 79,5 %)
HR = hazard ratio (riskfaktor); CI = konfidensintervall; BIRC = Blinded Independent Review Committee (blindad, oberoende granskningskommitté); NE = not estimable (ej uppskattningsbar)		
^a Baserat på Cox stratifierade, proportionella riskanalys.		
^b Baserat på det stratifierade, log-rank-testet.		
^c Total överlevnadsanalys justerades inte för de potentiellt störande effekterna av att växla behandlingsarm.		
^d Beräknad med Kaplan-Meier-metoden.		

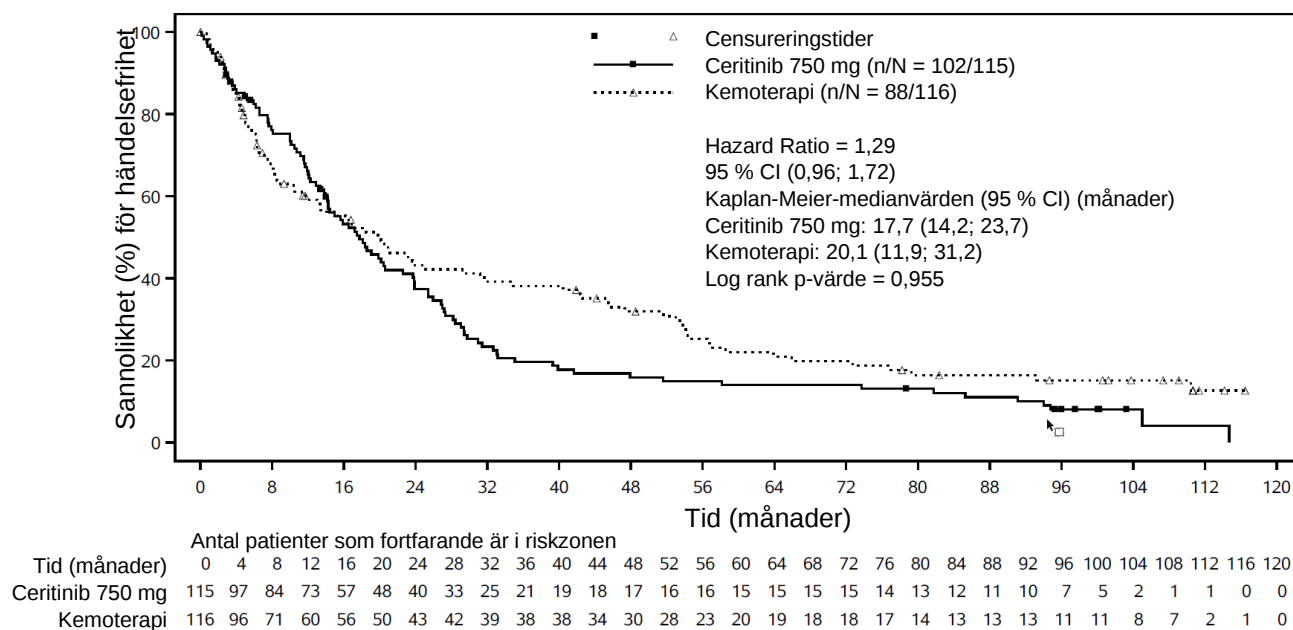
Figur 3 ASCEND-5 (Studie A2303) – Kaplan-Meier-kurvor av progressionsfri överlevnad enligt BIRC (primär analys)



Tid (Månader)	Antal patienter som fortfarande är i riskzonen												
	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24
LDK378 750 mg	115	87	68	40	31	18	12	9	4	3	2	1	0
Kemoterapi	116	45	26	12	9	6	2	2	2	0	0	0	0

Vid den slutliga OS-analysen, med en medianlängd för uppföljning på 110 månader, hade 102 (88,7 %) patienter avlidit i ceritinibarmen och 88 (75,9 %) i kemoterapiarmen. Medianvärdet för OS var 17,7 månader (95 % CI: 14,2; 23,7) och 20,1 månader (95 % CI: 11,9; 31,2) för ceritinib- respektive kemoterapiarmen. Det fanns ingen statistiskt signifikant skillnad i OS mellan de två behandlingsarmarna (HR 1,29; 95 % CI: 0,96; 1,72; $p=0,955$). Det fanns en hög frekvens av tidig cross-over, med 88 (76 %) av patienterna i kemoterapiarmen som bytte till ceritinib. Dessutom fick patienter i båda armarna nästa linjens antineoplastiska behandlingar, inklusive andra ALK-hämmare. Sammantaget var cross-over- och nästa linjens behandlingar en stor förväxlingsfaktor som kan ha spätt ut eventuella skillnader i OS mellan behandlingsarmarna.

Figur 4 ASCEND-5 (Studie A2303) – Kaplan-Meier-kurvor över totalöverlevnad i respektive behandlingsarm (slutlig OS-analys)



I Studie A2303 utvärderades 133 patienter med hjärnmetastaser vid behandlingsstart (66 patienter i ceritinibarmen och 67 patienter i kemoterapiarmen) för intrakraniell respons enligt BIRC-neuroradiolog per modifierad RECIST 1.1 (dvs upp till 5 lesioner i hjärnan). OIRR hos patienter med mätbar sjukdom i hjärnan vid behandlingsstart och minst en bedömning efter behandlingsstart var högre i ceritinibarmen (35,3 %, 95 % CI: 14,2; 61,7) jämfört med kemoterapiarmen (5,0 %, 95 % CI: 0,1; 24,9). Medianvärdet för PFS enligt BIRC, som använde RECIST 1.1 var högre i ceritinibarmen jämfört med kemoterapiarmen i båda undergrupperna av patienter med hjärnmetastaser och utan hjärnmetastaser. Medianvärdet för PFS hos patienter med hjärnmetastaser var 4,4 månader (95 % CI: 3,4; 6,2) jämfört med 1,5 månader (95 % CI: 1,3; 1,8) i ceritinib- respektive kemoterapiarmarna med HR 0,54 (95 % CI: 0,36; 0,80). Medianvärdet för PFS hos patienter utan hjärnmetastaser var 8,3 månader (95 % CI: 4,1; 14,0) jämfört med 2,8 månader (95 % CI: 1,4; 4,1) i ceritinib- respektive kemoterapiarmarna med HR 0,41 (95 % CI: 0,24; 0,69).

Dosoptimeringsstudie A2112 (ASCEND-8)

Effekten av ceritinib 450 mg tillsammans med föda utvärderades i en multicenter, öppen, doseroptimeringsstudie A2112 (ASCEND-8). Totalt 147 tidigare obehandlade patienter med ALK-positiv, lokalt avancerad eller metastatisk NSCLC randomiserades för att få ceritinib 450 mg en gång dagligen tillsammans med föda (N = 73) eller ceritinib 750 mg en gång dagligen på fastande mage (N = 74). Ett viktigt, sekundärt effektmått var ORR enligt RECIST 1.1, vilket utvärderades av BIRC.

Befolkningsegenskaperna för de tidigare obehandlade patienterna med ALK-positiv, lokalt avancerad eller metastaserad NSCLC över de två armarna, 450 mg tillsammans med föda (N = 73) respektive 750 mg på fastande mage (N = 74), var: medelålder 54,3 respektive 51,3 år, yngre än 65 år (78,1 % respektive 83,8 %), kvinnor (56,2 % respektive 47,3 %), kaukasiska (49,3 % respektive 54,1 %), asiatiska (39,7 % respektive 35,1 %), aldrig eller tidigare rökare (90,4 % respektive 95,9 %), WHO PS 0 eller 1 (91,7 % respektive 91,9 %), adenokarcinomhistologi (98,6 % respektive 93,2 %) och metastaser i hjärnan (32,9 % respektive 28,4 %).

Effektresultat från ASCEND-8 sammanfattas i tabell 5 nedan.

Tabell 5 ASCEND-8 (studie A2112) – Effektnresultat hos patienter med tidigare obehandlad ALK-positiv, lokalt avancerad eller metastatisk NSCLC enligt BIRC

Effektparameter	Ceritinib 450 mg tillsammans med föda (N = 73)	Ceritinib 750 mg på fastande mage (N = 74)
Total svarsfrekvens (ORR: CR+PR), n (%) (95 % CI) ^a	57 (78,1) (66,9; 86,9)	56 (75,7) (64,3; 84,9)

CI: Konfidensintervall

Komplett respons (CR), partiell respons (PR) bekräftat genom upprepade bedömningar, som utförs inte mindre än 4 veckor efter det att svarskriterierna först uppfylldes

Total svarsfrekvens bestämd enligt bedömning av BIRC enligt RECIST 1.1

^a Exakt binomialt 95 % konfidensintervall

Singelarmstudier X2101 och A2201

Användning av ceritinib för behandling av ALK-positiva NSCLC-patienter, som tidigare behandlats med en ALK-hämmare har undersökts i två globala, multicenter, öppna fas 1/2-singelarmstudier (Studie X2101 och Studie A2201).

I studie X2101 behandlades totalt 246 patienter med ALK-positiv NSCLC med ceritinib i dosen 750 mg dagligen på fastande mage: 163 av dem hade tidigare behandlats med ALK-hämmare medan 83 inte tidigare behandlats med ALK-hämmare. Av de 163 ALK-positiva NSCLC-patienter som hade fått tidigare behandling med en ALK-hämmare, var medianåldern 52 år (intervall: 24-80 år); 86,5 % var yngre än 65 år och 54 % var kvinnor. Majoriteten av patienterna var kaukasier (66,3 %) eller asiater (28,8 %). Av patienterna hade 93,3 % adenokarcinom och 96,9 % hade antingen aldrig varit eller var före detta rökare. Samtliga patienter behandlades med minst en behandling före inkludering i studien, och 84,0 % med två eller flera behandlingsregimer.

I Studie A2201 deltog 140 patienter som tidigare behandlats med 1-3 omgångar kemoterapi följt av behandling med krizotinib, och vars sjukdom sedan progredierat på krizotinib. Medianåldern var 51 år (intervall: 29-80 år); 87,1 % av patienterna var yngre än 65 år och 50,0 % var kvinnor. Majoriteten av patienterna var kaukasier (60,0 %) eller asiater (37,9 %). Av patienterna hade 92,1 % adenokarcinom.

Viktiga effektdata för båda studierna sammanfattas i tabell 6. Slutgiltiga data för total överlevnad (OS) presenteras för Studie A2201. För Studie X2101, var data för OS ännu inte fullgångna vid tidpunkten för analysen.

Tabell 6 ALK-positiv, avancerad NSCLC – sammanfattning av effektnresultat från Studie X2101 och Studie A2201

	Studie X2101 ceritinib 750 mg N = 163	Studie A2201 ceritinib 750 mg N = 140
Uppföljningstid	10,2	14,1
Median (månader) (min–max)	(0,1-24,1)	(0,1-35,5)
Total responsfrekvens		
Prövare (95 % CI)	56,4 % (48,5; 64,2)	40,7 % (32,5; 49,3)
BIRC (95 % CI)	46,0 % (38,2; 54,0)	35,7 % (27,8; 44,2)
Responsduration*		
Prövare (månader, 95 % CI)	8,3 (6,8; 9,7)	10,6 (7,4; 14,7)
BIRC (månader, 95 % CI)	8,8 (6,0; 13,1)	12,9 (9,3; 18,4)
Progressionsfri överlevnad		
Prövare (månader, 95 % CI)	6,9 (5,6; 8,7)	5,8 (5,4; 7,6)
BIRC (månader, 95 % CI)	7,0 (5,7; 8,7)	7,4 (5,6; 10,9)
Total överlevnad (månader, 95 % CI)	16,7 (14,8; NE)	15,6 (13,6; 24,2)
NE = kan ej bedömas		
Studie X2101: Respons bedömd med användning av RECIST 1.0		
Studie A2201: Respons bedömd med användning av RECIST 1.1		
*Endast patienter med bekräftad CR eller PR		

I Studie X2101 och A2201 hade 60,1 % respektive 71,4 % av patienterna hjärnmetastaser. Den totala responsfrekvensen (ORR), responsdurationen (DOR) och progressionsfria överlevnaden (PFS) (bedömd enligt BIRC) för patienter med hjärnmetastaser vid baslinjen, var i linje med de som rapporterats för den totala populationen av dessa studier.

Histologiskt icke-adenokarcinom

Det finns begränsad information om ALK-positiva NSCLC-patienter vars tumörhistologi visar icke-adenokarcinom.

Äldre

Det finns begränsat med effektdata för äldre patienter. Det finns inga effektdata för patienter över 85 års ålder.

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för ceritinib för alla grupper av den pediatrika populationen för lungkarcinom (småcelligt och icke-småcelligt karcinom) (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Maximal plasmanivå ($C_{\max}$) av ceritinib uppnås 4 till 6 timmar efter engångs peroral administrering. Den orala absorptionen beräknades till ≥ 25 % baserat på procentandelarna metaboliter i feces. Den absoluta biotillgängligheten för ceritinib har inte fastställts.

Den systemiska exponeringen av ceritinib ökade när läkemedlet gavs tillsammans med föda. AUC_{inf} -värdena för ceritinib var cirka 39 % respektive 64 % högre ($C_{\max}$ cirka 42 % respektive 58 % högre) hos friska individer vid administrering av en enda dos ceritinib 750 mg (tablett) tillsammans med föda med lågt fettinnehåll (innehållande cirka 330 kcal och 9 gram fett) respektive högt fettinnehåll (innehållande cirka 1 000 kcal och 58 gram fett), jämfört med på fastande mage.

I en dosoptimeringsstudie A2112 (ASCEND-8) hos patienter, som jämförde ceritinib 450 mg eller 600 mg dagligen tillsammans med föda (cirka 100 till 500 kcal och 1,5 till 15 gram fett) med 750 mg dagligen på fastande mage (dos och födoförhållande vid administrering som ursprungligen godkännts), var det ingen kliniskt meningsfull skillnad i systemisk steady-stateexponering av ceritinib 450 mg tillsammans med föda ($N = 36$) jämfört med 750 mg på fastande mage ($N = 31$). Endast små ökningar i steady state-AUC (90 % CI) med 4 % (-13 %, 24 %) respektive $C_{\max}$ (90 % CI) med 3 % (-14 %, 22 %). I motsats till detta ökade steady state-AUC (90 % CI) respektive $C_{\max}$ (90 % CI) för 600 mg tillsammans med föda ($N = 30$) med 24 % (3 %, 49 %) och 25 % (4 %, 49 %), jämfört med 750 mg på fastande mage. Den maximala rekommenderade dosen av ceritinib är 450 mg oralt en gång dagligen tillsammans med föda (se avsnitt 4.2).

Efter peroral administrering av en singeldos ceritinib ökade plasmaexponeringen för ceritinib, i form av $C_{\max}$ och AUC_{last} , dosproportionellt i dosintervallet 50-750 mg på fastande mage. Till skillnad mot vid singeldoser verkade koncentrationen före dosering ($C_{\min}$) efter upprepad daglig dosering att öka mer än dosproportionellt.

Distribution

Bindningen av ceritinib till humana plasmaproteiner *in vitro* är cirka 97 % och oberoende av koncentrationen inom intervallet 50 ng/ml till 10 000 ng/ml. Ceritinib distribueras också något lättare till röda blodkroppar än till plasma. *In vitro* är blod-plasmakvoten 1,35. *In vitro*-studier tyder på att ceritinib är substrat för P-glykoprotein (P-gp), men inte för bröstcancerresistensprotein (BCRP) eller multiresistensprotein 2 (MRP2). Den synbara passiva permeabiliteten för ceritinib *in vitro* är låg.

Hos råttor passerar ceritinib blod-hjärnbarriären med en kvot hjärna-blodexponering (AUC_{inf}) på cirka 15 %. Det finns inga data om kvoten hjärna-blodexponering hos människa.

Metabolism

In vitro-studier visade att CYP3A var det viktigaste enzymet i den metabola nedbrytningen av ceritinib.

Efter peroral administrering av en singeldos radioaktivt ceritinib i dosen 750 mg på fastande mage var ceritinib den främsta cirkulerande komponenten i human plasma. Totalt 11 metaboliter befanns cirkulera i plasma i låga nivåer. Varje metabolit bidrog i genomsnitt till AUC för radioaktivitet med $\leq 2,3$ %. De viktigaste metabola vägarna hos friska försöksdeltagare var monooxygenering, O-dealkylering och N-formylering. Sekundära metabola vägar för de primära metaboliterna var glukuronidering och dehydrogenering. Tillägg av en tiolgrupp till O-dealkylerat ceritinib sågs även.

Eliminering

Efter perorala singeldoser av ceritinib på fastande mage låg den geometriska synbara halveringstiden ($T_{1/2}$) i plasma för ceritinib på i genomsnitt mellan 31 och 441 timmar hos patienter i dosintervallet 400 till 750 mg. Vid dagliga perorala doser ceritinib uppnås steady state efter cirka 15 dagar och är därefter stabil, med genomsnittlig geometrisk ackumuleringskvot på 6,2 efter 3 veckors daglig dosering. Geometrisk genomsnittlig synbar clearance (CL/F) för ceritinib var lägre vid steady state (33,2 liter/timme) efter 750 mg dagligen peroralt än efter en peroral singeldos om 750 mg (88,5 liter/timme), vilket tyder på att ceritinib uppvisar icke-linjär farmakokinetik över tid.

Primär utsöndringsväg för ceritinib och dess metaboliter är via feces. Återfunnet oförändrat ceritinib i feces utgör i genomsnitt 68 % av en peroral dos. Endast 1,3 % av den administrerade perorala dosen återfinns i urinen.

Särskilda populationer

Nedsatt leverfunktion

Effekten av nedsatt leverfunktion på farmakokinetiken med ceritinib (750 mg på fastande mage) utvärderades hos personer med lätt (Child-Pugh klass A, N = 8), måttlig (Child-Pugh klass B, N = 7) eller kraftigt (Child-Pugh klass C, N = 7) nedsatt leverfunktion och hos 8 friska försökspersoner med normal leverfunktion. Den geometriska genomsnittliga AUC_{inf} (obundet AUC_{inf}) av ceritinib ökade med 18 % (35 %) och 2 % (22 %) hos patienter med lätt och måttligt nedsatt leverfunktion jämfört med personer med normal leverfunktion.

Den geometriska genomsnittliga AUC_{inf} (obundet AUC_{inf}) av ceritinib ökade med 66 % (108 %) hos personer med kraftigt nedsatt leverfunktion jämfört med personer med normal leverfunktion (se avsnitt 4.2). En särskild farmakokinetisk studie vid steady-state har inte utförts hos patienter med nedsatt leverfunktion.

Nedsatt njurfunktion

En särskild farmakokinetisk studie har inte utförts hos patienter med nedsatt njurfunktion. Baserat på tillgängliga data är emellertid den renala elimineringen av ceritinib försumbar (1,3 % av en peroral singeldos).

Baserat på en populationsfarmakokinetisk analys på 345 patienter med lätt nedsatt njurfunktion (ClCr 60 till <90 ml/min), 82 patienter med måttligt nedsatt njurfunktion (ClCr 30 till <60 ml/min) och 546 patienter med normal njurfunktion (≥ 90 ml/min), var ceritinibexponeringen densamma hos patienter med lätt och måttligt nedsatt njurfunktion och normal njurfunktion, vilket visar att ingen dosjustering behövs för patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion. Patienter med allvarligt nedsatt njurfunktion (ClCr <30 ml/min) deltog inte i de kliniska studierna av ceritinib (se avsnitt 4.2).

Inverkan av ålder, kön och etnicitet

Populationsfarmakokinetiska analyser har visat att ålder, kön och etnicitet inte har någon kliniskt betydelsefull inverkan på ceritinibexponeringen.

Hjärtats elektrofysiologi

Risken för förlängt QT-intervall orsakat av ceritinib har undersökts i sju kliniska studier med ceritinib. Seriella EKG:n togs efter en singeldos och vid steady state för att bedöma ceritinibs effekt på QT-intervallet hos 925 patienter behandlade med ceritinib 750 mg en gång dagligen på fastande mage. En kategorisk extremvärdesanalys av EKG visade på ny QTc >500 ms hos 12 patienter (1,3 %). Hos 58 patienter (6,3 %) ökade QTc från baslinjen med >60 ms. En central tendensanalys av QTc-data vid genomsnittlig steady-state-koncentration från Studie A2301 visade att det övre gränsvärdet för tvåsidigt 90 % CI för QTc-ökning från baslinjen vid genomsnittliga steady state-koncentrationer var 15,3 ms vid en ceritinibdosis om 750 mg på fastande mage. En farmakokinetisk analys visade att ceritinib orsakar koncentrationsberoende ökning av QTc (se avsnitt 4.4).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Säkerhetsfarmakologiska studier tyder på att ceritinib sannolikt inte interfererar med vitala funktioner i andningsorganen eller centrala nervsystemet. *In vitro*-data visade att IC₅₀ för ceritinibs hämmande effekt på hERG-kaliumkanalen var 0,4 mikromolar. En telemetristudie *in vivo* på apa visade en lätt QT-förlängning hos 1 av 4 djur efter administrering av den högsta dosen ceritinib. EKG-studier på apa efter 4 eller 13 veckors administrering av ceritinib visade inte på någon QT-förlängning eller EKG-avvikelse.

Mikronukleustest på TK6-celler var positivt. Inga tecken på mutagenitet eller klastogenitet observerades i andra gentoxicitetsstudier med ceritinib *in vitro* och *in vivo*. Inga gentoxiska risker förväntas därför för människa.

Karcinogenicitetsstudier har inte utförts med ceritinib.

Reproduktionstoxikologiska studier (dvs. studier av embryofetal utveckling) hos dräktiga råttor och kaniner visade inte på någon fostertoxicitet eller teratogenitet efter dosering av ceritinib under organogenesen, dock var plasmaexponeringen hos moderdjuret lägre än den som observerats med den rekommenderade dosen till människa. Inga formella icke-kliniska studier av ceritinibs potentiella effekter på fertiliteten har utförts.

Den främsta toxiska effekten av ceritinib hos råttor och apa var inflammation i extrahepatiska gallgångar och ökat neutrofilantal i perifert blod. Inflammation med blandade celler/neutrofiler i extrahepatiska gallgångar spreds till pankreas och/eller duodenum vid högre doser. Gastrointestinal toxicitet observerades hos båda arterna och visade sig genom viktnedgång, mindre födointag, emesis (apa), diarré och, i högre doser, som histopatologiska lesioner av typen erosion, slemhinneinflammation och skumceller i tunntarmskryptor och submukosa. Levern var också påverkad hos båda arterna, vid exponeringar som ungefärligen motsvarar kliniska exponeringar vid den rekommenderade dosen till människa. Man såg minimala öknings av levertransaminaser hos ett fåtal djur och vakuolisering av det intrahepatiska gallgångsepitetet. Alveolära skumceller (bekräftad fosfolipidos) sågs i lungorna hos råttor men inte hos apa. I lymfkörtlarna hos råttor och apa fanns makrofagaggregat. Effekterna på målorganen gick tillbaka partiellt eller fullständigt.

Effekter på sköldkörteln observerades i både råttor (milda öknings av tyreostimulerande hormon och trijodtyronin/tyroxin T₃/T₄-koncentrationer utan mikroskopiskt korrelat) och apa (utarmning av kolloid hos män i en 4-veckorsstudie och en apa vid hög dos med diffus follikulär cellhyperplasi och ökat tyreostimulerande hormon i en 13-veckorsstudie). Eftersom dessa icke-kliniska effekter var milda, variabla och inkonsekventa, är förhållandet mellan ceritinib och sköldkörtelförändringar hos djur oklart.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Cellulosa, mikrokristallin
Hydroxipropylcellulosa, lågsubstituerad
Povidon
Kroskarmellosnatrium
Magnesiumstearat
Kiseldioxid, kolloidal, vattenfri

Filmdragering

Hypromellos
Titandioxid (E171)
Makrogol
Talk
Indigokarmin, aluminiumlack (E132)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

PVC/PCTFE (polyvinylklorid/polyklortrifluoretylen) – Aluminiumblister innehållande 21 filmdragerade tabletter.

Förpackning innehållande 84 (4 blister i varje) filmdragerade tabletter.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/15/999/004

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 06 maj 2015

Datum för den senaste förnyelsen: 16 februari 2022

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV
TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR
TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR
FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER
OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

**A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV
TILLVERKNINGSSATS**

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningssats

150 mg hårda kapslar

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

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Tyskland

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

150 mg filmdragerade tabletter

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovškova ulica 57
1000 Ljubljana
Slovenien

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Tyskland

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

I läkemedlets tryckta bipacksedel ska namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverkningssatsen anges.

**B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH
ANVÄNDNING**

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2)

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• Periodiska säkerhetsrapporter

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**KARTONG TILL ENHETSFÖRPACKNING INNEHÅLLANDE 40 ELLER 90 HÅRDA KAPSLAR****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Zykadia 150 mg hårda kapslar
ceritinib

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En hård kapsel innehåller 150 mg ceritinib.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Hård kapsel

40 hårda kapslar

90 hårda kapslar

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Zykadia 150 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTERKARTONG TILL FÖRPACKNING (MED BLUE BOX) INNEHÅLLANDE 150
(3 FÖRPACKNINGAR MED 50 I VARJE) HÅRDA KAPSLAR****1. LÄKEMEDELETS NAMN**

Zykadia 150 mg hårda kapslar
ceritinib

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En hård kapsel innehåller 150 mg ceritinib.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Hård kapsel

150 (3 förpackningar med 50 i varje) hårda kapslar.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/15/999/001	150 (3 förpackningar med 50 i varje) hårda kapslar (PVC/PCTFE/alu)
EU/1/15/999/006	150 (3 förpackningar med 50 i varje) hårda kapslar (PVC/PE/PVDC/alu)

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Zykadia 150 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**INNERKARTONG TILL FÖRPACKNING (UTAN BLUE BOX) INNEHÅLLANDE
50 HÅRDA KAPSLAR****1. LÄKEMEDELETS NAMN**

Zykadia 150 mg hårda kapslar
ceritinib

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En hård kapsel innehåller 150 mg ceritinib.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSGRÖRLEK**

Hård kapsel

50 hårda kapslar. Får inte säljas separat.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSGVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÅR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/15/999/001	150 (3 förpackningar med 50 i varje) hårda kapslar (PVC/PCTFE/alu)
EU/1/15/999/006	150 (3 förpackningar med 50 i varje) hårda kapslar (PVC/PE/PVDC/alu)

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Zykadia 150 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**BLISTER****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Zykadia 150 mg hårda kapslar
ceritinib

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Novartis Europharm Limited

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**KARTONG****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Zykadia 150 mg filmdragerade tabletter
ceritinib

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En tablett innehåller 150 mg ceritinib.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Filmdragerad tablett

84 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT
LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/15/999/004

84 filmdragerade tabletter

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Zykadia 150 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Zykadia 150 mg tabletter
ceritinib

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Novartis Europharm Limited

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

Zykadia 150 mg hårda kapslar ceritinib

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Zykadia är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Zykadia
3. Hur du tar Zykadia
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Zykadia ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Zykadia är och vad det används för

Vad Zykadia är

Zykadia är ett cancerläkemedel, som innehåller den aktiva substansen ceritinib. Det används för att behandla vuxna med avancerade stadier av en form av lungcancer som kallas icke-småcellig lungcancer (NSCLC). Zykadia ges endast till patienter vars sjukdom beror på en defekt i en gen som kallas ALK (anaplastiskt lymfomkinas).

Hur Zykadia verkar

Hos patienter med ALK-defekter, produceras ett onormalt protein som stimulerar tillväxten av cancerceller. Zykadia blockerar effekten av detta onormala protein och bromsar därmed tillväxten och spridningen av icke-småcellig lungcancer.

Fråga din läkare eller apotekspersonalen om du undrar hur Zykadia verkar eller varför det har skrivits ut till dig.

2. Vad du behöver veta innan du tar Zykadia

Ta inte Zykadia

- om du är allergisk mot ceritinib eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar Zykadia:

- om du har problem med levern
- om du har problem med lungorna eller har andningssvårigheter
- om du har problem med hjärtat t.ex. långsam hjärtrytm eller om resultaten av ett elektrokardiogram (EKG) har visat att du har en missbildning i den elektriska aktiviteten i ditt hjärta som kallas "QT-förlängning"
- om du har diabetes (högt blodsockervärde)
- om du har problem med bukspottkörteln
- om du just nu behandlas med steroider.

Tala med läkare eller apotekspersonal omedelbart om du får något av följande tecken eller symtom under behandlingen med Zykadia:

- trötthet, klåda i huden, gulfärgning av hud eller ögonvitor, illamående eller kräkningar, nedsatt aptit, smärtor på höger sida av buken (magen), mörk eller brunfärgad urin, blödningar eller blåmärken lättare än normalt. Detta kan vara tecken eller symtom på leverproblem.
- ny eller förvärrad hosta med eller utan slembildning, feber, bröstsmärtor, andningssvårigheter eller andfåddhet. Detta kan vara symtom på lungproblem.
- smärtor eller obehagskänslor i bröstkorgen, förändrad hjärtrytm (snabbare eller långsammare), ostadighetskänsla, svimning, yrsel, blåaktiga läppar, andfåddhet, svullna ben eller svullen hud. Detta kan vara tecken eller symtom på hjärtproblem.
- kraftig diarré, illamående eller kräkningar. Detta är symtom på matsmältningsproblem.
- svår törst och ökade urinmängder. Detta kan vara symtom på högt blodsocker.

Läkaren kan behöva justera din behandling eller stoppa användningen av Zykadia tillfälligt eller varaktigt.

Blodprover under behandling med Zykadia

Läkaren ska ta en del blodprover innan du börjar med behandlingen, varannan vecka under de första tre månaderna av behandlingen och därefter varje månad. Blodproverna tas för att kontrollera leverns funktion. Läkaren bör också ta blodprov för att kontrollera bukspottkörtelns funktion och nivån av socker i blodet innan du börjar behandlingen med Zykadia och regelbundet under behandlingen.

Barn och ungdomar

Användning av Zykadia rekommenderas inte hos barn och ungdomar upp till 18 år.

Andra läkemedel och Zykadia

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel, även receptfria läkemedel som vitaminer och naturläkemedel. De kan påverka eller påverkas av Zykadia. Det är särskilt viktigt att du talar om ifall du tar något av följande läkemedel:

Läkemedel som kan öka risken att få biverkningar av Zykadia:

- läkemedel för behandling av AIDS/HIV (t.ex. ritonavir och sakvinavir)
- läkemedel för behandling av infektioner. Detta gäller läkemedel mot svampinfektioner (t.ex. ketokonazol, itraconazol, vorikonazol och posakonazol) och läkemedel mot vissa typer av bakterieinfektioner (antibiotika som t.ex. telitromycin).

Följande läkemedel kan göra Zykadia mindre effektivt:

- johannesört, (traditionella) växtbaserade läkemedel som används för att behandla lätt nedstämdhet och lindrig oro.
- läkemedel för att stoppa krampanfall (antiepileptika som fenytoin, karbamazepin och fenobarbital)
- läkemedel för behandling av tuberkulos (t.ex. rifampicin och rifabutin).

Zykadia kan öka biverkningarna av följande läkemedel:

- läkemedel för behandling av oregelbunden hjärtrytm eller andra hjärtproblem (t.ex. amiodaron, disopyramid, prokainamid, kinidin, sotalol, dofetilid, ibutilid och digoxin)
- läkemedel för behandling av magproblem (t.ex. cisaprid)
- läkemedel för behandling av psykiska problem (t.ex. haloperidol, droperidol och pimozid)
- läkemedel för behandling av depression (t.ex. nefazodon)
- midazolam, ett läkemedel för behandling av akuta krampanfall eller som lugnande medel före eller under operation eller andra ingrepp
- warfarin och dabigatran, läkemedel för att förhindra blodproppar
- diklofenak, läkemedel för behandling av smärta och inflammation i lederna
- alfentanil och fentanyl, läkemedel för behandling av svår smärta
- ciklosporin, sirolimus och takrolimus, läkemedel som används vid organtransplantationer för att förhindra avstötning av organet
- dihydroergotamin och ergotamin, läkemedel för behandling av migrän

- domperidon, ett läkemedel för behandling av illamående och kräkningar
- moxifloxacin och klaritromycin, läkemedel för behandling av bakterieinfektioner
- metadon, ett läkemedel för behandling av smärta och opioidberoende
- klorokin och halofantrin, läkemedel för behandling av malaria.
- topotekan, läkemedel som används för att behandla vissa typer av cancer.
- kolkicin, ett läkemedel som används för behandling av gikt.
- pravastatin och rosuvastatin, läkemedel som används för att sänka kolesterolnivåerna.
- sulfasalazin, ett läkemedel som används för behandling av inflammatorisk tarmsjukdom eller reumatoid artrit.

Fråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker på om något av dina läkemedel ingår i ovanstående grupper.

Dessa läkemedel ska tas med försiktighet och måste eventuellt undvikas under behandlingen med Zykadia. Om du tar något av dessa kanske läkaren måste skriva ut ett annat, alternativt läkemedel åt dig.

Tala också alltid om för läkaren om du redan tar Zykadia och du ordinerar ett nytt läkemedel som du inte redan har tagit samtidigt med Zykadia.

P-piller

Om du tar Zykadia medan du tar p-piller kan det hända att p-pillren inte har någon effekt.

Zykadia med mat och dryck

Ät inte grapefrukt och drick inte grapefruktjuice under behandlingen. Det kan göra att mängden Zykadia i blodet stiger till skadliga nivåer.

Graviditet och amning

Du måste använda en högeffektiv preventivmetod under behandlingen med Zykadia och i 3 månader efter behandlingens slut. Tala med din läkare om lämpliga preventivmetoder för dig.

Zykadia rekommenderas inte under graviditet om inte den möjliga nyttan av behandlingen överstiger den möjliga risken för barnet. Om du är gravid, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga din läkare innan du tar detta läkemedel. Läkaren kommer att tala med dig om eventuella risker med att ta Zykadia under graviditet.

Zykadia ska inte användas under amning. Du och din läkare bestämmer tillsammans om du ska amma eller ta Zykadia. Du ska inte göra bådadera.

Körförmåga och användning av maskiner

Var särskilt försiktig när du kör bil eller använder maskiner medan du tar Zykadia, eftersom läkemedlet kan göra dig trött eller ge synstörningar.

Zykadia innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per kapsel, dvs. är näst intill ”natriumfritt”.

3. Hur du tar Zykadia

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare om du är osäker.

Hur mycket Zykadia ska du ta?

Rekommenderad dos är 450 mg (tre kapslar) tillsammans med föda en gång om dagen, även om din läkare kan ändra denna rekommendation om det behövs. Läkaren berättar exakt hur många kapslar du behöver ta. Ändra inte dosen utan att tala med läkaren.

- Ta Zykadia en gång dagligen, vid ungefär samma tid varje dag tillsammans med föda (till exempel ett mellanmål eller en fullständig måltid). Om du inte kan äta mat när du tar Zykadia, tala med din läkare.
- Svälj kapslarna hela med vatten. Kapslarna ska inte tuggas eller krossas.
- Om du kräks efter att du svält Zykadia-kapslarna, ta inte några fler kapslar tills din nästa schemalagda dos.

Hur länge ska du ta Zykadia?

- Fortsätt att ta Zykadia så länge läkaren säger åt dig att göra det.
- Detta är en långtidsbehandling som kan pågå i flera månader. Läkaren kommer att regelbundet kontrollera ditt tillstånd för att se att behandlingen har önskad effekt.

Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du undrar hur länge du ska ta Zykadia.

Om du har tagit för stor mängd av Zykadia

Om du av misstag har tagit för många kapslar eller om någon annan av misstag har tagit din medicin, kontakta omedelbart läkare eller sjukhus för rådgivning. Du kan behöva vård.

Om du har glömt att ta Zykadia

Vad du ska göra om du glömmet att ta en dos beror på hur lång tid det är till nästa dos.

- Om din nästa dos är om 12 timmar eller mer, ta de missade kapslarna så snart du kommer ihåg. Ta sedan nästa kapslar vid vanlig tid.
- Om din nästa dos är inom mindre än 12 timmar, hoppa över de missade kapslarna. Ta sedan nästa kapslar vid vanlig tid.

Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos.

Om du slutar att ta Zykadia

Sluta inte ta detta läkemedel innan du talat med läkaren.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

SLUTA ta Zykadia och sök vård omedelbart om du märker något av följande, som kan vara tecken på en allergisk reaktion:

- svårigheter att andas eller svälja
- svullnad i ansikte, läppar, tunga eller svalg
- svår klåda i huden med röda utslag eller knottor.

Vissa biverkningar kan vara allvarliga

Tala omedelbart om för läkare eller apotekspersonal om du får någon av följande biverkningar:

- smärtor eller obehagskänslor i bröstkorgen, förändrad hjärtrytm (snabbare eller långsammare), ostadighetskänsla, svimning, yrsel, blåaktiga läppar, andfåddhet, svullna ben eller svullen hud (kan vara tecken eller symtom på hjärtproblem)
- ny eller förvärrad hosta med eller utan slembildning, feber, bröstsmärtor, andningssvårigheter eller andfåddhet (kan vara tecken på lungproblem)
- trötthet, klåda, gulfärgning av hud eller ögonvitor, illamående eller kräkningar, nedsatt aptit, smärtor på höger sida av buken, mörk eller brunfärgad urin, blödningar eller blåmärken lättare eller normalt (kan vara tecken eller symtom på leverproblem)
- kraftig diarré, illamående eller kräkningar
- kraftig törst, ökad urineringsfrekvens (symtom på högt blodsocker)
- svår smärta i övre delen av magen (tecken på inflammation i bukspottkörteln, även kallat pankreatit).

Andra eventuella biverkningar

Andra biverkningar redovisas nedan. Om dessa biverkningar blir svåra, kontakta läkare eller apotekspersonal.

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer):

- trötthet (utmattning och kraftlöshet)
- onormala leverfunktionsvärden i blodprover (höga nivåer av enzymet alaninaminotransferas och/eller aspartataminotransferas och/eller gamma-glutamyltransferas och/eller alkaliska fosfataser i blodet, höga bilirubinnivåer)
- buksmärtor
- nedsatt aptit
- viktnedgång
- förstoppning
- hudutslag
- onormala resultat på blodprover som testar njurfunktionen (högt kreatininvärde)
- halsbränna (kan vara ett tecken på problem i magtarmkanalen)
- minskat antal röda blodkroppar, dvs. anemi.

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer):

- problem med synen
- låga fosfatnivåer i blodet (upptäcks i blodprover)
- höga nivåer av enzymerna i blodet som kallas lipas och/eller amylas (upptäcks i blodprover)
- kraftigt minskade urinmängder (kan vara tecken på njurproblem).

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet](#) listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Zykadia ska förvaras

- Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.
- Används före utgångsdatum som anges på kartongen och blisterkartan efter ”EXP”. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.
- Inga särskilda förvaringsanvisningar.
- Använd inte detta läkemedel om du märker att förpackningen är skadad eller ser ut att ha manipulerats på något sätt.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen i Zykadia är ceritinib. Varje hård kapsel innehåller 150 mg ceritinib.
- Övriga innehållsämnen är:
 - Kapselns innehåll: kiseldioxid, kolloidal, vattenfri; hydroxipropylcellulosa, lågsubstituerad; natriumstärkelseglykolat (typ A) (se ”Zykadia innehåller natrium” i avsnitt 2); magnesiumstearat; cellulosa, mikrokristallin.
 - Kapselskal: gelatin, indigotin (E132) och titandioxid (E171).
 - Tryckfärg: Shellack (blekt, avvaxad) 45 %, svart järnoxid (E172), propylenglykol och ammoniumhydroxid 28 %.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Zykadia hårda kapslar har en vit ogenomskinlig underdel och blå ogenomskinlig överdel, är cirka 23,3 mm långa, märkta med ”LDK 150MG” på överdelen och ”NVR” på underdelen. Kapslarna innehåller ett vitt till benvitt pulver.

Kapslarna finns i blisterförpackningar som innehåller 40, 90 eller 150 (3 förpackningar med 50 kapslar i varje) kapslar. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras i ditt land.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

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

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Tyskland

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België/Belgique/Belgien

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

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Denna bipacksedel ändrades senast

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>

Bipacksedel: Information till patienten

Zykadia 150 mg filmdragerade tabletter ceritinib

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Zykadia är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Zykadia
3. Hur du tar Zykadia
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Zykadia ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Zykadia är och vad det används för

Vad Zykadia är

Zykadia är ett cancerläkemedel, som innehåller den aktiva substansen ceritinib. Det används för att behandla vuxna med avancerade stadier av en form av lungcancer som kallas icke-småcellig lungcancer (NSCLC). Zykadia ges endast till patienter vars sjukdom beror på en defekt i en gen som kallas ALK (anaplastiskt lymfomkinas).

Hur Zykadia verkar

Hos patienter med ALK-defekter, produceras ett onormalt protein som stimulerar tillväxten av cancerceller. Zykadia blockerar effekten av detta onormala protein och bromsar därmed tillväxten och spridningen av icke-småcellig lungcancer.

Fråga din läkare eller apotekspersonalen om du undrar hur Zykadia verkar eller varför det har skrivits ut till dig.

2. Vad du behöver veta innan du tar Zykadia

Ta inte Zykadia

- om du är allergisk mot ceritinib eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar Zykadia:

- om du har problem med levern
- om du har problem med lungorna eller har andningssvårigheter
- om du har problem med hjärtat t.ex. långsam hjärtrytm eller om resultaten av ett elektrokardiogram (EKG) har visat att du har en missbildning i den elektriska aktiviteten i ditt hjärta som kallas "QT-förlängning"
- om du har diabetes (högt blodsockervärde)
- om du har problem med bukspottkörteln
- om du just nu behandlas med steroider.

Tala med läkare eller apotekspersonal omedelbart om du får något av följande tecken eller symtom under behandlingen med Zykadia:

- trötthet, klåda i huden, gulfärgning av hud eller ögonvitor, illamående eller kräkningar, nedsatt aptit, smärtor på höger sida av buken (magen), mörk eller brunfärgad urin, blödningar eller blåmärken lättare än normalt. Detta kan vara tecken eller symtom på leverproblem.
- ny eller förvärrad hosta med eller utan slembildning, feber, bröstsmärtor, andningssvårigheter eller andfåddhet. Detta kan vara symtom på lungproblem.
- smärtor eller obehagskänslor i bröstkorgen, förändrad hjärtrytm (snabbare eller långsammare), ostadighetskänsla, svimning, yrsel, blåaktiga läppar, andfåddhet, svullna ben eller svullen hud. Detta kan vara tecken eller symtom på hjärtproblem.
- kraftig diarré, illamående eller kräkningar. Detta är symtom på matsmältningsproblem.
- svår törst och ökade urinmängder. Detta kan vara symtom på högt blodsocker.

Läkaren kan behöva justera din behandling eller stoppa användningen av Zykadia tillfälligt eller varaktigt.

Blodprover under behandling med Zykadia

Läkaren ska ta en del blodprover innan du börjar med behandlingen, varannan vecka under de första tre månaderna av behandlingen och därefter varje månad. Blodproverna tas för att kontrollera leverns funktion. Läkaren bör också ta blodprov för att kontrollera bukspottkörtelns funktion och nivån av socker i blodet innan du börjar behandlingen med Zykadia och regelbundet under behandlingen.

Barn och ungdomar

Användning av Zykadia rekommenderas inte hos barn och ungdomar upp till 18 år.

Andra läkemedel och Zykadia

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel, även receptfria läkemedel som vitaminer och naturläkemedel. De kan påverka eller påverkas av Zykadia. Det är särskilt viktigt att du talar om ifall du tar något av följande läkemedel:

Läkemedel som kan öka risken att få biverkningar av Zykadia:

- läkemedel för behandling av AIDS/HIV (t.ex. ritonavir och sakvinavir)
- läkemedel för behandling av infektioner. Detta gäller läkemedel mot svampinfektioner (t.ex. ketokonazol, itraconazol, vorikonazol och posakonazol) och läkemedel mot vissa typer av bakterieinfektioner (antibiotika som t.ex. telitromycin).

Följande läkemedel kan göra Zykadia mindre effektivt:

- johannesört, (traditionella) växtbaserade läkemedel som används för att behandla lätt nedstämdhet och lindrig oro.
- läkemedel för att stoppa krampanfall (antiepileptika som fenytoin, karbamazepin och fenobarbital)
- läkemedel för behandling av tuberkulos (t.ex. rifampicin och rifabutin).

Zykadia kan öka biverkningarna av följande läkemedel:

- läkemedel för behandling av oregelbunden hjärtrytm eller andra hjärtproblem (t.ex. amiodaron, disopyramid, prokainamid, kinidin, sotalol, dofetilid, ibutilid och digoxin)
- läkemedel för behandling av magproblem (t.ex. cisaprid)
- läkemedel för behandling av psykiska problem (t.ex. haloperidol, droperidol och pimozid)
- läkemedel för behandling av depression (t.ex. nefazodon)
- midazolam, ett läkemedel för behandling av akuta krampanfall eller som lugnande medel före eller under operation eller andra ingrepp
- warfarin och dabigatran, läkemedel för att förhindra blodproppar
- diklofenak, läkemedel för behandling av smärta och inflammation i lederna
- alfentanil och fentanyl, läkemedel för behandling av svår smärta
- ciklosporin, sirolimus och takrolimus, läkemedel som används vid organtransplantationer för att förhindra avstötning av organet
- dihydroergotamin och ergotamin, läkemedel för behandling av migrän

- domperidon, ett läkemedel för behandling av illamående och kräkningar
- moxifloxacin och klaritromycin, läkemedel för behandling av bakterieinfektioner
- metadon, ett läkemedel för behandling av smärta och opioidberoende
- klorokin och halofantrin, läkemedel för behandling av malaria.
- topotekan, läkemedel som används för att behandla vissa typer av cancer.
- kolkicin, ett läkemedel som används för behandling av gikt.
- pravastatin och rosuvastatin, läkemedel som används för att sänka kolesterolnivåerna.
- sulfasalazin, ett läkemedel som används för behandling av inflammatorisk tarmsjukdom eller reumatoid artrit.

Fråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker på om något av dina läkemedel ingår i ovanstående grupper.

Dessa läkemedel ska tas med försiktighet och måste eventuellt undvikas under behandlingen med Zykadia. Om du tar något av dessa kanske läkaren måste skriva ut ett annat, alternativt läkemedel åt dig.

Tala också alltid om för läkaren om du redan tar Zykadia och du ordinerar ett nytt läkemedel som du inte redan har tagit samtidigt med Zykadia.

P-piller

Om du tar Zykadia medan du tar p-piller kan det hända att p-pillren inte har någon effekt.

Zykadia med mat och dryck

Ät inte grapefrukt och drick inte grapefruktjuice under behandlingen. Det kan göra att mängden Zykadia i blodet stiger till skadliga nivåer.

Graviditet och amning

Du måste använda en högeffektiv preventivmetod under behandlingen med Zykadia och i 3 månader efter behandlingens slut. Tala med din läkare om lämpliga preventivmetoder för dig.

Zykadia rekommenderas inte under graviditet om inte den möjliga nyttan av behandlingen överstiger den möjliga risken för barnet. Om du är gravid, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga din läkare innan du tar detta läkemedel. Läkaren kommer att tala med dig om eventuella risker med att ta Zykadia under graviditet.

Zykadia ska inte användas under amning. Du och din läkare bestämmer tillsammans om du ska amma eller ta Zykadia. Du ska inte göra bådadera.

Körförmåga och användning av maskiner

Var särskilt försiktig när du kör bil eller använder maskiner medan du tar Zykadia, eftersom läkemedlet kan göra dig trött eller ge synstörningar.

Zykadia innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, dvs. är näst intill ”natriumfritt”.

3. Hur du tar Zykadia

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare om du är osäker.

Hur mycket Zykadia ska du ta?

Rekommenderad dos är 450 mg (tre tabletter) tillsammans med föda en gång om dagen, även om din läkare kan ändra denna rekommendation om det behövs. Läkaren berättar exakt hur många tabletter du behöver ta. Ändra inte dosen utan att tala med läkaren.

- Ta Zykadia en gång dagligen, vid ungefär samma tid varje dag tillsammans med föda (till exempel ett mellanmål eller en fullständig måltid). Om du inte kan äta mat när du tar Zykadia, tala med din läkare.
- Svälj tabletterna hela med vatten. Tabletterna ska inte tuggas eller krossas.
- Om du kräks efter att du svält Zykadia-tabletterna, ta inte några fler tabletter tills din nästa schemalagda dos.

Hur länge ska du ta Zykadia?

- Fortsätt att ta Zykadia så länge läkaren säger åt dig att göra det.
- Detta är en långtidsbehandling som kan pågå i flera månader. Läkaren kommer att regelbundet kontrollera ditt tillstånd för att se att behandlingen har önskad effekt.

Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du undrar hur länge du ska ta Zykadia.

Om du har tagit för stor mängd av Zykadia

Om du av misstag har tagit för många tabletter eller om någon annan av misstag har tagit din medicin, kontakta omedelbart läkare eller sjukhus för rådgivning. Du kan behöva vård.

Om du har glömt att ta Zykadia

Vad du ska göra om du glömmar att ta en dos beror på hur lång tid det är till nästa dos.

- Om din nästa dos är om 12 timmar eller mer, ta de missade tabletterna så snart du kommer ihåg. Ta sedan nästa dos tabletter vid vanlig tid.
- Om din nästa dos är inom mindre än 12 timmar, hoppa över de missade tabletterna. Ta sedan nästa dos tabletter vid vanlig tid.

Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos.

Om du slutar att ta Zykadia

Sluta inte ta detta läkemedel innan du talat med läkaren.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

SLUTA ta Zykadia och sök vård omedelbart om du märker något av följande, som kan vara tecken på en allergisk reaktion:

- svårigheter att andas eller svälja
- svullnad i ansikte, läppar, tunga eller svalg
- svår klåda i huden med röda utslag eller knottor.

Vissa biverkningar kan vara allvarliga

Tala omedelbart om för läkare eller apotekspersonal om du får någon av följande biverkningar:

- smärtor eller obehagskänslor i bröstkorgen, förändrad hjärtrytm (snabbare eller långsammare), ostadighetskänsla, svimning, yrsel, blåaktiga läppar, andfåddhet, svullna ben eller svullen hud (kan vara tecken eller symtom på hjärtproblem)
- ny eller förvärrad hosta med eller utan slembildning, feber, bröstsmärtor, andningssvårigheter eller andfåddhet (kan vara tecken på lungproblem)
- trötthet, klåda, gulfärgning av hud eller ögonvitor, illamående eller kräkningar, nedsatt aptit, smärtor på höger sida av buken, mörk eller brunfärgad urin, blödningar eller blåmärken lättare eller normalt (kan vara tecken eller symtom på leverproblem)
- kraftig diarré, illamående eller kräkningar
- kraftig törst, ökad urineringsfrekvens (symtom på högt blodsocker)
- svår smärta i övre delen av magen (tecken på inflammation i bukspottkörteln, även kallat pankreatit).

Andra eventuella biverkningar

Andra biverkningar redovisas nedan. Om dessa biverkningar blir svåra, kontakta läkare eller apotekspersonal.

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer):

- trötthet (utmattning och kraftlöshet)
- onormala leverfunktionsvärden i blodprover (höga nivåer av enzymet alaninaminotransferas och/eller aspartataminotransferas och/eller gamma-glutamyltransferas och/eller alkaliska fosfater i blodet, höga bilirubinnivåer)
- buksmärta
- nedsatt aptit
- viktnedgång
- förstoppning
- hudutslag
- onormala resultat på blodprover som testar njurfunktionen (högt kreatininvärde)
- halsbränna (kan vara ett tecken på problem i magtarmkanalen)
- minskat antal röda blodkroppar, dvs. anemi.

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer):

- problem med synen
- låga fosfatnivåer i blodet (upptäcks i blodprover)
- höga nivåer av enzymerna i blodet som kallas lipas och/eller amylas (upptäcks i blodprover)
- kraftigt minskade urinmängder (kan vara tecken på njurproblem).

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet](#) listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Zykadia ska förvaras

- Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.
- Används före utgångsdatum som anges på kartongen och blisterkartan efter ”EXP”. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.
- Inga särskilda förvaringsanvisningar.
- Använd inte detta läkemedel om du märker att förpackningen är skadad eller ser ut att ha manipulerats på något sätt.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen i Zykadia är ceritinib. Varje filmdragerad tablett innehåller 150 mg ceritinib.
- Övriga innehållsämnen är:
 - Tabletkärna: cellulosa, mikrokristallin; hydroxipropylcellulosa, lågsubstituerad; povidon; kroskarmellosnatrium (se ”Zykadia innehåller natrium” i avsnitt 2); magnesiumstearat; kiseldioxid, kolloidal, vattenfri.
 - Filmdragering: hypromellos; titandioxid (E171); makrogol; talk; indigokarmin, aluminiumlack (E132).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Zykadia filmdragerade tabletter (tabletter) är ljusblåa, runda, (ungefärlig diameter: 9,1 mm), bikonvexa med fasade kanter, utan brytskåra, präglade med ”NVR” på ena sidan och ”ZY1” på andra sidan.

Tabletterna finns i en blisterförpackning som innehåller 84 (4 blister med 21 tabletter i varje) tabletter.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovškova ulica 57
1000 Ljubljana
Slovenien

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Tyskland

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België/Belgique/Belgien

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

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Denna bipacksedel ändrades senast

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>