

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Zykadia® 150 mg Hartkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Hartkapsel enthält 150 mg Ceritinib.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel.

Kapsel mit weißem opakem Unterteil, blauem opakem Oberteil und dem Aufdruck „LDK 150MG“ auf dem Oberteil und „NVR“ auf dem Unterteil; sie enthält ein weißes bis fast weißes Pulver.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

ALK-Nachweis

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

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

Dosierung

Die empfohlene Dosis von Zykadia beträgt 750 mg oral einmal täglich, immer zu derselben Uhrzeit.

Die empfohlene Höchstdosis beträgt 750 mg täglich. Die Behandlung sollte so lange fortgesetzt werden, wie ein klinischer Nutzen beobachtet wird.

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

Bei Patienten, die 300 mg täglich nicht vertragen, sollte Zykadia abgesetzt werden.

Dosisanpassung aufgrund von Nebenwirkungen

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

Ungefähr 54 % der Patienten, die die Behandlung mit der empfohlenen Dosierung von 750 mg begonnen haben, benötigten aufgrund von Nebenwirkungen mindestens

eine Dosisanpassung. Im Median betrug die Zeit bis zur ersten Dosisreduktion ca. 7 Wochen.

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

Die gleichzeitige Anwendung von starken CYP3A-Inhibitoren während der Behandlung mit Zykadia sollte vermieden werden (siehe Abschnitt 4.5). Wenn die gleichzeitige Anwendung eines starken CYP3A-Inhibitors unvermeidbar ist, ist die Dosis um etwa ein Drittel zu reduzieren (Dosis ist nicht klinisch verifiziert). Dabei ist auf das

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

Kriterien	Dosierung von Zykadia
Anstieg von Alaninaminotransferase (ALT) oder Aspartataminotransferase (AST) auf mehr als das 5-Fache der oberen Normgrenze (<i>upper limit of normal</i> , ULN) bei Gesamtbilirubin $\leq 2 \times$ ULN	Unterbrechung der Behandlung mit Zykadia, bis die Werte auf das Ausgangsniveau oder maximal auf das 3-Fache der ULN zurückgegangen sind; anschließend kann die Behandlung mit einer um eine Stufe reduzierten Dosis wieder aufgenommen werden.
Anstieg von ALT oder AST auf mehr als das 3-Fache der ULN bei Gesamtbilirubin $> 2 \times$ ULN (ohne Cholestase oder Hämolyse)	Endgültiges Absetzen von Zykadia.
Behandlungsbedingte Pneumonitis beliebigen Grades	Endgültiges Absetzen von Zykadia.
QT nach Korrektur für die Herzfrequenz (QTc) > 500 ms in mindestens 2 separaten Elektrokardiogrammen (EKGs)	Unterbrechung der Behandlung mit Zykadia, bis der QTc-Wert auf den Ausgangswert oder auf einen Wert ≤ 480 ms zurückgegangen ist; der Elektrolytstatus ist zu überprüfen und ggf. auszugleichen, anschließend kann die Behandlung mit einer um eine Stufe reduzierten Dosis wieder aufgenommen werden.
QTc > 500 ms oder Veränderung gegenüber der Baseline um > 60 ms und <i>Torsade de Pointes</i> oder polymorphe ventrikuläre Tachykardie oder Zeichen/Symptome einer schwerwiegenden Arrhythmie	Endgültiges Absetzen von Zykadia.
Bradykardie ^a (symptomatisch, kann schwer und medizinisch signifikant sein, ärztliche Intervention indiziert)	Unterbrechung der Behandlung mit Zykadia, bis die Bradykardie asymptomatisch (Grad ≤ 1) geworden oder die Herzfrequenz auf mindestens 60 Schläge pro Minute (bpm) angestiegen ist. Überprüfung ob gleichzeitig Arzneimittel, von denen bekannt ist, dass sie eine Bradykardie verursachen können oder Antihypertensiva angewendet werden. Wird eine Begleitmedikation, die zur Bradykardie beiträgt, identifiziert und abgesetzt oder deren Dosis angepasst, kann die Behandlung mit Zykadia in der früheren Dosierung wieder aufgenommen werden, nachdem die Bradykardie asymptomatisch geworden oder die Herzfrequenz auf mindestens 60 bpm angestiegen ist. Wird keine Begleitmedikation identifiziert, die zur Bradykardie beiträgt, oder werden die zur Bradykardie beitragenden Arzneimittel nicht abgesetzt bzw. nicht in veränderter Dosierung gegeben, kann die Behandlung mit Zykadia mit einer um eine Stufe reduzierten Dosis wieder aufgenommen werden, nachdem die Bradykardie asymptomatisch geworden oder die Herzfrequenz auf mindestens 60 bpm angestiegen ist.

Fortsetzung auf Seite 2

Zykadia® 150 mg Hartkapseln

Novartis Pharma

Fortsetzung Tabelle 1

Kriterien	Dosierung von Zykadia
Bradykardie ^a (mit lebensbedrohlichen Folgen, dringende Intervention indiziert)	Endgültiges Absetzen von Zykadia, wenn keine Begleitmedikation identifiziert wird, die zur Bradykardie beiträgt. Wird eine Begleitmedikation, die zur Bradykardie beiträgt, identifiziert und abgesetzt oder ihre Dosis angepasst, kann die Behandlung mit Zykadia in einer um zwei Stufen reduzierten Dosis und unter engmaschiger Überwachung wieder aufgenommen werden, nachdem die Bradykardie asymptomatisch geworden oder die Herzfrequenz auf mindestens 60 bpm angestiegen ist. ^b
Schwere (Grad 3) oder unerträgliche Formen von Übelkeit, Erbrechen oder Diarrhö trotz optimaler antiemetischer bzw. antidiarrhoischer Therapie	Unterbrechung der Behandlung mit Zykadia, bis eine Besserung eingetreten ist; anschließend kann die Behandlung mit einer um eine Stufe reduzierten Dosis wieder aufgenommen werden.
Anhaltende Hyperglykämie mit Werten über 250 mg/dl trotz optimaler blutzuckersenkender Therapie	Unterbrechung der Behandlung mit Zykadia, bis die Hyperglykämie ausreichend unter Kontrolle gebracht ist; anschließend kann die Behandlung mit einer um eine Stufe reduzierten Dosis wieder aufgenommen werden. Kann eine ausreichende Blutzuckerkontrolle trotz optimaler medizinischer Behandlung nicht erreicht werden, muss Zykadia endgültig abgesetzt werden.
Lipase- oder Amylaseerhöhung auf \geq Grad 3	Unterbrechung der Behandlung mit Zykadia, bis die Lipase- oder Amylasewerte auf \leq Grad 1 zurückgehen; anschließend kann die Behandlung mit einer um eine Stufe reduzierten Dosis wieder aufgenommen werden.

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

nächste Vielfache einer Dosis von 150 mg zu runden. Die Patienten sollten sorgfältig auf Nebenwirkungen überwacht werden.

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

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

Besondere Patientengruppen

Eingeschränkte Nierenfunktion

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

Eingeschränkte Leberfunktion

Eine spezielle pharmakokinetische Studie wurde bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion nicht durchgeführt. Den vorliegenden Daten zufolge wird Ceritinib hauptsächlich über die Leber eliminiert. Eine Dosisanpassung ist bei Patienten mit leichter Einschränkung der Leberfunktion nicht erforderlich. Ceritinib wird bei Patienten mit

mäßig bis stark eingeschränkter Leberfunktion nicht empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

Ältere Patienten (≥ 65 Jahre)

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

Kinder und Jugendliche

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

Art der Anwendung

Zykadia ist zum Einnehmen. Die Kapseln sind einmal täglich, immer zur selben Uhrzeit, einzunehmen. Sie sind im Ganzen mit Wasser zu schlucken und dürfen nicht zerka-t oder zerstoßen werden. Die Kapseln müssen nüchtern eingenommen werden. Mindestens zwei Stunden vor und zwei Stunden nach der Einnahme sollte keine Nahrungsaufnahme erfolgen (siehe Abschnitt 5.2).

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Hepatotoxizität

Fälle von Hepatotoxizitäten traten bei weniger als 1 % der Patienten auf, die im Rahmen

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

Zur Überwachung der Patienten sollten vor Behandlungsbeginn sowie alle 2 Wochen während des ersten Behandlungsmonats und danach in monatlichen Abständen Leberfunktionstests (ALT, AST und Gesamtbilirubin) durchgeführt werden. Bei Patienten, die einen Anstieg der Transaminasen entwickeln, sollten die Leberwerte (Transaminasen und Gesamtbilirubin) bei entsprechender klinischer Indikation noch häufiger kontrolliert werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8). Ceritinib wird bei Patienten mit mäßig bis stark eingeschränkter Leberfunktion nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8).

Interstitielle Lungenerkrankung/Pneumonitis

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

Die Patienten sollten auf pulmonale Symptome, die auf eine Pneumonitis hindeuten, überwacht werden. Andere potenzielle Ursachen einer Pneumonitis sind auszuschließen, und Zykadia ist bei Patienten, bei denen eine behandlungsbedingte Pneumonitis diagnostiziert wird, endgültig abzusetzen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8).

Verlängerung des QT-Intervalls

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

Bei Patienten mit angeborenem „Long-QT-Syndrom“ sollte die Anwendung von Zykadia vermieden werden. Die Vorteile und potenziellen Risiken von Ceritinib sollten vor Beginn der Therapie bei Patienten mit vorbestehender Bradykardie (weniger als 60 Schläge pro Minute [bpm]), bei Patienten mit vorbestehender QTc-Verlängerung oder einer Prädisposition für QTc-Verlängerungen, bei Patienten, die Antiarrhythmika oder andere Arzneimittel einnehmen, von denen bekannt ist, dass sie das QT-Intervall verlängern und bei Patienten mit relevanten vorbestehenden Herzerkrankungen und/oder Elektrolytstörungen, in Betracht gezogen werden. Regelmäßige Kontrollen von EKG und Elektrolytstatus (z. B. Kalium) empfehlen sich bei diesen Patienten. Bei Erbrechen, Diarrhö, Dehydratation oder eingeschränkter Nierenfunktion ist, entsprechend der klinischen Indikation, eine Korrektur des Elektrolytstatus vorzunehmen. Bei Patienten mit QTc-Verlängerung auf > 500 ms oder um > 60 ms im Vergleich zu Behandlungsbeginn und *Torsade de pointes* oder polymorpher ventrikulärer Tachykardie oder Anzei-

Novartis Pharma Zykladia® 150 mg Hartkapseln

chen/Symptomen einer schwerwiegenden Arrhythmie ist die Behandlung mit Zykladia endgültig abzusetzen. Bei Patienten mit einer QTc-Verlängerung auf > 500 ms in mindestens zwei separaten EKGs sollte die Behandlung mit Zykladia unterbrochen werden, bis das QTc-Intervall auf den Ausgangswert oder auf einen Wert ≤ 480 ms zurückgegangen ist. Danach kann die Behandlung mit einer um eine Stufe reduzierten Dosis wieder aufgenommen werden (siehe Abschnitte 4.2, 4.8 und 5.2).

Bradykardie

Asymptomatische Bradykardien (weniger als 60 Schläge pro Minute) wurden bei 10 von 525 Patienten (1,9 %), die in klinischen Studien mit Ceritinib behandelt wurden, beobachtet.

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

Gastrointestinale Toxizität

In klinischen Studien mit Ceritinib wurden Diarrhö, Übelkeit und Erbrechen sehr häufig berichtet; 12,2 % der Patienten waren von derartigen Ereignissen mit dem Schweregrad 3–4 betroffen.

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

Hyperglykämie

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

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

Lipase- und/oder Amylaseerhöhungen

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Mittel, die die Plasmakonzentration von Ceritinib erhöhen können

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

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

Mittel, die die Plasmakonzentration von Ceritinib vermindern können

Bei gesunden Probanden führte die gleichzeitige Gabe einer Einzeldosis von 750 mg Ceritinib mit dem starken CYP3A/P-gp-Induktor Rifampicin (600 mg täglich für 14 Tage) zu einer Abnahme der AUC_{inf} und der C_{max} -Werte von Ceritinib um 70 % bzw. 44 % im Vergleich zur alleinigen Gabe von Ceritinib. Die gleichzeitige Anwendung von Ceritinib mit starken CYP3A/P-gp-Induktoren senkt die Plasmakonzentration von Ceritinib. Die Kombination von Ceritinib mit starken CYP3A-Induktoren sollte vermieden werden. Dies betrifft u. a. Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin, Rifabutin, Rifampicin und Johanniskraut (*Hypericum perforatum*). Bei gleichzeitiger Anwendung mit P-gp-Induktoren ist Vorsicht geboten. Magensäureblocker (z. B. Protonenpumpenhemmer, H_2 -Rezeptorantagonisten, Antazida) können die Löslichkeit von Ceritinib beeinflussen und seine Bioverfügbarkeit reduzieren, da Ceritinib eine pH-abhängige Löslichkeit aufweist und *in vitro* mit steigendem pH-Wert schlechter löslich ist. Es wurde keine spezielle Studie zur Untersuchung der Auswirkung von Magensäureblockern auf die Bioverfügbarkeit von Ceritinib durchgeführt.

Mittel, deren Plasmakonzentration durch Ceritinib beeinflusst werden kann

In-vitro-Daten zufolge hemmt Ceritinib kompetitiv den Abbau des CYP3A-Substrats Midazolam und des CYP2C9-Substrats Diclofenac. Auch eine zeitabhängige Hemmung von CYP3A wurde beobachtet. Der C_{max} -Wert von Ceritinib im Steady-State bei Anwendung in der empfohlenen klinischen Dosierung von 750 mg täglich kann die K_i -Werte für CYP3A und CYP2C9 überschreiten; dies spricht dafür, dass Ceritinib in klinisch relevanten Konzentrationen die Clearance anderer Arzneimittel, die durch diese Enzyme abgebaut werden, hemmen kann. Es kann daher erforderlich sein, die Dosierung von gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln, die überwiegend über CYP3A und CYP2C9 abgebaut werden, zu senken. Die gleichzeitige Anwendung von Ceritinib mit Substraten von CYP3A, die bekanntermaßen eine enge therapeutische Breite haben (z. B. Astemizol, Cisaprid, Ciclosporin, Ergotamin, Fentanyl, Pimozid, Chinidin, Tacrolimus, Alfentanil und Sirolimus) und mit Substraten von CYP2C9, die bekanntermaßen eine enge therapeutische Breite haben (z. B. Phenytoin und Warfarin), sollte vermieden werden.

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

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

Zykadia® 150 mg Hartkapseln

Novartis Pharma

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

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

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

Wechselwirkungen mit Nahrungsmitteln/Getränken

Die Bioverfügbarkeit von Ceritinib nimmt in Anwesenheit von Speisen in Abhängigkeit vom Fettgehalt der Mahlzeit zu (siehe Abschnitt 5.2). Ceritinib ist daher nüchtern einzunehmen. Mindestens zwei Stunden vor und zwei Stunden nach der Einnahme sollte keine Nahrung aufgenommen werden.

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

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

Schwangerschaft

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

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

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

Stillzeit

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

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

Fertilität

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

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die nachstehenden Expositionsdaten stammen von 525 Tumorpatienten mit gesicherten Anomalien im ALK-Gen (515 Patienten mit ALK-positivem NSCLC und 10 Nicht-NSCLC-Patienten), die im Rahmen von 4 unverblindeten, einarmigen klinischen Studien mit Zykadia in der Dosierung von 750 mg behandelt wurden.

Die mediane Dauer der Exposition gegenüber Zykadia betrug 33,0 Wochen (Spanne: 0,3 bis 106,1 Wochen).

Mit einer Inzidenz von $\geq 10\%$ traten folgende Nebenwirkungen auf: Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen, Müdigkeit, Leberwert-Abweichungen, Bauchschmerzen, verminderter Appetit, Obstipation, Hautausschlag, erhöhter Kreatininspiegel im Blut, Ösophaguserkrankung und Anämie.

Nebenwirkungen der Grade 3–4 mit einer Inzidenz von $\geq 5\%$ waren: Leberwert-Abweichungen, Müdigkeit, Diarrhö, Übelkeit und Hyperglykämie.

Tabellarische Aufstellung der Nebenwirkungen

Tabelle 2 zeigt die Häufigkeitsangaben der Nebenwirkungen bei Patienten unter Zykadia, die in vier klinischen Studien mit der Anfangsdosis von 750 mg behandelt wurden.

Die Nebenwirkungen sind nach den MedDRA-Systemorganklassen geordnet. Innerhalb jeder Systemorganklasse sind die Nebenwirkungen in der Reihenfolge ihrer Häufigkeit aufgeführt: die häufigsten Reaktionen sind zuerst genannt. Außerdem ist

Tabelle 2 Nebenwirkungen bei Patienten, die mit Zykadia in der Dosierung von 750 mg behandelt wurden

Systemorganklasse Bevorzugte Bezeichnung	Zykadia N = 525 %	Häufigkeitskategorie
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		
Anämie	11,4	Sehr häufig
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		
Verminderter Appetit	41,1	Sehr häufig
Hyperglykämie	7,8	Häufig
Hypophosphatämie	5,3	Häufig
Augenerkrankungen		
Sehstörungen ^a	7,4	Häufig
Herzkrankungen		
Perikarditis ^b	5,9	Häufig
Bradykardie ^c	1,9	Häufig
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		
Pneumonitis ^d	3,2	Häufig
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		
Diarrhö	83,8	Sehr häufig
Übelkeit	79,8	Sehr häufig
Erbrechen	62,9	Sehr häufig
Bauchschmerzen ^e	48,2	Sehr häufig
Obstipation	25,1	Sehr häufig
Ösophaguserkrankung ^f	15,0	Sehr häufig
Pankreatitis	0,4	Gelegentlich

Fortsetzung auf Seite 5

Novartis Pharma Zykadia® 150 mg Hartkapseln

Fortsetzung Tabelle 2

Systemorganklasse Bevorzugte Bezeichnung	Zykadia N = 525 %	Häufigkeitskategorie
Leber- und Gallenerkrankungen		
Abnormale Leberfunktionswerte ^a	2,1	Häufig
Hepatotoxizität ^h	0,6	Gelegentlich
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		
Hautausschlag ⁱ	19,0	Sehr häufig
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		
Nierenversagen ^j	2,1	Häufig
Eingeschränkte Nierenfunktion ^k	1,3	Häufig
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		
Müdigkeit ^l	50,5	Sehr häufig
Untersuchungen		
Abnormale Leberwerte ^m	50,5	Sehr häufig
Erhöhter Kreatininspiegel im Blut	17,7	Sehr häufig
Verlängertes QT-Intervall im Elektrokardiogramm	6,5	Häufig
Erhöhter Lipasespiegel	4,6	Häufig
Erhöhter Amylasespiegel	4,6	Häufig

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

- ^a Sehstörungen (Beeinträchtigung des Sehvermögens, verschwommenes Sehen, Photopsie, Mouches volantes, verminderte Sehschärfe, Akkommodationsstörung, Presbyopie)
- ^b Perikarditis (Perikarderguss, Perikarditis)
- ^c Bradykardie (Bradykardie, Sinusbradykardie)
- ^d Pneumonitis (interstitielle Lungenerkrankung, Pneumonitis)
- ^e Bauchschmerzen (Bauchschmerzen, Oberbauchschmerzen, abdominale Beschwerden, epigastrische Beschwerden)
- ^f Ösophaguserkrankung (Dyspepsie, gastroösophageale Refluxkrankheit, Dysphagie)
- ^g Abnormale Leberfunktionswerte (Leberfunktionsstörung, Hyperbilirubinämie)
- ^h Hepatotoxizität (arzneimittelbedingte Leberschädigung, cholestatische Hepatitis, hepatozelluläre Schädigung, Hepatotoxizität)
- ⁱ Hautausschlag (Hautausschlag, akneartige Dermatitis, makulopapulöser Hautausschlag)
- ^j Nierenversagen (akutes Nierenversagen, Nierenversagen)
- ^k Eingeschränkte Nierenfunktion (Azotämie, eingeschränkte Nierenfunktion)
- ^l Müdigkeit (Müdigkeit, Schwäche)
- ^m Abnormale Leberwerte (erhöhte Alaninaminotransferase, erhöhte Aspartataminotransferase, erhöhte Gammaglutamyltransferase, erhöhtes Bilirubin im Blut, erhöhte Transaminasen, erhöhte Leberenzyme, abnormaler Leberfunktionstest)

bei jeder Nebenwirkung die entsprechende Häufigkeitskategorie angegeben. Dabei wird nach folgender Konvention (CIOMS III) verfahren: Sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Ältere Patienten (≥ 65 Jahre)

In vier klinischen Studien waren 89 der 525 Patienten (17,0%), die mit Zykadia behandelt wurden, 65 Jahre oder älter. Das Sicherheitsprofil der Patienten in der Altersgruppe ab 65 Jahren war mit dem der Patienten unter 65 Jahren vergleichbar (siehe Abschnitt 4.2). Sicherheitsdaten für Patienten im Alter von über 85 Jahren liegen nicht vor.

Lebertoxizität

Gleichzeitige Erhöhungen des ALT-Werts auf über das 3-Fache des ULN und des Gesamtbilirubinwerts auf das über 2-Fache des ULN ohne erhöhte alkalische Phosphatase wurden in klinischen Studien mit Ceritinib bei weniger als 1% der Patienten beobachtet. ALT-Erhöhungen auf Grad 3 oder 4 wurden bei 25% der Patienten unter Ceritinib festgestellt. Ereignisse von Lebertoxizität

konnten bei 34,3% der Patienten durch Absetzen von Ceritinib oder durch Dosisreduktion kontrolliert werden. Bei weniger als 1% der Patienten in klinischen Studien mit Ceritinib war ein dauerhaftes Absetzen der Behandlung erforderlich (siehe Abschnitt 4.4). Ceritinib wird bei Patienten mit mäßiger oder schwerer Leberfunktionsstörung nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

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

Störungen des Gastrointestinaltrakts

Übelkeit, Durchfall und Erbrechen waren die am häufigsten berichteten gastrointestinalen Ereignisse. Durchfall, Übelkeit oder Erbrechen von Grad 3 oder 4 wurden bei 12,2% der Patienten berichtet. Gastrointestinale Ereignisse wurden primär durch die gleichzeitige Gabe von Arzneimitteln einschließlich Antiemetika/Antidiarrhoika (bei 84,8%

der Patienten) und/oder durch eine Dosisreduktion oder Behandlungsunterbrechung (bei 33,0% der Patienten) kontrolliert. Gastrointestinale Ereignisse führten bei 0,6% der Patienten zum Behandlungsabbruch. Die Patienten sollten gemäß den Empfehlungen in den Abschnitten 4.2 und 4.4 behandelt werden.

Verlängerung des QT-Intervalls

Bei mit Ceritinib behandelten Patienten wurde eine Verlängerung des QTc-Intervalls beobachtet. In den vier klinischen Studien traten bei 6,5% der mit Ceritinib behandelten Patienten Ereignisse einer Verlängerung des QT-Intervalls (jeden Grades) auf, einschließlich Ereignisse von Grad 3 oder 4 bei 0,8% der Patienten. Diese Ereignisse erforderten bei 1% der Patienten eine Dosisreduktion oder Behandlungsunterbrechung und führten bei 0,2% der Patienten zum Behandlungsabbruch.

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

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

Bradykardie

In den vier klinischen Studien wurde bei 1,9% der Patienten über Bradykardie und/oder Sinusbradykardie (weniger als 60 Schläge pro Minute) berichtet (alle Grad 1). Keines dieser Ereignisse hatte eine Dosisreduktion, Behandlungsunterbrechung oder den Abbruch der Ceritinib-Behandlung zur Folge. Die gleichzeitige Anwendung eines mit Bradykardie in Zusammenhang gebrachten Arzneimittels ist sorgfältig abzuwägen. Patienten, die eine symptomatische Bradykardie entwickeln, sind gemäß den Empfehlungen in den Abschnitten 4.2 und 4.4 zu behandeln.

Interstitielle Lungenerkrankung/Pneumonitis

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

Zykadia® 150 mg Hartkapseln Novartis Pharma

Hyperglykämie

In den vier klinischen Studien trat bei 7,8 % der mit Ceritinib behandelten Patienten eine Hyperglykämie (jeden Grades) auf, Ereignisse von Grad 3 oder 4 wurden bei 5,0 % der Patienten berichtet. Diese Ereignisse erforderten bei 1,3 % der Patienten eine Dosisreduktion oder Behandlungsunterbrechung und führten bei 0,2 % der Patienten zum Behandlungsabbruch. Das Hyperglykämierisiko war bei Patienten mit Diabetes mellitus und/oder gleichzeitiger Steroidanwendung erhöht. Eine Kontrolle des Nüchternblutzuckers ist vor Beginn der Behandlung mit Ceritinib und regelmäßig danach, wenn klinisch indiziert, erforderlich. Die Behandlung mit antihyperglykämischen Arzneimitteln ist einzuleiten oder zu optimieren, wenn diese indiziert ist (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de, anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische und immunmodulierende Substanzen, ATC-Code: L01XE28.

Wirkmechanismus

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

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

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Anwendung von Zykadia zur Behandlung von Patienten mit ALK-positivem NSCLC, die mit einem ALK-Inhibitor vorbehandelt wurden, wurde in zwei globalen, offenen, einarmigen Multizenterstudien (Studie A und Studie B) untersucht. Vergleichsdaten zur Wirksamkeit aus randomisierten klinischen Studien liegen noch nicht vor.

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt in diesen Studien war die Gesamtansprechrate (*overall response rate*, ORR), definiert als Anteil der Patienten mit komplettem Ansprechen (*complete response*, CR) oder partiellem Ansprechen (*partial response*, PR) als bestem Ergebnis, wobei dies jeweils bei einer erneuten Untersuchung mindestens 4 Wochen nach dem Termin, an dem die Kriterien für ein Ansprechen erstmals erfüllt waren, bestätigt werden musste. Zusätzlich wurden die Dauer des Ansprechens (*duration of response*, DOR) und das progressionsfreie Überleben (*progression free survival*, PFS) laut Beurteilung durch die Prüfer und eines verblindeten, unabhängigen Bewertungsgremiums (*blinded independent review committee* = BIRC) sowie das Gesamtüberleben (*overall survival*, OS) erfasst. Die Beurteilung des Tumors erfolgte gemäß RECIST-Kriterien (*response evaluation criteria in solid tumors*), Version 1.0 in Studie A und Version 1.1 in der Studie B.

Studie A war eine Phase-I-Studie, die eine Dosisesskalationsphase und eine Expansionsphase mit der empfohlenen Dosis von 750 mg umfasste. Alle in diese Studie aufgenommenen Patienten hatten ein lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Malignom, welches trotz Standardtherapie weiter fortgeschritten war. Insgesamt wurden im Rahmen der Studie 246 Patienten mit ALK-positivem NSCLC mit Zykadia in der Dosierung von 750 mg behandelt: 163 von ihnen waren mit einem ALK-Inhibitor vorbehandelt und 83 ALK-Inhibitor-naiv.

Im Median betrug das Alter der 163 ALK-positiven NSCLC-Patienten, die mit einem ALK-Inhibitor vorbehandelt waren, 52 Jahre (Spanne: 24–80 Jahre). 86,5 % der Patienten waren jünger als 65 Jahre. Insgesamt waren 54 % der Patienten Frauen. Die meisten Patienten waren Kaukasier (66,3 %) oder Asiaten (28,8 %). Die überwiegende Mehrheit der Patienten hatte ein Adenokarzinom (93,3 %) und hatte entweder niemals geraucht oder waren ehemalige Raucher (96,9 %). Alle Patienten erhielten mindestens eine Behandlung, bevor sie in die Studie eingeschlossen wurden. 16 % erhielten zuvor eine Behandlung und 84 % zwei oder mehr Behandlungen.

Studie B war eine Phase-II-Studie zur Beurteilung von Wirksamkeit und Sicherheit von 750 mg Ceritinib bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem ALK-positivem NSCLC. An der Studie B nahmen 140 Patienten, die nach 1–3 Linien einer zytotoxischen Chemotherapie Crizotinib erhalten hatten und deren Tumor unter der Crizotinib-Therapie fortgeschritten war, teil. Im Median betrug das Alter in Studie B 51 Jahre (Spanne: 29–80 Jahre). 87,1 % der Patienten waren jünger als 65 Jahre. Insgesamt waren 50,0 % der Patienten Frauen.

Die meisten Patienten waren Kaukasier (60,0 %) oder Asiaten (37,9 %). Die überwiegende Mehrheit der Patienten hatte ein Adenokarzinom (92,1 %).

Die wichtigsten Wirksamkeitsergebnisse der Studien A und B

Die wichtigsten Wirksamkeitsdaten der beiden Studien sind in Tabelle 3 auf Seite 7 zusammengefasst. Die Daten zum Gesamtüberleben (OS) waren zum Zeitpunkt der Analyse der Studien A und B noch nicht aussagekräftig.

Patienten mit Hirnmetastasen

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

Histologisch nicht als Adenokarzinom einzustufende Tumoren

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

Ältere Patienten

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

Kinder und Jugendliche

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

Zulassung unter „Besonderen Bedingungen“

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und, falls erforderlich, wird die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aktualisiert werden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

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

Die systemische Exposition von Ceritinib nimmt bei gleichzeitiger Nahrungsaufnahme zu. Die AUC_{inf} -Werte von Ceritinib waren bei Anwendung mit einer fettarmen Mahlzeit um ca. 58 % und bei Anwendung mit einer fettreichen Mahlzeit um ca. 73 % höher (C_{max} ca. 43 % bzw. 41 % höher).

Nach einmaliger oraler Anwendung von Ceritinib an Patienten nahm die Plasmaex-

Novartis Pharma Zykadia® 150 mg Hartkapseln

Tabelle 3 ALK-positives, fortgeschrittenes NSCLC – Überblick über die Wirksamkeitsergebnisse aus den Studien A und B

	Studie A 750 mg Ceritinib n = 163	Studie B 750 mg Ceritinib n = 140
Beobachtungsdauer	10,2	7,4
Median (Monate) (min – max)	(0,1 – 24,1)	(0,1 – 14,0)
Gesamtansprechrate		
Prüfartzt		
n (%)	92 (56,4)	52 (37,1)
(95%-KI)	(48,5, 64,2)	(29,1, 45,7)
BIRC		
n (%)	75 (46,0)	48 (34,3)
(95%-KI)	(38,2, 54,0)	(26,5, 42,8)
Dauer des Ansprechens*		
Prüfartzt		
Median (Monate)	8,3	9,2
(95%-KI)	(6,8, 9,7)	(5,6, NA)
BIRC		
Median (Monate)	8,8	9,2
(95%-KI)	(6,0, 13,1)	(5,5, NA)
Progressionsfreies Überleben		
Prüfartzt		
Median (Monate)	6,9	5,7
(95%-KI)	(5,6, 8,7)	(5,3, 7,4)
BIRC		
Median (Monate)	7,0	6,1
(95%-KI)	(5,7, 8,6)	(5,4, 7,4)
Gesamtüberleben		
Median (Monate)	16,7	14,0
(95%-CI)	(14,8, NA)	(10,3, 14,0)

NA = nicht abschätzbar

Studie A: Wirksamkeit bewertet nach RECIST 1.0

Study B: Wirksamkeit bewertet nach RECIST 1.1

*Schließt nur Patienten mit bestätigtem CR oder PR ein

position gegenüber dem Wirkstoff, beurteilt anhand der C_{max} - und der AUC_{last} -Werte, im Dosierungsbereich zwischen 50 und 750 mg dosisproportional zu. Im Gegensatz zu den Befunden nach einmaliger Anwendung schien die Talkonzentration vor der nächsten Dosis (C_{min}) nach wiederholter Anwendung über mehrere Tage stärker als dosisproportional zuzunehmen.

Verteilung

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

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

Biotransformation

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

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

Elimination

Nach einmaliger oraler Anwendung von Ceritinib an Patienten betrug das geometrische Mittel der apparenten terminalen Plasmahalbwertszeit ($t_{1/2}$) von Ceritinib 31 bis 41 Stunden im Dosierungsbereich von 400 bis 750 mg. Bei täglicher oraler Anwendung von Ceritinib wird nach ca. 15 Tagen ein Steady-State erreicht, das danach stabil bleibt, wobei das geometrische Mittel des Akkumulationsquotienten nach 3 Wochen mit täglicher Anwendung 6,2 beträgt. Das

geometrische Mittel der apparenten Clearance (CL/F) von Ceritinib war im Steady-State nach täglicher oraler Anwendung von 750 mg niedriger (33,2 Liter/Stunde) als nach einmaliger oraler Gabe von 750 mg (88,5 Liter/Stunde); dies spricht für eine nicht-lineare Pharmakokinetik über die Zeit.

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

Besondere Patientengruppen

Eingeschränkte Leberfunktion

Eine spezielle pharmakokinetische Studie wurde bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion nicht durchgeführt. Aufgrund der vorliegenden Daten ist davon auszugehen, dass Ceritinib hauptsächlich über die Leber eliminiert wird. Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion ist daher mit einem Anstieg der Plasmakonzentration von Ceritinib zu rechnen.

Basierend auf einer populationspharmakokinetischen Analyse von 48 Patienten mit leicht eingeschränkter Leberfunktion (Gesamtbilirubin \leq ULN und AST $>$ ULN oder Gesamtbilirubin $> 1,0$ bis $1,5 \times$ ULN und beliebiger AST-Wert) und 254 Patienten mit normaler Leberfunktion (Gesamtbilirubin \leq ULN und AST \leq ULN), war die Exposition gegenüber Ceritinib bei Patienten mit leicht eingeschränkter und normaler Leberfunktion ähnlich. Eine Dosisanpassung wird aufgrund der Ergebnisse einer populationspharmakokinetischen Analyse bei Patienten mit leicht eingeschränkter Leberfunktion nicht empfohlen. Bei Patienten mit mäßig bis stark eingeschränkter Leberfunktion wurde die Pharmakokinetik von Ceritinib nicht untersucht. Ceritinib wird bei diesen Patienten nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

Eingeschränkte Nierenfunktion

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

Basierend auf einer populationspharmakokinetischen Analyse von 97 Patienten mit leicht eingeschränkter Nierenfunktion (CLcr 60 bis < 90 ml/min), 22 Patienten mit mäßig eingeschränkter Nierenfunktion (CLcr 30 bis < 60 ml/min) und 183 Patienten mit normaler Nierenfunktion (≥ 90 ml/min), war die Ceritinib-Exposition von Patienten mit leicht und mäßig eingeschränkter Nierenfunktion ähnlich der von Patienten mit normaler Nierenfunktion; dies spricht dafür, dass eine Dosisanpassung bei Patienten mit leicht bis mäßig eingeschränkter Nierenfunktion nicht erforderlich ist. Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion (CLcr < 30 ml/min) haben an den klinischen Studien zu Zykadia nicht teilgenommen (siehe Abschnitt 4.2).

Einfluss von Alter, Geschlecht und ethnischer Abstammung

Populationspharmakokinetische Analysen zeigen, dass Alter, Geschlecht und ethnische

Zykadia® 150 mg Hartkapseln Novartis Pharma

Abstammung keinen klinisch bedeutsamen Einfluss auf die Exposition gegenüber Ceritinib hatten.

Elektrophysiologie des Herzens

Das Potenzial von Ceritinib für die Verlängerung des QT-Intervalls wurde in vier klinischen Studien mit Zykadia untersucht. Zur Beurteilung der Wirkung von Ceritinib auf das QT-Intervall wurden serielle EKGs nach einmaliger Anwendung sowie im Steady-State abgeleitet. Bei einer zentralen Analyse der EKG-Daten wurde bei einem Patienten (0,2 %) eine neu aufgetretene QTc-Verlängerung auf > 500 ms nachgewiesen. Bei 23 Patienten (4,4 %) verlängerte sich das QTc-Intervall um > 60 ms im Vergleich zur Baseline. Eine Analyse des Zusammenhangs zwischen Ceritinib-Konzentration und Wirkung auf das QTc-Intervall anhand der Daten aus Studie A ergab, dass bei durchschnittlichen Steady-State-Konzentrationen die Obergrenze des 2-seitigen 90 %-KI für die QTc-Verlängerung im Vergleich zur Baseline unter Zykadia 750 mg bei 16 ms lag. Eine pharmakokinetische Analyse ließ darauf schließen, dass Ceritinib konzentrationsabhängige QTc-Verlängerungen verursacht (siehe Abschnitt 4.4).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

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

Studien zur Kanzerogenität von Ceritinib wurden nicht durchgeführt.

Studien zur Reproduktionstoxikologie (Studien zur embryofetalen Entwicklung) bei trächtigen Ratten und Kaninchen zeigten keine Fetotoxizität oder Teratogenität nach Verabreichung von Ceritinib während der Organogenese; jedoch war die mütterliche Plasmaexposition niedriger als die, die in klinischen Studien nach Gabe der empfohlenen Dosis von 750 mg beobachtet wurde. Präklinische Studien zur potenziellen Beeinflussung der Fertilität durch Ceritinib wurden nicht durchgeführt.

Die wichtigsten Ceritinib-bedingten toxischen Wirkungen bei Ratten und Affen waren Entzündungen der extrahepatischen Gallengänge, begleitet von erhöhten Neutrophilenzahlen im peripheren Blut. Bei höheren Dosen griffen die mit einer Zunahme verschiedener Zelltypen/der Neutrophilen ver-

bundenen Entzündungen der extrahepatischen Gänge auch auf das Pankreas und/oder das Duodenum über. Bei beiden Spezies wurden toxische gastrointestinale Wirkungen beobachtet, die mit Gewichtsverlust, verminderter Nahrungsaufnahme, Erbrechen (Affen), Diarrhö und, bei hoher Dosierung, histopathologischen Läsionen wie Erosion, Schleimhautentzündungen und Auftreten schaumiger Makrophagen in den Krypten und der Submukosa des Duodenums einher gingen. Bei beiden Spezies war auch die Leber bei einer Exposition, die in etwa der klinischen Exposition bei einer Dosis von 750 mg entspricht, betroffen. Beobachtet wurden geringfügige Anstiege der Lebertransaminasen bei einigen Tieren sowie Bildung von Vakuolen im Epithel der intrahepatischen Gallengänge. Schaumige Makrophagen in den Alveolen (bestätigte Phospholipidose) wurden in den Lungen von Ratten, aber nicht von Affen beobachtet, und die Lymphknoten von Ratten und Affen wiesen Makrophagenaggregate auf. Die Wirkungen an den Zielorganen waren teilweise oder vollständig reversibel.

Auswirkungen auf die Schilddrüse wurden sowohl bei Ratten (leichter Anstieg des schilddrüsenstimulierenden Hormons und der Trijodthyronin/Thyroxin T₃/T₄-Konzentrationen ohne mikroskopisches Korrelat) als auch bei Affen festgestellt (Kolloidabbau bei Männchen in einer vierwöchigen Studie sowie unter einer hohen Dosierung ein Affe mit einer diffusen follikulären Zellhyperplasie und erhöhtem schilddrüsenstimulierenden Hormon in einer 13-wöchigen Studie). Da diese nicht klinischen Effekte gering ausgeprägt, variabel und inkonsistent waren, ist der Zusammenhang zwischen Ceritinib und Veränderungen der Schilddrüse bei Tieren nicht klar.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

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

Kapselhülle
Gelatine
Indigocarmin (E132)
Titandioxid (E171)

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

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/Polychlortrifluoroethylen(PCTFE)-Alu-Bliesterpackungen mit 10 Hartkapseln.

Bündelpackungen mit 150 (3 Packungen mit 50) Hartkapseln und Einzelpackungen mit 40 Hartkapseln.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Vereinigtes Königreich

8. ZULASSUNGSNUMMERN

EU/1/15/999/001-002

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

06. Mai 2015

10. STAND DER INFORMATION

August 2015

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

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

12. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

Novartis Pharma GmbH
90327 Nürnberg

Hausadresse:
Roonstraße 25
90429 Nürnberg
Telefon: (09 11) 273-0
Telefax: (09 11) 273-12 653
Internet/E-Mail: www.novartis.de

Info-Service:

Telefon: (0 18 02) 23 23 00 (0,06 € pro Anruf aus dem deutschen Festnetz; max. 0,42 € pro Minute aus dem deutschen Mobilfunknetz)
Telefax: (09 11) 273-12 160



Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt